

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Par

Carole DANNEPOND
Née le 28 mars 1985 à Angoulême (16)

Présentée et soutenue publiquement le 31/05/2013

**Concentration sérique d'infliximab chez les patients traités par infliximab
pour un psoriasis cutané : relation avec l'activité de la maladie, et intérêt
pour l'adaptation posologique**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gérard Lorette

Directeur de thèse : Madame le Docteur Mahtab Samimi

Membres du jury : Monsieur le Professeur Laurent Machet
Monsieur le Professeur Gilles Pintaud
Monsieur le Docteur David Ternant

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie

Mmes	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Merci à Monsieur le Professeur Gérard Lorette pour avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour votre enseignement en dermatologie pédiatrique à la consultation de Clocheville et pour votre soutien dans mes projets ; merci de nous faire partager votre expérience notamment en nous montrant des photographies prises à votre consultation.

Merci à Monsieur le Professeur Laurent Machet pour être présent, disponible, et accessible. Merci de me soutenir dans mes projets notamment de m'avoir permis de me former en chirurgie. Merci pour l'enseignement délivré au lit du malade et pour m'avoir appris à savoir gérer mes connaissances et mes doutes pour la prise en charge des patients ; merci de la confiance qui m'a été faite pour la prise de fonctions de Chef de Clinique, et c'est avec plaisir que je reviendrai dans le service.

Merci à Monsieur le Professeur Gilles Paintaud pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Mahtab de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé
Merci pour ta disponibilité, ton investissement, ton enthousiasme et ta bonne humeur permanente. Merci de m'avoir fait découvrir tous les mystères de la « bouche sèche ».

Merci au Docteur David Ternant pour m'avoir guidée dans la vaste connaissance de la pharmacologie et m'avoir aidée à réaliser les belles courbes de modélisation.

Merci à Monsieur le Professeur Loïc Vaillant pour votre enseignement et votre disponibilité en consultation.

Merci au Docteur Annabel Maruani pour m'avoir aidé dans ce travail ainsi qu'à mettre en place mon travail de revue systématique de la littérature. Merci pour ta gentillesse.

Merci à Madame le Docteur Gabriella Georgesco et Madame le Docteur Emmanuelle Lebidre pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci à Madame le Docteur Adeline Perrinaud, et Florence ; Vous êtes parties, mais j'ai eu la chance d'avoir un peu de temps pour travailler avec vous.

Merci à Élodie, Louise et Marion pour leurs conseils et leur disponibilité. J'ai partagé avec vous bien plus que la dermatologie, c'est un plaisir de travailler ensemble.
Merci à mes co-internes dermatologues Marine, Delphine, et Maeva.

Merci à l'équipe de Dermatologie de Tours (aides soignantes, infirmières, secrétaires de la consultation, du 7^e et 11^e) pour vos conseils et votre aide. Un grand merci aux infirmières du 7^e qui ont réalisé les prélèvements rigoureusement.

Merci à l'équipe de Dermatologie d'Orléans, qui a bien su encadrer mes débuts dans la dermatologie.
Merci à l'équipe d'Anatomie Pathologique d'Orléans pour m'avoir accueillie dans leur service.
Merci à l'équipe de Chirurgie Plastique et Maxillo faciale qui m'a soutenue pendant ces mois de travail de thèse et qui a pris le temps de m'apprendre la chirurgie.

Merci à mes amis qui m'ont vu grandir et avec qui je partage tout : JB, Lise, Maud...
Merci à Camille, Julien, Audrey, Aurélie et Étienne, Louis-Marie..., et à tous ceux que je ne cite pas mais à qui je pense fort...

Merci à mes parents pour leur soutien au quotidien. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis, je ne l'oublierai pas, je serai toujours là pour vous...

Un merci particulier pour mon père qui a su combler mes lacunes en informatique et a eu la patience de m'épauler dans ce travail.

Merci à ma mère qui a eu les mots pour m'apporter du réconfort dès qu'il y en avait besoin.

À Marie-Hélène, ma sœur unique et préférée, mon opposée, merci d'avoir compris mon emploi du temps assez chargé et d'avoir su t'y adapter, merci d'avoir développé certains traits de ma personnalité.

Merci à mon petit neveu Louis, qui m'a fait redécouvrir l'histoire de «la petite poule rousse».

Merci à ma tante pour sa présence à nos côtés.

À Steven, merci d'être là...

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	Protéine C-réactive
DAS 28	Disease Activity Score 28
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Fc	Fragment cristallisable
IgG	Immunoglobuline de type G
IMC	Indice de Masse Corporelle
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PK-PD	Pharmacocinétique-Pharmacodynamie
TNF α	Facteur de nécrose tumorale alpha

Concentration sérique d'infliximab chez les patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané : relation avec l'activité de la maladie, et intérêt pour l'adaptation posologique

Table des matières.

Résumé.....	p12
Abstract	p15
Introduction	p17
Matériels et méthodes	p20
Résultats	p25
Discussion.....	p29
Conclusion.....	p33
Références.....	p34
Tableaux, figures et annexes.....	p38

Concentration sérique d'infliximab chez les patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané : relation avec l'activité de la maladie, et intérêt pour l'adaptation posologique

Résumé

Introduction. La réponse au traitement par infliximab dans le psoriasis est dépendante de la variabilité inter et intra individuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'infliximab. Une stratégie d'adaptation posologique individuelle de l'infliximab, guidée par le dosage de sa concentration sérique résiduelle « l'infliximabémie résiduelle », pourrait permettre d'optimiser le traitement. En effet, il a été précédemment montré au cours des rhumatismes et des entéropathies inflammatoires, une relation inverse entre l'infliximabémie résiduelle et l'activité clinique de la maladie, ainsi qu'un intérêt de l'infliximabémie dans l'adaptation posologique. Peu d'études ont évalué l'infliximabémie chez les patients traités pour un psoriasis cutané, notamment au cours de stratégies de modifications posologiques individualisées de l'infliximab.

Objectifs. L'objectif principal était d'évaluer la corrélation entre l'infliximabémie résiduelle et les scores d'activité clinique et biologique (relation « concentration-effet ») chez les patients traités pour un psoriasis cutané. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique ; l'existence d'une corrélation entre les modifications posologiques réalisées, et les variations de réponse clinique et d'infliximabémie.

Méthodes. Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané dans le service de Dermatologie de Tours, de février 2011 à novembre 2012. Les patients étaient inclus s'ils étaient à la phase d'équilibre du traitement, à partir de la 4^{ème} perfusion d'infliximab. Les scores cliniques d'activité du psoriasis (PGA, PASI, NAPS), l'inflammation biologique (CRP), la concentration sérique d'infliximab, et la présence d'anticorps anti-infliximab étaient relevés pour chaque perfusion d'infliximab réalisée au cours de la période d'étude. La relation entre l'infliximabémie et l'activité (clinique et biologique) de la maladie était évaluée par un test de corrélation de Spearman, et décrite par modélisation. Cette relation a été évaluée pour la première perfusion de l'étude pour tous les patients (étude transversale) puis pour l'ensemble des perfusions de l'étude pour tous les patients (étude longitudinale). L'influence de l'exposition initiale à l'infliximab sur la réponse au traitement a été recherchée en comparant les statuts

« répondeurs complets » et « répondeurs partiels » en fin d'étude. Les variations des scores d'activité et de l'infliximabémie lors de la réalisation d'« interventions » (modifications du schéma posologique : augmentation de la dose d'infliximab et/ou raccourcissement de l'intervalle entre deux perfusions) ont été évaluées.

Résultats. 18 patients ont été inclus. Le nombre médian de perfusions par infliximab au cours de l'étude était de 10 (extrêmes : 1-15) ; correspondant à une période médiane de suivi sous infliximab de 20 mois (0-22,5). La relation entre les scores cliniques et biologiques du psoriasis et l'infliximabémie résiduelle était décrite par un modèle PK-PD direct d'inhibition E_{max} . Lors de l'étude transversale, la corrélation entre la CRP et la concentration sérique d'infliximab était à la limite de la significativité ($R=-0,51$, $p=0,05$). Lors de l'étude longitudinale, il existait une corrélation linéaire significative entre la CRP et l'infliximabémie ($R=-0,20$, $p=0,02$), le NAPSI et l'infliximabémie ($R=-0,24$, $p=0,02$) et à la limite de la significativité entre le PGA et l'infliximabémie ($R=-0,15$, $p=0,08$). Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude de valeur prédictive de la concentration sérique d'infliximab sur la réponse au traitement. Une « intervention » avait été réalisée pour 7/18 patients. Les patients devenus « répondeurs complets » suite à l'intervention avaient, avant l'intervention, une infliximabémie significativement plus élevée (médiane 6,94 mg/L, extrêmes 2,36-21,14) que les patients n'ayant pas modifié leur réponse clinique après l'intervention (médiane 0,7 mg/L, extrêmes 0,01-5,97) ($p=0,04$).

Discussion et conclusion :

Il s'agit de la première étude évaluant la concentration sérique d'infliximab chez des patients traités pour un psoriasis cutané dans un service de Dermatologie pratiquant une stratégie d'adaptation de la posologie d'infliximab. Il existait une relation pharmacodynamique concentration-effet entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique et biologique. La concentration sérique d'infliximab semble permettre d'aider la sélection des patients candidats à la réalisation d'une adaptation posologique. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective de faible effectif avec une grande hétérogénéité de prise en charge des patients, ne permettant pas de conclure sur l'intérêt de la concentration sérique d'infliximab dans l'optimisation thérapeutique.

Mots clés :

- Concentration sérique d'infliximab
- Psoriasis
- Infliximab

Through infliximab concentration in patients treated with infliximab for psoriasis: relationship with disease activity, and interest for dose adjustment

Abstract.

Background. Psoriatic patients' response to infliximab depends on the inter and intra-individual variability in infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. Individual adjustment of infliximab dosage, based on plasma through levels of infliximab, may improve the therapeutic response. Indeed, an inverse relationship between infliximab concentrations and clinical response has previously been evidenced in inflammatory joint and bowel diseases, together with an advantage in evaluating infliximab concentrations for appropriate dose adjustment. Few studies have assessed infliximab concentrations in psoriatic patients, especially during individual infliximab dose adjustment strategies.

Objectives. The main objective was to assess in psoriatic patients the relationship between infliximab concentrations and clinical and biological markers of disease activity ("concentration-effect" relationship). Secondary objectives were to assess the predictive value of infliximab concentrations for improved clinical response, as well as the relation between dose adjustment, clinical response and infliximab concentrations outcomes.

Methods. This was a retrospective study of psoriatic patients treated with infliximab in our Dermatology Department from February 2011 to November 2012. Patients were eligible if they had received at least 4 infusions of infliximab. Clinical scores (PGA, PASI, NAPSI) and biological markers (CRP) of psoriasis, infliximab through concentrations, and antibodies toward infliximab were reviewed for each hospitalization for infliximab infusion along the study period. The relation between infliximab concentrations and disease activity (clinical and biological) was assessed by Spearman correlation tests, and described by model. This relation was assessed for all patients for the first infusion of the study (cross-sectional study) and for all infusions along the study (longitudinal study). The predictive value of the initial exposure to infliximab for clinical response was investigated by comparing the status "complete responders" and "incomplete responders" at the end of study. Changes in activity scores and infliximab concentrations after "interventions" (increase of the infliximab dose and / or shortening interval between infusions) were

assessed.

Results. Eighteen patients were included. The median number of infliximab infusions during the study was 10 (1-15). Patients' median follow-up time was 20 months (0-22.5). The relation between clinical and biological scores of psoriasis and infliximab concentrations was described by a PK-PD direct inhibition Emax model. In cross-sectional study, there was a trend for a significant correlation between CRP and infliximab concentrations ($R = -0.51$, $p = 0.05$). In the longitudinal study, there was a significant linear correlation between CRP and infliximab concentrations ($R = -0.20$, $p = 0.02$), NAPSI and infliximab concentrations ($R = -0.24$, $p = 0.02$), and a trend between PGA and infliximab concentrations ($R = -0.15$, $p = 0.08$). There was no evidence for a predictive value of infliximab concentrations on the clinical response. A dose adjustment had been performed for 7/18 patients. Patients who had become "complete responders" after dose adjustment had had significantly higher infliximab concentrations (median 6.94 mg/L, range 2.36 to 21.14) before the dose adjustment than patients who did not improve their clinical response after dose adjustment (median 0.7 mg/L, range 0.01 to 5.97) ($p=0.04$).

Discussion and conclusion. This is the first study assessing through infliximab concentrations in psoriatic patients with infliximab dose adjustment practice. There was a pharmacodynamic concentration-effect relationship between infliximab concentrations and clinical and biological disease activity. Through infliximab concentration may help selection of eligible patients for infliximab dose adjustment. However, this retrospective study included a small number of patients with heterogeneous profiles and could not conclude on an advantage in evaluating infliximab concentrations for appropriate dose adjustment.

Key words :

- through infliximab concentration
- psoriasis
- infliximab

Introduction

L'infliximab (Remicade[®]) est le premier biomédicament ayant eu l'AMM en 2005 dans le traitement du psoriasis cutané modéré à sévère. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique IgG1 kappa composé d'une région humaine constante et d'une région murine variable qui se lie aux formes transmembranaires et solubles du TNF α ¹.

Efficacité de l'infliximab dans le psoriasis : problème posé par la variabilité de la réponse intra et interindividuelle, et stratégies d'adaptation posologique.

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement du psoriasis a été démontrée dans plusieurs études, à des posologies variant de 3 à 10 mg/kg ^{2,3}. La posologie retenue pour l'AMM est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse, suivie par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines en traitement d'entretien. Néanmoins, la réponse clinique à l'infliximab est variable en fonction des patients : variabilité inter-individuelle³ (dans l'étude EXPRESS, 20% des patients étaient non répondeurs, 23% partiellement répondeurs, et 57% blanchis à S10 du traitement) et intra-individuelle⁴ (des patients initialement répondeurs peuvent présenter progressivement un échappement). Ces variations de réponses, sont en partie liées à la variabilité inter et intra individuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de l'infliximab.

La pharmacocinétique est la relation entre la dose du médicament et sa concentration sérique (PK, relation dose-concentration)⁵. Les facteurs influençant la pharmacocinétique de l'infliximab sont : le sexe, le poids, l'indication du traitement, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur, l'albuminémie, le degré d'inflammation systémique, et la présence d'anticorps anti-infliximab⁶⁻¹⁰. La pharmacodynamie est la relation entre la concentration sérique et l'effet du médicament (PD, relation concentration-effet)^{7,11-13}. La variabilité de la pharmacodynamie de l'infliximab est liée à des polymorphismes génétiques (biosynthèse du TNF α , portion Fc...) ^{5,14}.

Pour optimiser la réponse au traitement par infliximab malgré ces multiples sources de variabilité inter et intra individuelles, des modifications posologiques de l'infliximab adaptées à chaque patient ont été proposées. Ainsi, l'augmentation de la dose d'infliximab chez les patients réfractaires à l'infliximab permet

d'obtenir chez certains d'entre eux une amélioration de l'effet thérapeutique¹⁵. Il n'y a pas d'études en Dermatologie permettant d'identifier chez quels patients et selon quels critères cette adaptation posologique peut être proposée, ni de recommandations sur les modalités d'une telle stratégie. Pourtant, cette stratégie a été proposée dans d'autres pathologies inflammatoires traitées par infliximab (rhumatismes et entéropathies inflammatoires), l'adaptation posologique étant guidée par la mesure des concentrations sériques d'infliximab : « l'infliximabémie ».

Adaptation posologique guidée par la concentration sérique d'infliximab : intérêt en Rhumatologie et Gastro-entérologie.

Un prélèvement de sérum du patient, réalisé dans l'heure précédant la perfusion d'infliximab, permet de mesurer la concentration sérique d'infliximab¹⁶. Cette concentration est à son état d'équilibre à partir de la 4ème perfusion (S14)¹⁷. Plusieurs études ont montré que l'infliximabémie pouvait aider à l'optimisation thérapeutique chez des patients traités pour des maladies inflammatoires rhumatologiques et digestives.

La première étape nécessaire pour la démonstration d'un intérêt du monitoring de l'infliximabémie est la recherche d'une relation pharmacodynamique « concentration-effet » entre l'infliximabémie et l'effet thérapeutique de l'infliximab. Ainsi, plusieurs études ont montré une relation inverse entre la concentration sérique d'infliximab et l'activité de la maladie, chez les patients traités par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde¹⁷⁻¹⁹, ou une colite inflammatoire²⁰.

La deuxième étape est la démonstration de l'utilité du monitoring de l'infliximabémie résiduelle au cours du suivi longitudinal des patients traités par infliximab. Plusieurs études ont montré qu'un tel monitoring pouvait aider à adapter la posologie de l'infliximab au cours de rhumatismes inflammatoires et de la maladie de Crohn^{17,21-23}. Il s'agit de guider le praticien en cas de réponse clinique insuffisante, vers une augmentation de la posologie de l'infliximab (en cas de concentration sérique inférieure aux valeurs attendues), ou bien vers un arrêt de l'infliximab (en cas de concentration sérique conforme aux valeurs attendues)¹⁷. La principale difficulté dans un tel monitoring est la définition de ces valeurs minimales et maximales attendues de l'infliximabémie résiduelle constituant la « fourchette thérapeutique », variable en fonction de l'indication du traitement et de la réponse inter et intra individuelle⁷.

L'intérêt de la concentration sérique d'infliximab a également été proposé comme marqueur prédictif de réponse au traitement ^{17, 24} ou comme marqueur indirect du développement d'anticorps anti-infliximab ^{21, 25}.

Dosage de la concentration sérique d'infliximab en Dermatologie : données de la littérature et stratégie au CHU de Tours.

Parmi les essais thérapeutiques randomisés ayant évalué l'infliximab dans le psoriasis, 4 ont rapporté des données sur le dosage de la concentration sérique d'infliximab dans des sous-groupes de patients ²⁶⁻²⁹. Deux études ont rapporté l'évolution longitudinale de la concentration sérique pour différentes posologies (données pharmacocinétiques : relation dose-concentration) ^{26,27}. Deux études, ont évalué la relation concentration-effet (pharmacodynamique) et ont montré l'association entre une infliximabémie plus élevée et une meilleure réponse clinique évaluée par la réponse PASI ^{28, 30}. Enfin, 2 études ont montré que l'obtention à l'état d'équilibre d'une concentration sérique d'infliximab > 1mg/L était associée au maintien d'un effet thérapeutique au long cours ^{4,31}. La plupart de ces études ont porté sur des patients inclus dans des essais, et/ou recevant le traitement selon une posologie fixe. Seules deux études ont évalué la relation entre l'infliximabémie et l'activité clinique de la maladie mais en utilisant un seul score clinique ^{28, 30} et aucune étude n'a évalué la relation avec l'activité inflammatoire biologique. Enfin, bien que la valeur prédictive de l'infliximabémie sur le maintien de la réponse au traitement ait été suggérée, aucune étude n'a évalué si l'adaptation posologique guidée par le monitoring de l'infliximabémie pouvait aider à optimiser la réponse au traitement.

Une stratégie d'adaptation posologique de l'infliximab guidée par la mesure de la concentration sérique a été mise en place dans le service de Dermatologie de Tours en 2008 pour les patients traités pour un psoriasis cutané. Entre 2008 et 2011, cette mesure a été réalisée uniquement chez les patients non répondeurs, puis depuis 2011, systématiquement chez tous les patients traités par infliximab. La posologie d'infliximab pouvait ainsi être augmentée et/ou le délai entre les perfusions raccourci en fonction des scores cliniques et de l'infliximabémie. Un arbre d'aide à la décision médicale a été mis en place dans le service en mars 2012, inspiré de la prise en charge des rhumatismes inflammatoires ¹⁷, pour aider les cliniciens du service à homogénéiser les pratiques (Figure 1).

Objectifs de l'étude.

Notre objectif principal était d'évaluer l'existence d'une relation transversale entre l'infliximabémie résiduelle et les scores cliniques et biologiques d'activité du psoriasis (relation PD « concentration-effet »), dans le cadre de la stratégie mise en place dans notre service chez les patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer l'existence d'une relation longitudinale entre l'infliximabémie et les scores cliniques et biologiques d'activité du psoriasis au cours du suivi des patients,
- d'évaluer l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique
- d'évaluer la corrélation entre la réalisation d'une « intervention » (modification de posologie et/ou des intervalles de perfusion) et les variations de réponse clinique et d'infliximabémie, et si la concentration sérique d'infliximab permettait de sélectionner les patients candidats à la réalisation d'une intervention,
- d'évaluer l'influence des anticorps anti-infliximab sur les variations d'infliximabémie et sur les scores cliniques d'activité.

Matériels et méthodes

Type d'étude et population.

Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané dans le service de Dermatologie du CHU de Tours. Le recueil systématique des données (scores d'activité clinique, marqueurs biologiques et mesure de l'infliximabémie) à chaque hospitalisation ayant été mis en place dans le service en février 2011, nous avons inclus les patients ayant été pris en charge (initiation du traitement par infliximab ou traitement par infliximab en cours) entre février 2011 et novembre 2012. Les patients n'étaient inclus que s'ils avaient déjà eu au moins les 4 premières perfusions d'infliximab (perfusions à S0, S2, S6 et S14) afin de disposer de la concentration sérique d'infliximab à l'état d'équilibre¹⁷.

Les données cliniques et biologiques étaient recueillies dans les dossiers médicaux pour chaque hospitalisation pour perfusion d'infliximab, entre la « première perfusion de l'étude » (inclusion dans l'étude) et la « dernière perfusion de l'étude ». La « dernière perfusion de l'étude » pouvait correspondre à

un arrêt du traitement par infliximab, à un patient perdu de vue, ou à la fin de période d'étude soit novembre 2012.

Historique du psoriasis et du traitement par infliximab.

Pour chaque patient ont été recueillis :

- les données démographiques : âge, sexe, IMC (indice de masse corporelle),
- l'historique du psoriasis : durée d'évolution du psoriasis, traitements systémiques et photothérapie antérieurs à l'infliximab, association à un rhumatisme psoriasique,
- l'historique du traitement par infliximab avant inclusion dans l'étude :
 - délai entre l'initiation du traitement par infliximab et l'inclusion dans l'étude (« première perfusion de l'étude »),
 - nombre de perfusions d'infliximab antérieures à l'inclusion dans l'étude,
 - s'il s'agissait d'une réintroduction d'infliximab, définie par une reprise de l'infliximab après un arrêt de plus de 16 semaines,
- l'historique du traitement par infliximab au cours de la période d'étude :
 - durée de suivi et nombre de perfusions d'infliximab pendant la période d'étude,
 - pour chaque perfusion : posologie de l'infliximab (mg/kg), intervalle depuis la perfusion précédente (semaines),
 - association concomitante à un autre traitement systémique pour le psoriasis au cours de la période d'étude.

Scores d'activité clinique du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

Les scores cliniques d'activité du psoriasis cutané (PASI, PGA, NAPSI), ainsi que les scores DAS 28 et BASDAI (en cas de rhumatisme psoriasique associé) étaient réalisés avant chaque perfusion et en aveugle de l'infliximabémie précédente, par l'interne en hôpital de jour, selon des fiches standardisées (annexes 1 et 2). Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) évalue l'intensité des lésions, leur localisation et la surface cutanée atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Un $PASI \leq 5$ est la réponse attendue au cours d'un traitement par infliximab². Le PGA (Physician Global Assessment) évalue l'intensité

des lésions et varie de 0 à 5. Un PGA ≥ 2 est associé à un psoriasis modéré à sévère³². Le NAPS (Nail Psoriasis Severity Index) évalue l'atteinte unguéale. Il varie de 0 à 160. Un NAPS >15 est un critère d'atteinte modérée à sévère^{33, 34}.

Les scores d'évaluation du rhumatisme psoriasique étaient le DAS 28 (atteinte périphérique) et le BASDAI (atteinte axiale). Un DAS28 $> 3,2$ et/ou un BASDAI $> 40/100$ sont en faveur d'une atteinte rhumatismale persistante^{22, 24}.

Données biologiques.

L'évaluation de la CRP était recueillie avant l'instauration du traitement par infliximab et avant chaque perfusion d'infliximab pendant toute la période de l'étude.

Concentration sérique d'infliximab.

À partir de février 2011, la concentration sérique d'infliximab était mesurée de manière systématique avant chaque perfusion d'infliximab, pour tout patient en cours de traitement par infliximab pour un psoriasis. Le prélèvement sanguin était réalisé dans l'heure précédant la perfusion. La mesure des concentrations sériques était réalisée au laboratoire Immuno-Pharmaco-Genetics des Anticorps thérapeutiques de l'Université François-Rabelais à Tours.

La concentration sérique d'infliximab était mesurée par une technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) développée et validée dans le laboratoire¹⁶. La limite de détection de cette technique est de 0,014 mg/L et les limites inférieure et supérieure de quantification de 0,04 mg/L et 4,5 mg/L.

Recherche d'anticorps anti-infliximab sériques.

Elle était réalisée par une technique ELISA. La limite de détection est de 0,20 mg/L. En raison de l'interférence avec l'infliximab circulant, le dosage est réalisable si l'infliximabémie est inférieure à 1,7 mg/L dans l'échantillon.

Définitions des variables qualitatives.

- patients « répondeurs complets », « répondeurs partiels ».

Les patients ont été classés en fonction de leur réponse clinique cutanée (PASI ET PGA) ^{2,32}.

- les patients « répondeurs complets » avaient un PGA < 2 et un PASI ≤ 5.
- les patients « répondeurs partiels » avaient un PGA ≥ 2 et/ou un PASI > 5.

- patients « sur-exposés » et « sous-exposés » à l'infliximab.

L'exposition des patients à l'infliximab était définie par leur concentration sérique d'infliximab lors de la « première perfusion de l'étude ».

Deux différents seuils ont été testés pour différencier les patients « sur-exposés » et « sous-exposés » à l'infliximab :

- infliximabémie < 1 mg/L (« sous-exposés ») *versus* infliximabémie ≥ 1 mg/L (« sur-exposés »), selon les données de la littérature ^{4, 28, 30, 31}.
- médiane de l'infliximabémie de la population d'étude, et comparaison des patients avec une infliximabémie inférieure à cette médiane (« sous-exposés ») aux patients avec une infliximabémie supérieure à cette médiane (« sur-exposés »).

Définitions d'une intervention

Une « intervention », réalisée dans le cadre de la stratégie d'adaptation posologique mise en place dans le service, était définie par :

- une augmentation de la posologie de l'infliximab, d'au moins 1 mg/kg/perfusion,
- et/ou une diminution des intervalles entre les perfusions d'au moins deux semaines.

Le groupe « interventionnel » incluait les patients ayant eu au moins une « intervention » au cours de leur prise en charge pendant la période de l'étude.

Le groupe « non interventionnel » incluait les autres patients, ayant :

- une stabilité des posologies et intervalles entre les perfusions tout au long de la période d'étude,
- ou une diminution de la posologie de l'infliximab
- ou un allongement de l'intervalle entre les perfusions d'au moins deux semaines.

Évaluation des objectifs de l'étude.

Évaluation de l'objectif principal.

La relation transversale entre l'infliximabémie et les scores cliniques et biologiques d'activité du psoriasis (relation PD « concentration-effet ») était évaluée sur la « première perfusion de l'étude » pour tous les patients, par un test de corrélation de Spearman et par modélisation graphique entre les données (infliximabémie/scores cliniques d'une part, et infliximabémie/CRP d'autre part).

Évaluation des objectifs secondaires :

- la relation longitudinale entre l'infliximabémie et les scores cliniques et biologiques d'activité du psoriasis (relation PD « concentration-effet ») était évaluée sur l'ensemble des perfusions de l'étude pour tous les patients, par un test de corrélation de Spearman et par modélisation graphique entre les données (infliximabémie/scores cliniques d'une part, et infliximabémie/CRP d'autre part),
- l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique était évaluée par comparaison du statut des patients en fin d'étude (« répondeurs complets » *versus* « répondeurs partiels ») en fonction de leur exposition à l'infliximab lors de la « première perfusion de l'étude ». L'exposition à l'infliximab était définie comme une variable qualitative (« sous-exposition » *versus* « sur-exposition ») ou une variable quantitative (valeur continue de l'infliximabémie),
- la corrélation entre les « interventions » réalisées (modification de posologie et/ou des intervalles de perfusion), la réponse clinique et l'infliximabémie au cours du suivi des patients était évaluée par comparaison des scores cliniques et des infliximabémies résiduelles avant et après « intervention »,
- l'influence des anticorps anti-infliximab sur les variations de l'infliximabémie et sur les scores cliniques d'activité était évaluée par étude casuistique.

Statistiques.

Les variables continues descriptives ont été exprimées en médianes et extrêmes. Les représentations graphiques de la relation entre les scores d'activité (clinique ou biologique) et l'infliximabémie ont été réalisées selon un modèle PK-PD linéaire et log linéaire à l'aide du logiciel MONOLIX 3.2 (INRIA, Saclay, France). La corrélation entre les variables quantitatives a été évaluée par un test de corrélation de Spearman. Les comparaisons de médianes ont été réalisées par un test non paramétrique de Wilcoxon et les

comparaisons de proportions par un test exact de Fischer (XL-Stats, Addisoft). Un seuil $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats

1. Description de la population d'étude.

Entre février 2011 et novembre 2012, 19 patients ont été pris en charge en Dermatologie pour perfusions d'infliximab pour un psoriasis cutané (diagramme de flux, figure 2). Une patiente a été exclue car elle n'avait pas reçu au cours de la période d'étude les quatre premières perfusions d'infliximab (perfusions à S0, S2, S6 et S14) permettant d'atteindre l'état d'équilibre. Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques, l'histoire antérieure du psoriasis et du traitement par infliximab chez les 18 patients inclus. Le tableau 2 présente les scores d'activité clinique et les marqueurs biologiques des patients à l'inclusion dans l'étude. La dose médiane d'infliximab à l'inclusion était de 5 mg/kg (extrêmes 4,6-7,7). A l'inclusion, 11/18 patients avaient un schéma d'administration proche de l'AMM (dose d'infliximab 5 ± 1 mg/kg et intervalle inter-perfusion 8 ± 1 semaines) et 7/18 patients avaient un schéma hors AMM, incluant : dose supérieure (≥ 6 mg/kg) (n=3), intervalle supérieur (≥ 10 semaines) (n=2), intervalle inférieur (≤ 6 semaines) (n=3) ; une patiente ayant à l'inclusion une dose ≥ 6 mg/kg et un intervalle de 6 semaines.

2. Relation transversale (« première perfusion de l'étude » pour tous les patients) entre l'infliximabémie et les scores d'activité (cliniques, biologiques) du psoriasis : relation concentration-effet.

- **Corrélation linéaire de Spearman (Tableau 3).** Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'infliximabémie et les scores cliniques d'activité du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique. En revanche, il existait une corrélation linéaire négative à la limite de la significativité entre l'infliximabémie et la CRP (coefficient de corrélation : $R = -0,51$, $p = 0,05$).

- **Modèle PK-PD d'inhibition Emax (Figures 3 et 4).** La relation entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique (PASI, PGA, NAPS) et l'activité biologique (CRP) a été modélisée en utilisant un modèle PK-PD Emax: $E = E_{\max}(1 - (C / (C + EC_{50})))$, où E est le marqueur d'activité, C est la concentration d'infliximab, $E_{\max}$ est la valeur de E correspondant à $C = 0$, et EC_{50} est la concentration d'infliximab menant à 50% de diminution de E. Cette relation concentration – effet inverse (inhibition d'effet) entre

l'infliximabémie et les scores d'activité clinique (PASI et PGA notamment) et la CRP est représentée sur les figures 3 et 4, respectivement.

3. Relation longitudinale (toutes les perfusions de la période d'étude pour tous les patients) entre l'infliximabémie et les scores d'activité (cliniques, biologiques) du psoriasis : relation concentration-effet

Pour l'étude longitudinale, concernant l'ensemble des perfusions pour les 18 patients pendant la période de suivi de l'étude, 146 points d'évaluation (comportant au moins un score d'activité et l'infliximabémie) ont pu être analysés.

- **Corrélation linéaire de Spearman (Tableau 3).** Il existait une corrélation linéaire négative à la limite de la significativité entre l'infliximabémie et les scores PGA ($R=-0,15$, $p=0,08$). Il existait une corrélation linéaire négative significative entre l'infliximabémie et les scores NAPS (coefficient de corrélation : $R=-0,24$, $p=0,02$), et entre l'infliximabémie et l'activité inflammatoire biologique (CRP) (coefficient de corrélation : $R=-0,20$, $p=0,02$).

- **Modèle PK-PD d'inhibition Emax (Figures 5 et 6).** La relation entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique (PASI, PGA, NAPS) et l'activité biologique (CRP) a été modélisée en utilisant un modèle PK-PD Emax. Cette relation concentration – effet inverse (inhibition d'effet) entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique et la CRP est représentée sur les figures 5 et 6, respectivement.

4. Évaluation de l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique (Tableaux 4 et 5).

Les statuts des patients en fin d'étude (« répondeurs complets » *versus* « répondeurs partiels ») étaient comparés en fonction de leur exposition à l'infliximab lors de la « première perfusion de l'étude ». L'exposition à l'infliximab était définie comme une variable qualitative (« sous-exposition » *versus* « sur-exposition ») ou une variable quantitative (valeur continue de l'infliximabémie).

Définition qualitative de l'exposition à l'infliximab (Tableaux 4a et 4b). Deux seuils différents d'infliximabémie ont été testés pour définir le niveau d'exposition à l'infliximab : un seuil rapporté dans la littérature (1,0 mg/L) et un seuil correspondant à l'infliximabémie médiane de la population d'étude (1,7 mg/L). Quel que soit le seuil considéré, il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse clinique en

fin d'étude entre les patients initialement « sur-exposés » et les patients initialement « sous-exposés » à l'infliximab (pour chacun des seuils considérés, test exact de Fischer $p=1$ et $p=0,64$, respectivement).

Définition quantitative de l'exposition à l'infliximab (Tableau 5). L'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique était évaluée par comparaison entre les patients « répondeurs complets » et « répondeurs partiels » en fin d'étude, de leur infliximabémie lors de la « première perfusion de l'étude ». Ainsi, les « répondeurs complets » en fin d'étude avaient présenté une infliximabémie initiale supérieure à celle des « répondeurs partiels », mais ceci n'était pas statistiquement significatif (test de Wilcoxon, $p=0,20$).

5. Corrélation entre les « interventions » réalisées (modification de posologie et/ou des intervalles de perfusion) et les variations de réponse clinique et d'infliximabémie au cours du suivi des patients.

Évolution de la concentration sérique d'infliximab après « intervention(s) ». Les données concernant la réalisation d'une « intervention » sont représentées sur la figure 7. Au cours de la période d'étude, 7/18 patients étaient « répondeurs partiels » à l'infliximab et ont eu au moins une « intervention » selon la stratégie mise en place dans notre service, par modification du schéma posologique (augmentation de la posologie de l'infliximab et/ou rapprochement des intervalles entre les perfusions). Ces patients avaient une infliximabémie post-intervention (médiane 6,78 mg/L, extrêmes 0,01-30,98) supérieure à leur infliximabémie pré-intervention (médiane 0,91 mg/L, extrêmes 0,01-21,14) mais ceci n'était pas statistiquement significatif (test de Wilcoxon, $p=0,3$).

Évolution de la réponse clinique après « intervention(s) », et relation avec la concentration sérique d'infliximab post-intervention. Après intervention(s), 3/7 patients étaient « répondeurs complets » et 4/7 restaient « répondeurs partiels ». Les patients « répondeurs complets » avaient une infliximabémie post-intervention supérieure (médiane 9,39 mg/L, extrêmes 6,78-30,98) à celle des « répondeurs partiels » (médiane 0,85 mg/L, extrêmes 0,01-8,72), en accord avec les résultats précédents de l'étude sur la corrélation concentration-effet, mais ceci était statistiquement non significatif (test de Wilcoxon, $p=0,11$).

Évolution de la réponse clinique après « intervention(s) », et relation avec l'infliximabémie pré-intervention, la concentration sérique d'infliximab permet-elle de sélectionner les patients candidats à la réalisation d'une intervention ? Les patients devenus « répondeurs complets » suite à l'intervention

avaient, avant l'intervention, une infliximabémie significativement plus élevée (médiane 6,94 mg/L, extrêmes 2,36-21,14) que les patients restés « répondeurs partiels » malgré l'intervention (influximabémie médiane 0,7 mg/L, extrêmes (0,01-5,97) (test de Wilcoxon, $p=0,04$). Sur les 4 patients restant « répondeurs partiels » malgré l'intervention, 2 avaient une infliximabémie indétectable avec présence d'anticorps anti-infliximab détectables.

Évolution des scores cliniques et de la concentration sérique d'influximab en fonction des interventions : illustration par étude casuistique (Figures 8-11).

Plusieurs profils d'évolution ont été constatés :

- stabilité des scores cliniques : absence d'intervention nécessaire, stabilité de la posologie d'influximab et de l'influximabémie (n=1) (Figure 8)
- réponse clinique partielle justifiant la réalisation d'une intervention : augmentation de l'influximabémie et amélioration de la réponse clinique (n=2) (Figure 9).
- réponse clinique partielle justifiant la réalisation d'une intervention (augmentation de la posologie d'influximab) : stabilité de l'influximabémie et absence d'amélioration de la réponse clinique (n=1) (Figure 10). La concentration sérique d'influximab restait indétectable, correspondant à une immunisation (présence d'anticorps anti-influximab).
- stabilité des scores cliniques : absence d'intervention nécessaire, stabilité de la posologie d'influximab mais augmentation progressive de l'influximabémie, sans qu'aucun traitement concomitant ne soit ajouté. (n=3) (Figure 11).

6. Influence des anticorps anti-influximab sur les variations d'influximabémie et sur les scores cliniques d'activité : étude casuistique. (Figure 12)

Des anticorps sériques anti-influximab étaient détectables chez 3/18 patients (16,7%) dont 2/3 étaient « répondeurs partiels » et 1/3 « répondeur complet » au moment de la détection des anticorps anti-influximab. La concentration sérique d'influximab était indétectable (0,01 mg/L) chez 3/3 patients. Des manifestations d'hypersensibilité au cours de la perfusion (urticaire) étaient survenues dans un cas, motivant l'arrêt de l'influximab. Dans un cas, l'ajout de méthotrexate a permis de négativer la détection des anticorps anti-influximab, l'augmentation de l'influximabémie et l'obtention d'une meilleure réponse clinique.

Discussion

Il s'agit de la première étude évaluant l'influence de l'infliximabémie chez des patients traités pour un psoriasis cutané dans un service de Dermatologie pratiquant une stratégie d'adaptation de la posologie d'infliximab en fonction de la réponse clinique et de l'infliximabémie. Il existait une relation entre l'infliximabémie et les scores d'activité (notamment le syndrome inflammatoire), ainsi que des éléments permettant de proposer la concentration sérique d'infliximab comme outil d'aide à l'adaptation posologique de l'infliximab.

Relation « concentration-effet » entre l'infliximabémie et l'activité clinique et biologique du psoriasis.

La relation entre les concentrations sériques d'infliximab et les marqueurs d'activité du psoriasis (scores cliniques et inflammation biologique) a été évaluée d'une part, par la recherche d'une corrélation selon un test de Spearman (recherche d'une liaison statistique linéaire), et d'autre part, par une modélisation selon un modèle Emax permettant d'expliquer la variabilité de l'effet par la variabilité des concentrations. L'étude transversale réalisée sur la première perfusion de l'étude pour les 18 patients a mis en évidence une corrélation linéaire de Spearman négative, à la limite de la significativité, entre l'infliximabémie et la CRP, mais pas de corrélation linéaire entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique. En revanche, la relation « concentration-effet » entre l'infliximabémie et certains scores d'activité du psoriasis (PASI, PGA, CRP) était expliquée selon un modèle pharmacodynamique de type inhibition Emax. Lors de l'étude longitudinale de suivi des 18 patients sur une période de 20 mois, il existait une corrélation linéaire de Spearman négative à la limite de la significativité entre l'infliximabémie et les scores PGA, et statistiquement significative entre l'infliximabémie et les scores NAPSI et la CRP. La relation « concentration-effet » était également expliquée par un modèle de type inhibition Emax.

Deux études en Dermatologie avaient précédemment montré une relation entre la concentration sérique d'infliximab et la réponse clinique (score PASI). Lors d'un essai randomisé évaluant l'infliximab contre placebo chez 54 patients, l'infliximabémie était évaluée pendant 78 semaines chez les 35 patients traités par infliximab. À la semaine 62, il existait une relation entre le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et leur concentration sérique d'infliximab : 60 % (6/10) dans le groupe ayant une infliximabémie <0,1 mg/L, 71,4% (5/7) dans le groupe ayant une infliximabémie entre 0,1 mg/L et 1 mg/L

et 95,7% (22/23) dans le groupe ayant une infliximabémie entre 1 mg/L et 10 mg/L²⁸. Une étude observationnelle incluant 20 patients traités par infliximab a montré qu'il existait une relation entre les scores PASI et l'infliximabémie à la semaine 48 du traitement³⁰. Néanmoins, dans ces études, l'infliximab était administré selon des schémas fixes et aux posologies de l'AMM. Dans notre étude, suite à une stratégie d'adaptation des schémas d'administration de l'infliximab, 7/18 patients recevaient l'infliximab à des posologies différentes de celles de l'AMM, mais la relation concentration-effet était globalement retrouvée pour les scores d'activité du psoriasis. Dans notre étude, le score PASI, qui est le score le plus utilisé pour l'évaluation de l'activité clinique du psoriasis, était partiellement expliqué par la concentration résiduelle mais sans corrélation significative. Néanmoins, la plupart des patients de notre étude étaient inclus au cours de la phase d'entretien du traitement par infliximab et les surfaces corporelles atteintes étaient souvent faibles. Ceci constitue une limite pour l'interprétation du PASI qui a une mauvaise sensibilité pour des petites surfaces corporelles, notamment lorsque le PASI est inférieur à 3³². En revanche, notre étude décrivait pour la première fois la relation entre l'infliximabémie et d'autres scores d'activité du psoriasis : le PGA et le NAPS. Il s'agissait par ailleurs de la première étude montrant une corrélation significative (test de Spearman) et une modélisation de type Emax entre l'infliximabémie et l'activité biologique inflammatoire chez les patients traités par infliximab pour un psoriasis. La relation inverse entre la CRP et la concentration sérique d'infliximab a déjà été mise en évidence par modèle pharmacodynamique de type inhibition Emax dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn^{35,36} mais jamais en Dermatologie. Dans notre étude, la CRP était par ailleurs le marqueur le mieux expliqué par la concentration résiduelle d'infliximab, en comparaison aux scores d'activité clinique.

Influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique

Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude d'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique, quel que soit le seuil considéré pour définir l'exposition à l'infliximab : un seuil correspondant aux données de la littérature (1 mg/L), et un seuil correspondant à la médiane de la population de l'étude (1,7 mg/L). Néanmoins, les patients « répondeurs complets » en fin d'étude, avaient une « tendance » à présenter des concentrations d'infliximab plus élevées lors de la première perfusion de l'étude. Même si ce résultat n'était pas statistiquement significatif, ceci suggère qu'une infliximabémie

faible est associée à une moins bonne réponse clinique à l'infliximab ou à une perte ultérieure de la réponse clinique à l'infliximab. Ainsi, Reich *et al.* ont montré qu'une infliximabémie >1 mg/L à la semaine 30 était associée à un meilleur maintien du PASI 75 à la semaine 50 de traitement ⁴. De même, Torii *et al.* ont montré que les patients ayant une infliximabémie > 2 mg/L à la semaine 30 de traitement avaient une plus forte probabilité d'obtention ultérieure d'un PASI 90 que les patients ayant une infliximabémie < 2 mg/L à la semaine 30 de traitement ³¹.

Corrélation entre les « interventions » réalisées (modification de posologie et/ou des intervalles de perfusion), la réponse clinique et l'infliximabémie au cours du suivi des patients.

L'« intervention » selon la stratégie mise en place dans le service de Dermatologie de Tours, par modification du schéma posologique (augmentation de la posologie de l'infliximab et/ou rapprochement des intervalles entre les perfusions) était associée à une « réponse complète » chez 3/7 patients et le maintien d'une « réponse partielle » chez 4/7 patients. La concentration sérique d'infliximab pourrait être un facteur prédictif de « réponse à l'intervention ». Les patients devenus « répondeurs complets » suite à l'intervention avaient, avant l'intervention, une infliximabémie significativement plus élevée (médiane 6,94 mg/L, extrêmes 2,36-21,14) que les patients restés « répondeurs partiels » malgré l'intervention (infliximabémie médiane 0,7 mg/L, extrêmes (0,01-5,97)) (p=0,04), ce qui est contradictoire avec les données en Rhumatologie et Gastro-entérologie où les patients candidats à une intervention thérapeutique sont ceux ayant une infliximabémie basse, inférieure aux valeurs attendues. Dans notre étude, des patients ayant une infliximabémie semblant refléter une bonne exposition à l'infliximab (médiane 6,94 mg/L, extrêmes 2,36-21,14) ont quand même bénéficié de l'augmentation de posologie de l'infliximab. Cependant les valeurs de concentration sérique d'infliximab attendues au cours du psoriasis ne sont pas validées. Notre étude suggérerait que dans les cas où l'infliximabémie est très basse (indéetectable), l'augmentation de la posologie d'infliximab ne s'accompagne pas de réponse thérapeutique. Cela pourrait être expliqué par le fait que la concentration sérique d'infliximab indéetectable est liée à la présence d'anticorps anti-infliximab. En effet, sur les 4 patients restant « répondeurs partiels » malgré l'intervention, 2 avaient une infliximabémie indéetectable avec présence d'anticorps anti-infliximab, mais 2 avaient une infliximabémie déetectable sans anticorps anti-infliximab.

L'étude casuistique a révélé un profil évolutif particulier chez certains patients de notre étude, avec une augmentation progressive de l'infliximabémie alors qu'aucune modification de schéma d'administration n'avait été réalisée et sans traitement concomitant associé. À notre connaissance, ce profil évolutif n'a pas été décrit à ce jour dans les études pharmacocinétiques évaluant l'infliximabémie, que ce soit en Dermatologie, en Rhumatologie ou en Gastro-entérologie. Notre hypothèse est que l'augmentation progressive d'infliximabémie chez ces patients est le reflet d'une « sur-exposition » à l'infliximab chez des patients en rémission de leur maladie (absence d'inflammation clinique ni biologique). Cette hypothèse soulève la question d'une réduction des posologies d'infliximab chez ces patients afin de diminuer les potentiels effets secondaires liés à une surexposition, ainsi qu'une diminution des coûts, mais au risque d'une immunisation²⁵ par développement d'anticorps anti-infliximab puis d'un échappement au traitement. Le rapport bénéfice-risque d'une diminution des doses en fonction de la réponse clinique et de l'infliximabémie reste donc à évaluer.

Effet des anticorps anti-infliximab sur les variations d'infliximabémie et sur les scores cliniques d'activité : étude casuistique.

La détection des anticorps sériques anti-infliximab était associée à une infliximabémie indétectable et à des manifestations d'hypersensibilité au cours de la perfusion (urticaire), en accord avec ce qui avait été précédemment décrit^{3,27}. Un patient reste répondeur malgré cette immunisation, rejoignant les données en Rhumatologie²⁴. Enfin, dans un cas, l'ajout du méthotrexate a permis la négativation des anticorps anti-infliximab et l'augmentation de la concentration sérique d'infliximab²⁵. Notre technique pour détecter les anticorps anti-infliximab était cependant limitée par la présence d'infliximab circulant, l'infliximabémie élevée empêchant la détection correcte des anticorps anti-infliximab.

Limites

Faible effectif et hétérogénéité de la population. En 22 mois, seuls 18 patients ont été inclus, principalement en raison d'une diminution de la prescription de l'infliximab qui est un des biomédicaments les plus contraignants dans le psoriasis. L'étude n'a pas pu être réalisée dès l'initiation du traitement par infliximab, car le recueil systématique des scores cliniques et la mesure systématique de l'infliximabémie

n'ont été débutés dans notre service qu'en 2011. Les patients ont donc été inclus à des moments variables de leur traitement par infliximab, avec des durées de suivi hétérogènes. Il n'était donc pas possible de disposer des scores cliniques et de l'infliximabémie à des points fixes pour tous les patients.

Scores d'activité. Ne disposant pas des scores cliniques initiaux, il n'a pas été possible d'évaluer l'activité clinique en termes d'amélioration du PASI 75 ou 90. Nous avons décidé d'utiliser les valeurs brutes des scores PGA et PASI dans notre étude. La plupart des patients étaient inclus au cours de la phase d'entretien du traitement par infliximab et les surfaces corporelles atteintes étaient souvent faibles. Ceci constituait une limite pour la pertinence du PASI. Nous avons alors défini un score composite, et défini en fonction des données antérieures de la littérature une « réponse complète » sous traitement d'entretien par infliximab par l'association d'un $\text{PASI} \leq 5$ et un $\text{PGA} < 2$ ^{2,32}.

Hétérogénéité des interventions. La stratégie de modifications posologiques en fonction de la réponse clinique et de l'infliximabémie résiduelle n'a pas été standardisée dans notre service. Un arbre décisionnel a été mis en place en 2012 pour aider le praticien à la modification de dose en cas de réponse clinique insuffisante, mais la décision finale relevait uniquement du praticien. Il n'est donc pas possible d'évaluer la validité de notre stratégie thérapeutique, notamment si la modification posologique guidée par l'infliximabémie permet un meilleur contrôle du psoriasis.

Conclusion

Il s'agit de la première étude décrivant la relation entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique du psoriasis et l'inflammation biologique dans un service de Dermatologie pratiquant une stratégie d'adaptation de la posologie d'infliximab. Néanmoins, cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt de l'évaluation de l'infliximabémie dans l'optimisation thérapeutique.

Références :

1. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S112–7.
2. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842–7.
3. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534–42.
4. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367–74.
5. Watier H. Variability factors in the clinical response to recombinant antibodies and IgG Fc-containing fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:S29–36.
6. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:635–46.
7. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:12–8.
8. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauféron F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
9. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, et al. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:55–65.
10. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R82.
11. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab

pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:523–9.

12. Vergou T, Moustou A-E, Sfikakis PP, Antoniou C, Stratigos AJ. Pharmacodynamics of TNF- α inhibitors in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:515–23.

13. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:645–60.

14. Louis E, El Ghou Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:511–9.

15. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829–35.

16. Ternant D, Mulleman D, Degenne D, Willot S, Guillaumin J-M, Watier H, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Ther Drug Monit* 2006;28:169–74.

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

18. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739–45.

19. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol* 2009;19:478–87.

20. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49–54.

21. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory

bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133–9.

22. Méric J-C, Mulleman D, Ducourau E, Lauféron F, Miow Lin DC, Watier H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: an observational open-label study. *Ther Drug Monit* 2011;33:411–6.

23. Chu Miow Lin D, Mulleman D, Azzopardi N, Griffoul-Espitalier I, Valat J-P, Paintaud G, et al. Trough infliximab concentration may predict long-term maintenance of infliximab in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2010;39:97–8.

24. Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, Emond P, Ternant D, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2010;32:232–6.

25. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum* 2012;0:1-9.

26. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:68–75.

27. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31.e1–15.

28. Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial *J Dermatol Sci* 2010;59:40–9.

29. Meyer MW, Zachariae C, Bendtzen K, Skov L. Lack of anti-drug antibodies in patients with psoriasis well-controlled on long-term treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2012;92:362–4.

30. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and

infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol* 2013;40:39–42.

31. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol* 2012;39:253–9.

32. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:369–75.

33. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206–12.

34. Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF- α antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:469–73.

35. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451–9.

36. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248–54.

Tableaux :

Tableau 1. Historique du psoriasis et du traitement par infliximab

Données démographiques	
- Âge (années)	41 (24-67)
- Sexe ratio (femme/homme)	8/10
- IMC (kg/m2)	26,7 (18,7-39,1)
Historique du psoriasis	
- Durée d'évolution (années)	21 (4 - 49)
- Rhumatisme psoriasique associé	7/18
- Traitements antérieurs à l'infliximab	
▪ méthotrexate	18/18
▪ puvathérapie	17/18
▪ ciclosporine	10/18
▪ acitrétine	8/18
▪ efalizumab	10/18
▪ etanercept	9/18
▪ adalimumab	4/18
▪ ustekinumab	2/18
Historique du traitement par infliximab	
- Durée depuis l'initiation lors de l'inclusion dans l'étude (semaines)	102 (22-300)
- Nombre de perfusions antérieures à l'inclusion dans l'étude	13 (4-45)
- Posologie à l'inclusion dans l'étude (mg/kg)	5 (4,6-7,7)
- Intervalle inter-perfusion à l'inclusion dans l'étude (semaines)	8 (6-17)
- Réintroduction	5/18

Les variables continues ont été exprimées en médiane et extrêmes

Tableau 2. Réponse clinique et marqueurs biologiques du psoriasis lors de l'inclusion (« première perfusion de l'étude »)

Réponse clinique¹	
<i>Scores cutanés (n=18)</i>	
- PASI	2.3 (0-17)
- PGA	1.3 (0-4)
- NAPSI	0 (0-40)
<i>Scores articulaires (n=7)</i>	
- DAS 28	4.9 (1,4-5,6)
- BASDAI	5.9 (1-14)
<i>Réponse au traitement</i>	
- Répondeurs complets	11/18
- Répondeurs partiels	7/18
Biologie	
<i>État inflammatoire¹</i>	
- CRP (mg/L)	6,3 (0,8-70,0)
<i>Concentration sérique d'infliximab¹</i>	
(mg/L)	1,7 (0,0-10,9)
- « sous exposés » (<1,7 mg/L)	9/18
- « sur exposés » (> 1,7 mg/L)	9/18
<i>Anticorps anti-infliximab positifs²</i>	3/18

¹ Les données cliniques et biologiques sont celles de la « première perfusion de l'étude ». Les variables continues ont été exprimées en médiane et extrêmes.

² La présence d'anticorps anti-infliximab est donnée pour l'ensemble de la période d'étude.

Tableau 3 : Corrélation entre l'infliximabémie et les scores d'activité (cliniques et biologiques) du psoriasis (relation concentration-effet)

	Corrélation transversale « 1ère perfusion de l'étude »			Corrélation longitudinale « toutes les perfusions de l'étude »		
	Nombre de patients	Coefficient de corrélation de Spearman	p	Nombre d'observations	Coefficient de corrélation de Spearman	p
Scores cliniques : psoriasis cutané (n=18)						
PASI et concentration	18	-0,22	0,37	144	-0,03	0,69
PGA et concentration	18	-0,29	0,24	140	-0,15	0,08
NAPSI et concentration	15	-0,03	0,91	96	-0,24	0,02
Scores cliniques : rhumatisme (n=7)						
DAS28 et concentration	5	-0,56	0,35	42	0,11	0,49
BASDAI et concentration	6	-0,64	0,17	40	0,20	0,23
Paramètres biologiques (n=18)						
CRP et concentration	15	-0,51	0.05	141	-0,20	0,02

Tableaux 4a et 4b : Recherche de l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique : évaluation du statut du patient en fin d'étude (répondeur complet/partiel) en fonction de l'exposition à l'infliximab en début d'étude

Tableau 4a. Exposition à l'infliximab définie par le seuil de concentration sérique d'infliximab dans la littérature (1 mg/L)

Exposition en début d'étude Réponse clinique en fin d'étude	« Sous-exposés » (concentration <1 mg/L) (N=5)	« Sur-exposés » (concentration >1 mg/L) (N=13)
Réponse complète (N=8)	2 (40,0%)	6 (46,2%)
Réponse partielle (N=10)	3 (60,0%)	7 (53,8%)

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse clinique en fin d'étude entre les patients initialement « sur-exposés » et les patients initialement « sous-exposés » à l'infliximab (test exact de Fischer, $p=1$).

Tableau 4b. Exposition à l'infliximab définie par la médiane de concentration sérique d'infliximab dans la population d'étude (1,7 mg/L)

Exposition en début d'étude Réponse clinique en fin d'étude	Sous exposés (concentration <1,7 mg/L) (N=9)	Sur exposés (concentration >1,7 mg/L) (N=9)
Réponse complète (N=8)	3 (33,3%)	5 (55,6%)
Réponse partielle (N=10)	6 (66,7%)	4 (44,4%)

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse clinique en fin d'étude entre les patients initialement « sur-exposés » et les patients initialement « sous-exposés » à l'infliximab (test exact de Fischer, $p=0,64$).

Tableau 5 : Recherche de l'influence de l'exposition au traitement sur le maintien de la réponse clinique : évaluation du statut du patient en fin d'étude (répondeur complet/partiel) en fonction de la concentration sérique d'infliximab en début d'étude

Réponse clinique en fin d'étude	Concentration sérique d'infliximab à la première perfusion de l'étude (médiane, extrêmes) ¹
Réponse complète (N = 8)	3,8 mg/L (0,0-10,9)
Réponse partielle (N = 10)	1.5 mg/L (0,0-5,6)

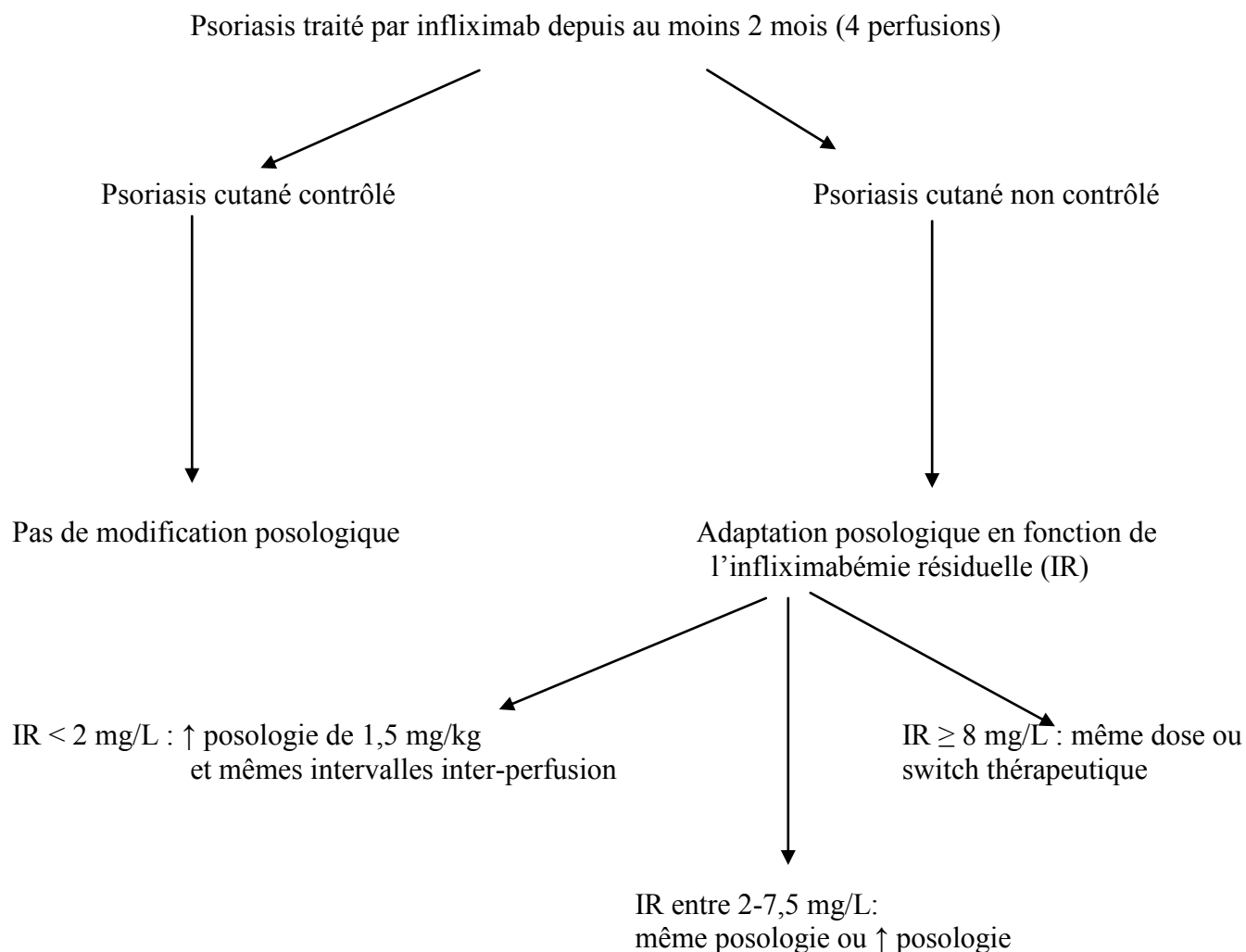
¹ Les variables continues ont été reportées en médiane et extrêmes.

Les patients « répondeurs complets » avaient présenté en début d'étude une infliximabémie initiale supérieure à celle des patients « répondeurs partiels », mais ceci n'était pas statistiquement significatif (test de Wilcoxon, p=0,20).

Figures

Figure 1 : Arbre décisionnel dans le service de Dermatologie de Tours (mise en place : mars 2012)

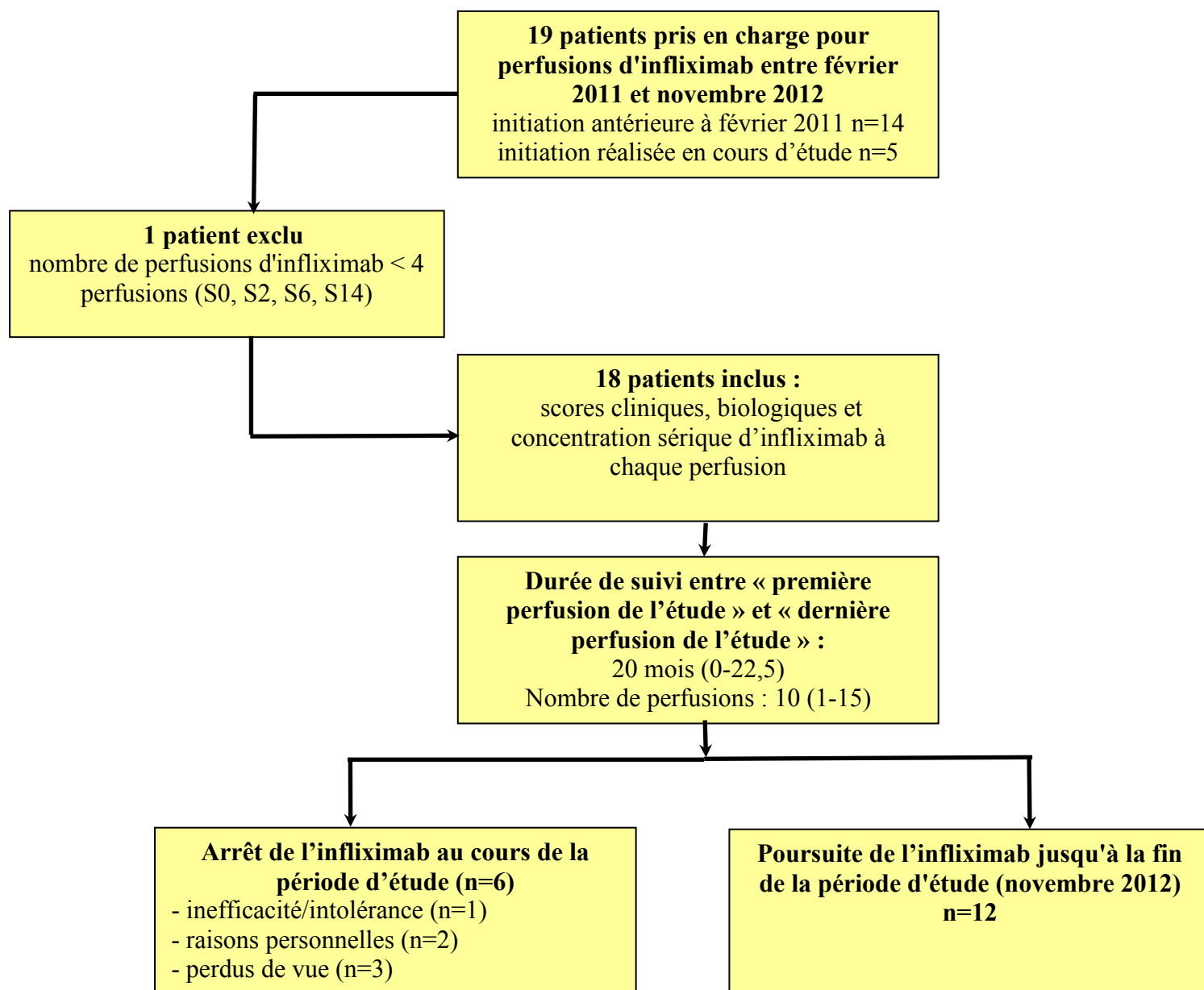
Proposition optionnelle comme aide à la décision thérapeutique, décision finale appartenant au clinicien



Une augmentation de dose ne peut être envisagée que si la dose précédente est stable depuis au moins 3 perfusions.

Les fourchettes thérapeutiques utilisées sont celles des études sur la polyarthrite rhumatoïde ¹⁷

Figure 2 : Diagramme de flux



Les variables continues ont été reportées en médiane et extrêmes.

Figure 3 : Modélisation de la relation entre les scores cliniques (PASI, PGA, NAPS) et la concentration sérique d'infliximab, lors de la « première perfusion de l'étude »

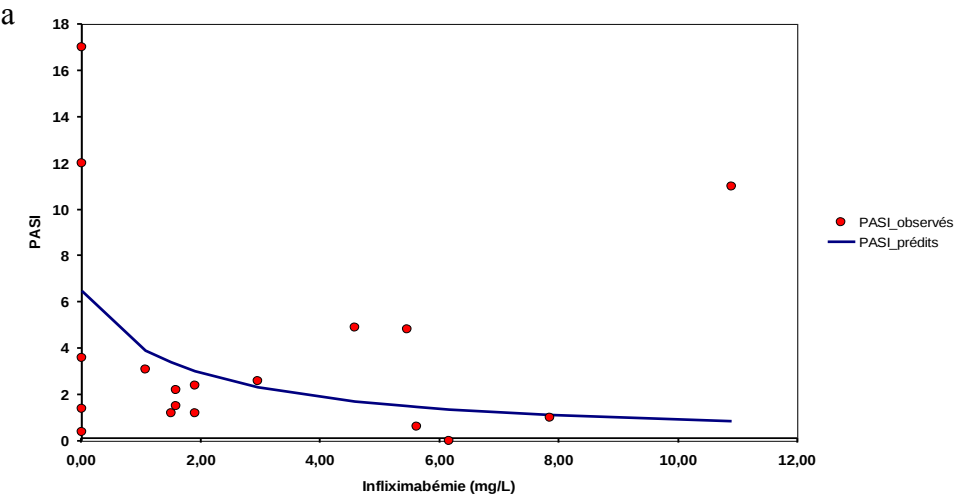


Fig 3 a : Modélisation de la relation PASI et la concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec Emax = 6.5 et EC50= 1.6.

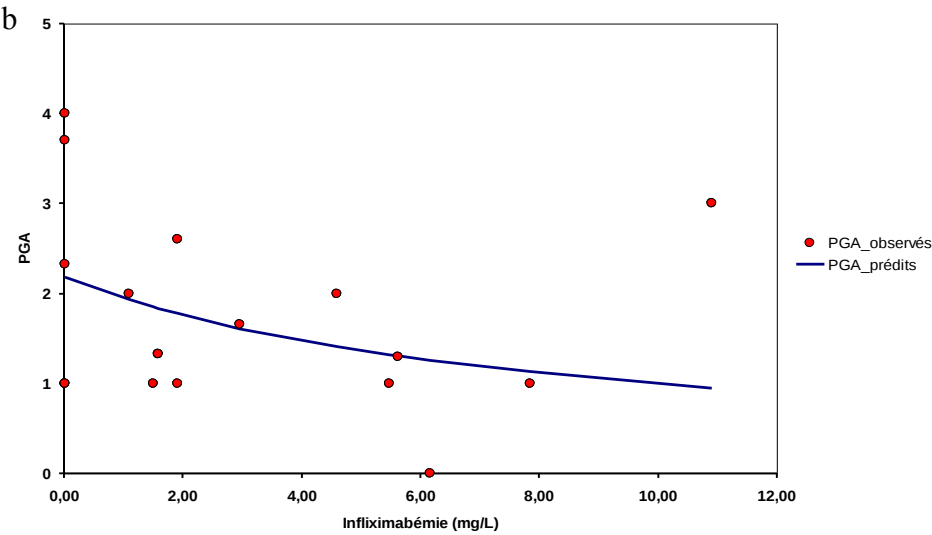


Fig 3 b : Modélisation de la relation PGA et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec Emax = 2,2 et EC50= 8,4.

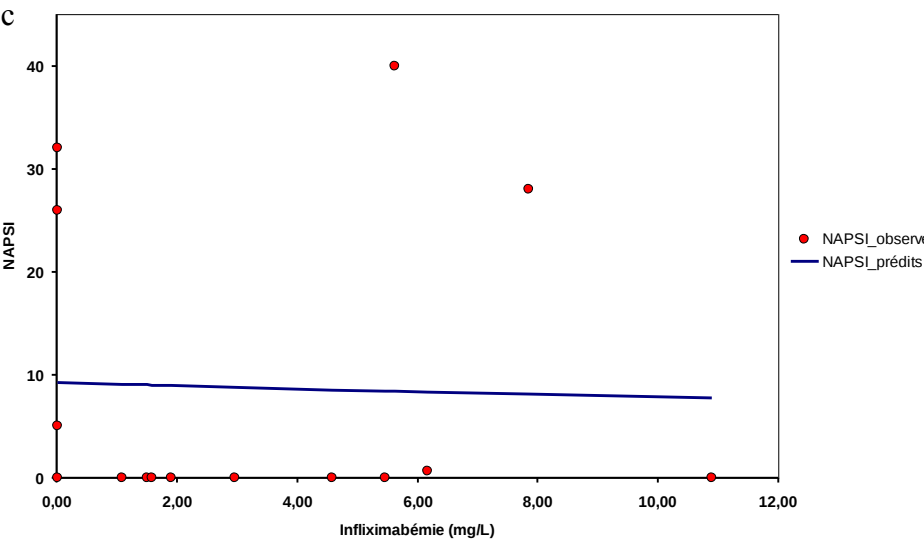
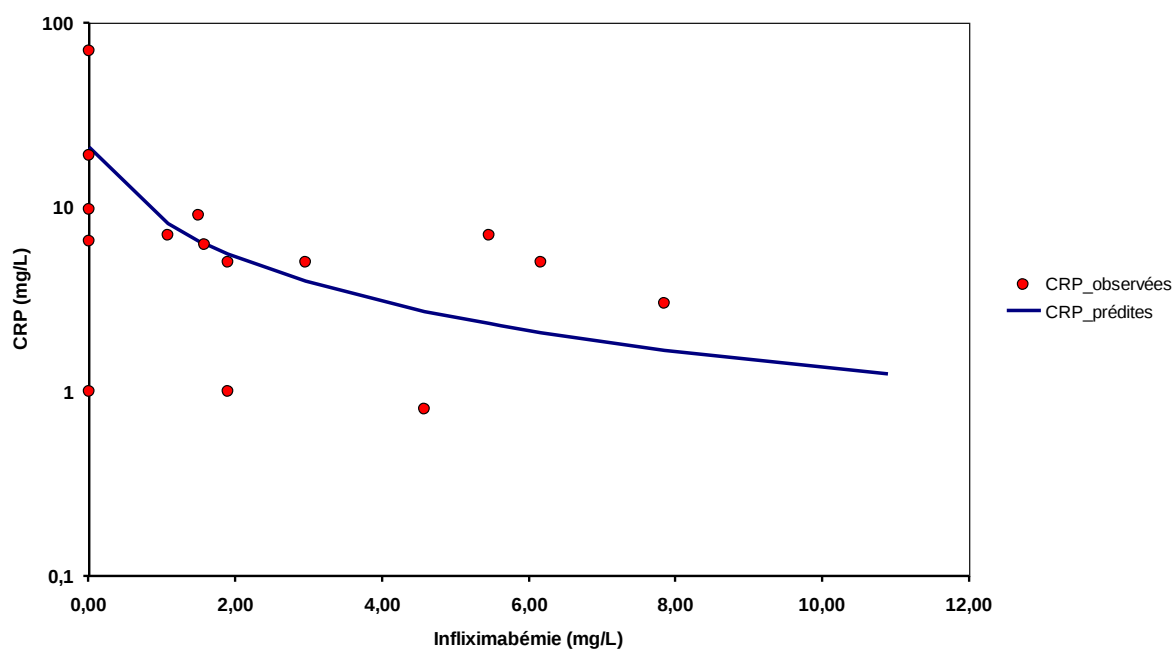


Fig 3 c : Modélisation de la relation NAPS et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec Emax = 9,3 et EC50= 54.

Figure 4 : Modélisation de la relation entre la CRP et la concentration sérique d'infliximab, lors de la « première perfusion de l'étude »



Modélisation de la relation CRP et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec $E_{max} = 21,5 \text{ mg/L}$ et $EC_{50} = 0,7 \text{ mg/L}$.

Figure 5 : Modélisation de la relation entre les scores cliniques (PASI, PGA, NAPI) et la concentration sérique d'infliximab, lors de l'ensemble de la période d'étude

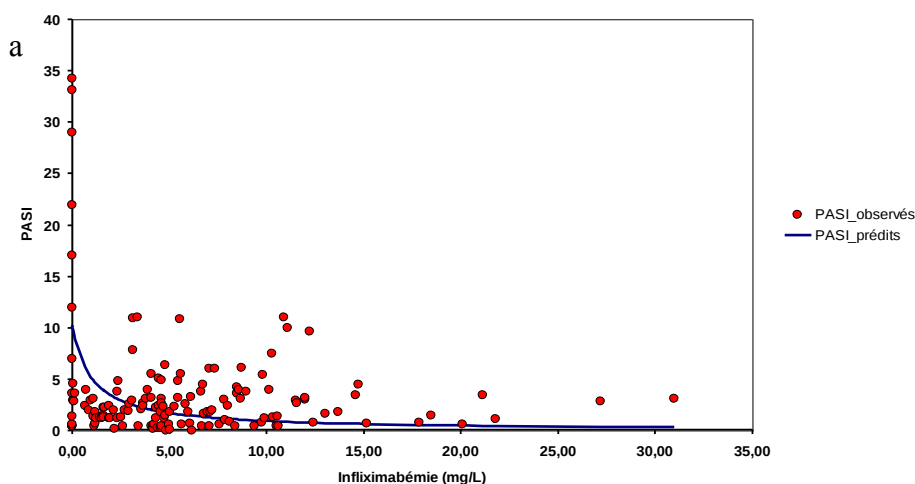


Fig 5 a : Modélisation de la relation PASI et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec $E_{max} = 10,1$ et $EC_{50} = 1$.

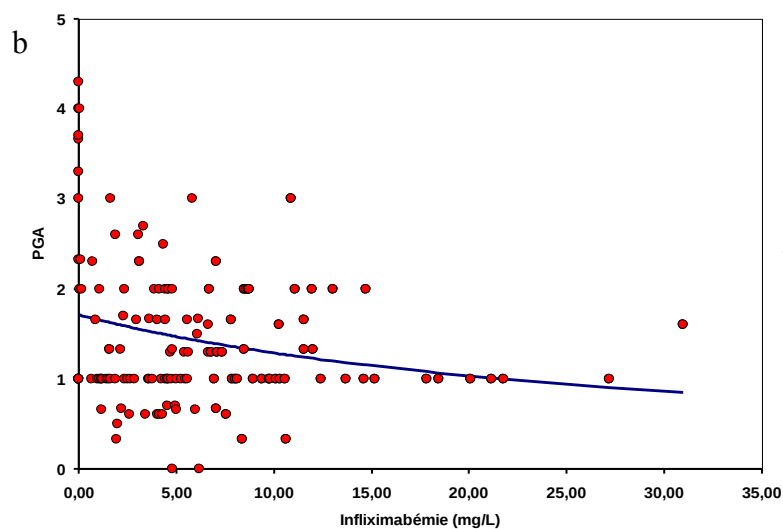


Fig 5 b : Modélisation de la relation PGA et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec $E_{max} = 1,7$ et $EC_{50} = 30,4$.

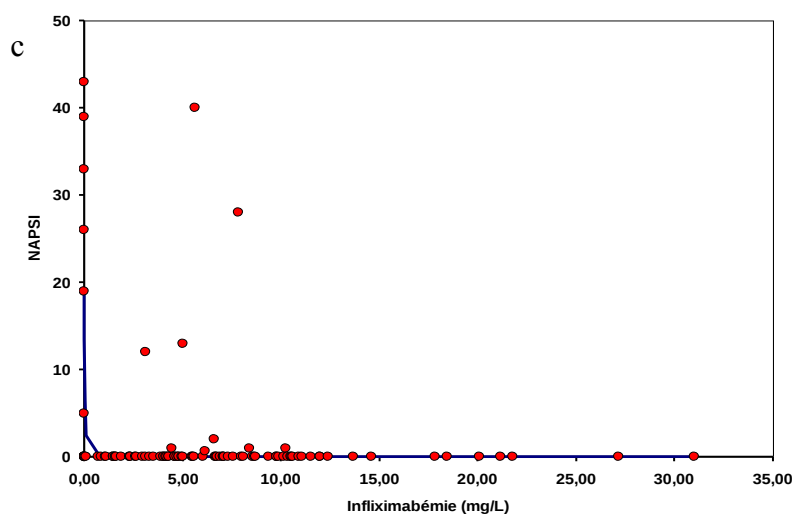
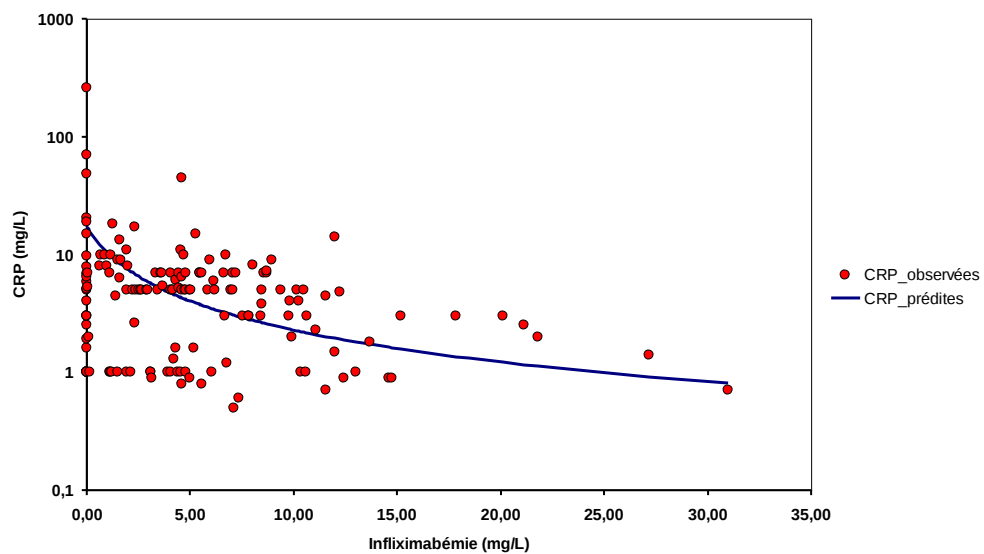


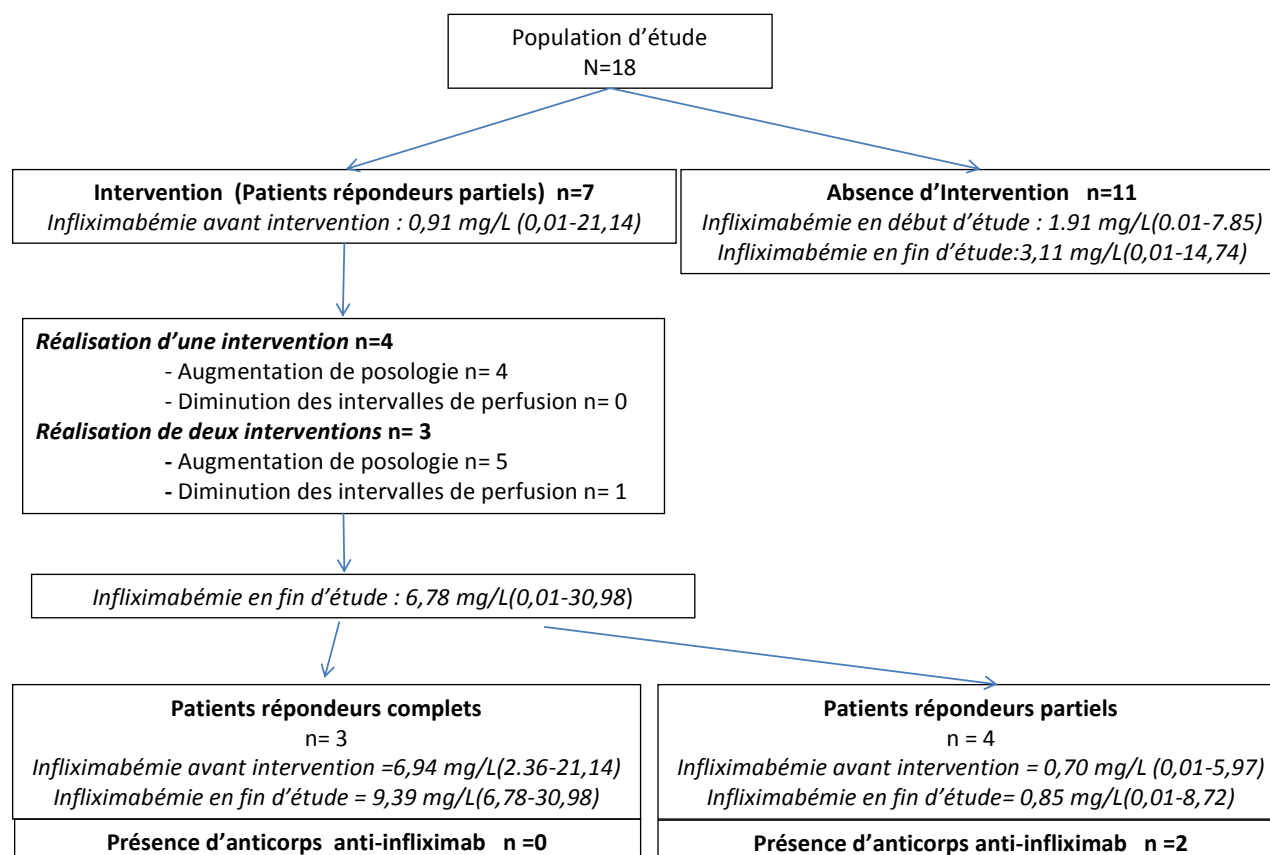
Fig 5 c : Modélisation de la relation NAPI et concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec $E_{max} = 391,7$ et $EC_{50} = 0,0005$.

Figure 6 : Modélisation de la relation entre la CRP et la concentration sérique d'infliximab, lors de l'ensemble de la période d'étude



Modélisation de la relation entre la CRP et la concentration sérique d'infliximab selon un modèle PK-PD d'inhibition Emax avec $E_{max} = 17,2 \text{ mg/L}$ et $EC_{50} = 1,5 \text{ mg/L}$

Figure 7 : « Interventions » au cours de l'étude et variations de l'infliximabémie



Les variables continues ont été reportées en médiane et extrêmes.

Après intervention, les patients « répondeurs complets » avaient une infliximabémie en fin d'étude supérieure à celle des patients restés « répondeurs partiels », mais ceci était statistiquement non significatif (test de Wilcoxon, $p=0,11$).

En revanche, les patients devenus « répondeurs complets » suite à l'intervention avaient initialement (avant l'intervention) une infliximabémie significativement plus élevée que les patients restés « répondeurs partiels » malgré l'intervention (test de Wilcoxon, $p=0,04$).

Figure 8 : Exemple d'un patient « répondeur complet » avec stabilité des scores cliniques : absence d'intervention nécessaire, stabilité de la posologie d'infliximab et de l'infliximabémie

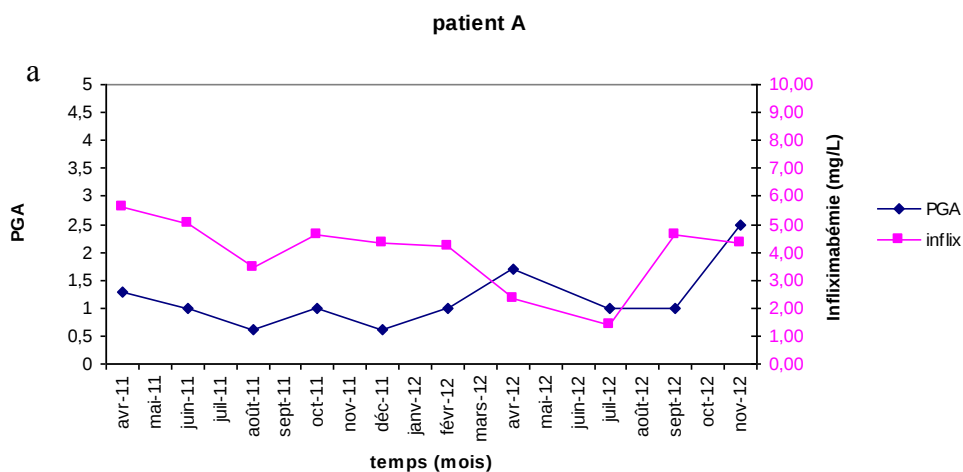


Figure 8a : Évolution des scores PGA (<2) et de la concentration sérique d'infliximab au cours du temps

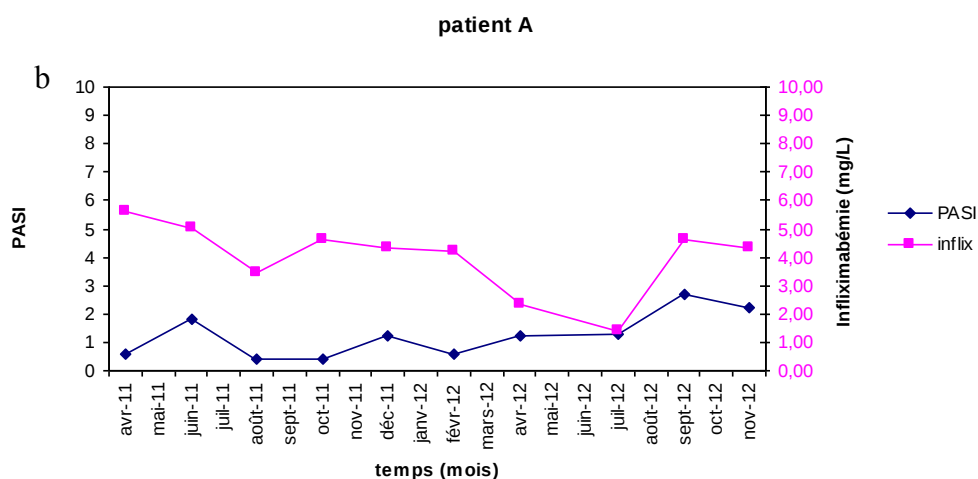


Figure 8b : Évolution des scores PASI (<5) et de la concentration sérique d'infliximab au cours du temps

Figure 9 : Deux exemples de patients ayant une réponse clinique partielle justifiant la réalisation d'une intervention : augmentation de l'infliximabémie et amélioration de la réponse clinique

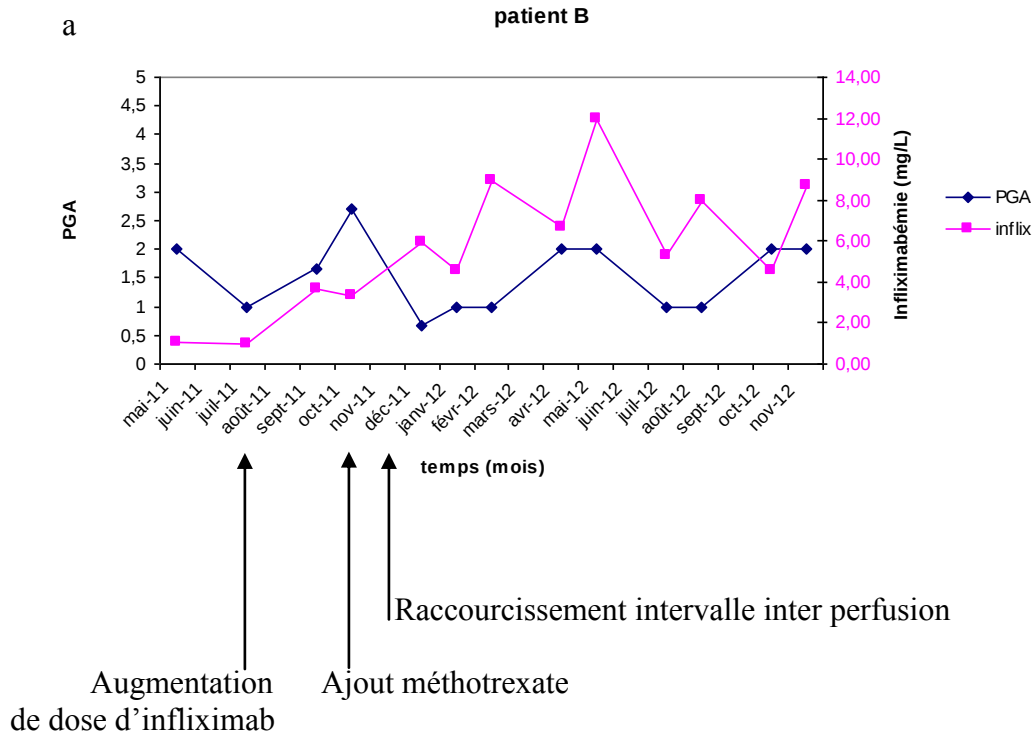


Fig 9a. Exemple 1. Augmentation de dose d'infliximab en raison d'une réponse clinique partielle, puis ajout du méthotrexate et raccourcissement de l'intervalle entre les perfusions : élévation progressive de la concentration sérique d'infliximab et obtention d'un $PGA \leq 2$

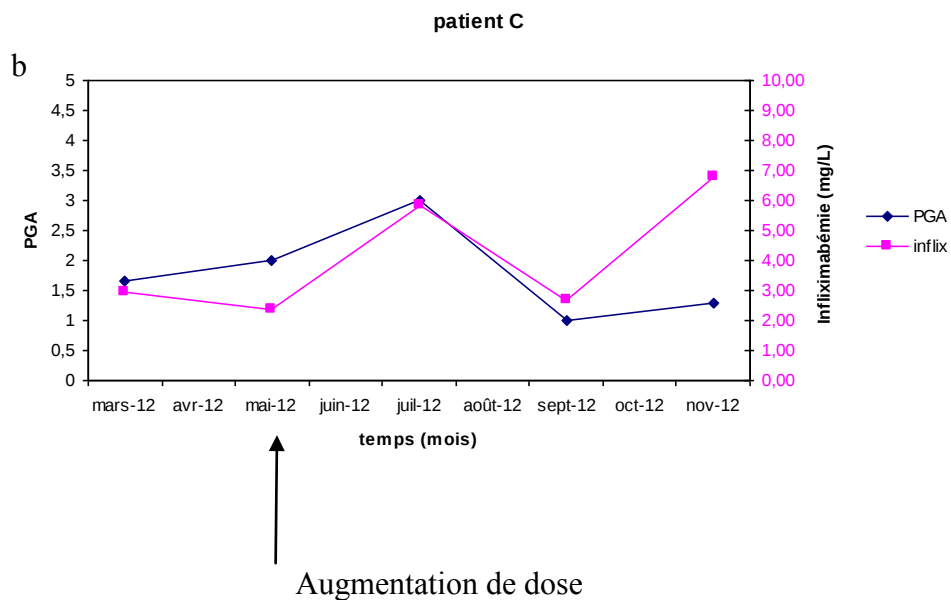


Fig 9b. Exemple 2. Augmentation de dose d'infliximab : élévation de la concentration sérique d'infliximab et obtention d'un $PGA < 2$

Figure 10 : Un exemple de patient ayant une réponse clinique partielle justifiant la réalisation d'une intervention (augmentation de la posologie d'infliximab) : stabilité de l'infliximabémie (indétectable) et absence d'amélioration de la réponse clinique

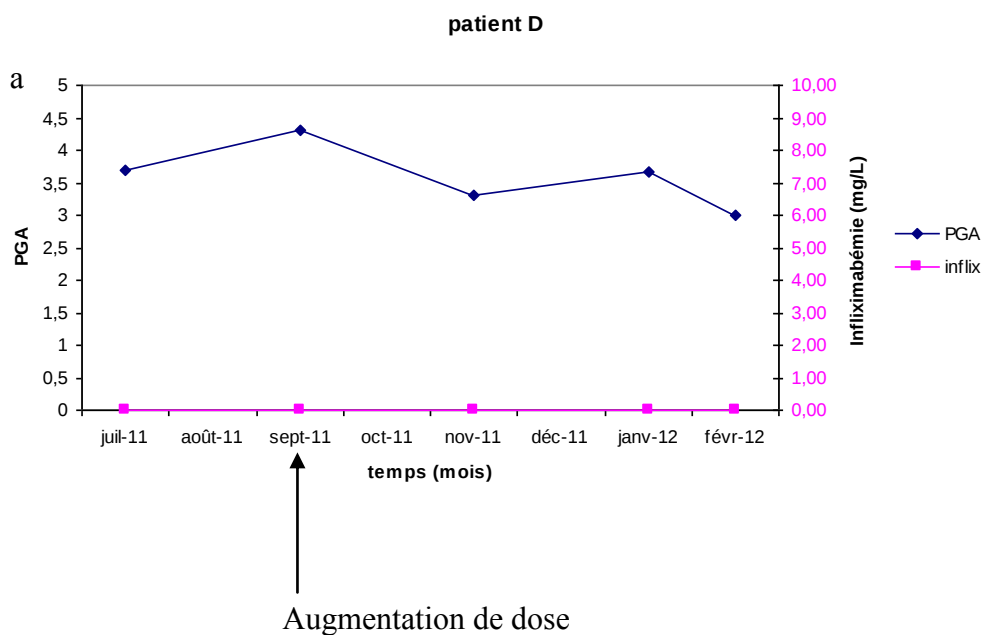
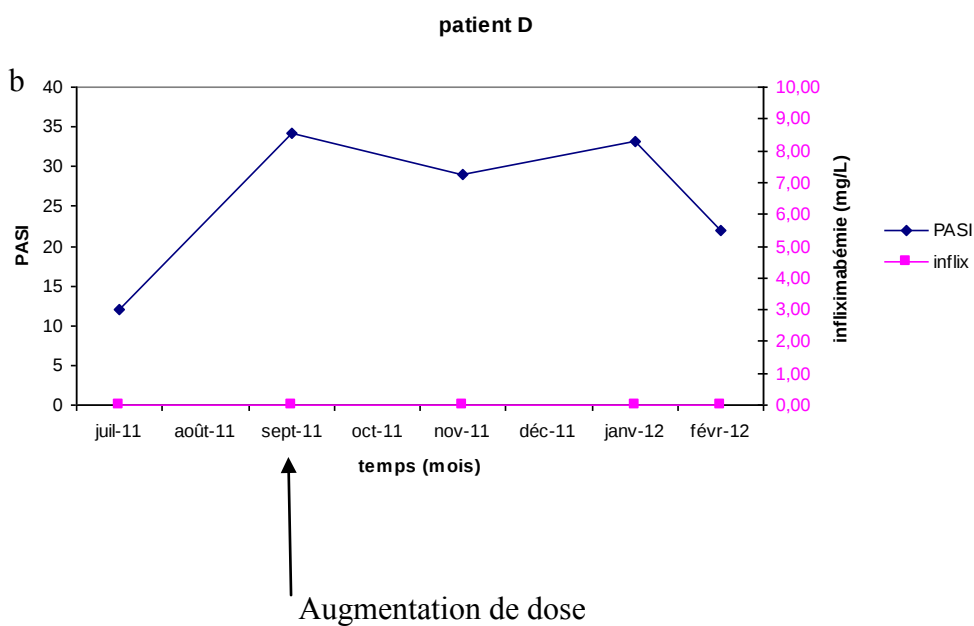


Fig 10a : Persistance de scores PGA > 2 et d'une infliximabémie indétectable malgré l'augmentation de dose d'infliximab



*Fig 10b : Persistance de scores PASI > 10 et d'une infliximabémie indétectable malgré l'augmentation de dose d'infliximab
Ce patient était immunisé avec détection d'anticorps anti-infliximab sériques.*

Figure 11 : Stabilité des scores cliniques : absence d'intervention nécessaire, stabilité de la posologie d'infliximab mais augmentation progressive de l'infliximabémie, sans qu'aucun traitement concomitant ne soit ajouté.

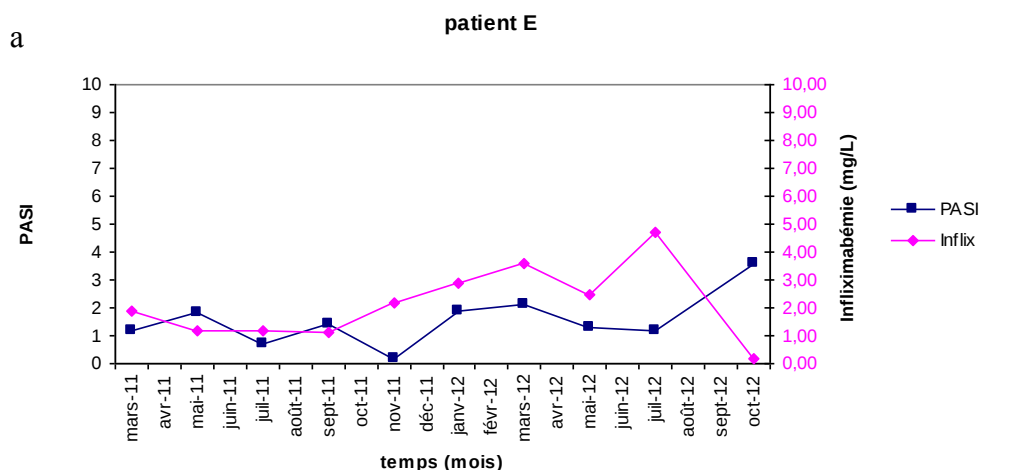


Fig 11a : Augmentation progressive de l'infliximabémie chez une patiente « répondeur complet ». La baisse de la concentration sérique d'infliximab en octobre 2012 était liée à un espacement de la perfusion à 14 semaines en raison d'une chirurgie intercurrente.

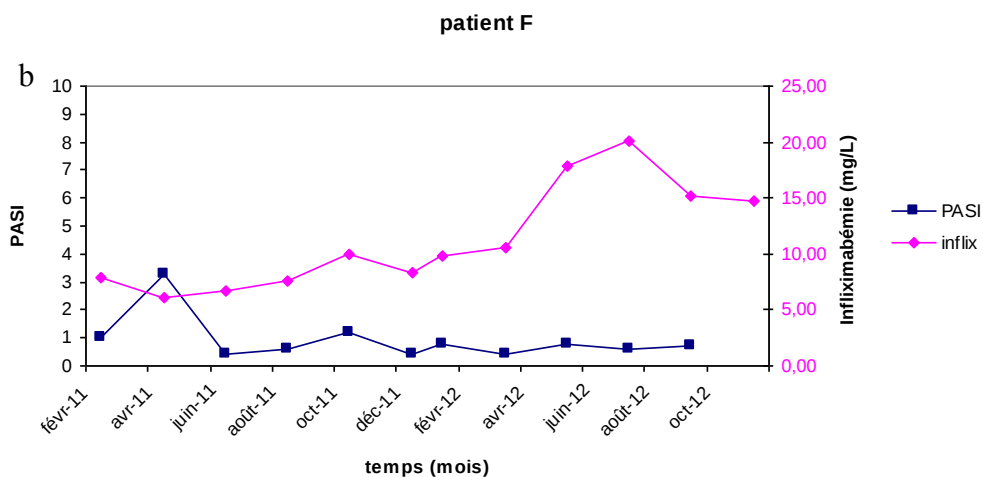


Fig 11b : Augmentation progressive de l'infliximabémie chez un patient « répondeur complet »

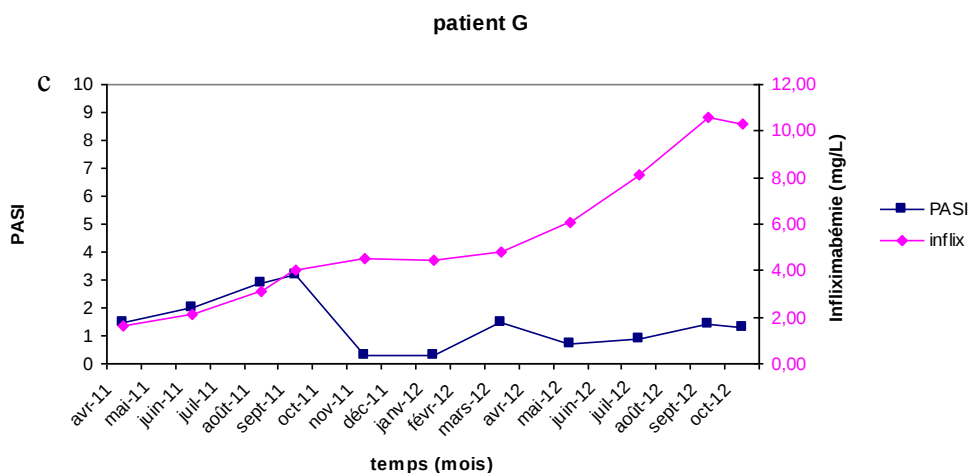


Fig 11c : Augmentation progressive de l'infliximabémie chez un patient « répondeur complet »

Figure 12 : Effet des anticorps anti-infliximab sur les variations de l'infliximabémie et sur les scores cliniques d'activité

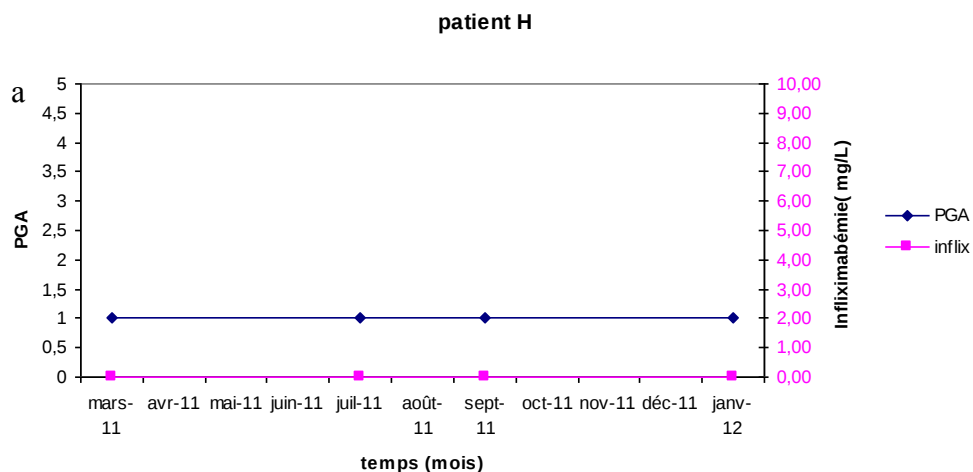


Fig 12a : Patient « répondeur complet » (PGA=1) malgré une immunisation et une concentration sérique d'infliximab indétectable

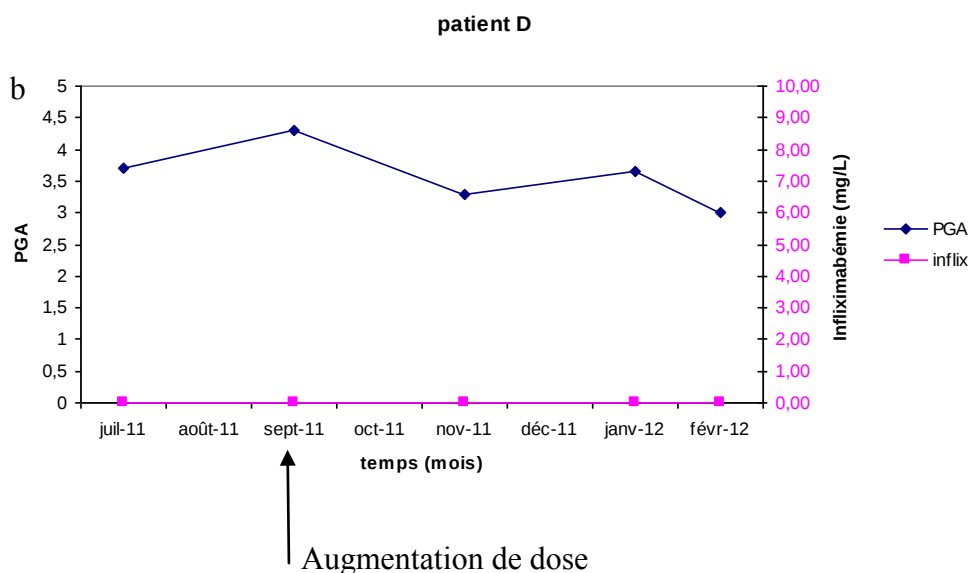
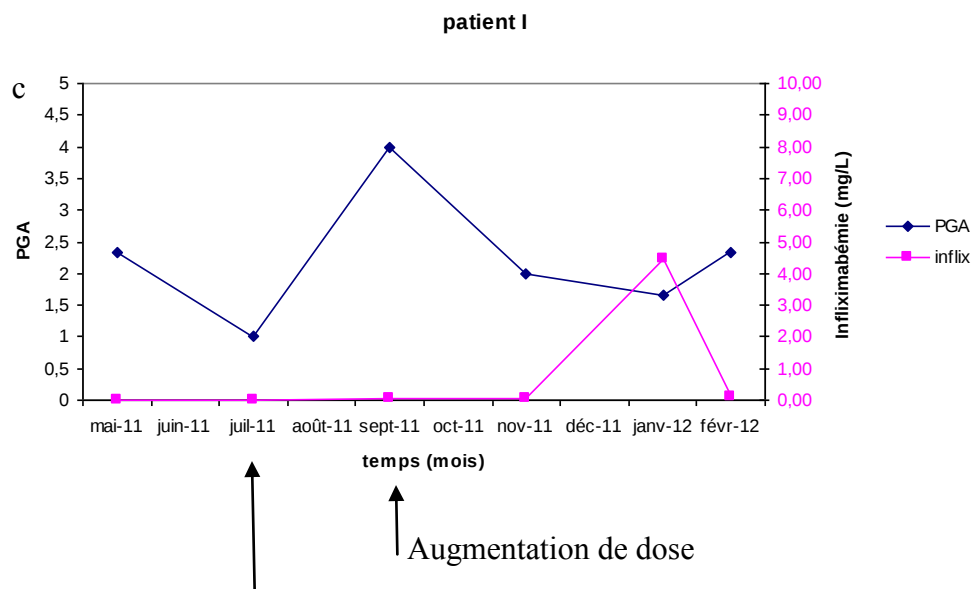


Fig 12b : Patient « répondeur partiel » avec persistance de scores PGA > 2 et d'une concentration sérique d'infliximab indétectable malgré l'augmentation de dose d'infliximab



Augmentation de dose, ajout méthotrexate pris 2 mois

Fig12c : Augmentation de dose et ajout du méthotrexate : élévation de l'infliximabémie et une diminution des scores PGA

Annexes :

Annexe 1 : Fiches standardisées de recueil des scores d'activité clinique du psoriasis cutané : PGA,

PASI, NAPS

<u>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</u>	
The target nail is graded for nail matrix psoriasis and nail bed psoriasis. The sum of these two scores is the total score for that nail.	
<u>Nail Matrix Psoriasis</u> consists of any the following: pitting, leukonychia, red spots in the lunula, and nail plate crumbling.	
	score for matrix psoriasis <u>2</u> 0=none 1=present in 1/4 nail 2=present in 2/4 3=present in 3/4 4=present in 4/4
Nail Bed Psoriasis is the presence or absence of any of the following: onycholysis, splinter hemorrhages, oil drop (salmon patch) discoloration, and nail bed hyperkeratosis.	
	Score for nail bed psoriasis <u>3</u> 0=none 1=present in 1/4 nail 2=present in 2/4 3=present in 3/4 4=present in 4/4
Total for nail <u>5</u> (0-8)	

PGA (Physician's Global Assessment)

0	blanchi	- aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles (par ex. hyperpigmentation et macules pigmentées) - aucune manifestation de desquamation - aucune manifestation d'induration
1	minime	- plaques avec érythème faible - squames fines et occasionnelles sur $\leq 5\%$ des lésions - surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
2	léger	- plaques de coloration rouge - squames fines et minces - surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
3	moyen	- plaques de coloration rouge marquée - grosses squames - surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
4	sévère	- plaques de coloration rouge très brillante - grosses squames épaisses - surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
5	très sévère	- plaques de coloration rouge très foncé à brun foncé - grosses squames épaisses, tenaces, très sévères - surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very severe				
Thickness					
Scaling					
Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.					
Sub Totals		A1=	A2=	A3=	A4=
Multiply each sub total by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of involvement as % for each body region affected (score each region with score between 0–6)	0 = None 1 = 1–9% 2 = 10–29% 3 = 30–49% 4 = 50–69% 5 = 70–89% 6 = 90–100%				
For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the <u>score</u> (0–6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

Annexe 2 : Fiches standardisées de recueil des scores d'activité clinique du rhumatisme psoriasique : DAS

28, BASDAI

DAWN

VISUAL DAS28 CALCULATOR
DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

Wed May 16 2012 Time: 10:46

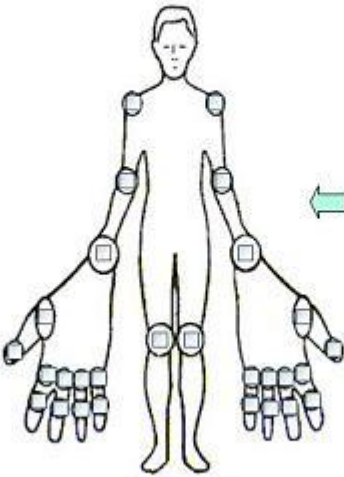
"Treat to Target" made Easy!
Click see an Overview
Slideshow and find out more.

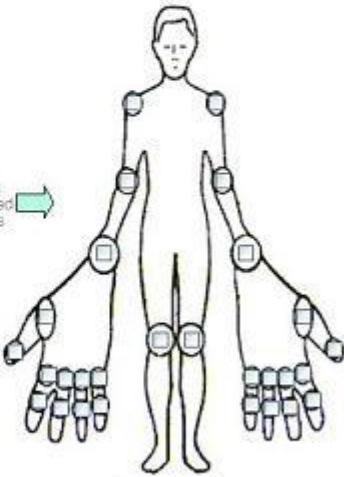
Enter Patient ID (for printing):

Joint Scores
Tender:
Swollen:
To enter joint scores, I prefer to:
☒ Use Mannequin
☐ Type totals

Additional Measures
☒ ESR: mm/hr
☐ CRP: mg/l
☒ Patient Global Health: mm
0 - Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints


Swollen Joints


Click affected joints

FORMULA: $DAS28(4) = 0.56 \cdot \sqrt{t(28)} + 0.28 \cdot \sqrt{sw(28)} + 0.70 \cdot \ln(ESR) + 0.014 \cdot GH$

Reference: <http://www.das-score.nl>

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

GARRETT S., JENKINSON T., KENNEDY L.G., WHITELOCK H., GAISFORD P., CALIN A. – A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21 (12) 2286-2291.

➤ Questions

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

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

Absent _____ Extrême

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

Absent _____ Extrême

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

Absent _____ Extrême

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

Absent _____ Extrême

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

Absent _____ Extrême

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

0 ½ 1 ½ 2 heures ou plus
|-----|

➤ Mode de calcul

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

60 pages – 5 tableaux – 12 figures – 2 annexes

Résumé :

Introduction. L'infliximab est un traitement efficace du psoriasis, mais avec une variabilité inter et intra individuelle de la réponse au traitement. L'adaptation individuelle de la posologie d'infliximab, guidée par la mesure des concentrations sériques résiduelles d'infliximab pourrait permettre d'optimiser le traitement.

Objectifs. L'objectif principal était d'évaluer la corrélation entre l'infliximabémie et les scores d'activité clinique et biologique (relation concentration-effet) chez les patients traités pour un psoriasis cutané.

Méthodes. Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients traités par infliximab pour un psoriasis cutané dans le service de Dermatologie de Tours, de février 2011 à novembre 2012. Les scores cliniques d'activité du psoriasis (PGA, PASI, NAPS), l'inflammation biologique (CRP), l'infliximabémie étaient relevés pour chaque perfusion d'infliximab réalisée au cours de la période d'étude. La relation entre la concentration sérique d'infliximab et l'activité (clinique et biologique) de la maladie était évaluée par un test de corrélation de Spearman, et décrite par modélisation.

Résultats. 18 patients ont été inclus, avec une période médiane de suivi sous infliximab de 20 mois (0-22,5). La relation entre les scores cliniques et biologiques du psoriasis et la concentration sérique d'infliximab était décrite par un modèle PK-PD direct d'inhibition Emax. Lors de l'étude transversale, la corrélation de Spearman entre la CRP et l'infliximabémie était à la limite de la significativité ($R=-0,51$, $p=0,05$). Lors de l'étude longitudinale, il existait une corrélation linéaire significative entre la CRP et l'infliximabémie ($R=-0,20$, $p=0,02$), le NAPS et l'infliximabémie ($R=-0,24$, $p=0,02$).

Discussion et conclusion :

Il s'agit de la première étude évaluant la relation pharmacodynamique « concentration-effet » entre la concentration sérique d'infliximab et les scores d'activité clinique et biologique du psoriasis. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective de faible effectif avec une grande hétérogénéité de prise en charge des patients, ne permettant pas de conclure sur l'intérêt de l'infliximabémie dans l'optimisation thérapeutique.

Mots clés : concentration sérique d'infliximab, psoriasis, infliximab

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gérard Lorette

Directeur de thèse : Madame le Docteur Mahtab Samimi

Membres du jury : Monsieur le Professeur Laurent Machet

Monsieur le Professeur Gilles Paintaud

Monsieur le Docteur David Ternant

Date de la soutenance : 31 mai 2013