

Année 2018/2019

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Marine SAMAIN

Née le 26 décembre 1991 à Montluçon (03)

**EFFET DU METHOTREXATE ASSOCIE A L'ADALIMUMAB
SUR LA MAINTENANCE THERAPEUTIQUE DE L'ADALIMUMAB
DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Daniel WENDLING, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Besançon

Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Emilie DUCOURAU-BARBARY, Rhumatologie, PH, CHR - Orléans

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Hubert LARDY, Moyens, Relations avec l'Université
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU –
C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN –
L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER –
F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN –
J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE –
G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE –
C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD –
LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE –
D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
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, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie

LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
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-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie

GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUN Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

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.

**EFFET DU METHOTREXATE ASSOCIE A L'ADALIMUMAB
SUR LA MAINTENANCE THERAPEUTIQUE DE L'ADALIMUMAB
DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE**

Résumé

Objectif : Evaluer la maintenance de l'adalimumab en fonction de l'association au méthotrexate (MTX) et de la présence d'anticorps anti-médicaments (ADA) contre l'adalimumab dans la spondyloarthrite axiale (axSpA).

Méthodes : Cette étude ancillaire est basée sur une 1^{ère} étude prospective menée à partir de 2013 où 110 patients atteints de axSpA éligibles à recevoir 40 mg d'adalimumab en sous-cutané (s.c.) toutes les 2 semaines avaient été randomisés en 2 groupes (rapport 1:1) : un recevant 10mg de MTX s.c. par semaine associé à l'adalimumab et un sous adalimumab seul. Les données sur la présence d'ADA (ADA+ : taux >12 UA/mL) à la 26^{ème} semaine (S26) de traitement par adalimumab étaient disponibles. De manière rétrospective, ont été recueillies au 1^{er} janvier 2018 les dates des dernières prises d'adalimumab et de MTX. Une analyse de survie sur la maintenance d'adalimumab a été réalisée en fonction du co-traitement par MTX et de la présence d'ADA à S26.

Résultats : 104 patients ont été analysés. La médiane de survie de l'adalimumab était de 138.6 semaines pour les patients avec association prolongée au MTX (>26 semaines) versus 79.4 semaines pour les autres (p=0.08) et de 56.9 semaines chez les patients ADA+ versus 98.6 semaines pour les ADA- (p=0.015). Avec un modèle de Cox en analyse multivariée, les 2 variables statistiquement associées à la maintenance à long terme de l'adalimumab étaient le sexe masculin et l'association prolongée au MTX (respectivement p=0,01 et p=0,04). L'absence d'ADA était dans la limite de significativité (p=0,07).

Conclusion : Une association prolongée du MTX à l'adalimumab (>26 semaines) permet une meilleure maintenance de l'adalimumab dans la axSpA.

Mots clefs : spondyloarthrite, immunogénicité, anti-TNF alpha, adalimumab, méthotrexate

METHOTREXATE EFFECTS ON ADALIMUMAB LONG-TERM MAINTENANCE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Abstract

Objective: To evaluate the adalimumab maintenance in function of association with methotrexate (MTX) and presence of anti-drug antibodies (ADA) against adalimumab in axial spondyloarthritis (axSpA).

Methods: This ancillary study is based on a first prospective study conducted in 2013, in which 110 patients with axSpA eligible to receive 40 mg of adalimumab subcutaneously (sc) every 2 weeks were randomized in 2 groups (report 1: 1): one receiving 10mg of MTX sc per week associated with adalimumab and one adalimumab alone. Data on the presence of ADA (ADA +: rate > 12 AU / mL) at the week 26 (W26) of adalimumab treatment were available. Retrospectively, the dates of the last intake of adalimumab and MTX were collected on 1 January 2018. A survival analysis of the maintenance of adalimumab was performed according to co-treatment with MTX and the presence of ADA at W26.

Results: 104 patients were analyzed. The median survival of adalimumab was 138.6 weeks for patients with prolonged MTX (> 26 weeks) versus 79.4 weeks for others ($p = 0.08$) and 56.9 weeks for ADA+ patients versus 98.6 weeks for ADA- patients ($p = 0.015$). With a Cox model, in multivariate analysis, the 2 variables statistically associated with the long-term maintenance of adalimumab were the male sex and the prolonged association with MTX (respectively $p=0.01$ and $p=0.04$). The absence of ADA was within the significance limit ($p=0.07$).

Conclusion: A prolonged association of MTX with adalimumab (> 26 weeks) allows a better maintenance of adalimumab in axSpA.

Keys words: spondyloarthritis, immunogenicity, TNF inhibitor, adalimumab, methotrexate.

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Emilie Ducourau-Barbary, merci de m'avoir permis de faire ce travail avec toi et de m'avoir encadré comme tu l'as fait. Merci pour tout ce que tu m'as appris durant mes 2 semestres dans le service d'Orléans et de m'avoir fait découvrir et aimé la rhumatologie lors de mon premier semestre.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur le Professeur Denis Mulleman, merci pour vos conseils avisés et vos relectures de ma thèse. Merci de m'avoir formé à la rhumatologie et de m'avoir accueilli avec enthousiasme dans cette spécialité.

Au Président du jury de ma thèse, Monsieur le Professeur Philippe Goupille, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour toute l'énergie que vous mettez pour que chaque interne puisse avoir accès à un post-internat qui lui corresponde.

A Monsieur le Professeur Daniel Wendling, merci d'avoir accepté de venir juger ce travail. C'est un honneur de vous avoir parmi les membres du jury.

A Madame le Professeur Mahtab Samimi, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'admire votre parcours.

A toutes les personnes qui m'ont aidé à la finalisation de cette thèse et notamment ceux qui m'ont aidé au recueil de données : Dr Le Guilchard (CH Blois), Pr Devauchelle et Mme Jezequel (CHU Brest), Dr Gaigneux (CH La-Roche-sur-Yon), Dr Direz (CH Le Mans), Pr Le Goff (CHU Nantes), Dr Ducourau-Barbary (CH Orléans), Pr Solau-Gervais, Mme Thomas (CHU Poitiers), Pr Perdriger et Mme Mot (CHU Rennes), Dr Martin (CH Saint-Brieuc), Dr Mérot (CH Saint-Nazaire).

Liste des abréviations

ADA : anticorps anti-médicaments

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASAS : Assessment in Ankylosing Spondylitis

ASDAS : Ankylosis Spondylitis Disease Activity Score

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CoMARIS : Combination of Methotrexate and Adalimumab to Reduce Immunization in patients with axial Spondyloarthritis

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : Protéine C réactive

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IMC : Indice de Masse Corporelle

MTX : Methotrexate

SpA : Spondyloarthritis

Table des matières

I. INTRODUCTION	12
II. METHODES.....	14
A. Patients	14
B. Schéma	14
C. Recueil de données	15
D. Analyses biologiques	15
E. Analyse statistique	15
III. RESULTATS	17
A. Caractéristiques initiales des patients	17
B. Comparaison des courbes de survie du traitement par adalimumab en fonction du MTX, des ADA et des concentrations d'adalimumab à S8 et S12	19
a) Maintenance thérapeutique de l'adalimumab en fonction de l'association ou non au MTX	19
b) Lien entre l'immunisation à 26 semaines et la maintenance thérapeutique de l'adalimumab	22
c) Lien entre la concentration d'adalimumab et la maintenance thérapeutique de l'adalimumab	23
C. Recherche des facteurs influençant l'arrêt de l'adalimumab par réalisation d'un modèle de Cox	24
a) Analyse univariée	24
b) Analyse multivariée.....	25
IV. DISCUSSION	26
V. CONCLUSION.....	27
VI. BIBLIOGRAPHIE	28
VII. ANNEXES	29

I. INTRODUCTION

La spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant 0.1 à 1.4 % de la population **(1)**. La SpA affecte le rachis, le bassin, les enthèses et les articulations périphériques. Le traitement de la SpA de forme axiale repose en première intention sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et en 2^{ème} intention sur les anti-TNF alpha.

Cependant, 25% des patients interrompent leur traitement par anti-TNF alpha lors de la première année du fait d'un échec primaire ou d'un échappement secondaire **(2)**. Dans certains cas, les patients développent des anticorps anti-médicaments (ADA), ayant une action sur la pharmacocinétique, à l'origine d'une baisse d'efficacité **(3)**.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF alpha indiqué dans la spondyloarthrite axiale. Après 24 semaines de traitement, environ 30 % des patients développent des ADA, entraînant une faible voire indétectable concentration d'adalimumab, responsable d'une faible réponse clinique selon le score ASDAS (Ankylosis Spondylitis Disease Activity Score) **(4)**.

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite utilisé dans le traitement de certains cancers mais également dans certains rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite périphérique ou le rhumatisme psoriasique. En l'absence d'efficacité démontrée, il n'est pas indiqué dans les formes axiales de spondyloarthrite **(5)**.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le MTX, lorsqu'il est associé à l'adalimumab, permet de réduire le pourcentage de patients avec ADA, et cette réduction est plus prononcée avec de forte dose de MTX (≥ 22.5 mg/semaine) qu'avec de faibles doses (5-10 mg/semaine) **(6-7)**.

L'étude CoMARIS (Combination of Methotrexate and Adalimumab to Reduce Immunization in patients with axial Spondyloarthritis) est une étude prospective menée sur 6 mois, randomisée, ouverte et multicentrique (centres hospitalo-universitaires de Tours, Nantes, Brest, Poitiers et Rennes et centres hospitaliers de Orléans, Blois, Le Mans, Saint-Brieuc, Saint-Nazaire et La Roche-sur-Yon). Les patients inclus, ayant une spondyloarthrite axiale, ont été randomisés en deux groupes : un groupe MTX+ recevant de l'adalimumab associé à du MTX (10mg/semaine en sous-cutané) et un groupe MTX- recevant de l'adalimumab seul.

Cent dix patients ont été inclus entre mars 2013 et octobre 2014 : 55 patients dans le groupe MTX+ et 55 patients dans le groupe MTX-. A 6 mois, le risque relatif de développer des ADA était de 0.53 (IC95% : 0.31-0.91) dans le groupe MTX+ en comparaison au groupe MTX-. Les concentrations d'adalimumab étaient plus faibles dans le groupe MTX- que dans le groupe MTX+. Cependant, à la semaine 26, la proportion d'ASDAS répondeurs était similaire dans les deux groupes. Néanmoins, cette étude a permis de montrer qu'il y a une tendance à un score ASDAS plus haut, à la semaine 26, chez les patients ayant des ADA par rapport aux patients n'en ayant pas (1.5 versus 1.9, $p=0.06$).

Notre étude, CoMARIS 2, a pour but de voir si l'association du MTX à l'adalimumab permet une meilleure maintenance thérapeutique de l'adalimumab dans le temps et de voir quels sont les facteurs influençant la maintenance thérapeutique de l'adalimumab.

II. METHODES

A. Patients

L'étude rétrospective CoMARIS 2 a obtenu l'accord du comité d'éthique du CHU de Tours et de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL). Cette étude est une prolongation de l'étude CoMARIS qui avait obtenu l'accord du comité de protection des personnes (CPP).

Les patients inclus dans CoMARIS étaient majeurs et avaient une spondyloarthrite axiale selon les critères ASAS de 2009, nécessitant l'introduction d'un anti-TNF alpha selon l'indication française. Ils devaient être naïfs de MTX et ne pas avoir reçu auparavant plus d'un anti-TNF alpha.

B. Schéma

CoMARIS était une étude prospective, randomisée, multicentrique et ouverte. Les patients ont été randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir :

- dans le groupe MTX+ : du MTX en injection sous-cutanée de 10mg par semaine associé à de l'adalimumab 40mg sous-cutanée toutes les 2 semaines.
- dans le groupe MTX- : de l'adalimumab 40mg sous-cutanée toutes les 2 semaines en monothérapie.

Dans le groupe MTX+, les patients débutaient le MTX deux semaines avant (V0) la première injection d'adalimumab (V1). Tous les patients ont ensuite été revus à la semaine 4 (V2), 8 (V3), 12 (V4) et 26 (V5) (**Annexe 1**). A chaque visite ont été collectées des informations cliniques permettant le calcul de l'ASDAS et ont été réalisés des prises de sang (concentrations d'adalimumab et taux d'ADA).

CoMARIS 2 est une étude rétrospective ancillaire, où a été évalué au 01 janvier 2018, la maintenance thérapeutique de l'adalimumab chez les patients inclus dans CoMARIS.

C. Recueil de données

Un questionnaire de recueil de données a été envoyé aux différents investigateurs de chaque centre ayant participé à l'étude CoMARIS (**Annexe 2**). Nous avons recueilli pour chaque patient inclus dans CoMARIS :

- la date de la dernière consultation de suivi ;
- l'arrêt ou non de l'adalimumab à la dernière consultation, et si oui, la date de la dernière injection d'adalimumab et la cause d'arrêt ;
- pour les patients du groupe MTX+ : arrêt ou non du MTX à la dernière consultation, et si oui, la date de la dernière prise de MTX et la cause d'arrêt.

D. Analyses biologiques

Des prises de sang ont été réalisées dans le cadre de l'étude CoMARIS à V2, V3, V4 et V5 afin de doser les ADA et les concentrations sériques d'adalimumab. Les ADA ont été détectés par méthode ELISA. Les concentrations d'anticorps sont exprimées en unité par millilitre (UA/mL). Les patients ont été classés en différentes catégories : ADA+ si les concentrations d'ADA étaient >12 AU/mL à la visite de la 26^{ème} semaine ou dernière visite de CoMARIS ou ADA- si les concentrations d'ADA étaient ≤ 12 AU/mL. Les concentrations d'adalimumab ont été mesurées à la 8^{ème}, 12^{ème} et 26^{ème} semaine. La limite de détection était 0.022 µg/mL.

E. Analyse statistique

L'analyse statistique et la modélisation ont été réalisées avec le logiciel Rx64 3.3.2.

Des courbes de Kaplan Meyer sur la maintenance de l'adalimumab, ont été tracées pour les variables suivantes: Présence ou absence de Méthotrexate à l'initiation de l'adalimumab, exposition prolongée ou non au MTX, présence ou absence d'ADA à S26, concentration d'adalimumab à S8, sexe. Des tests de Log-rank ont été ensuite réalisés pour confirmer les informations apportées par les graphiques.

Pour mettre en évidence les facteurs influençant la maintenance thérapeutique de l'adalimumab, nous avons créé un modèle de Cox. Les variables ont d'abord été analysées en univarié puis en multivarié. Au vu des données disponibles dans la littérature et de l'analyse des courbes de survie, il a été décidé de tester en modèle de Cox univarié: L'âge, le sexe, l'exposition prolongée au méthotrexate (contre l'exposition faible ou inexistante), la présence ou non d'ADA à S26, la concentration de l'adalimumab faible à S8 (contre une concentration plus forte). Pour l'analyse multivariée, il a été décidé de ne garder que les variables ayant une $p\text{-value} < 0,2$ en analyse univariée.

La procédure de sélection des variables a été faite manuellement par une procédure pas à pas ascendante. Les interactions entre les variables ont été étudiées sur le modèle final. À partir du modèle final, nous avons estimé les paramètres liés à chaque variable par la méthode du maximum de vraisemblance.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques initiales des patients

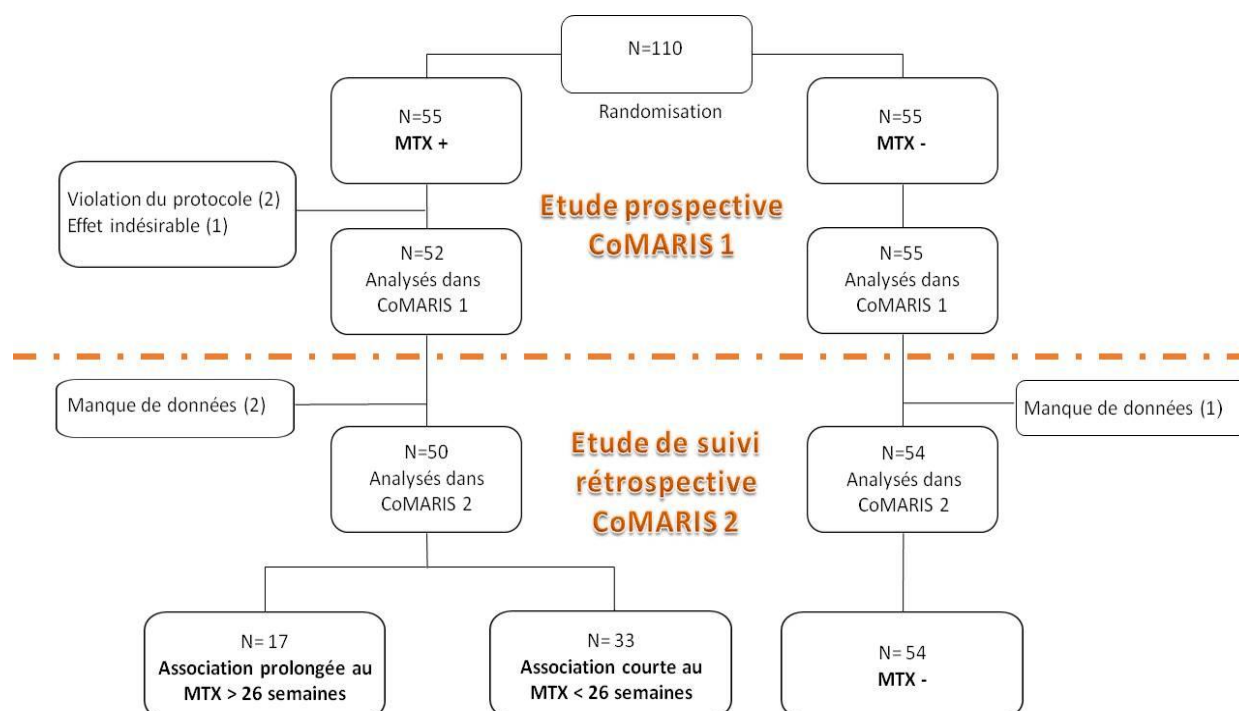
Les caractéristiques initiales des patients sont rapportées dans le tableau 1. Dans l'étude CoMARIS, cent dix patients ont été inclus : 55 dans chaque groupe. 100 patients (91%) ont terminé l'étude CoMARIS. Trois des 55 patients du groupe MTX+ ont été retiré de l'étude avant la première injection d'adalimumab et ont été exclus de l'analyse statistique dans la mesure où leur exclusion était sans lien avec le protocole : 2 patients inclus par erreur (écart du protocole) et 1 patient du fait d'une hépatite induite par la prophylaxie anti-tuberculeuse. Sept autres patients n'ont pas terminé l'étude, 2 dans le groupe MTX- et 5 dans le groupe MTX+, du fait d'un manque d'efficacité (n=4), d'effets indésirables (n=2) et d'un arrêt de suivi (n=1).

Cent quatre patients ont pu être inclus dans l'étude post-hoc CoMARIS2 (**Figure 1**) : 50 dans le groupe MTX+ et 54 dans le groupe MTX-. Trois patients ont été perdus de vue.

33 patients ont eu un arrêt du MTX pendant ou à la fin de l'étude CoMARIS. En effet, le MTX n'ayant pas l'AMM dans la SpA axiale, il a été arrêté pour 21 des patients. Les autres patients ont eu un arrêt du MTX du fait d'effets indésirables (n=8 dont 5 avant 26 semaines), de contre-indication (n=1) ou par choix du patient lui-même (n=1). Enfin, 2 patients sur les 33 ont eu un arrêt du traitement par adalimumab à la fin de CoMARIS du fait d'une perte d'efficacité. Seuls 17 patients ont poursuivi l'association du MTX à l'adalimumab après la fin de l'étude CoMARIS.

Sur les 104 patients analysés, 38 avaient des ADA+ à la dernière visite de l'étude CoMARIS (S26). Enfin, respectivement 98, 103 et 97 concentrations d'adalimumab étaient disponibles à S8, S12 et S26. Le temps moyen de suivi était de 210.57 semaines [25.3-274.7]. Soixante-dix patients ont arrêté l'adalimumab au cours du suivi. La médiane de survie globale de l'adalimumab était de 88 semaines [4.3-236.0].

Figure 1 : flow chart

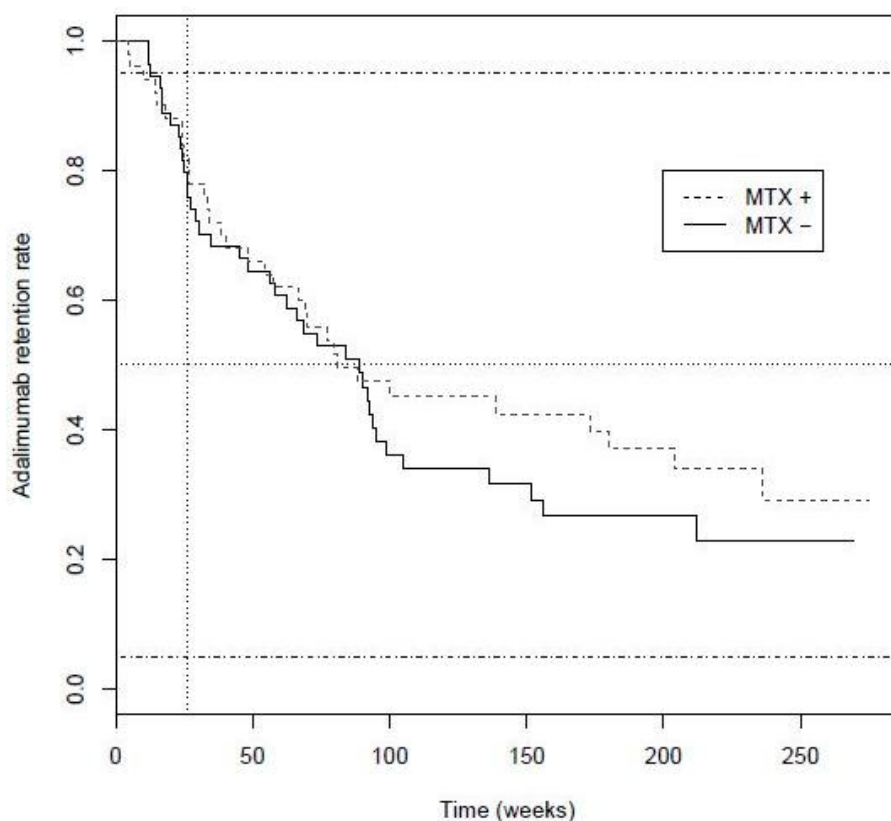


B. Comparaison des courbes de survie du traitement par adalimumab en fonction du MTX, des ADA et des concentrations d'adalimumab à S8 et S12

a) Maintenance thérapeutique de l'adalimumab en fonction de l'association ou non au MTX

Lors de l'initiation de l'adalimumab, l'association au MTX pendant les 26 premières semaines du traitement ne permet pas d'améliorer la maintenance thérapeutique sur le long terme : la médiane de survie de l'adalimumab dans le groupe MTX+ est de 80.7 [4.3-236] semaines versus 88.7 [11.7-212.1] semaines dans le groupe MTX- ($p=0.4$). (**Figure 2**)

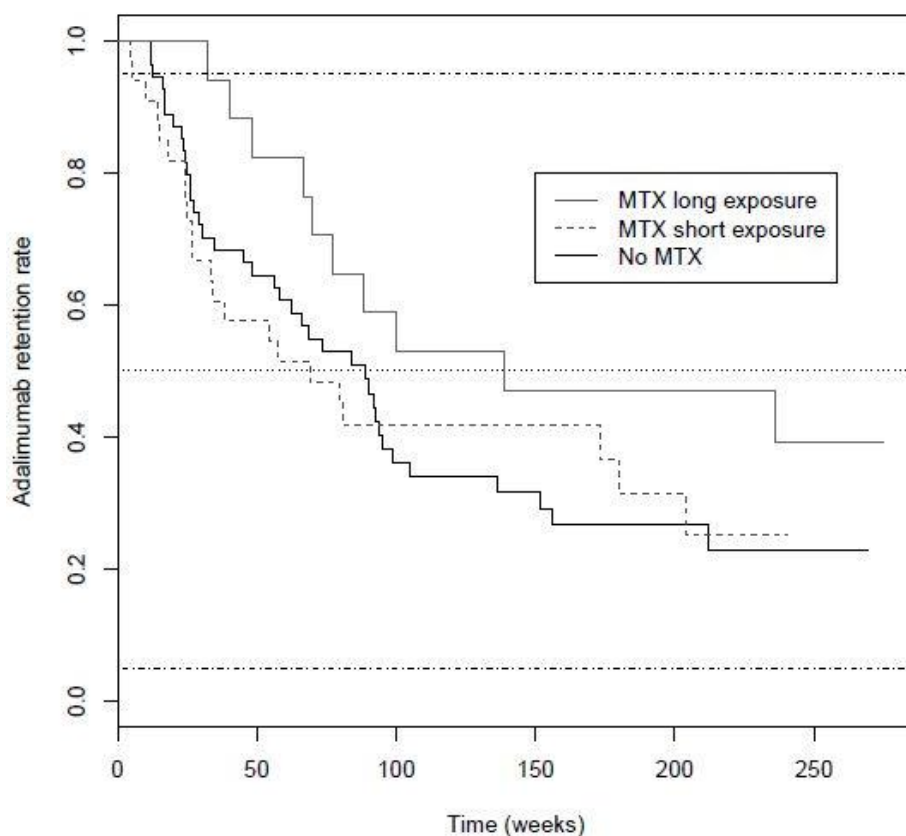
Figure 2 : Courbes de survie de l'adalimumab en fonction de l'association ou non au methotrexate



MTX + : patients ayant reçu du MTX associé à l'adalimumab ; MTX- : patients sous adalimumab seul

Par contre, on note une amélioration de la maintenance thérapeutique de l'adalimumab chez les patients ayant une exposition prolongée au MTX (>26 semaines), même si ce n'est pas statistiquement significatif. Les médianes de survie de l'adalimumab étaient respectivement de 88.7 [11.7-212.1], 69 [4.3-204.0] et 138.6 [32.4-236.0] semaines dans les groupes naïf de MTX, exposition courte au MTX ≤ 26 semaines et exposition prolongée au MTX > 26 semaines (avec une médiane d'exposition au MTX de 79.1 [28-246.3] semaines) ($p=0.2$). (Figure 3)

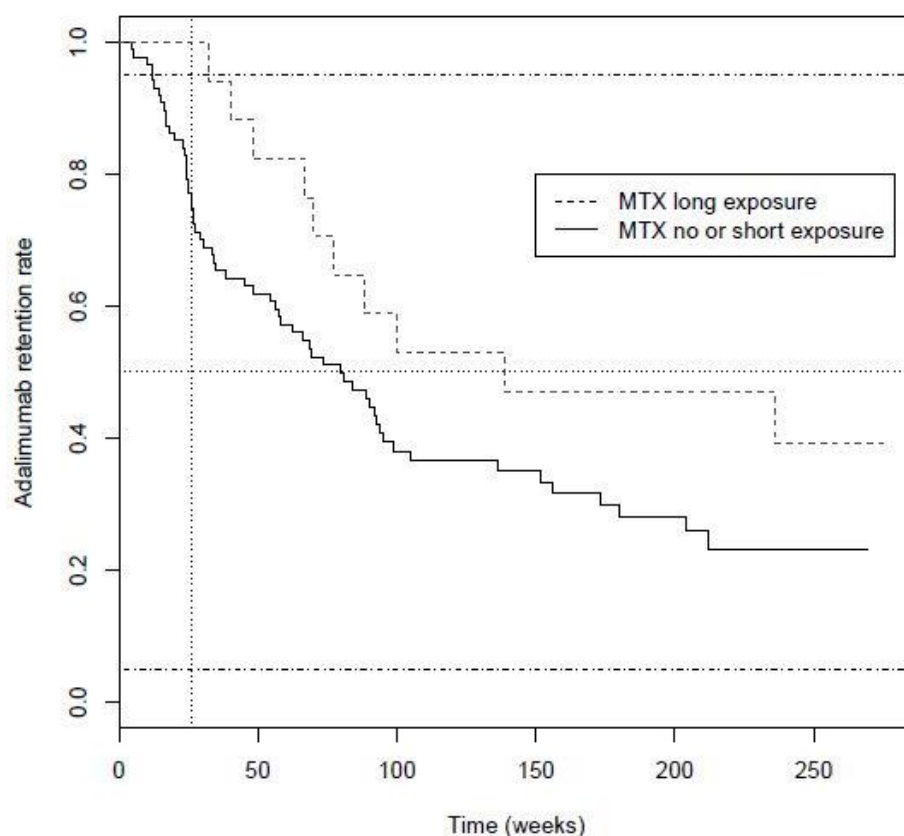
Figure 3 : Courbe de survie de l'adalimumab en fonction de la durée d'exposition au MTX



MTX long exposure (MTX2) : adalimumab associé au MTX pendant >6mois ; MTX short exposure (MTX1) : adalimumab associé au MTX pendant ≤ 6 mois ; No MTX (MTX0) : adalimumab seul.

Les patients n'ayant pas eu d'exposition au MTX ont été regroupés avec ceux ayant eu une exposition de moins de 26 semaines au MTX. Puis, leur médiane de survie de l'adalimumab a été comparée avec les patients ayant eu une exposition plus longue au MTX (> 26 semaines). La médiane de survie de l'adalimumab des patients peu exposés au MTX est moindre par rapport à ceux ayant eu une exposition prolongée au MTX : respectivement 79.4 semaines [4.3-212.1] versus 138.6 semaines [32.4-236.0] (p=0.08). **(Figure 4)**

Figure 4 : Courbe de survie de l'adalimumab en fonction de l'association prolongée au methotrexate versus l'absence d'association ou l'association courte au methotrexate

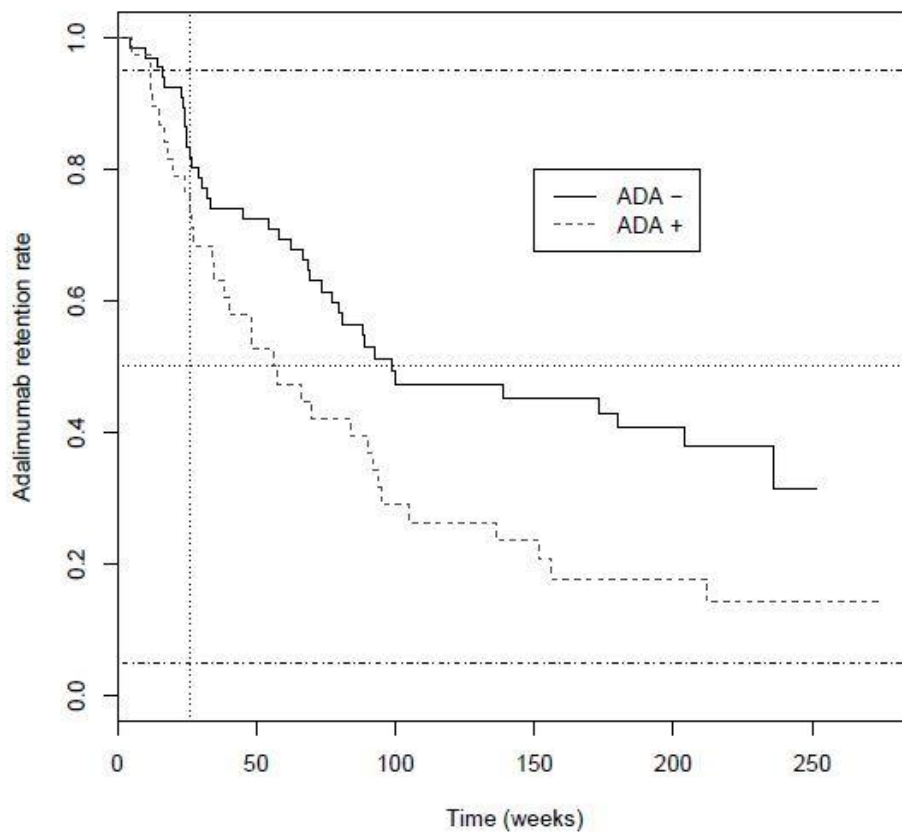


« MTX long exposure » : patients ayant de l'adalimumab associé au methotrexate > 26 semaines ;
 « MTX no ou short exposure » : patients sous adalimumab ayant une exposition <26 semaines ou une absence d'exposition au MTX.

b) Lien entre l'immunisation à 26 semaines et la maintenance thérapeutique de l'adalimumab

La présence d'ADA à 26 semaines (S26) était associée à une moindre maintenance de l'adalimumab. La médiane de survie de l'adalimumab chez les patients ADA+ était de 56.9 semaines [5.0-212.1], contre 98.6 semaines [4.3-236.0] chez les patients ADA- ($p = 0.015$). (Figure 5)

Figure 5 : Courbe de survie de l'adalimumab en fonction de la présence ou non d'ADA à 6 mois

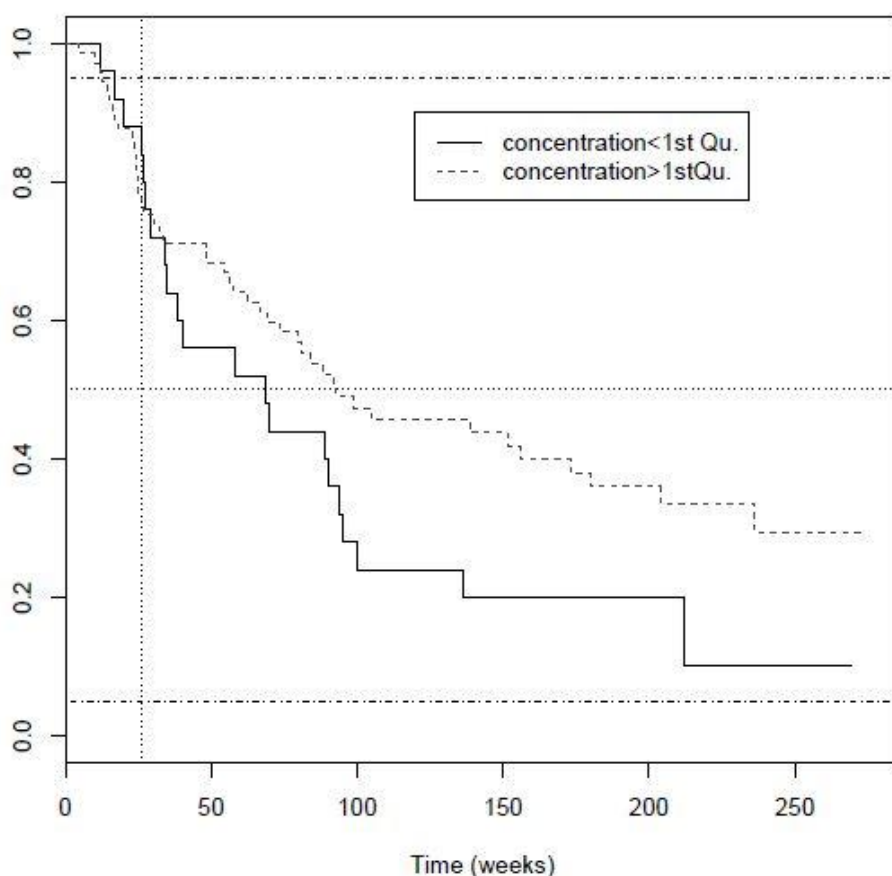


ADA- : absence d'ADA à 26 semaines ; ADA+ : présence d'ADA à 26 semaines.

c) Lien entre la concentration d'adalimumab et la maintenance thérapeutique de l'adalimumab

Quatre-vingt dix huit concentrations d'adalimumab étaient disponibles à la 8^{ème} semaine (S8) de traitement. Le quartile de patients (n=25) ayant la concentration la plus faible d'adalimumab (concentration < 4µg/mL) avaient une maintenance thérapeutique d'adalimumab plus courte que les autres patients ayant des concentrations plus hautes (68.6 semaines [11.7-212.1] vs 92.7 semaines [4.3-236.0], p=0.09). (**Figure 6**)

Figure 6 : Courbe de survie de l'adalimumab en fonction de la concentration d'adalimumab à S8



« Concentration <1st Qu. » : patients ayant une concentration d'adalimumab à la 8^{ème} semaine inférieure au 1^{er} quartile (soit <3.99 µg/ml) ; « concentration >1st Qu. » : patients ayant une concentration d'adalimumab à la 8^{ème} semaine supérieure au 1^{er} quartile (soit ≥4µg/mL).

Cent trois concentrations d'adalimumab étaient disponibles à la 12^{ème} semaine. Si l'on compare le quartile des 26 patients ayant la concentration la plus faible d'adalimumab (concentration < 4.58 µg/mL) par rapport aux autres patients, la maintenance thérapeutique tend à être moins bonne pour ceux qui ont les concentrations les plus basses (77 semaines [11.7-212.1] vs 92 semaines [4.3-236.0], p=0.23).c

L'analyse de survie avec les concentrations d'adalimumab à la 26^{ème} semaine n'a pas été faite : en effet, plusieurs patients avaient déjà arrêté l'adalimumab avant la 26^{ème} semaine. Leur concentration d'adalimumab relevée à la 26^{ème} semaine était donc faussement diminuée.

C. **Recherche des facteurs influençant l'arrêt de l'adalimumab par réalisation d'un modèle de Cox**

a) Analyse univariée

Au vu des données disponibles dans la littérature et de l'analyse des courbes de survie, nous avons décidé de tester en modèle de Cox univariées variables suivantes : l'âge, le sexe, l'exposition prolongée au MTX (versus exposition faible ou inexistante), l'absence ADA à S26 (vs présence), la concentration d'adalimumab faible < 4µg/mL à S8 (versus concentration plus forte).

L'analyse univariée en modèle de Cox a permis de mettre en évidence que l'absence d'ADA, l'exposition prolongée au MTX, et le sexe masculin étaient en lien avec une meilleure maintenance thérapeutique de l'adalimumab (p-values respectivement de 0.015, 0.06, et 0.009).

La concentration forte d'adalimumab à S8 avait également tendance à améliorer la maintenance thérapeutique (p=0.1).

L'âge ne semblait pas avoir d'impact sur la maintenance thérapeutique (p=0.9).

b) Analyse multivariée

Dans le modèle multivarié, nous avons inclus progressivement les variables qui avaient une p-value < 0.2 en analyse univariée : l'absence d'ADA, l'exposition prolongée > 26 semaines au MTX, la concentration forte d'adalimumab > 4µg/mL à S8 et le sexe masculin .

Dans le modèle multivarié, la concentration d'adalimumab à S8 n'était plus significative (p=0.6). Ce paramètre a donc été retiré du modèle. Le modèle final incluait donc : sexe masculin vs féminin, l'absence vs la présence d'ADA à S26 et l'association prolongée > 26 semaines vs l'absence ou association courte au MTX. Le sexe masculin et l'association prolongée au MTX étaient significatifs (respectivement p=0.01 et p=0.04). La présence d'ADA à S26 était à la limite de la significativité (p=0.07).

Grace à ce modèle nous avons pu ensuite estimer le hazard ratio associé à chacune des covariables : l'association prolongée > 26 semaines au MTX et le fait d'être un homme permet de réduire de moitié le risque d'arrêter l'adalimumab (HR respectivement 0.46 [0.22-0.95] et 0.51 [0.31-0.85]). La présence d'ADA à S26 tend à diminuer la maintenance thérapeutique de l'adalimumab : HR=1.57 [0.95-2.58].

IV. DISCUSSION

Cette étude a permis de montrer que lorsque le MTX est poursuivi au long cours en association à l'adalimumab, il y a une meilleure maintenance thérapeutique de l'adalimumab chez les patients atteints de SpA axiale. Lie *et al* avaient trouvé une rétention à 5 ans du premier anti-TNF alpha chez les patients atteints de SpA ayant une co-médication par DMARDs significativement meilleure que chez les patients n'en ayant pas **(8)**.

Ce meilleur maintien est expliqué en partie par la baisse de l'immunisation de l'adalimumab chez les patients sous MTX. CoMARIS1 a permis de montrer une baisse significative de la production d'ADA à S26 chez les patients recevant du MTX. Le fait de développer des ADA à S26 de traitement est associé à un moins bon maintien thérapeutique de l'adalimumab à long terme, ce qu'avait déjà démontré de Vries *et al* **(4)**.

Le MTX n'est pourtant pas recommandé dans le traitement de la SpA axiale. Dans une étude ouverte contrôlée contre placebo, 20 patients atteints de SpA axiale avaient reçu de fortes doses de MTX et l'effet ne différait pas de ce qui avait été observé dans le groupe placebo **(9)**.

Dans une étude rétrospective sur l'infliximab chez des patients atteints de SpA, nous avons constaté que ceux qui recevaient du MTX simultanément (n = 25) étaient tous ADA négatifs, alors que 14/52 (27 %) de ceux qui n'avaient pas reçu de MTX étaient ADA-positifs **(10)**. Dans la cohorte de Plasencia C. *et al.*, la présence d'ADA contre l'infliximab était plus fréquente chez les patients ne prenant pas de MTX que chez ceux recevant un traitement par MTX (20/58 ; 34,5 % contre 4/36 ; 11,1 %) **(11)**. Enfin, Kneepkens *et al.* ont rapporté des ADA contre l'adalimumab dans 27 % des patients atteints de SpA à la semaine 24 et aucun chez les 5 patients qui prenaient du MTX de manière associée **(12)**.

L'étude prospective CoMARIS1 a permis de montrer une augmentation des concentrations l'adalimumab dans le groupe recevant l'association, par rapport à l'adalimumab en monothérapie. Cette constatation pourrait être attribuée à deux mécanismes. Premièrement, le MTX peut avoir un effet immunosuppresseur direct sur la réponse humorale à l'adalimumab, réduisant ainsi la production d'ADA **(13)**. Deuxièmement, la co-médication par MTX, qui est associée à une diminution de 30 % de la clairance de l'infliximab dans la polyarthrite

rhumatoïde **(14)**, pourrait avoir entraîné une concentration sérique élevée initiale d'adalimumab, conduisant ainsi à une immunogénicité plus faible dans le groupe MTX+ que dans le groupe MTX- **(15)**. D'autres analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont nécessaires pour explorer ces hypothèses. De plus, dans notre étude, il ressort que l'association du MTX à l'adalimumab doit être poursuivie à long terme. En effet, les patients n'ayant reçu du MTX que pendant 26 semaines ont un maintien thérapeutique de l'adalimumab similaire à ceux n'en ayant jamais reçu. Ce résultat plaide en faveur de l'intérêt de maintenir le MTX au long cours en association à l'adalimumab.

En terme de pratique clinique, la diminution progressive de la dose d'adalimumab pourrait être facilitée chez les patients présentant une concentration résiduelle élevée, comme cela a été récemment observé dans la polyarthrite rhumatoïde **(16)**. Nous avons observé dans notre étude une tendance à une moins bonne maintenance chez les patients ayant une concentration d'adalimumab à la semaine 8 inférieure à 4 µg/mL. Ce résultat est en faveur d'une adaptation des doses d'adalimumab en fonction de sa concentration, notamment chez les patients atteints de SpA ayant une réponse thérapeutique insuffisante.

V. CONCLUSION

Une association prolongée du MTX à l'adalimumab permet une meilleure maintenance thérapeutique de l'adalimumab en réduisant l'immunogénicité et en améliorant l'exposition à l'adalimumab.

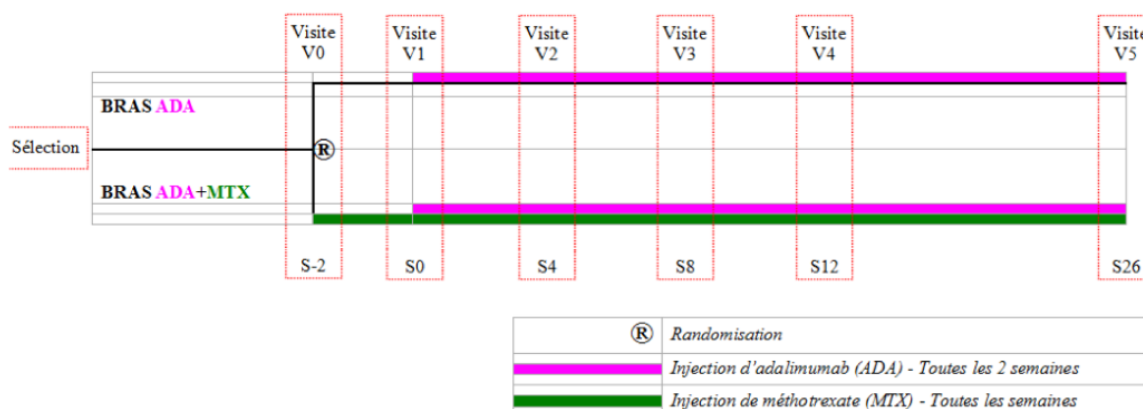
VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet Lond Engl.* 21 avr 2007;369(9570):1379-90.
2. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lhteemki JP, Pertovaara MI, Romu MK, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol.* dc 2015;42(12):2339-46.
3. Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, et al. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. *Clin Exp Immunol.* sept 2015;181(3):385-400.
4. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* nov 2009;68(11):1787-8.
5. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mai 2018;85(3):275-84.
6. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 13 avr 2011;305(14):1460-8.
7. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* nov 2012;71(11):1914-5.
8. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):970-8.
9. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* mars 2007;66(3):419-21.
10. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Laufron 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.* 27 juin 2011;13(3):R105.

11. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* déc 2012;71(12):1955-60.
12. Kneepkens EL, Wei JC-C, Nurmohamed MT, Yeo K-J, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* févr 2015;74(2):396-401.
13. Wessels J a. M, Huizinga TWJ, Guchelaar H-J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2008;47(3):249-55.
14. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V, et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2014;78(1):118-28.
15. Chaigne B, Watier H. Monoclonal antibodies in excess: A simple way to avoid immunogenicity in patients? *J Allergy Clin Immunol.* sept 2015;136(3):814-6.
16. l'Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Rispens T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):484-7.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : déroulement de l'étude CoMARIS1



Annexe 2 : questionnaire de recueil de données

Patient :

Nom |__| |__| Prénom |__| |__| Centre |__| |__| Code patient |__| |__|

Date de la dernière visite de suivi :/...../.....

Arrêt de l'Adalimumab à la dernière visite de suivi ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui : - Date de la dernière injection d'Adalimumab :/...../.....

- Cause d'arrêt :

- ☐ Perte d'efficacité
- ☐ Effet indésirable à l'Adalimumab hors allergie
- ☐ Allergie à l'Adalimumab
- ☐ Contre-indication à l'Adalimumab
- ☐ Choix du patient
- ☐ Perdus de vue
- ☐ Autre :

Pour les patients du groupe Adalimumab + MTX :

Arrêt du Metoject 10 mg/semaine à la dernière visite de suivi ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui : - Date d'arrêt du Metoject 10 mg/semaine :/...../.....

- Cause d'arrêt :

- ☐ Modification de la dose, si oui : dose actuelle de MTX SC = ...mg/semaine
- ☐ Passage au MTX per os, si oui : dose actuelle de MTX PO = ...mg/semaine
- ☐ Perte d'efficacité
- ☐ Choix du prescripteur
- ☐ Choix du patient
- ☐ Effet indésirable au MTX
- ☐ Contre-indication au MTX
- ☐ Perdus de vue
- ☐ Autre :

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Guéroux", with a long horizontal line extending from the end of the signature.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

SAMAIN Marine

33 pages – 6 figures – 2 annexes

Résumé :

Objectif: Evaluer la maintenance de l'adalimumab en fonction de l'association au méthotrexate (MTX) et de la présence d'anticorps anti-médicaments (ADA) contre l'adalimumab dans la spondyloarthrite axiale (axSpA).

Méthodes: Cette étude ancillaire est basée sur une 1^{ère} étude prospective menée à partir de 2013 où 110 patients atteints de axSpA éligibles à recevoir 40 mg d'adalimumab en sous-cutané (s.c.) toutes les 2 semaines avaient été randomisés en 2 groupes (rapport 1:1) : un recevant 10mg de MTX s.c. par semaine associé à l'adalimumab et un sous adalimumab seul. Les données sur la présence d'ADA (ADA+ : taux >12 UA/mL) à la 26^{ème} semaine (S26) de traitement par adalimumab étaient disponibles. De manière rétrospective, ont été recueillies au 1^{er} janvier 2018 les dates des dernières prises d'adalimumab et de MTX. Une analyse de survie sur la maintenance d'adalimumab a été réalisée en fonction du co-traitement par MTX et de la présence d'ADA à S26.

Résultats: 104 patients ont été analysés. La médiane de survie de l'adalimumab était de 138.6 semaines pour les patients avec association prolongée au MTX (>26 semaines) versus 79.4 semaines pour les autres (p=0.08) et de 56.9 semaines chez les patients ADA+ versus 98.6 semaines pour les ADA- (p=0.015). Avec un modèle de Cox en analyse multivariée, les 2 variables statistiquement associées à la maintenance à long terme de l'adalimumab étaient le sexe masculin et l'association prolongée au MTX (respectivement p=0,01 et p=0,04). L'absence d'ADA était dans la limite de significativité (p=0,07).

Conclusion: Une association prolongée du MTX à l'adalimumab (>26 semaines) permet une meilleure maintenance de l'adalimumab dans la axSpA.

Mots clefs : spondyloarthrite, immunogénicité, anti-TNF alpha, adalimumab, méthotrexate

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Daniel WENDLING, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Besançon

Professeur Mathab SAMIMI, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Emilie DUCOURAU-BARBARY, Rhumatologie, PH, CHR - Orléans

Date de soutenance : 20 mai 2019