



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les taux cibles d'adalimumab doivent être adaptés selon les objectifs  
thérapeutiques dans la maladie de Crohn**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2019 à 16 heures  
Au Pôle Formation  
Par **Sofia HAMBLI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Myriam LABALETTE**

**Madame le Docteur Maria NACHURY**

**Madame le Docteur Stéphanie ROGEAU**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

|      |  |
|------|--|
| AAA  | Anticorps anti-adalimumab                        |
| ASC  | Aire Sous la Courbe                              |
| CRP  | Protéine-C Réactive                              |
| HBI  | Harvey-Bradshaw Index                            |
| IQR  | Ecart interquartile                              |
| LHR  | Likelihood Ratio                                 |
| MC   | Maladie de Crohn                                 |
| MICI | Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin |
| ROC  | Caractéristique de fonctionnement du récepteur   |
| TNF  | Facteur de Nécrose Tumorale                      |

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUME</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>I. Sélection des patients</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>II. Recueil des données</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>III. Techniques de dosages des taux sériques d’adalimumab et des AAA</b> .....                 | <b>6</b>  |
| <b>IV. Objectifs de l’étude</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>V. Analyse statistique</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>RESULTATS</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>I. Caractéristiques de la population de patients</b> .....                                     | <b>9</b>  |
| <b>II. Traitements associés et activité de la maladie lors des dosages d’adalimumabémie</b> ..... | <b>11</b> |
| <b>III. Taux sériques d’adalimumab selon les modalités du traitement</b> .....                    | <b>13</b> |
| <b>IV. Taux sériques d’adalimumab selon l’activité de la maladie</b> .....                        | <b>15</b> |
| <b>V. Immunisation</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>DISCUSSION</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | <b>34</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....  | <b>35</b> |

## RESUME

**Introduction :** L'adalimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF alpha qui a montré son efficacité dans le traitement d'induction et de maintenance de la maladie de Crohn (MC). Il a été rapporté une corrélation entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique. Avec le concept de « treat to target », les cibles thérapeutiques ont évolué avec pour objectif une rémission plus profonde. Le but de cette étude était d'étudier l'association entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique dans la MC.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude monocentrique observationnelle et rétrospective. Les patients étant traités par adalimumab pour une MC et ayant eu un dosage du taux sérique d'adalimumab avec recherche d'anticorps anti-adalimumab ont été inclus de façon consécutive entre le 1er octobre 2016 et le 31 décembre 2018. Les objectifs de l'étude étaient de comparer les taux sériques d'adalimumab entre les patients en rémission clinique et ceux avec signes d'activité de la MC, les patients en rémission biologique et ceux avec une CRP élevée, les patients en rémission endoscopique et ceux avec des lésions ulcérées endoscopiques et les patients en rémission iconographique et ceux avec des lésions radiologiques actives. Par ailleurs, nous avons cherché à déterminer des valeurs « cut-off » optimales permettant d'atteindre ces cibles thérapeutiques par l'analyse de courbes ROC.

**Résultats :** Trois cent quatre patients ont été inclus correspondant à un total de 445 dosages. Les taux sériques d'adalimumab étaient significativement plus élevés en contexte de rémission clinique (7,9 vs 6,3 µg/ml, p= 0,015), biologique (9,5 vs 5,1 µg/ml, p≤ 0,001), endoscopique (10,1 vs 6,1 µg/ml, p≤ 0,001) et iconographique luminale (9,1 vs 6,8 µg/ml, p= 0,04). Les analyses des courbes ROC et des aires sous la courbe (ASC) ont permis de déterminer des valeurs « cut-off » optimales pour prédire ces différents niveaux de rémission : 6,45 µg/ml

(ASC 0,56;  $p= 0,027$ ) pour la rémission clinique, 7,35  $\mu\text{g/ml}$  (ASC 0,67 ;  $p< 0,001$ ) pour la rémission biologique, 9,75  $\mu\text{g/ml}$  (ASC 0,64,  $p= 0,002$ ) pour la rémission endoscopique et 7,80  $\mu\text{g/ml}$  (ASC 0,58,  $p= 0,04$ ) pour la rémission iconographique luminale.

**Conclusion** : Les taux sériques élevés d'adalimumab sont corrélés à la rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique luminale dans la maladie de Crohn. Des valeurs « cut-off » optimales d'adalimumabémie ont pu être identifiées et sont d'autant plus élevées que l'objectif cible une rémission profonde. Ainsi, les dosages sériques d'adalimumab peuvent être considérés comme des outils pour guider la décision thérapeutique personnalisée des patients.

## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées par la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC peut se compliquer de fistules et de sténoses entraînant une destruction intestinale irréversible. On estime qu'une résection chirurgicale est nécessaire pour la moitié des patients dans les dix années après le diagnostic de MC avec pour conséquence une altération de la fonction intestinale et un handicap fonctionnel (1). Les biothérapies, en particulier l'avènement des anti-TNF alpha, ont révolutionné le traitement de la MC et ont permis de retarder la date de la première chirurgie (2). Les deux molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la MC en Europe sont l'infliximab et l'adalimumab (3,4). L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé à 100% dirigé spécifiquement contre le TNF alpha qui est une cytokine pro-inflammatoire largement impliquée dans la physiopathologie de la MC. Son administration est réalisée par voie sous-cutanée, classiquement à la dose de 40 mg tous les 14 jours après une phase d'induction. Son efficacité dans la MC réfractaire au traitement standard, corticoïdes et immunomodulateurs a bien été établie (5). Toutefois il existe une perte de réponse au cours du temps qui est estimée à 20% par an et par patient après une phase de réponse initiale (6).

Dans la MC, les objectifs thérapeutiques ont récemment évolué avec le concept de « treat to target » avec pour cible thérapeutique la rémission clinique mais aussi biologique, endoscopique ou iconographique (7). En effet, il a été montré que la cicatrisation muqueuse endoscopique favorisait la rémission clinique à long terme et réduisait le risque de complication de la MC, le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie (8–11). Par ailleurs, il a été rapporté dans la littérature une corrélation entre les concentrations sériques d'anti-TNF alpha et la rémission clinique, biologique et endoscopique (12). Actuellement, il existe davantage de données concernant l'infliximab, par rapport à l'adalimumab, sur l'intérêt des dosages pour

guider la décision thérapeutique. Plusieurs études ont cependant rapporté une association entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique (13–15) mais peu de données sont disponibles sur une éventuelle association entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission biologique, endoscopique ou iconographique (16,17).

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique, la rémission biologique, la rémission endoscopique et la rémission iconographique, dans les formes lumineales et ano-périnéales dans la MC.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique au sein du centre tertiaire de prise en charge des MICI de l'hôpital Claude Huriez à Lille. Les patients étaient inclus s'ils présentaient les critères suivants : (1) être atteint d'une MC dont le diagnostic avait été posé selon les critères cliniques, endoscopiques et histologiques habituels (18), (2) recevoir un traitement par adalimumab et (3) avoir eu un prélèvement pour dosage sérique d'adalimumab avec recherche d'anticorps dirigés contre l'adalimumab (AAA) entre le 1er octobre 2016 et le 31 décembre 2018.

### II. Recueil des données

Les données ont été collectées de manière prospective et analysées de façon rétrospective. La date d'inclusion correspondait à la date de prélèvement pour dosage sérique d'adalimumab. Pour chaque malade inclus, les données suivantes ont été relevées: l'indication du dosage, la posologie du traitement par adalimumab, la date de la dernière injection d'adalimumab, l'âge à l'inclusion, le sexe, la durée de la maladie, la localisation et le phénotype de la MC selon la classification de Montréal (19), l'exposition au tabac, les antécédents de résection intestinale et le type d'anastomose le cas échéant, l'exposition antérieure aux anti-TNF (infliximab, adalimumab, ou certolizumab pegol) et aux autres biothérapies (vedolizumab et ustekinumab), la date de début du traitement par adalimumab, l'arrêt du traitement le cas échéant, la prise concomitante d'un traitement immunosuppresseur lors de l'introduction de l'adalimumab, la prise concomitante d'un

traitement immunosuppresseur lors du dosage sérique d'adalimumab, la prise d'une corticothérapie lors du dosage, le taux de protéine-C réactive (CRP).

### III. Techniques de dosages des taux sériques d'adalimumab et des AAA

Les taux sériques d'adalimumab et des AAA ont été quantifiés à l'aide d'une méthode immuno-enzymatique de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage immuno-enzymatique sur support solide) en microplaque. Pour le dosage d'adalimumab, des molécules TNF alpha sont appliquées à la surface des puits de la microplaque, le sérum du patient est dilué puis distribué dans un puits. L'adalimumab se lie spécifiquement aux anticorps anti-TNF alpha présents sur la plaque pendant une période d'incubation. Après une étape de lavage, une nouvelle étape d'incubation a lieu en présence d'un AAA conjugué à une enzyme. Un complexe en sandwich se forme alors ainsi à partir du TNF alpha, de l'adalimumab et des anticorps conjugués. Après ajout d'un substrat, l'enzyme liée incolore devient bleue si le test est positif. La concentration de médicament est alors obtenue par spectrophotométrie et à l'aide d'une courbe de calibration. La gamme de mesure actuelle se situe entre 0,5 et 12  $\mu\text{g/ml}$  (test RIDASCREENE ADM Monitoring, laboratoire R-Biopharm, Darmstadt, Allemagne). Pour le dosage des AAA, une même méthode ELISA en microplaque a été réalisée (LISA TRACKER Adalimumab, Laboratoire Theradiag, Marne La Vallée, France). La gamme de mesure se situe entre 10 et 160  $\text{ng/ml}$ . Il n'est pas possible de mettre en évidence une immunisation si le taux sérique d'adalimumab est élevé car les anticorps forment des complexes avec l'adalimumab circulant et sont de ce fait non dosables.

#### IV. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient de comparer les taux sériques d'adalimumab entre (1) les patients en rémission clinique et les patients ayant une activité clinique, (2) les patients en rémission biologique et ceux avec CRP ou une calprotectine fécale élevée, (3) les patients en rémission endoscopique et ceux avec des ulcérations endoscopiques et (4) les patients en rémission iconographique et ceux avec lésions actives à l'imagerie. Par ailleurs, nous avons cherché à déterminer des valeurs « cut-off » optimales permettant d'atteindre ces cibles thérapeutiques.

La rémission clinique était définie par un score d'Harvey-Bradshaw Index (HBI) strictement inférieur à 5 ou l'absence de lésion ano-périnéale active en cas d'atteinte ano-périnéale. Pour chaque patient, ces scores étaient confrontés à l'appréciation du clinicien (PGA, Physical Global Assessment). Celle-ci était retenue s'il y avait une discordance entre l'évaluation clinique par le score HBI et celle du clinicien.

La rémission biologique était définie comme un taux de CRP inférieur ou égal à 5 ou s'il était dit normal. La calprotectine fécale était considérée comme normale si le taux était inférieur ou égal à 50 µg/g.

La rémission endoscopique était définie comme l'absence d'ulcération lors d'un examen endoscopique (iléo-coloscopie) réalisé 6 mois avant ou après le dosage. Si l'examen était réalisé chez un patient opéré d'une résection intestinale avec anastomose iléo-caecale, la rémission endoscopique était définie par un score de Rutgeerts strictement inférieur à i2.

La rémission iconographique luminale était définie comme l'absence de lésion inflammatoire active (épaississement pariétal avec prise de contraste et/ou fistule et/ou abcès et/ou sténose) sur une entéro-IRM, un entéro-scanner ou un scanner abdomino-pelvien réalisé 6 mois avant ou après le dosage. La rémission iconographique ano-périnéale était définie comme l'absence de lésion inflammatoire active (fistule et/ou abcès) sur une IRM périnéale réalisée 6 mois avant ou après le dosage.

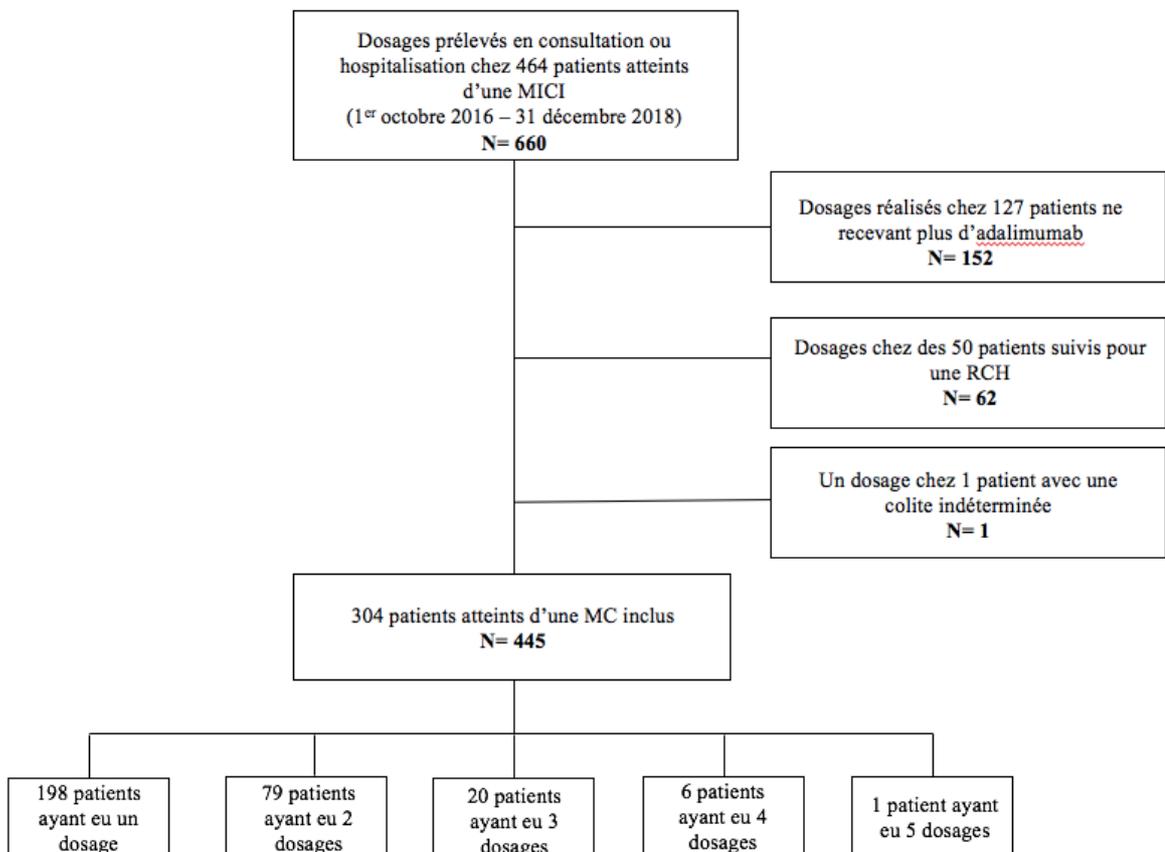
## V. Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour l'analyse des caractéristiques démographiques et cliniques de la population ainsi que pour les caractéristiques de la maladie et du traitement lors du dosage de l'adalimumabémie avec recherche d'AAA. Les variables continues ont été exprimées en médianes associées aux intervalles interquartiles (IQR) de 25 à 75% et en moyennes associées aux déviations standards (DS). Les variables discrètes ont été décrites en pourcentage. Le test de Student et le test de Mann-Whitney si nécessaire ont été utilisés pour comparer les taux d'adalimumabémie selon les caractéristiques du patient et de la maladie. Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les pourcentages. Les analyses des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic ou caractéristique de fonctionnement du récepteur) et de l'aire sous la courbe ont été utilisées pour identifier les seuils d'adalimumabémie optimaux qui permettraient de prédire une rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique avec calcul de la sensibilité, de la spécificité et du rapport de vraisemblance (LHR ou Likelihood ratio). La significativité statistique a été considérée si  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

### I. Caractéristiques de la population de patients

Du 1er octobre 2016 au 31 décembre 2018, 660 dosages d'adalimumabémie avec recherche d'AAA ont été réalisés chez 464 patients atteints de MICI. Cent vingt-sept patients (152 prélèvements) ne recevaient plus de traitement par adalimumab lors du dosage, 50 patients (62 prélèvements) étaient suivis pour une RCH et un patient (un prélèvement) pour une colite indéterminée. Au total, 304 patients atteints de MC ont été inclus correspondant à un total de 445 dosages : 198 patients avec 1 dosage, 79 patients avec 2 dosages, 20 patients avec 3 dosages, 6 patients avec 4 dosages, 1 patient avec 5 dosages (Figure 1).



**Figure 1** : Inclusion des patients

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des malades à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1. Cent soixante-douze (56%) patients étaient des femmes, l'âge médian au prélèvement était de 33,5 (IQR: 25,0-33,5) ans, la durée médiane d'évolution de la MC lors du dosage était de 9,8 (IQR : 4,6-17,4) ans, la durée médiane du diagnostic de la MC au traitement par adalimumab était de 2,1 (IQR : 0,8-4,2) ans. Cent cinquante (49%) patients avaient une MC iléale (L1), 26 (9%) patients une maladie colique (L2), 128 (42%) patients une maladie iléo-colique (L3) selon la classification de Montréal. Cent quarante patients (46%) avaient un phénotype inflammatoire, 96 (32%) un phénotype sténosant et 68 (22%) un phénotype fistulisant. Soixante-dix-neuf (26%) patients avaient une atteinte ano-périnéale de la maladie. Cent trente-huit (45%) patients avaient un antécédent de résection intestinale : 66 (48%) patients avaient une résection iléale ou iléo-caecale, 53 (38%) patients une résection iléo-colique, 16 (12%) une résection colique, 3 (2%) une coloproctectomie. Quatre-vingt-quatre (28%) patients présentaient un tabagisme actif lors des dosages.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (n=304)**

| <b>Patients</b>  | <b>N= 304</b>    |
|--|------------------|
| Femme, n (%)   | 172 (56%)        |
| Age médian (IQR) au prélèvement (a)                                | 33,5 (25,0-33,5) |
| Age médian (IQR) au diagnostic (a)                                 | 21,5 (17,2-28,0) |
| Durée médiane (IQR) d'évolution de la maladie lors du dosage (a)   | 9,8 (4,6-17,4)   |
| Durée médiane (IQR) du diagnostic au traitement par adalimumab (a) | 2,1(0,8-4,2)     |
| Durée médiane (IQR) du traitement par adalimumab (m)               | 47,1 (29,6-70,7) |
| Localisation de la MC (Classification de Montréal), n (%)          |                  |
| <i>L1 (Iléale isolée)</i>  | 150 (49%)        |
| <i>L2 (Colique isolée)</i>   | 26 (9%)          |
| <i>L3 (Iléo-colique)</i>   | 128 (42%)        |
| Phénotype de la MC (Classification de Montréal), n (%)             |                  |
| <i>B1 (Non fistulissante non sténosante)</i>                       | 140 (46%)        |
| <i>B2 (Sténosante)</i>   | 96 (32%)         |
| <i>B3 (Fistulissante)</i>  | 68 (22%)         |
| <i>p (Atteinte ano-périnéale associée)</i>                         | 79 (26%)         |
| Statut tabagique, n (%)  |                  |
| <i>Non-fumeur</i>  | 161 (55%)        |

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tabagisme sévère</i>                 | 49 (17%)  |
| <i>Tabagisme actif</i>                  | 84 (28%)  |
| <i>Non connu</i>                        | 9 (2%)    |
| Résection intestinale antérieure, n (%) | 138 (45%) |

Abréviations : MC, Maladie de Crohn; a, années; m, mois ; n, nombre de patients

## II. Traitements associés et activité de la maladie lors des dosages d'adalimumabémie

Les caractéristiques du traitement et de la maladie lors du dosage de l'adalimumabémie avec recherche d'AAA sont représentées dans le Tableau 2. Les indications du dosage étaient la persistance d'une activité de la maladie (clinique et/ou biologique et/ou morphologique) pour 308 (69%) prélèvements, une rémission clinique pour 129 (29%) prélèvements dont 17 (4%) après optimisation, l'apparition d'effets secondaires indésirables (arthralgies, éruption cutanée) pour 7 (2%) prélèvements.

Les taux médian (IQR) et moyen ( $\pm$  écart type) d'adalimumabémie étaient de 7,3 (3,4-12)  $\mu\text{g/ml}$  et 7,0 ( $\pm$  4,2)  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement. Quarante-six dosages (10%) retrouvaient un taux d'adalimumabémie indétectable ( $<0,50 \mu\text{g/ml}$ ), correspondant à 39 (13%) patients. Vingt-huit recherches d'AAA étaient positives avec un taux  $\geq 10 \text{ ng/ml}$ , correspondant à 23 (7,5%) patients. Deux patients avaient eu deux prélèvements distincts avec recherche d'AAA positive et un patient avait eu 3 prélèvements distincts positifs. Au moment du dosage, la posologie du traitement par adalimumab était de 40 mg/14 jours pour 234 (53%) des prélèvements, de 40 mg/7 jours pour 178 (40%) des prélèvements, de 80 mg/14 jours pour 14 (3%) des prélèvements, de 80 mg/7 jours pour 13 (3%) des prélèvements et de 40 mg/10 jours pour 6 (1%) des prélèvements. La durée médiane (IQR) et moyenne ( $\pm$  écart type) entre la date de prélèvement et la date de la dernière injection était de 7,0 (4,0-12,0) jours et de 8,1 ( $\pm$  6,3) jours, respectivement. Un immunosuppresseur était associé à l'initiation du traitement par adalimumab chez 104 (34%) patients soit pour 154 (35%) échantillons : une thiopurine pour 106 (70%) échantillons, le méthotrexate pour 46 (30%) échantillons. La durée médiane (IQR)

et moyenne ( $\pm$  écart-type) de combothérapie était 22,3 (9,1-49,4) mois et 34,6  $\pm$  39,4 mois, respectivement. Soixante-quinze (17%) dosages étaient réalisés sous combothérapie (52 (17%) patients) avec prise concomitante d'une thiopurine pour 56 (75%) échantillons, de méthotrexate pour 19 (25%) échantillons. Trente-deux (7%) dosages étaient réalisés sous corticothérapie. Il y avait eu un traitement antérieur par anti-TNF pour 219 (49%) échantillons (146 (48%) patients) : un traitement par infliximab pour 190 (43%) échantillons, par adalimumab pour 76 (17%) échantillons, par certolizumab pegol pour 12 (3%) échantillons (soit 131 (45%) patients, 52 (17%) patients, 8 (3%) patients, 34 (11%) patients respectivement). Il y avait eu une exposition antérieure au vedolizumab pour 16 (3%) échantillons et à l'ustekinumab pour 15 (3%) échantillons.

**Tableau 2 : Caractéristiques du traitement et de la maladie lors du dosage de l'adalimumabémie avec recherche d'AAA (n=445)**

| Dosages d'adalimumabémie avec recherche d'AAA                  | N= 445       |
|--|--------------|
| <b>Indication du dosage</b>                                    |              |
| Maladie active   | 308 (69%)    |
| Rémission : suivi thérapeutique                                | 129 (29%)    |
| Effets secondaires indésirables                                | 7 (2%)       |
| <b>Taux médian (IQR) d'adalimumab, <math>\mu</math>g/ml</b>    | 7,3 (3,4-12) |
| <b>Présence d'AAA, n(%)</b>                                    | 28 (6%)      |
| <b>Dose injectée, n (%)</b>                                    |              |
| 40 mg/14 jours   | 234 (53%)    |
| 40 mg/7 jours  | 178 (40%)    |
| 80 mg/14 jours   | 14 (3%)      |
| 80 mg/7 jours  | 13 (3%)      |
| 40 mg/10 jours   | 6 (1%)       |
| <b>Combothérapie à l'introduction de l'adalimumab, n (%)</b>   | 154 (35%)    |
| <i>Azathioprine</i>  | 102 (66%)    |
| <i>Purinéthol</i>  | 6 (4%)       |
| <i>Methotrexate</i>  | 46 (30%)     |
| <b>Combothérapie lors du dosage de l'adalimumabémie, n (%)</b> | 75 (17%)     |
| <i>Azathioprine</i>  | 51 (68%)     |
| <i>Purinéthol</i>  | 5 (7%)       |
| <i>Methotrexate</i>  | 19 (25%)     |
| <b>Corticothérapie lors du dosage, n (%)</b>                   | 32 (7%)      |
| <b>Traitement antérieur par Anti-TNF, n (%)</b>                | 219 (49%)    |
| Infliximab   | 190 (43%)    |
| Adalimumab   | 76 (17%)     |

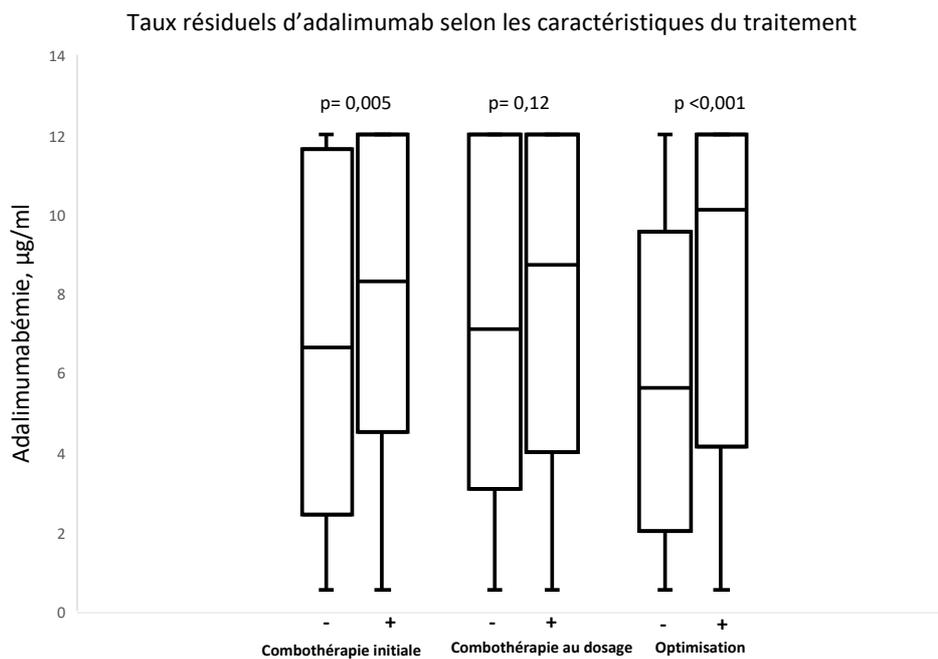
|   |               |
|---|---------------|
| Certolizumab pegol  | 12 (3%)       |
| Infliximab et Adalimumab  | 47 (10%)      |
| Activité clinique lors du prélèvement (HBI), n (%)  |               |
| Maladie inactive (HBI $\leq$ 4)   | 247 (56%)     |
| Maladie active (HBI $>$ 4)  | 94 (44%)      |
| <i>Non connue</i>   | 4/445 (0,8%)  |
| CRP lors du prélèvement, n (%)  |               |
| CRP $\leq$ 5mg/L  | 246 (59%)     |
| CRP $>$ 5mg/L   | 169 (41%)     |
| <i>Non connue</i>   | 30/445 (7%)   |
| Calprotectine fécale, n (%)   |               |
| Calprotectine fécale $\leq$ 50 mg/g   | 17 (41%)      |
| Calprotectine fécale $>$ 50 mg/g  | 24 (59%)      |
| <i>Non connue</i>   | 404/445 (90%) |
| Activité endoscopique*, n (%)   |               |
| Cicatrisation muqueuse  | 48 (33%)      |
| Ulcérations   | 97 (67%)      |
| <i>Non connue</i>   | 300/445 (67%) |
| Activité iconographique luminale*, n (%)  |               |
| Maladie inactive  | 62 (26%)      |
| Maladie active  | 181 (74%)     |
| <i>Non connue</i>   | 202/445 (45%) |
| Activité iconographique ano-périnéale*, n (%)   |               |
| Maladie inactive  | 20 (53%)      |
| Maladie active  | 18 (47%)      |
| <i>Non connue</i>   | 82/120 (70%)  |
| Abréviations : MC, Maladie de Crohn; HBI, Harvey Bradshaw Index ; antiTNF, anti Tumor Necrosis Factor; CRP, C-réactive protéine; a, années; n, nombre de patients |               |
| * +/- 6 mois par rapport à la date du prélèvement   |               |

### III. Taux sériques d'adalimumab selon les modalités du traitement

Les concentrations sériques d'adalimumab dosées chez les patients ayant débuté le traitement par adalimumab en combothérapie étaient significativement plus élevées (médiane 8,3  $\mu$ g/ml ; IQR : 4,5-12) comparées à celles des patients traités en monothérapie initialement (médiane 6,6  $\mu$ g/ml; IQR : 2,5-11,6, p= 0,005) (Figure 2).

Il n'existait pas de différence significative entre les taux d'adalimumab des prélèvements réalisés sous traitement immunosuppresseur associé (médiane 8,7  $\mu$ g/ml ; IQR : 4-12) et ceux sous adalimumab seul (médiane 7,1  $\mu$ g/ml ; IQR : 3,1-12, p= 0,12) (Figure 2).

S'il y avait une optimisation de la posologie à 40mg/14 jours, les taux d'adalimumab étaient significativement plus élevés (médiane 10,1 µg/ml ; IQR : 4,1-12) qu'à posologie classique de 40 mg/7 jours (médiane 5,6 µg/ml; IQR : 2-9,5,  $p < 0,001$ ) (Figure 2).

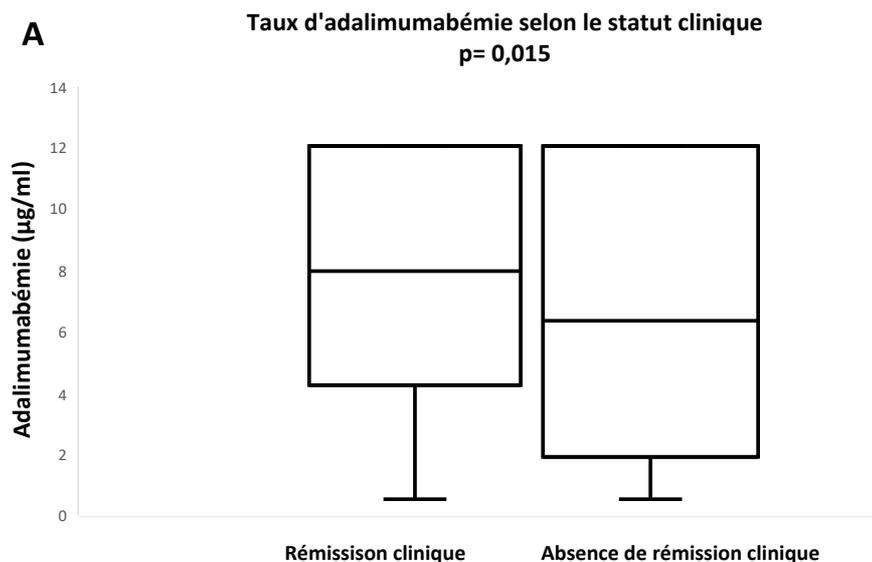


**Figure 2:** De gauche à droite ; boxplot des taux sériques d'adalimumab chez les patients traités initialement par combothérapie (+) ou non (-) ( $p = 0,005$ ), des taux sériques d'adalimumab chez les patients sous combothérapie (+) ou non (-) ( $p = 0,12$ ), des taux sériques d'adalimumab réalisés à posologie optimisée à 40 mg/ 7 jours (+) ou non (-) ( $p < 0,001$ ).

#### IV. Taux sériques d'adalimumab selon l'activité de la maladie

##### A. Activité clinique

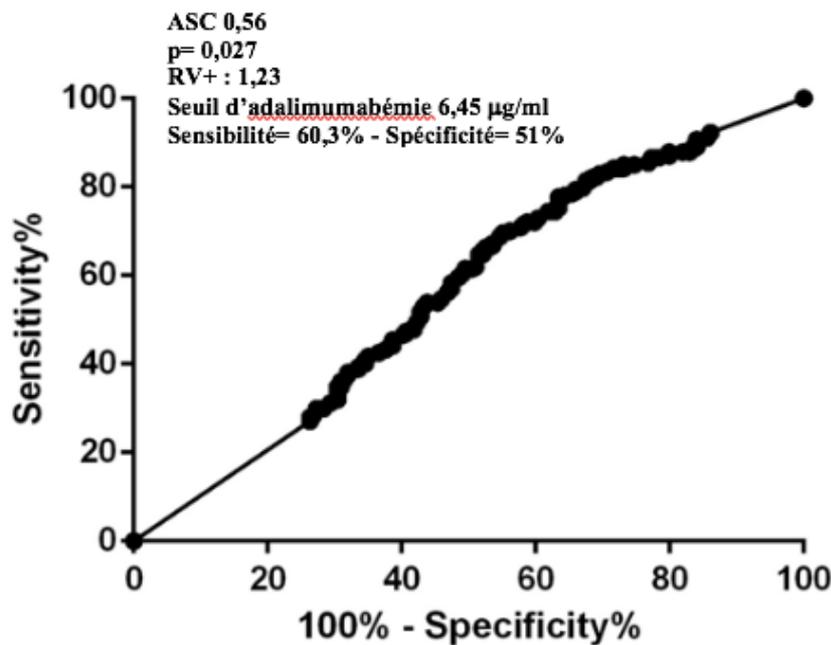
Une rémission clinique était observée pour 247/441 (56%) échantillons (Tableau 2). Il existait une différence significative entre les taux d'adalimumab pour les dosages réalisés en contexte de rémission clinique (médiane 7,9  $\mu\text{g/ml}$  ; IQR : 4,2-12) et ceux réalisés en absence de rémission clinique (médiane 6,3  $\mu\text{g/ml}$  ; IQR : 1,9-12,  $p= 0,015$ ) (Figure 3). En considérant l'atteinte périnéale, les taux sériques d'adalimumab étaient plus élevés en cas de rémission clinique (médiane 8,55  $\text{mg/l}$  ; IQR : 4,8-12) comparés à ceux réalisés chez les patients avec fistule active et/ou abcès de manière non significative (médiane 6,8  $\text{mg/l}$  ; IQR : 1,6-12,  $p= 0,11$ ).



**Figure 3** : Comparaison des taux sériques d'adalimumab des prélèvements réalisés en rémission clinique ou non ( $p= 0,015$ ).

*Les bords supérieurs et inférieurs du diagramme en boîte représentent le 1er et le 3ème quartile, et les extrémités supérieures et inférieures des « moustaches » représentent les valeurs extrêmes (maximum et minimum respectivement) d'adalimumabémie,, les dosages allant de 0,5 à 12  $\mu\text{g/ml}$ .*

L'analyse de la courbe ROC et de l'aire sous la courbe (ASC) a été utilisée pour identifier le seuil optimal d'adalimumabémie pouvant prédire une rémission clinique (ASC 0,56;  $p= 0,027$ ). La rémission clinique était associée à une valeur « cut-off » de 6,45  $\mu\text{g/ml}$  (ASC 0,56 ; rapport de vraisemblance positif (RV+), 1,23 ; sensibilité, 60,3% ; spécificité, 51%) (Figure 4).



**Figure 4** : Courbe ROC du taux d'adalimumabémie optimal prédictif d'une rémission clinique

Parmi les caractéristiques principales de la maladie et du traitement des patients, seul le taux de CRP était significativement différent entre les dosages réalisés en contexte de rémission clinique et ceux réalisés chez les patients avec signes d'activité clinique de la MC. Le taux médian (IQR) de CRP était plus bas en cas de rémission clinique : 3 mg/l (0-7) contre 8 mg/l (0-19,5) ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3).

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients en rémission clinique et avec signes d'activité clinique de la maladie**

|                                       | Rémission clinique  | Maladie active      |                   |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|                                       | Médiane (IQR)       | Médiane (IQR)       | p                 |
| Age                                   | 33,2 (26,1-42,2)    | 32,7 (24,5-41,6)    | 0,90              |
| Durée de la maladie (a)               | 9,3 (4,7-18,2)      | 9,0 (3,8-15,3)      | 0,42              |
| Durée sous adalimumab (m)             | 51,0 (32,3-74,5)    | 38,4 (27,4-61,7)    | 0,45              |
| Taux médian (IQR) d'adalimumab, µg/ml | <b>7,9 (4,2-12)</b> | <b>6,3 (1,9-12)</b> | <b>0,015</b>      |
| CRP, mg/l                             | <b>3 (0-7)</b>      | <b>8 (0-19,5)</b>   | <b>&lt; 0,001</b> |
|                                       | Pourcentage (%)     | Pourcentage (%)     | p                 |
| Sexe                                  |                     |                     |                   |
| <i>Homme</i>                          | 44%                 | 43%                 | 0,76              |
| <i>Femme</i>                          | 56%                 | <b>57%</b>          |                   |
| Localisation                          |                     |                     |                   |
| <i>L1</i>                             | 48%                 | 52%                 | 0,49              |
| <i>L2</i>                             | 9%                  | 6%                  |                   |
| <i>L3</i>                             | 43%                 | 42%                 |                   |
| Phénotype                             |                     |                     |                   |
| <i>B1</i>                             | 42%                 | 42%                 | 0,51              |
| <i>B2</i>                             | 33%                 | 36%                 |                   |
| <i>B3</i>                             | 25%                 | 21%                 |                   |
| Tabagisme actif                       |                     |                     |                   |
| <i>Non</i>                            | 73%                 | 69%                 | 0,44              |
| <i>Oui</i>                            | 27%                 | 31%                 |                   |
| Combothérapie initiale                |                     |                     |                   |
| <i>Non</i>                            | 64%                 | 67%                 | 0,47              |
| <i>Oui</i>                            | 36%                 | 33%                 |                   |
| Combothérapie au dosage               |                     |                     |                   |
| <i>Non</i>                            | 84%                 | 82%                 | 0,61              |
| <i>Oui</i>                            | 16%                 | 18%                 |                   |
| Dose optimisée                        |                     |                     |                   |
| <i>Non</i>                            | 43%                 | 42%                 | 0,83              |
| <i>Oui</i>                            | 47%                 | 48%                 |                   |

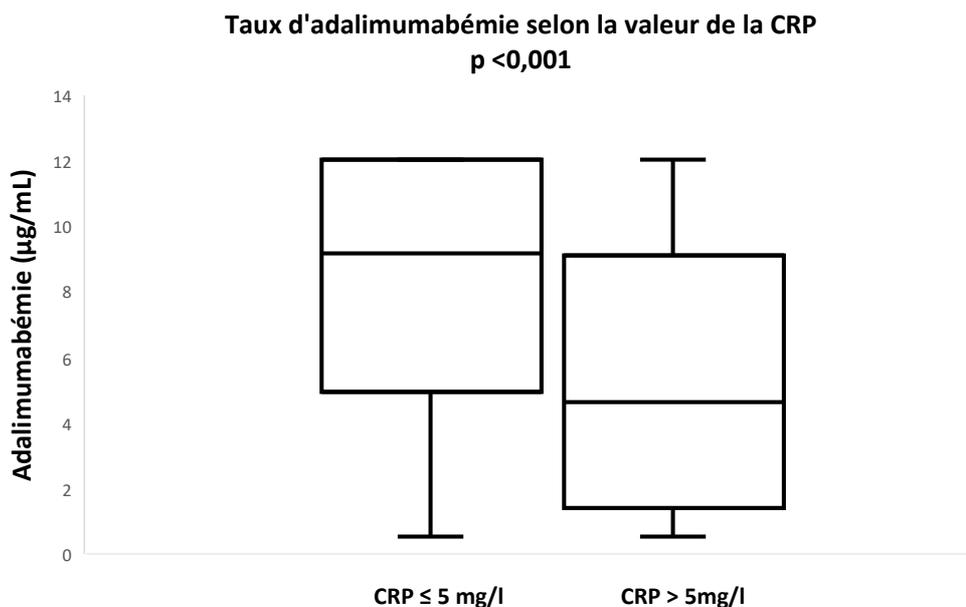
Abréviations: a, années; m, mois ; CRP, C-reactive protein

## B. Activité biologique

Une rémission biologique était constatée pour 246/415 (59%) échantillons (Tableau 2). On mettait en évidence une différence significative entre les taux d'adalimumab pour les dosages réalisés en contexte de rémission biologique (médiane 9,5 µg/ml ; IQR : 4,9-12)

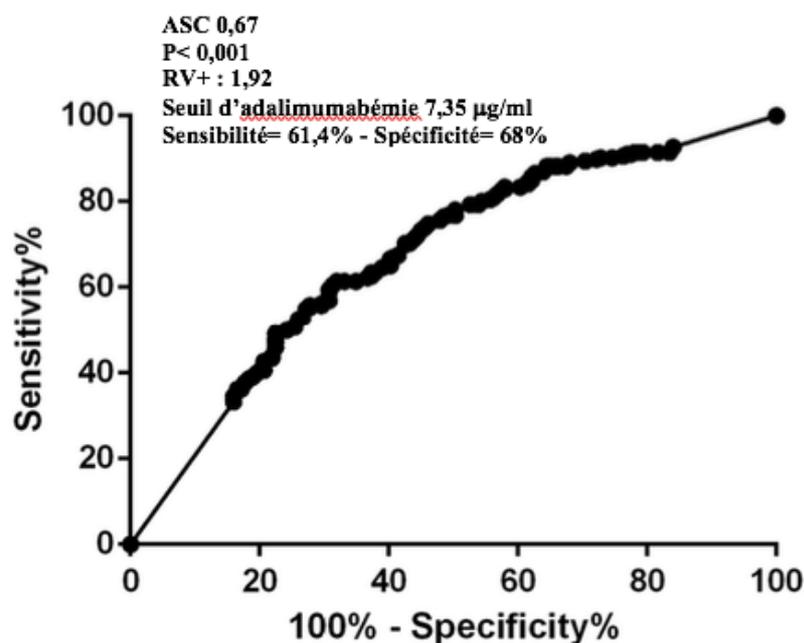
comparés à ceux provenant des patients avec un taux de CRP strictement supérieur à 5 mg/l (médiane 5,1  $\mu\text{g/ml}$  ; IQR : 1,6-10,  $p < 0,001$ ) (Figure 5).

Le dosage associé de calprotectine fécale était disponible pour 41 échantillons et était normal pour 17 (41%) prélèvements. On ne retrouvait pas de différence significative entre les taux sériques d'adalimumab associés aux dosages de calprotectine fécale inférieurs ou égaux à 50  $\mu\text{g/g}$  (médiane 8  $\mu\text{g/ml}$  ; IQR : 3,8-12) et ceux associés aux dosages de calprotectine fécale supérieurs à 50  $\mu\text{g/g}$  (médiane 6,5  $\mu\text{g/ml}$  ; IQR : 2,9-11,7,  $p = 0,38$ ). En considérant les seuils de 100 et 150  $\mu\text{g/g}$ , il n'existait pas non plus de différence significative ( $p = 0,3$  et  $p = 0,5$ , respectivement).



**Figure 5** : Comparaison des taux sériques d'adalimumab selon la rémission biologique ou non ( $p < 0,001$ )

L'analyse de la courbe ROC (ASC 0,67 ;  $p < 0,001$ ) a permis d'identifier un seuil optimal d'adalimumabémie de 7,35  $\mu\text{g/ml}$  comme prédictif d'une rémission biologique (CRP ≤ 5 mg/l) (rapport de vraisemblance positif (RV+), 1,92 ; sensibilité, 61,4% ; spécificité, 68%) (Figure 6).



**Figure 6** : Courbe ROC du taux d'adalimumab optimal prédictif d'une rémission biologique

Les dosages associés à une CRP élevée étaient réalisés chez des patients significativement plus jeunes ( $p=0,005$ ). La localisation iléale était associée significativement à une rémission biologique par rapport à la localisation colique et iléo-colique ( $p < 0,001$ ) (Tableau 4).

**Tableau 4** : Caractéristiques des patients en rémission biologique et avec CRP augmentée

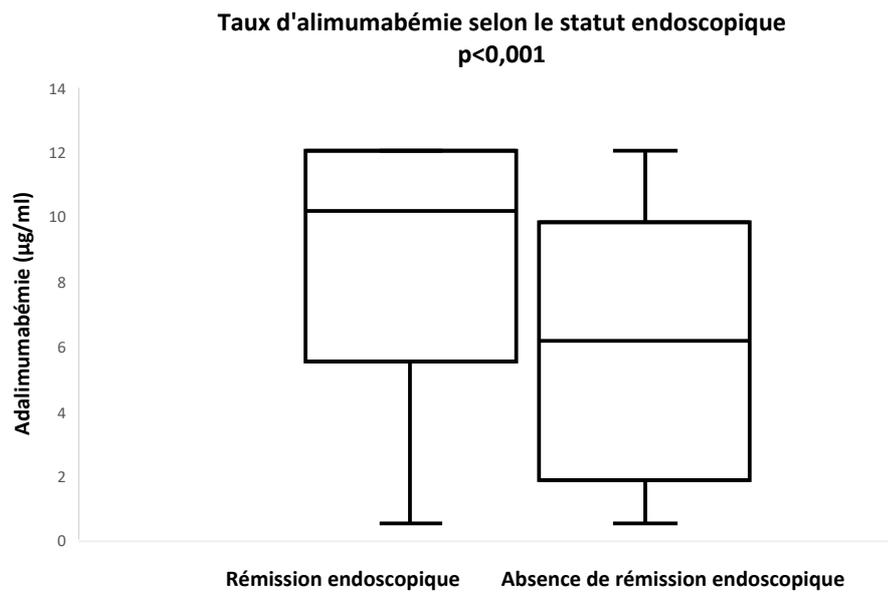
|  | CRP ≤ 5 mg/l            | CRP > 5mg/l             |                   |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|  | Médiane (IQR)           | Médiane (IQR)           | p                 |
| Age                                      | <b>34,8 (27,2-43,3)</b> | <b>28,8 (23,6-44,4)</b> | <b>0,005</b>      |
| Durée de la maladie (a)                  | 9,8 (4,4-17,5)          | 7,9 (4,2-16,1)          | 0,21              |
| Durée sous adalimumab (m)                | 47,1 (30,2-69,6)        | 48,6 (30,2-77,2)        | 0,43              |
| Taux médian (IQR)<br>d'adalimumab, µg/ml | <b>9,5 (4,9-12)</b>     | <b>5,1 (1,6-10)</b>     | <b>&lt; 0,001</b> |
|  | Pourcentage (%)         | Pourcentage (%)         | p                 |
| Sexe                                     |                         |                         |                   |
| <i>Homme</i>                             | 43%                     | 42%                     | 0,78              |

|                                |            |            |                   |
|--------------------------------|------------|------------|-------------------|
| <i>Femme</i>                   | 57%        | 58%        |                   |
| <b>Localisation</b>            |            |            |                   |
| <i>L1</i>                      | <b>58%</b> | <b>36%</b> | <b>&lt; 0,001</b> |
| <i>L2</i>                      | <b>7%</b>  | <b>11%</b> |                   |
| <i>L3</i>                      | <b>35%</b> | <b>53%</b> |                   |
| <b>Phénotype</b>               |            |            |                   |
| <i>B1</i>                      | 37%        | 49%        | 0,05              |
| <i>B2</i>                      | 38%        | 29%        |                   |
| <i>B3</i>                      | 25%        | 22%        |                   |
| <b>Tabagisme actif</b>         |            |            |                   |
| <i>Non</i>                     | 71%        | 71%        | 0,9               |
| <i>Oui</i>                     | 29%        | 29%        |                   |
| <b>Combothérapie initiale</b>  |            |            |                   |
| <i>Non</i>                     | 67%        | 64%        | 0,56              |
| <i>Oui</i>                     | 33%        | 36%        |                   |
| <b>Combothérapie au dosage</b> |            |            |                   |
| <i>Non</i>                     | 84%        | 83%        | 0,69              |
| <i>Oui</i>                     | 16%        | 17%        |                   |
| <b>Dose optimisée</b>          |            |            |                   |
| <i>Non</i>                     | 45%        | 48%        | 0,12              |
| <i>Oui</i>                     | 55%        | 52%        |                   |

Abréviations : a, années; m, mois ; CRP, C-reactive protein

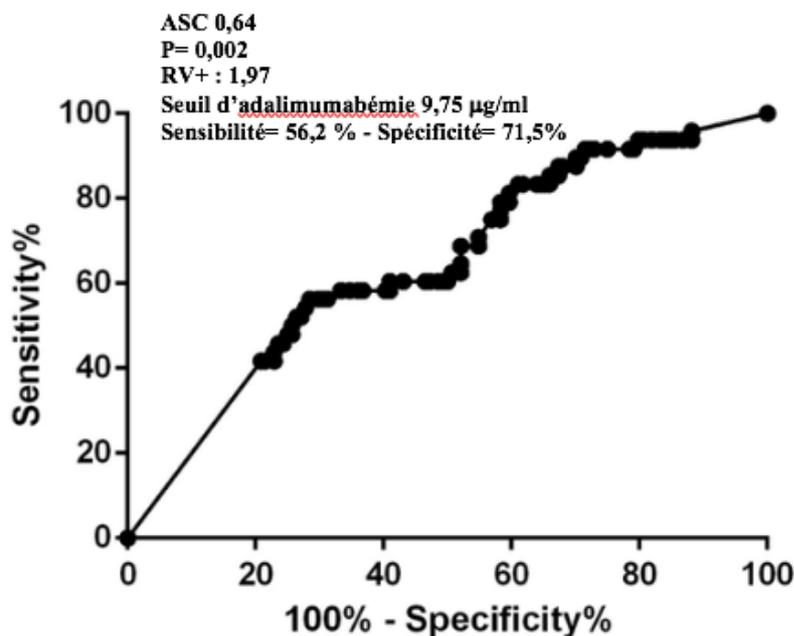
### C. Activité endoscopique

On observait une rémission endoscopique pour 48/145 (33%) échantillons (Tableau 2). Concernant les prélèvements des patients ayant eu une évaluation endoscopique, une différence significative existait entre les taux d'adalimumab des prélèvements réalisés en contexte de rémission endoscopique (médiane 10,1 µg/ml ; IQR : 5,9-12) et ceux réalisés en absence de cicatrisation endoscopique (médiane 6,1 µg/ml ; IQR 1,9-9,7,  $p < 0,001$ ) (Figure 7).



**Figure 7 :** Boxplots comparatifs des taux d'adalimumab selon la rémission endoscopique ou non ( $p < 0,001$ ).

Par analyse de la courbe ROC (ASC 0,64,  $p = 0,002$ ), le seuil d'adalimumabémie optimal associé à une cicatrisation muqueuse endoscopique était 9,75  $\mu\text{g/ml}$  (rapport de vraisemblance positif (RV+), 1,97 ; sensibilité, 56,2% ; spécificité, 71,5%) (Figure 8).



**Figure 8** : Courbe ROC du taux sérique d'adalimumab optimal prédictif d'une rémission endoscopique

Une combothérapie initiale et une combothérapie au prélèvement étaient associées de manière significative à l'absence de rémission endoscopique (0,014 et 0,04, respectivement). La localisation colique était significativement associée à l'absence de rémission endoscopique ( $p=0,04$ ) (Tableau 5).

**Tableau 5** : Caractéristiques des patients en rémission endoscopique et avec lésions ulcérées

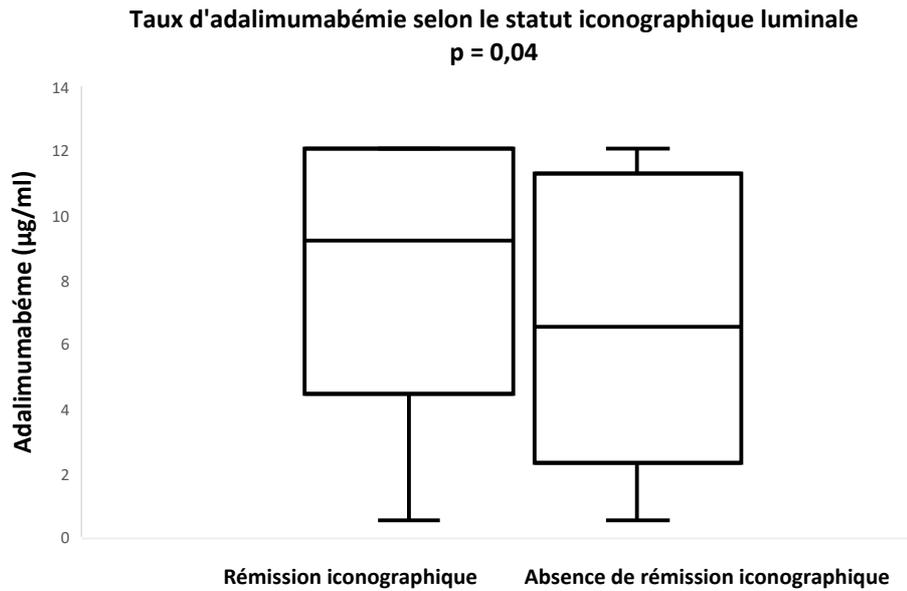
|                                       | Rémission endoscopique | Lésions ulcérées endoscopiques |                  |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|
|                                       | Médiane (IQR)          | Médiane (IQR)                  | p                |
| Age                                   | 22,3 (17,9-30,5)       | 23,4 (17,3-30,1)               | 0,67             |
| Durée de la maladie (a)               | 11,1 (3,8-19,1)        | 12,5 (5,8-19,7)                | 0,38             |
| Durée sous adalimumab (m)             | 42,2 (30,3-68,7)       | 49,1 (27,4-76,5)               | 0,32             |
| Taux médian (IQR) d'adalimumab, µg/ml | <b>10,1 (5,9-12)</b>   | <b>6,1 (1,9-9,7)</b>           | <b>&lt;0,001</b> |
| CRP, mg/l                             | 4 (0-15,8)             | 10 (0-20)                      | 0,52             |
|                                       | Pourcentage (%)        | Pourcentage (%)                | p                |
| Sexe                                  |                        |                                |                  |
| <i>Homme</i>                          | 38%                    | 45%                            | 0,43             |
| <i>Femme</i>                          | 62%                    | 55%                            |                  |

|                                |            |            |              |
|--------------------------------|------------|------------|--------------|
| <b>Localisation</b>            |            |            |              |
| <i>L1</i>                      | 32%        | 39%        | 0,41         |
| <i>L2</i>                      | 6%         | 11%        |              |
| <i>L3</i>                      | 62%        | 50%        |              |
| <b>Phénotype</b>               |            |            |              |
| <i>B1</i>                      | <b>47%</b> | <b>39%</b> | <b>0,04</b>  |
| <i>B2</i>                      | <b>21%</b> | <b>42%</b> |              |
| <i>B3</i>                      | <b>32%</b> | <b>19%</b> |              |
| <b>Tabagisme actif</b>         |            |            |              |
| <i>Non</i>                     | 78%        | 75%        | 0,69         |
| <i>Oui</i>                     | 22%        | 25%        |              |
| <b>Combothérapie initiale</b>  |            |            |              |
| <i>Non</i>                     | <b>72%</b> | <b>49%</b> | <b>0,014</b> |
| <i>Oui</i>                     | <b>28%</b> | <b>51%</b> |              |
| <b>Combothérapie au dosage</b> |            |            |              |
| <i>Non</i>                     | <b>83%</b> | <b>66%</b> | <b>0,04</b>  |
| <i>Oui</i>                     | <b>17%</b> | <b>44%</b> |              |
| <b>Dose optimisée</b>          |            |            |              |
| <i>Non</i>                     | 57%        | 54%        | 0,21         |
| <i>Oui</i>                     | 43%        | 46%        |              |

Abréviations : a, années ; m, mois ; CRP, C-reactive protein

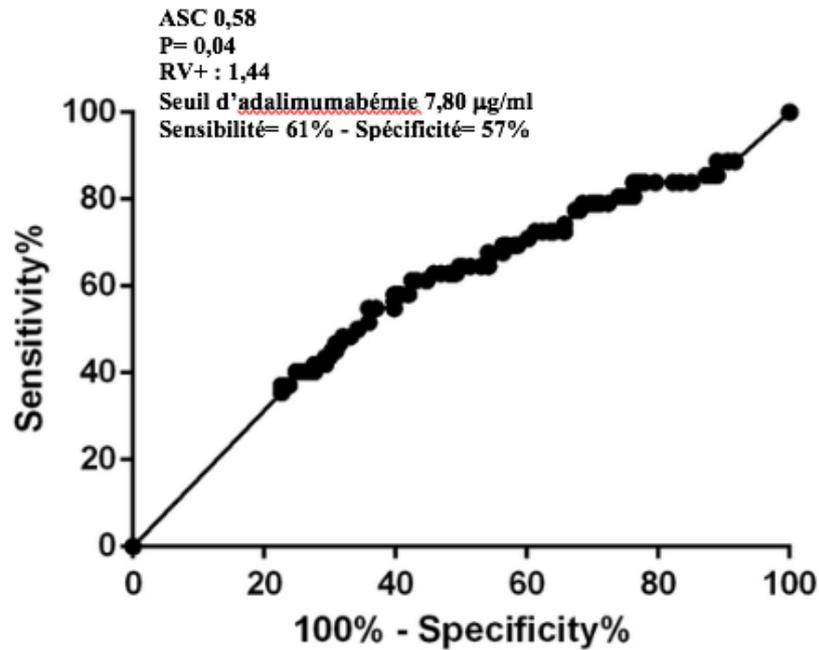
#### D. Activité iconographique luminale et ano-périnéale

On observait une rémission iconographique luminale pour 62/243 (26%) échantillons (Tableau 2). Il existait une différence significative entre les taux d'adalimumab dosés en contexte de rémission iconographique luminale (médiane 9,1 µg/ml ; IQR : 4,4-12) et ceux dosés en absence de rémission iconographique luminale (médiane 6,8 µg/ml : IQR : 3,1-11,3, p= 0,04) (Figure 9).



**Figure 9 :** Boxplot des taux sériques d'adalimumab des dosages selon la rémission ou la persistance d'une activité iconographique lumineale (p= 0,04).

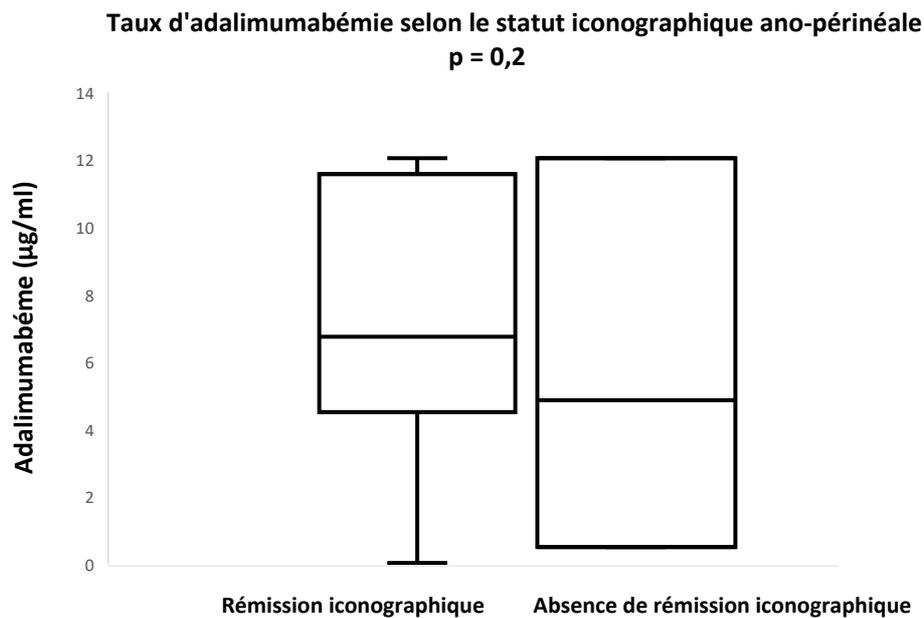
D'après l'analyse de la courbe ROC (ASC 0,58, p= 0,04), la valeur « cut-off » d'adalimumab optimale associée à la rémission iconographique lumineale était 7,80 µg/ml (rapport de vraisemblance positif (RV+), 1,44 ; sensibilité, 61% ; spécificité, 57%) (Figure 10).



**Figure 10** : Courbe ROC du taux sérique d'adalimumab optimal prédictif d'une rémission iconographique luminale

Il n'y avait pas de différence significative à propos des caractéristiques principales de la maladie et du traitement selon l'existence d'une rémission iconographique luminale ou non.

La rémission iconographique ano-périnéale était observée pour 20/38 (53%) échantillons (Tableau 2). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les taux sériques d'adalimumab des prélèvements réalisés dans un contexte de rémission iconographique ano-périnéale (médiane 6,9 µg/ml ; IQR : 5-11) ou non (médiane 4,85 µg/ml ; IQR : 0,52- 12), p= 0,2) (Figure 11).



**Figure 11** : Comparaison des taux d'adalimumab l'activité iconographique ano-périnéale (p= 0,2).

Il n'y avait pas de différence significative à propos des caractéristiques principales de la maladie et du traitement selon l'existence d'une rémission iconographique périnéale ou non.

## V. Immunisation

L'adalimumabémie était indosable ( $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ ) pour les 28 prélèvements retrouvant des AAA positifs. Les valeurs des concentrations d'AAA étaient comprises entre 12 et 160 ng/ml. Pour 343 dosages, la recherche d'AAA n'était pas réalisable en raison d'un taux d'adalimumab élevé. Pour les 28 prélèvements avec recherche d'AAA positive, la durée médiane (IQR) de traitement par adalimumab était de 53 (32,8-64,2) mois et 9 dosages étaient réalisés sous posologie optimisée à 40 mg/ 7 jours. Il y avait eu une combothérapie initiale pour 6 (21%) prélèvements et un traitement immunosuppresseur associé pour 2 (7%) prélèvements. Quatorze (50%) dosages étaient réalisés en contexte de rémission clinique et 14 (50%) dosages en période d'activité clinique. On retrouvait une différence non significative entre les valeurs des taux

d'AAA selon la présence d'une activité clinique (médiane 58,9 ng/ml ; IQR : 34,0-118,7) ou non (médiane 114,5 ng/ml ; IQR : 54,2-160,  $p=0,15$ ). La CRP était  $\leq 5$  mg/l pour 10 (36%) prélèvements. Il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs des taux d'AAA si la CRP était  $\leq$  ou  $> 5$  mg/l ( $p= 0,1$ ). Un examen endoscopique était disponible pour 10 dosages : on observait une rémission endoscopique pour 2 (20%) dosages et la persistance d'ulcérations pour 8 (80%) des prélèvements. Parmi les 12 dosages d'AAA positifs pour lesquels une imagerie luminale était décrite, 4 (33%) dosages étaient réalisés chez des patients en rémission iconographique et 8 (67%) provenaient de patients avec lésions radiologiques lumineales. A propos des prélèvements pour lesquelles une imagerie ano-périnéale était rapportée, aucune recherche d'AAA n'était positive en contexte de rémission.

En comparant les 28 dosages positifs d'AAA et les 417 autres dosages, il n'y avait pas de différence significative concernant la prise concomitante d'un immunosuppresseur au début du traitement par adalimumab, la prise concomitante d'un immunosuppresseur au moment du dosage et la durée de traitement par adalimumab ( $p=0,13$ ,  $p=0,16$ ,  $p=0,39$ , respectivement).

## DISCUSSION

Nous avons réalisé l'étude la plus puissante concernant le nombre de dosages sériques d'adalimumab chez des patients atteints de MC. Nous avons montré pour la première fois que les taux sériques d'adalimumab étaient significativement plus élevés en contexte de rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique luminale, avec des taux croissants selon les objectifs définis. En effet, des valeurs « cut-off » cibles d'adalimumabémie ont pu être identifiées et étaient d'autant plus élevées que l'objectif de rémission était profond. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les taux sériques d'adalimumab des patients avec une iconographie périnéale normale et ceux avec lésions radiologiques périnéales, cependant nous disposions d'un faible nombre d'imageries comparables. Nous avons par ailleurs observé une concentration d'adalimumab significativement plus élevée s'il y avait eu une combothérapie initiale et si la posologie de l'adalimumab était optimisée.

Conformément aux données de la littérature, notre travail a observé une corrélation entre les taux sériques d'adalimumab et rémission de la MC. Karmiris et col. ont montré dans une étude prospective de 168 patients atteints d'une MC que les patients en rémission clinique au-delà de 26 semaines de traitement avaient des concentrations sériques d'adalimumab significativement plus élevées comparés à ceux qui arrêtaient le traitement en raison d'une inefficacité du traitement (13). Cependant, il n'avait pas été déterminé de seuil optimal d'adalimumabémie pouvant prédire une rémission clinique dans cette étude. Comme dans notre travail, les taux sériques d'adalimumab étaient augmentés si la posologie était optimisée. Dans l'analyse post-hoc des essais pivots CLASSIC I ET II portant sur les prélèvements de 275 patients, les taux d'adalimumab étaient là aussi plus élevés chez les patients en rémission clinique. Cependant, il n'avait pas été retenu de seuil d'adalimumabémie discriminant associé à la rémission clinique (15). Quatre publications ont rapporté des valeurs « cut-off » d'adalimumabémie associées à la rémission clinique. Pour trois d'entre elles, le seuil optimal

d'adalimumabémie était plus bas comparé à celui de notre étude (4,85, 4,9 et 5,85 µg/ml) (17,20), pour une, il était plus élevé (8 µg/ml) (14). Les effectifs de ces cohortes étaient beaucoup moins importants que les nôtres, allant de 22 à 71 patients.

En ce qui concerne la rémission biologique, quatre études ont mis en évidence une association significative entre des taux sériques d'adalimumab élevés et la rémission biologique. Velayos et col. retenaient une valeur « cut-off » de 5 µg/ml dans une étude prospective de 54 patients ayant majoritairement une MC (21). Des valeurs « cut-off » similaires étaient retenues par Yarur et col. et Imaeda et col. : 5 et 5,9 µg/ml, respectivement (22,23). Ces valeurs étaient moins élevées que dans notre travail. Cependant, ces études reposaient sur des cohortes plus petites et deux d'entre elles avaient également inclus des patients ayant une RCH (21,22). De plus, Imaeda et col. définissaient la rémission biologique par un taux de CRP  $\leq 3$  mg/l. Une autre étude a mis en évidence des données similaires aux nôtres à propos des taux médians d'adalimumab chez des patients atteints d'une MC en rémission biologique comparés à ceux des patients avec CRP élevée. La durée médiane de traitement par adalimumab au moment du dosage était comparable à celle de notre étude. La courbe ROC déterminait une valeur d'adalimumabémie discriminante de 6,6 µg/ml, un peu moins élevée que dans notre travail. Toutefois, pour cette analyse supplémentaire, les données concernant des patients ayant une RCH, également inclus dans l'étude, avaient été prises en compte (24). Par ailleurs, cette étude était la seule de la littérature s'intéressant à la rémission iconographique luminale, observant un taux médian d'adalimumab significativement moins élevé en présence de lésions radiologiques actives. Les valeurs des taux médians comparés étaient similaires à celles retrouvées dans notre étude. Cependant, ces résultats reposaient sur l'interprétation des imageries de seulement 11 patients et en raison de ce faible nombre, aucune analyse supplémentaire n'avait été réalisée. Notre étude rapportait quant à elle l'interprétation de 243 imageries réalisées auprès de 160 patients et montre qu'un taux sérique d'adalimumab inférieur à 7,8 µg/ml est associé à l'absence de rémission iconographique luminale.

Roblin et col. ont démontré un impact des taux d'adalimumab sur la rémission endoscopique (17). Pour cette cible thérapeutique plus profonde, un taux sérique d'adalimumab inférieur à 4,9 µg/ml était associé à l'absence de rémission (sensibilité, 66%; spécificité, 85%). Cette valeur était quasi égale à celle du seuil retenu dans cette même étude pour la prédiction d'une rémission clinique (4,85 µg/ml). Nous avons observé un taux plus élevé dans notre travail rapportant l'analyse de 145 endoscopies correspondant à 103 patients, contre 40 patients dans l'étude de Roblin et col.. Même si le type de MICI n'était pas associé à la rémission endoscopique en analyse univariée ( $p=0,21$ ) dans cette publication, près de la moitié des patients inclus avaient une RCH et ainsi une définition de la rémission endoscopique différente de celle des patients ayant une MC. Qui plus est, les concentrations sériques d'adalimumab correspondaient à des taux résiduels étant donné que les dosages étaient réalisés dans cette étude juste avant l'injection du traitement. Or, l'adalimumab peut être dosé indépendamment de la date de la dernière injection. Du fait de sa pharmacocinétique différente de l'infliximab, liée à son mode d'injection sous-cutané, le médicament atteint une concentration sérique dite d'équilibre (25). Dans notre étude, la durée médiane entre la dernière injection et le moment du dosage était de 7,0 jours sachant que pour un peu plus de la moitié des cas la posologie du traitement était de 40 mg tous les 14 jours. De ce fait, ceci a pu concourir à une valeur « cut-off » plus basse que la nôtre. Ungar et col. renaient aussi une concentration sérique d'adalimumab prédictive d'une rémission endoscopique plus élevée selon la courbe ROC : 7,1 µg/ml (26). Par ailleurs, nous avons mis en évidence que la prise d'un immunosuppresseur à l'initiation du traitement par adalimumab ainsi qu'au moment du dosage était associée à l'absence de rémission endoscopique. Ce résultat suggère que les traitements les plus puissants sont bien prescrits aux patients ayant les maladies les plus sévères.

Conformément aux données de la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les concentrations sériques d'adalimumab et l'exposition simultanée à un immunosuppresseur (15,26,27). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude CHARM dans laquelle

les patients traités en combothérapie avaient des taux de rémission clinique similaires à ceux traités par monothérapie (3). Il semblerait donc que l'association à un immunosuppresseur n'influe pas sur les concentrations sériques d'adalimumab. Cependant, il n'y a pas beaucoup de données sur ce point rapportées dans les MICI et d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces observations.

L'immunogénicité entraîne une clairance de l'adalimumab (25). Dans notre étude, la recherche d'AAA était positive pour 6% des dosages. Les taux d'immunisation varient entre 2,6% et 17% dans la MC dans la littérature (13,28,29). Les concentrations d'adalimumab étaient toutes indosables pour ces prélèvements. Nous avons par ailleurs mis en évidence une association entre immunisation et CRP élevée ( $p=0,005$ ). Cependant le design de notre étude n'était pas adapté pour estimer de façon plus précise l'impact des AAA. Aussi, plusieurs facteurs confondants ont pu limiter nos résultats concernant l'immunisation. Nos méthodes de dosage ne nous permettaient pas de doser les AAA si le taux sérique d'adalimumab était élevé. De même, en cas d'immunisation et si le traitement était maintenu, il n'était pas possible de mesurer ni la concentration du médicament ni celle des AAA (complexes immuns non dosables). Dans l'essai CLASSIC II, il n'avait pas été retrouvé de lien significatif entre la présence d'AAA, la rémission clinique et les données biologiques, mais seulement 7 patients étaient immunisés (28). Une autre étude, rétrospective, a mis en évidence une relation entre présence d'AAA et absence de réponse clinique (29). Toutefois, l'immunogénicité de l'adalimumab semble modeste dans la MC, ceci étant vraisemblablement lié à son caractère humanisé. Les taux d'AAA positifs à faible concentration doivent être interprétés avec prudence et nécessitent un contrôle. Une étude interventionnelle de plus forte puissance avec un suivi prospectif des patients est requise pour explorer l'impact des AAA.

La principale force de notre étude est l'inclusion prospective et consécutive d'un nombre élevé de patients atteints de MC. Aucune publication ne rapporte un nombre de dosages analysés aussi important. De plus, nous avons pu mettre en évidence des seuils « cibles »

d'adalimumabémie en fonction de l'objectif de rémission de la maladie. Notre étude a toutefois plusieurs limites. L'analyse des données était rétrospective, mais les informations étaient facilement recueillies grâce à l'informatisation des dossiers médicaux. Les patients inclus étaient tous issus d'un centre tertiaire, ceci pouvant restreindre la diffusion des résultats à l'ensemble des patients atteints de MC. Une autre limite est le caractère transversal de notre étude. Il n'y a pas eu de réévaluation longitudinale des patients avec mesure de l'impact des concentrations d'adalimumab inférieures aux seuils d'adalimumabémie retenus pour prédire les différents niveaux de rémission sur le long terme. La rémission endoscopique et iconographique était définie par un examen réalisé sur une période de 6 mois avant ou après le dosage ce qui peut entraîner un biais dans l'interprétation des résultats; ceci étant expliqué par le caractère rétrospectif de notre travail. Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité des aires sous la courbe ayant permis de déterminer les différents seuils d'adalimumabémie prédictifs d'une rémission dans la MC n'étaient pas élevées. Cela constitue une autre limite de notre étude. Chiu et col. rapportaient cette même observation qu'ils avaient attribuée à une hétérogénéité inter et intra-individuelle des taux sériques d'adalimumab et donc à leur faible reproductibilité (15). On peut également évoquer le fait qu'en raison de l'implication d'autres voies inflammatoires que celle du TNF alpha dans la MC, un patient ayant une maladie active peut avoir des concentrations d'adalimumabémie élevée, l'anti-TNF n'étant pas efficace dans ce contexte.

Le « monitoring » des taux d'anti-TNF dans la prise en charge thérapeutique est controversé. Les deux seules études prospectives et interventionnelles s'intéressant aux dosages sériques d'infliximab, l'étude TAXIT et l'étude TAILORIX du GETAID, ont mis en évidence des taux de rémission comparables entre les patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique selon les concentrations sériques d'infliximab ou selon des critères cliniques ( $p=0,686$  et  $p=0,50$ ) (30,31). Néanmoins, une étude pédiatrique récente, prospective et interventionnelle, de patients traités par adalimumab montrait également un intérêt du « monitoring » des taux d'adalimumab sur la rémission clinique (32).

Les récentes « guidelines » de l’American Gastroenterological Association (AGA) sur le « monitoring » des concentrations sériques d’anti-TNF ont défini un taux cible d’adalimumabémie  $\geq 7,5$   $\mu\text{g/ml}$ . Cependant, ces recommandations reposaient sur un faible nombre d’études et avaient comme objectif la rémission clinique pour la majorité d’entre elles (33). A l’ère du « treat to target » il est nécessaire de définir un objectif thérapeutique précis et ambitieux pour guider la prise en charge des patients atteints de MC incluant la cicatrisation muqueuse (7). Notre travail a observé une valeur « cut-off » d’adalimumabémie élevée pour atteindre la cicatrisation muqueuse endoscopique. Une étude de plus forte puissance, interventionnelle et longitudinale est nécessaire pour confirmer ces données sur la rémission profonde.

## CONCLUSION

Les taux sériques d'adalimumab sont corrélés à la rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique dans la maladie de Crohn. Des valeurs « cut-off » optimales d'adalimumabémie ont pu être identifiées et sont d'autant plus élevées que l'objectif cible une rémission profonde. Ainsi, les dosages sériques d'adalimumab peuvent être considérés comme des outils pour guider la décision thérapeutique personnalisée des patients mais d'autres études, interventionnelles et de forte puissance sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Colombel J-F, Sandborn W. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol.* 1 févr 2010;105(2):289-97.
2. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut.* oct 2014;63(10):1607-16.
3. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology.* janv 2007;132(1):52-65.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet.* mai 2002;359(9317):1541-9.
5. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2013;38(10):1236-47.
6. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of Response and Need for Adalimumab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):674-84.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* sept 2015;110(9):1324-38.
8. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2009;15(9):1295-301.
9. Van der Valk ME, Mangen M-JJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Risk factors of work disability in patients with inflammatory bowel disease--a Dutch nationwide web-based survey: work disability in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* juill 2014;8(7):590-7.
10. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* févr 2010;138(2):463-8; quiz e10-11.
11. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2013;19(2):429-44.
12. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip J-M, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2013;19(12):2568-76.

13. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine–Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. nov 2009;137(5):1628-40.
14. Chaparro M, Guerra I, Iborra M, Cabriada Nuño JL, Bujanda L, Taxonera C, et al. 538 Correlation Between Adalimumab Serum Levels and Remission After the Induction Phase in Crohn’s Disease Patients. *Gastroenterology*. avr 2015;148(4):S-107-S-108.
15. Chiu Y-L, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum Adalimumab Concentration and Clinical Remission in Patients with Crohn’s Disease: *Inflamm Bowel Dis*. mai 2013;19(6):1112-22.
16. Ward MG, Warner B, Unsworth N, Chuah S-W, Brownclarke C, Shieh S, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn’s disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2017;46(2):150-61.
17. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv 2014;12(1):80-84.e2.
18. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):3-25.
19. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
20. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Hur DB, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):620-8.
21. Velayos FS, Sheibani S, Lockton S, Hauenstein S, Singh S, Terdiman JP, et al. 490 Prevalence of Antibodies to Adalimumab (ATA) and Correlation Between Ata and Low Serum Drug Concentration on CRP and Clinical Symptoms in a Prospective Sample of IBD Patients. *Gastroenterology*. mai 2013;144(5):S-91.
22. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA, Hauenstein S, Lockton S, Barkin JS, et al. Tu1147 Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate With Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. mai 2013;144(5):S-774-S-775.
23. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, et al. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn’s disease. *J Gastroenterol*. janv 2014;49(1):100-9.
24. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, Marqués-Miñana MR, Bastida G, Beltrán B, et al. Serum Adalimumab Levels Predict Successful Remission and Safe Deintensification in Inflammatory Bowel Disease Patients in Clinical Practice: *Inflamm Bowel Dis*. août 2017;23(8):1454-60.
25. HUMIRA [Package Insert]. 216. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2012.

26. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* avr 2016;14(4):550-557.e2.
27. Ward MG et al. Clinical utility of measuring adalimumab trough levels and antibodies to adalimumab in patients with inflammatory bowel diseases, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 (Suppl. 2): 82–111.
28. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* sept 2007;56(9):1232-9.
29. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, Van Der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2008;28(9):1122-6.
30. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology.* avr 2018;154(5):1343-1351.e1.
31. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
32. ASSA A. OP18 Proactive adalimumab trough measurements increase corticosteroid-free clinical remission in paediatric patients with Crohn's disease: the paediatric Crohn's disease adalimumab-level-based optimisation treatment (PAILOT) trial. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/op18-proactive-adalimumab-trough-measurements-increase-corticosteroid-free-clinical-remission-in-paediatric-patients-with-crohn-8217-s-disease-the-paediatric-crohn-8217-s-disease-adalimumab-level-based-optimisation-treatment-pilot-trial.html>
33. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* sept 2017;153(3):827-34.

**AUTEUR : HAMBLI Sofia**

**Date de soutenance : 20 Juin 2019**

**Titre de la thèse : Les taux cibles d'adalimumab doivent être adaptés selon les objectifs thérapeutiques dans la maladie de Crohn**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : DES d'Hépto-gastro-entérologie**

**Mots-clés : Maladie de Crohn, taux sérique d'adalimumab, rémission, cible thérapeutique**

**Résumé :**

**Introduction :** L'adalimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF alpha qui a montré son efficacité dans le traitement d'induction et de maintenance de la maladie de Crohn (MC). Il a été rapporté une corrélation entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique. Avec le concept de « treat to target », les cibles thérapeutiques ont évolué avec pour objectif une rémission plus profonde. Le but de cette étude était d'étudier l'association entre les taux sériques d'adalimumab et la rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique dans la MC.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude monocentrique observationnelle et rétrospective. Les patients étant traités par adalimumab pour une MC et ayant eu un dosage du taux sérique d'adalimumab avec recherche d'anticorps anti-adalimumab ont été inclus de façon consécutive entre le 1er octobre 2016 et le 31 décembre 2018. Les objectifs de l'étude étaient de comparer les taux sériques d'adalimumab entre les patients en rémission clinique et ceux avec signes d'activité de la MC, les patients en rémission biologique et ceux avec une CRP élevée, les patients en rémission endoscopique et ceux avec des lésions ulcérées endoscopiques et les patients en rémission iconographique et ceux avec des lésions radiologiques actives. Par ailleurs, nous avons cherché à déterminer des valeurs « cut-off » optimales permettant d'atteindre ces cibles thérapeutiques par l'analyse de courbes ROC.

**Résultats :** Trois cent quatre patients ont été inclus correspondant à un total de 445 dosages. Les taux sériques d'adalimumab étaient significativement plus élevés en contexte de rémission clinique (7,9 vs 6,3 µg/ml,  $p=0,015$ ), biologique (9,5 vs 5,1 µg/ml,  $p\leq 0,001$ ), endoscopique (10,1 vs 6,1 µg/ml,  $p\leq 0,001$ ) et iconographique luminale (9,1 vs 6,8 µg/ml,  $p=0,04$ ). Les analyses des courbes ROC et des aires sous la courbe (ASC) ont permis de déterminer des valeurs « cut-off » optimales pour prédire ces différents niveaux de rémission : 6,45 µg/ml (ASC 0,56;  $p=0,027$ ) pour la rémission clinique, 7,35 µg/ml (ASC 0,67 ;  $p<0,001$ ) pour la rémission biologique, 9,75 µg/ml (ASC 0,64,  $p=0,002$ ) pour la rémission endoscopique et 7,80 µg/ml (ASC 0,58,  $p=0,04$ ) pour la rémission iconographique luminale.

**Conclusion :** Les taux sériques élevés d'adalimumab sont corrélés à la rémission clinique, biologique, endoscopique et iconographique luminale dans la maladie de Crohn. Des valeurs « cut-off » optimales d'adalimumabémie ont pu être identifiées et sont d'autant plus élevées que l'objectif cible une rémission profonde. Ainsi, les dosages sériques d'adalimumab peuvent être considérés comme des outils pour guider la décision thérapeutique personnalisée des patients.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

**Assesseurs :** Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Madame le Docteur Maria NACHURY

Madame le Docteur Stéphanie ROGEAU

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE