

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE : 2022 TOU3 2087

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

CAZENEUVE Thibaut

Né le 2 Janvier 1996 à Pessac (33)

**Evaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'infliximab
dans la maladie de Crohn à partir de données de patients du CHU de
Toulouse**

21/10/2022

Directeurs de thèse : Pr GANDIA Peggy & Dr CONGY Nicolas

JURY

Président : Pr GANDIA Peggy

1^{er} assesseur : Dr CONGY Nicolas

2^{ème} assesseur : Dr LANOT Thomas

3^{ème} assesseur : Dr GILLETTA DE SAINT-JOSEPH Cyrielle



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
		(*)	Pharmacognosie
		Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
		Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements :

Au Professeur Peggy Gandia,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, et pour m'avoir encadré dans mes travaux. Vous m'avez fait découvrir la pharmacocinétique et la modélisation au cours de mon stage dans votre service. Faire ma thèse avec vous sur ces thématiques fut un réel plaisir. Je vous exprime mon entière reconnaissance.

Au Docteur Nicolas Congy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Pour votre bienveillance et votre aide lors de ce travail. Je vous exprime mon entière reconnaissance.

Au Docteur Thomas Lanot,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Travailler à tes côtés fut un réel plaisir. Je te remercie vivement de siéger dans ce jury.

Au Docteur Cyrielle Gilletta De Saint-Joseph

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous remercie vivement d'apporter votre expertise clinique dans le jugement de ce travail.

A **mes parents** qui m'ont toujours soutenu tout au long de ma vie. Merci d'avoir toujours eus confiance en moi et d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui.

A tous mes amis bordelais, **Dada** et **Danny** parce que vous êtes les meilleurs. **Alex** pour m'avoir supporté toutes ces années de fac. **Claire** et **Pierre** pour tous ces bons moments passés avec vous. **Anaïs** pour toutes ces bonnes tartiflettes. **Romain** pour tout l'argent dépensé avec toi au P'tit Q. **Bryan** pour tous les plans B qu'on a imaginé ensemble si on arrêtait pharma. **Camille** et **Richina** pour avoir supporté mes blagues pas drôles. **Alex** pour toutes ces soirées NBA. **Quentin**, **Alice**, **Gus**, et **Hugo** pour toutes ces soirées au Cone ou rue de Saintonge ensemble. **Seb** pour être un gros nounours. **Paul**, **Caro**, **Flo**, **Antoine**, **Henri**, **Sacha**, **Benj**, pour toutes ces années.

A tous mes nouveaux amis de toulousains. **Yasmine** pour m'avoir permis d'entendre quelqu'un plus râler que moi. **Gauthier** pour m'avoir tant fais rigoler pendant cet internat. **PP6** pour si bien représenter la street. **Maëlys** pour m'avoir techniqué tous les palus. **Joy** pour avoir continué à jouer au baby avec moi malgré toutes tes défaites. **Apo** pour avoir toujours été chaude pour faire une pause. **Lucie** pour être toujours partant pour les restos. **Germain** pour m'avoir permis d'avoir quelqu'un plus en retard que moi pour la thèse. **Elie** pour avoir toujours mis la bonne ambiance. **Solène** et **Réjane** pour nous accueillir si souvent chez vous. **Clément**, **Benj** et **Jean** pour toutes ces parties de padel.

A tous ceux que j'ai oublié de citer à cause de ma mémoire de poisson rouge.

A **Laure** pour être toujours à mes côtés. Pour avoir changé ma vie depuis que je t'ai rencontré. Pour me supporter alors que je ne me supporte pas moi-même. Pour m'avoir tant aidé sur cette thèse. Pour me rendre heureux au quotidien. Pour être mon bou.

Et évidemment à **Nono** pour être Nono.

Table des matières

Remerciements :	6
Table des matières	8
Table des figures	11
Table des tableaux	12
Liste des abréviations	13
Introduction	15
1. Maladie de Crohn	16
1.1 Historique	16
1.2 Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	16
1.3 Physiopathologie	17
1.4 Diagnostic	18
1.4.1 Signes cliniques	18
1.4.2 Signes biologiques	19
1.4.3 Signes endoscopiques	19
1.4.4 Classification et pronostics	20
1.5 Traitements	21
1.5.1 Généralités	21
1.5.2 Stratégies	22
1.5.3 Acide 5-aminosalicylique	24
1.5.4 Corticoïdes	24
1.5.5 Immunosuppresseurs	26
1.5.6 Méthotrexate (MTX)	27
1.5.7 Autres classes	28
1.5.8 Anti-TNF	29
1.5.9 Chirurgie	30
1.5.10 Traitements complémentaires	30
2. Infliximab	31
2.1 Historique	31
2.2 Les anticorps thérapeutiques	31
2.3 Pharmacologie	33
2.4 Pharmacocinétique	34

2.5	Relation concentration-effet	35
2.6	Anticorps anti-infliximab	36
2.7	Méthode de dosage	36
2.8	Mode d'administration	38
2.9	Indications	39
2.10	Utilisation dans MC.....	40
3	Pharmacocinétique et modélisation	41
3.1	Pharmacocinétique	41
3.1.1	Absorption.....	41
3.1.2	Distribution.....	42
3.1.3	Métabolisation	42
3.1.4	Excrétion.....	43
3.2	Approche non compartimentale	44
3.3	Approche compartimentale	44
3.3.1	Modèle monocompartimental	45
3.3.1.1	Sans absorption	45
3.3.1.2	Avec absorption.....	46
3.3.2	Modèle bicompartimental	47
3.3.2.1	Sans absorption	47
3.3.2.2	Avec absorption.....	48
3.4	Approche par modélisation.....	49
3.4.2	Approche bayésienne.....	49
3.4.3	Description d'un modèle	50
3.4.4	Expression mathématique et statistique	50
3.4.4.1	Le modèle de structure	50
3.4.4.2	Le modèle statistique.....	51
3.4.5	Recherche de covariables.....	52
3.4.6	Le Visual Predictive Check (VPC).....	52
3.5	Spécificités des anticorps thérapeutiques	53
3.6	Suivi Thérapeutique Pharmacologie (STP)	54
3.6.1	Le STP traditionnel	54
3.6.3	Le STP par approche Bayésienne	57
Partie 2 : Evaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'infliximab dans la maladie de Crohn à partir de données de patients du CHU de Toulouse		60
I.	Matériels et méthodes.....	60
1.	Choix du modèle de pharmacocinétique de population.....	60

2.	Choix des patients et recueil des données	61
3.	Dosage Infliximab et ATI	62
4.	Modélisations	64
2.1	Écriture du modèle.....	64
2.2	Modélisations des profils de chaque patient	64
2.3	Calcul du percentile correspondant à chaque dosage	65
2.4	Modélisation d'un profil patient avec des administrations répétées	66
II.	Résultats	67
1.	Sélection du modèle d'étude.....	67
2.	Analyse de la population étudiée	69
3.	Modélisation d'un profil avec plusieurs administrations	70
4.	Analyse des dosages d'infliximab	71
III.	Discussion	75
	Conclusion et perspectives	79
	Bibliographie	80
	SERMENT DE GALIEN.....	88
	Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse	Erreur ! Signet non défini.

Table des figures

Figure 1 : Prévalence des MICI dans le monde	17
Figure 2 : Cascade immuno-inflammatoire dans la Maladie de Crohn.....	18
Figure 3 : Ulcérations aphtoïdes multiples.....	19
Figure 4 : Histologie d'un patient atteint de maladie de Crohn.....	20
Figure 5 : Recommandations françaises de prise en charge de la Maladie de Crohn	23
Figure 6 : Structure et mécanisme d'action de l'acide 5-aminosalicylique.....	24
Figure 7 : Mécanisme d'action des corticoïdes dans la Maladie de Crohn	25
Figure 8 : Métabolisation de l'azathioprine	27
Figure 9 : Mécanisme d'action du méthotrexate.....	28
Figure 10 : Nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques.....	32
Figure 11 : Schématisation d'un anticorps monoclonal thérapeutique.....	33
Figure 12 : Mécanisme d'action de l'infliximab	34
Figure 13 : Schématisation de la technique ELISA	37
Figure 14 : Représentation graphique d'un modèle monocompartimental sans absorption	46
Figure 15 : Représentation graphique d'un modèle monocompartimental avec absorption....	47
Figure 16 : Représentation graphique d'un modèle bicompartimental sans absorption	48
Figure 17 : Représentation graphique d'un modèle bicompartimental avec absorption.....	48
Figure 18 : Représentation graphique de VPC.....	53
Figure 19 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de "Niveau 1"	55
Figure 20 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de " Niveau 2 ", exemple de l'Isavuconazole.....	56
Figure 21 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de " Niveau 3 " (i.e., approche Bayésienne), exemple de l'Isavuconazole	58
Figure 22 : Méthode de dosage de l'infliximab.....	63
Figure 23 : Méthode de dosage des anticorps anti-infliximab (ATI).....	63
Figure 24 : Méthodologie d'évaluation du modèle de PK POP retenu.....	66
Figure 25 : Modélisation d'un profil pharmacocinétique avec des administrations répétées en Infliximab	71
Figure 26 : Représentation graphique de la densité des percentiles obtenus après modélisations des profils pharmacocinétiques des patients	73
Figure 27 : Répartition des percentiles obtenus en fonction des instants de prélèvement	74

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères de la classification de Montréal	21
Tableau 2 : Récapitulatif des différents modèles de pharmacocinétique de population publiés concernant l'infliximab et des caractéristiques des différentes études avec les paramètres que nous avons analysés pour choisir le modèle que nous allions utiliser.	68
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée	69
Tableau 4 : Répartition des concentrations mesurées en infliximab pour les 132 patients inclus dans l'étude, et des percentiles associés après modélisation	71
Tableau 5 : Répartition des concentrations mesurées en infliximab pour les 123 patients conservés dans l'étude, et des percentiles associés après modélisation.....	72

Liste des abréviations

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
6-MP : 6-Mercaptopurine
6-TGN : 6-Thioguanine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ASC : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps
ATI : Anticorps Anti-Infliximab
CDAI : Crohn Disease Activity Index
CHU : Centre Hospitalo Universitaire
Cmax : Concentration maximale
CMV : Cytomégalovirus
CRP : C-Reactive Protein
EBV : Virus d'Epstein-Barr
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Fab : Fragment Antigen Binding
Fc : Fragment cristallisable
FcRn : Récepteur Fc Néonatal
HGPRT : Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl-transférase
HLA : Human Leukocyte Antigen
HMSA : Human Mobility Shift Assay
IFN : Interféron
IgG : Immunoglobuline de type G
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IS : Immunosuppresseur
IV : Intraveineux
kDa : Kilodalton
kg : kilogramme
LCS : Liquide Cerebrospinal
MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin

Mg : milligrammes

MRM : Multiple Reaction Monitoring

MTX : Méthotrexate

nm : nanomètres

PEG : PolyEthylène Glycol

PK : Pharmacocinétique

PK POP : Pharmacocinétique de population

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RIA : Radio Immuno-Assay

RCH : Rectocolite hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-cutané

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TNF : Tumor Necrosis Factor

TPMT : Thiopurine S-méthyltransférase

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPC : Visual Predictive Check

Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) touchent énormément de patients, et ce dès l'âge de jeune adulte ou d'adolescent. Ces maladies impactent plusieurs dizaines d'années de vie des malades. Ceci nécessite une prise en charge thérapeutique optimisée afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

L'infliximab est une biothérapie couramment utilisée dans la maladie de Crohn. Il s'agit d'un anti-TNF utilisé seul ou en association chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements classiques. Néanmoins, comme pour une majorité de médicaments, il peut être observé des sous-expositions d'origines variées. Ceci peut conduire à des échecs thérapeutiques très problématiques puisque l'infliximab intervient dans les dernières lignes de traitement.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) a pour but d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients, et de diminuer ce risque de sous-expositions. Dans ce cadre l'utilisation d'une approche par modélisation permet une description affinée de l'exposition en médicament des patients, ainsi que de s'affranchir de la problématique d'instant de prélèvements variables. Une simple mesure de concentration résiduelle ne donne qu'une information partielle, tandis que la modélisation va renseigner sur l'exposition en médicament du patient au fil du temps. La création d'un modèle de pharmacocinétique de population (PK POP) nécessite la réalisation d'une étude clinique, à la fois coûteuse et chronophage, qu'il n'est pas possible de réaliser à chaque fois qu'un centre souhaite disposer d'un modèle de PK POP pour sa propre population. Pour contourner cette difficulté, une solution consiste à utiliser un modèle de pharmacocinétique de population déjà publié, et de valider son adéquation avec la population ciblée. C'est le travail que nous avons réalisé dans le cadre de cette thèse.

1. Maladie de Crohn

1.1 Historique

Les symptômes de la maladie de Crohn (MC) furent décrits pour la première fois par Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), à partir de l'étude d'un sujet de 20 ans présentant des diarrhées chroniques parfois sanglantes, ainsi que des douleurs abdominales. La maladie de ce patient se compliqua par une perforation de l'iléon terminal qui provoqua sa mort.

La maladie fut quant à elle décrite pour la première fois en 1932 par 3 gastro-entérologues : Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer. Ils co-publièrent une série de 14 cas, et le nom du premier cité fut retenu pour nommer la pathologie. A l'époque ils ont supposé que cette maladie ne touchait que l'iléon, et ce n'est que dans les années 1960 que d'autres chercheurs ont prouvé que l'œsophage ou l'anus pouvaient également être touchés.¹

1.2 Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) regroupent un ensemble de pathologies idiopathiques comprenant la MC, mais aussi la Rectocolite Hémorragique (RCH), et les choliques indéterminées. Ces maladies sont un problème de santé publique important de par l'impact très fort qu'elles ont sur la qualité de vie des patients, modifiant aussi bien leurs conditions de travail ou d'études, que leurs vies sociales et familiales.²

L'épidémiologie est globalement identique entre les différentes pathologies. On observe une plus forte prévalence chez les femmes³, et le pic d'incidence se situe entre 15 et 35 ans. Ce sont des pathologies dites des pays développés, dont l'incidence augmente avec l'industrialisation des régions, et pour laquelle on observe un gradient Nord/Sud.⁴ On peut également noter que l'incidence des formes pédiatriques est en augmentation à l'échelle mondiale. En France d'après le registre EPIMAD, l'incidence aurait fortement augmentée entre 1988 et 2000 (+27%) et se serait stabilisée depuis.⁵

Le nombre précis de patients atteints de MICI en France n'est pas connu en l'absence de registre, mais il est estimé autour de 180 000, dont 100 000 MC, ce qui en ferait un des pays européens avec la plus forte prévalence.⁶

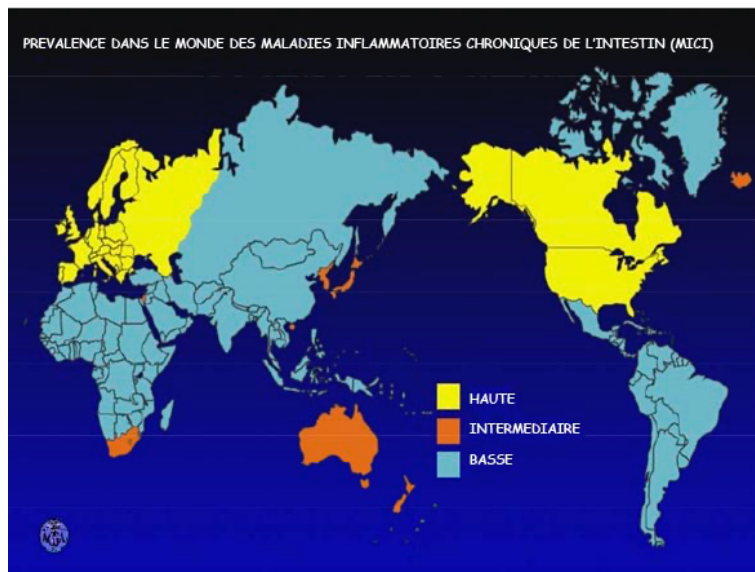


Figure 1 : Prévalence des MICI dans le monde⁷

Les mécanismes physiopathologiques et notamment les causes de développement de ces maladies ne sont toujours pas connus parfaitement. Néanmoins, il a été démontré un lien avec une dérégulation du système immunitaire, consécutive à une modification de la flore commensale intestinale⁸. Les origines de ces pathologies sont multifactorielles. On retrouve par exemple des prédispositions génétiques^{9,10}, mais également une influence de l'environnement^{11,12} et de différents facteurs liés à l'hôte. L'impact de la flore bactérienne digestive est désormais admis. Il a été mis en évidence une augmentation du risque de développement d'une MICI lorsque cette flore était bouleversée dans les premiers âges de la vie (*e.g.*, des diarrhées infectieuses ou des infections materno-fœtale). A l'inverse, l'allaitement maternel aide au développement de la muqueuse intestinale et aurait donc un effet protecteur vis-à-vis de ces pathologies.

Parmi les autres facteurs de risque connus, on retrouve notamment les contraceptions orales oestroprogestatives¹³, et le tabac. En effet, le tabac augmente le taux de Lymphocytes T CD4+, lesquels produisent des interférons gamma (IFN γ) qui participeront au mécanisme inflammatoire au niveau de l'intestin^{14,15}. La consommation de tabac double le risque de développer une MC, et augmente également la sévérité des symptômes chez les malades.

1.3 Physiopathologie

L'inflammation est déclenchée par une amplification des réponses Th1 et Th17 qui conduisent à une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) 17, l'IFN- γ , et le

Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) qui vont renforcer le phénomène inflammatoire (figure 4).¹⁰

La zone touchée peut se situer à n'importe quel niveau du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus. La symptomatologie dépend de la localisation de l'inflammation, les signes les plus classiquement retrouvés sont une perte de poids, des douleurs abdominales, et des diarrhées liquides. L'intestin jouant un rôle capital dans l'absorption des nutriments, les patients se retrouvent souvent dénutris et carencés, notamment en folates et vitamine D.

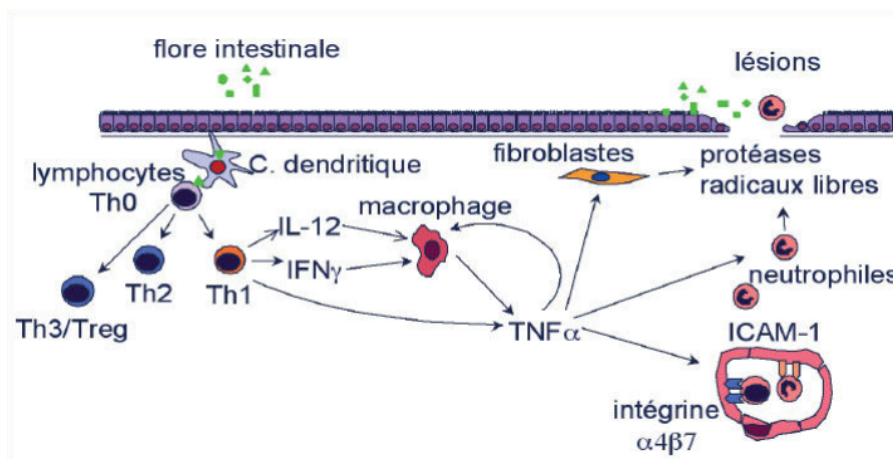


Figure 2 : Cascade immuno-inflammatoire dans la Maladie de Crohn¹⁶

1.4 Diagnostic

Il n'y a aucun examen pathognomonique de cette maladie. Par conséquent, le diagnostic repose sur le regroupement de plusieurs résultats. Il faut d'abord éliminer les causes les plus classiques pouvant expliquer les symptômes aspécifiques du patient, à l'aide d'examen de biologie et d'imagerie.

1.4.1 Signes cliniques

Le diagnostic peut être évoqué devant des signes aspécifiques et retrouvés couramment tels que des douleurs abdominales récurrentes, des diarrhées sanglantes, des saignements rectaux, ou encore des pertes de poids et de l'asthénie. Les symptômes se manifestent souvent sous forme de poussées entrecoupées de plus ou moins longues périodes sans signes. Seuls 10% des patients ont une rémission prolongée, et a contrario 1% vont présenter une maladie active en

permanence. Les poussées nécessitent régulièrement une hospitalisation du patient. Ainsi 20% des malades de Crohn sont hospitalisés chaque année.¹⁷

1.4.2 Signes biologiques

Une augmentation de la CRP est régulièrement observée chez les patients et peut être un facteur prédictif d'une mauvaise évolution de la maladie. Des taux normaux ne doivent toutefois pas faire écarter l'hypothèse diagnostique puisqu'elle est normale chez 20 à 10% des patients.¹⁸ La calprotectine fécale est utilisée afin d'évaluer à la fois l'atteinte endoscopique et la sévérité de l'inflammation. Il s'agit d'un facteur prédictif du risque de crise symptomatique puisqu'elle va s'élever quelques mois avant une récurrence clinique.^{19,20}

Le diagnostic différentiel nécessite souvent la réalisation d'un examen parasitologique des selles ainsi que d'une recherche de bactéries pathogènes dans les selles. Il faudra également réaliser le bilan étiologique classique d'une anémie si celle-ci est présente.

1.4.3 Signes endoscopiques

Il n'y a pas de signes endoscopiques spécifiques de la MC. Toutefois, on peut le plus souvent observer des ulcérations aphthoïdes, dites en cartes de géographie, ou en rails (figure 5). Les lésions sont discontinues avec une alternance de zones de muqueuses saines entre les zones touchées. Il existe différents scores endoscopiques permettant de classer les maladies, tels que le score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)²¹ ou le score de Rutgeerts.²²

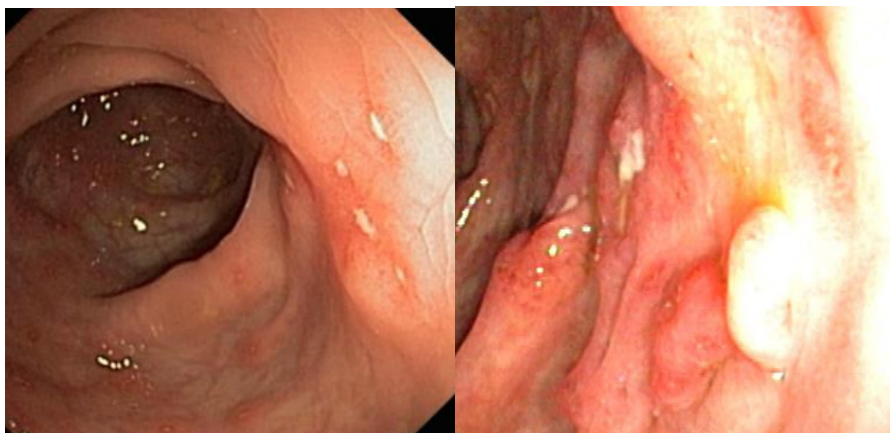


Figure 3 : Ulcérations aphthoïdes multiples²³

L'endoscopie est complétée par des examens d'imagerie. Une radiographie peut permettre de détecter une perforation du colon, tandis qu'une IRM ou un TEP-scan donneront des images plus détaillées de l'intestin dans son ensemble. Ceci permettra d'affiner la prise en charge et de surveiller l'évolution de la maladie.²⁴

Au niveau histologique, on peut observer une perte de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire transmurale, ou encore des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires (figure 6).²⁵

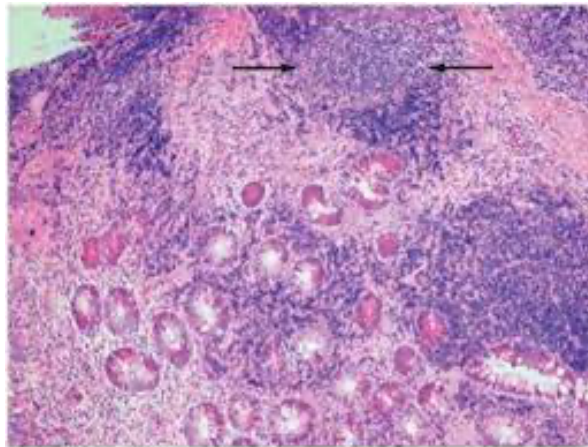


Figure 4 : Histologie d'un patient atteint de maladie de Crohn²⁶

1.4.4 Classification et pronostics

La localisation des lésions lors de la première poussée est déterminante pour les lésions ultérieures puisqu'on observe peu de modifications en terme de localisations. On utilise la classification de Montréal décrite dans le tableau 1 pour catégoriser la maladie en fonction de l'extension des lésions et de l'âge au diagnostic.²⁷

Tableau 1 : Critères de la classification de Montréal

A1	Diagnostic < 17 ans
A2	Diagnostic entre 17 et 40 ans
A3	Diagnostic > 40 ans
L1	Iléon terminal +/- caecum
L2	Colon seul
L3	Iléon et colon
L4	Tube digestif haut
B1	Forme inflammatoire non pénétrante non sténosante
B2	Forme sténosante
B3	Forme pénétrante (fistule, abcès, masse inflammatoire)
+/- p	Atteinte périnéale

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés²⁸ :

- Présence de lésions ano-périnéales
- Lésions pénétrantes et/ou sténosantes
- Atteinte iléale ou étendue de l'intestin grêle
- Atteinte digestive haute ou rectale
- Âge jeune au diagnostic (<40 ans)
- Nécessité de corticoïdes dès la première poussée

1.5 Traitements

1.5.1 Généralités

La MC est une pathologie chronique pour laquelle aucun traitement ne permet d'obtenir une guérison complète. L'objectif est donc d'obtenir un contrôle durable de la maladie, de prévenir l'apparition de dommages structuraux, et que les patients voient leur qualité de vie se rapprocher le plus possible de celle d'une personne non malade.^{29,30}

On distingue 2 types de traitements : (1) le traitement d'attaque qui a pour objectif d'obtenir une rémission de la maladie. Il est utilisé au moment d'un épisode aigu afin que celui-ci soit le plus court possible. (2) Le traitement d'entretien dont l'objectif est de prévenir les rechutes. Il

est utilisé après le traitement de crise et vise à avoir une période de rémission la plus longue possible. Il est important de noter qu'étant donné l'impact très important de la maladie sur la qualité de vie des patients, le traitement médicamenteux est toujours complété par une prise en charge psychologique des patients.

L'enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique est de trouver pour chaque patient un traitement efficace dans la durée :

- bien toléré
- adapté à la gravité de la maladie
- permettant de maîtriser les symptômes afin de restaurer une qualité de vie correcte pour les patients
- prévenant les rechutes
- empêchant l'évolution de la maladie

1.5.2 Stratégies

On favorise une prise en charge précoce de la maladie, d'où l'importance d'un diagnostic rapide qui permettra la mise en place d'un traitement médical immédiat selon une stratégie ascendante, avec l'utilisation précoce de traitement réputés peu agressifs, et le recours à des médicaments de plus en plus forts en cas d'échecs. Ainsi par exemple les immunosuppresseurs sont réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants, et les anti-TNF aux patients en échecs sous immunosuppresseurs. La prise en charge chirurgicale est le dernier recours pour les patients résistants à tout traitement médicamenteux. Les recommandations françaises de traitement de la MC illustrée par la figure 3 se basent sur ce schéma.

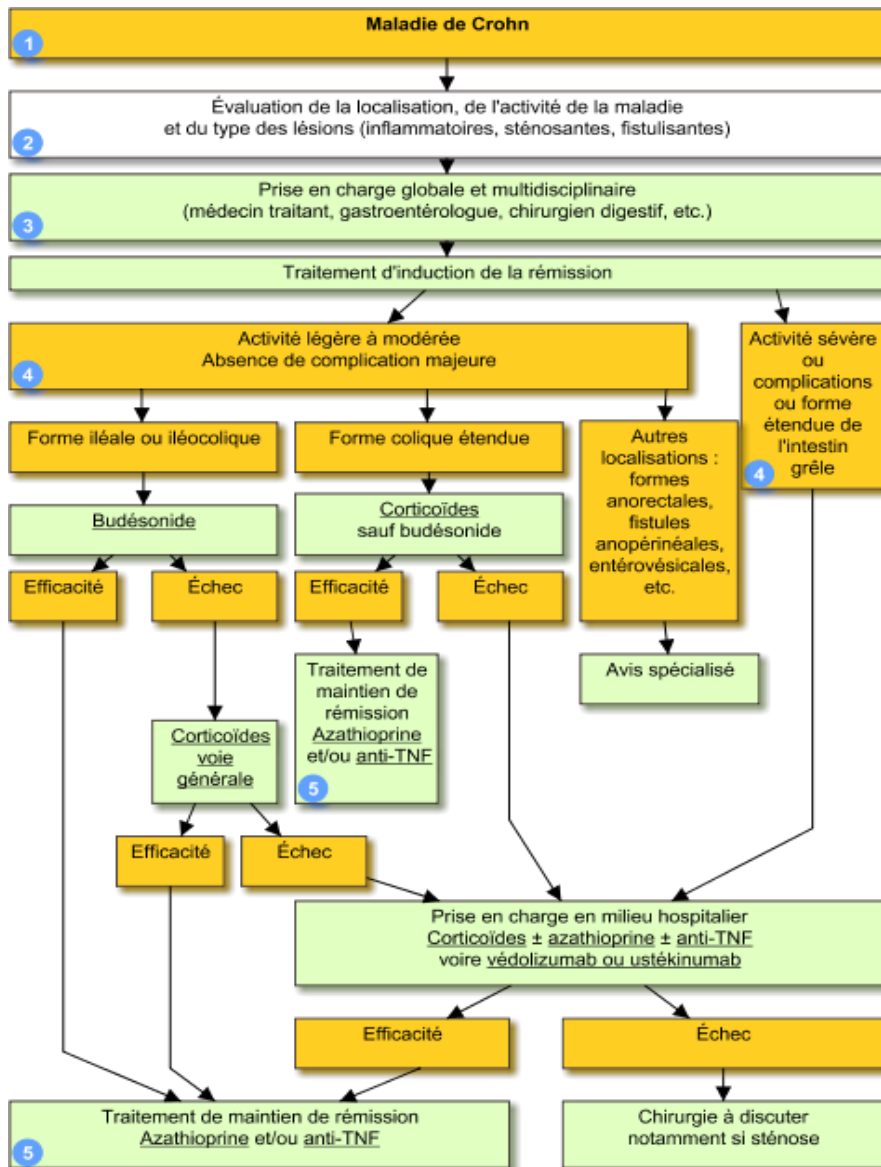


Figure 5 : Recommandations françaises de prise en charge de la Maladie de Crohn³¹

Bien que cette stratégie ascendante soit recommandée par l'ensemble des consensus thérapeutiques internationaux, il existe une autre stratégie dite descendante qui consiste à prescrire d'emblée un traitement agressif dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Cette stratégie se base une étude qui avait montré que l'histoire naturelle des MICI était plus facilement modifiable au début de la maladie³². Ainsi, les immunosuppresseurs et les anti-TNF vont intervenir en association en première ligne, et si une rémission prolongée est observée, alors le traitement sera ultérieurement simplifié. Une étude³³ a montré un taux supérieur de rémission, une utilisation moins fréquente des corticoïdes, et un moindre recours à la chirurgie, lorsqu'un anti-TNF était utilisé lors de la première poussée. Ceci semblerait être associé à une meilleure cicatrisation endoscopique de la muqueuse après la

poussée. Cette stratégie ayant été assez peu étudiée, la balance bénéfique/risque est peu établie et la stratégie ascendante reste recommandée dans la grande majorité des situations.

1.5.3 Acide 5-aminosalicylique

Initialement développés comme traitement des maladies inflammatoires rhumatologiques, leur efficacité sur les colites associées aux spondylarthropathies a été révélée, ce qui a conduit à leur utilisation dans les MICI pour lesquelles ils sont devenus les premiers traitements efficaces. Ils restent beaucoup moins utilisés que dans les RCH, mais conservent une utilité dans les cas de MC à localisation colique³⁴. Leur action provient de leur partie salicylate qui inhibe la cascade arachidonique, ce qui limite la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, et inhibe la voie de synthèse des leucotriènes³⁵.

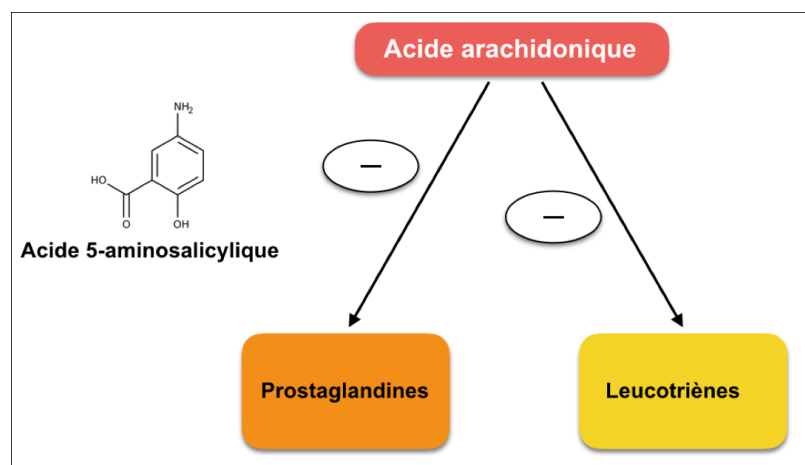


Figure 6 : Structure et mécanisme d'action de l'acide 5-aminosalicylique

1.5.4 Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans la MC comme traitement des crises, ils permettent une régression rapide des symptômes dans 90% des cas. Ils ne peuvent toutefois pas être utilisés comme traitement de fond, car ils n'ont pas démontré leur efficacité au long cours dans cette pathologie, et leur utilisation prolongée expose à de nombreux effets indésirables³⁶. De plus, il a été prouvé que la réponse clinique n'était pas corrélée à la réponse endoscopique, et les corticoïdes ne permettent pas d'obtenir une cicatrisation endoscopique de la muqueuse dans la MC.³⁷

Les corticoïdes vont exercer leur effet anti-inflammatoire en agissant sur différentes cellules mononuclées sanguines. Leur action sur les polynucléaires et les macrophages réduit la synthèse de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, tout en empêchant la migration des polynucléaires sur les sites inflammatoires. Ceci inhibe l'inflammation au niveau local. Dans le même temps, ils favorisent l'apoptose et la redistribution des lymphocytes T, tout en diminuant leur prolifération.

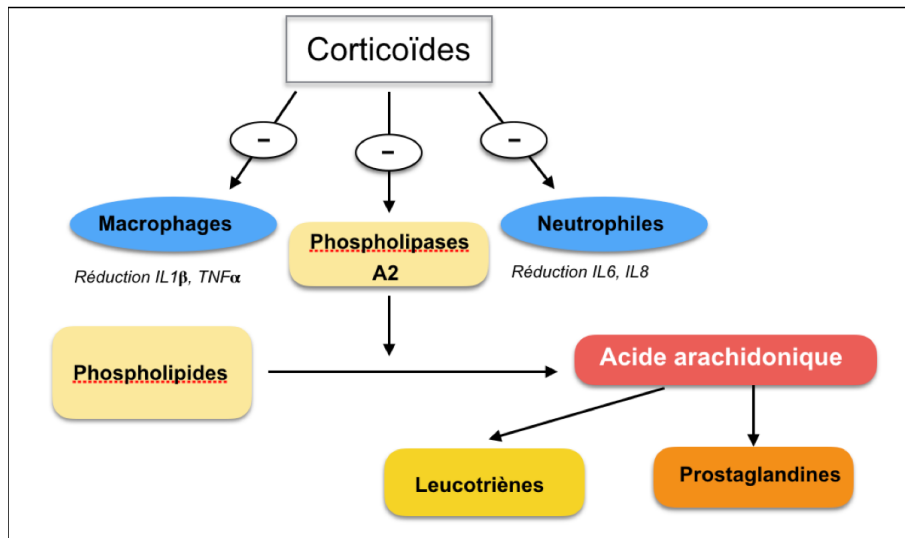


Figure 7 : Mécanisme d'action des corticoïdes dans la Maladie de Crohn

On parle de patients corticodépendants lorsque les symptômes réapparaissent dans les 3 mois qui suivent l'arrêt d'une corticothérapie, ou lors de la décroissance en dessous d'une dose de 10 mg/kg. Cela représente entre 15 et 20% des patients.³⁷ Ils sont caractérisés cortico-résistants lorsque leur maladie persiste activement malgré un traitement de plus de 4 semaines par prednisolone à une posologie supérieure à 0,75 mg/kg/j. Cela concerne un peu moins de 10% des cas.³⁷

Différents types de corticoïdes sont utilisés :

- Les corticoïdes à action systémique (prednisolone, méthylprednisolone, et prednisone). Ils sont utilisés en traitement d'attaque lors des poussées à une posologie de 40 à 60 mg/j ou 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 2 à 4 semaines. L'arrêt doit se faire de manière progressive avec une décroissance sur plusieurs semaines. Le schéma classique se fait avec une diminution de 10 mg d'équivalents prednisone par semaine jusqu'à la posologie de 30 mg/j, puis une diminution de 5 mg par semaine jusqu'à la posologie de 10 mg/j, et enfin un relais par hydrocortisone à la posologie de 20 mg/j.³⁸

- Les corticoïdes à libération intestinale. Ils sont utilisés dans les formes légères à modérées de localisation iléale et/ou colique droite. On retrouve le budésonide qui est libéré au niveau iléale et colique droite, et le dipropionate de béclométhasone qui est libéré au niveau colique gauche, tous deux grâce à leur formulation sous forme de micro-granules gastrorésistants. La posologie classiquement utilisée est de 9 mg/j de budésonide pendant 8 semaines, suivi d'une diminution progressive de 3 mg/j tous les mois jusqu'à l'arrêt du traitement.³⁸
- Les corticoïdes topiques comme par exemple des suppositoires ou des lavements. Ils restent rarement utilisés excepté pour les patients avec des symptômes rectaux très invalidants. Ces médicaments présentent une faible biodisponibilité due à une absorption par la muqueuse colique limitée, ceci limite les effets au niveau local.

L'apparition d'effets indésirables est fréquente, d'autant plus si la durée de traitement augmente. On retrouve des signes d'imprégnation cortisonique à savoir un syndrome cushingoïde, une hyperphagie, une atrophie musculaire, divers signes neuropsychiques, une prise de poids parfois importante, des effets ostéoarticulaires avec notamment une ostéoporose, de l'acné ou encore un hirsutisme. D'autres effets sont à redouter dans des populations particulières (*e.g.*, une augmentation du risque infectieux, un retard de croissance chez l'enfant, la décompensation d'un diabète ou d'une hypertension artérielle).

1.5.5 Immunosuppresseurs

Les analogues des purines que sont l'azathioprine et son dérivé métabolique la 6-mercaptopurine ont prouvé leur efficacité à la fois chez les patients en rémission afin de prévenir la rechute, et dans les formes chroniques actives. Ils agissent en bloquant la synthèse de l'ADN des cellules immunitaires, empêchant ainsi leur prolifération. Ils sont prescrits à la posologie de 2 ou 2,5 mg/kg pour l'azathioprine et 1 ou 1,5 mg/kg pour le 6-mercaptopurine, souvent en co-prescription avec un corticoïde en début de traitement à cause de leur délai d'action retardé.^{39,40}

Une rémission stable sans corticoïdes est obtenue chez environ 60 à 70% des patients dans un délai moyen de 3 mois.²⁴ Comme prouvé dans l'étude SONIC, l'azathioprine utilisé en bithérapie avec l'infliximab est plus efficace que chacun des 2 médicaments utilisés seuls, que ce soit en traitement d'induction ou chez les patients en rémission depuis 1 an en traitement d'entretien.⁴¹

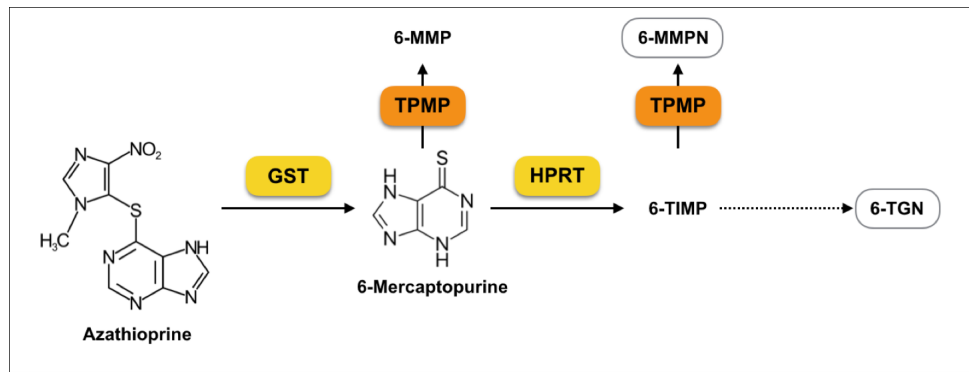


Figure 8 : Métabolisation de l'azathioprine

Les patients devant bénéficier de cette classe thérapeutique doivent se voir prescrire un génotypage de l'enzyme Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT). Il s'agit d'une enzyme qui dégrade la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif. Toutefois chez environ 0,3% de la population, on observe un déficit de cette enzyme. Ceci conduit à une augmentation de la métabolisation de la 6-mercaptopurine par l'Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl-transférase (HGPRT) en 6-Thioguanine (6-TGN), qui est un métabolite actif mais également toxique au niveau médullaire. A l'inverse, une partie de la population présente une enzyme TPMT avec une activité augmentée. La détermination du génotype TPMT des patients permet donc une adaptation de la posologie préalable à l'initiation du traitement pour les patients à risque augmenté de toxicité, ou à l'inverse ceux à risque d'échec thérapeutique par sous-exposition. Ce génotypage peut ultérieurement être complété par un suivi thérapeutique de la 6-TGN.⁴²

Malgré ces mesures, certains patients présentent tout de même des effets indésirables de natures variées. On peut retrouver des réactions classiques d'intolérance au médicament, notamment à l'initiation du traitement, des cytotoxicités hématologiques et notamment des leucopénies, des atteintes hépatiques ou plus rarement pancréatiques, des infections opportunistes, et enfin on observe une augmentation du risque de développement d'un syndrome lymphoprolifératif. L'utilisation de ces molécules nécessite donc un suivi biologique régulier, avec en particulier des Numérations Formules Sanguines (NFS) et bilans hépatiques.

1.5.6 Méthotrexate (MTX)

Il s'agit d'un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique qui inhibe la Dihydrofolate Réductase (DHFR), bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. Son efficacité a été démontrée dans les formes actives. Il possède les mêmes indications que les analogues des purines. Il est prescrit à la

posologie de 25 mg/semaine en sous-cutané (SC) ou intra-musculaire (IM) pendant 4 à 6 semaines, puis 15 à 20 mg/semaine. Il doit toujours être associé à une supplémentation en acide folique afin d'améliorer la tolérance au traitement. Il est utilisé chez les patients réfractaires ou intolérants aux anti-TNF et aux analogues de purines.^{43,44}

Les effets indésirables les plus classiquement rencontrés sont des signes aspécifiques tels que des nausées, vomissements, ou céphalées, une augmentation du risque d'infections opportunistes, une toxicité hépatique nécessitant une surveillance biologique rapprochée, et il présente un risque tératogène imposant une contraception chez la femme en âge de procréer, y compris après l'arrêt du traitement pour une durée de 6 mois.

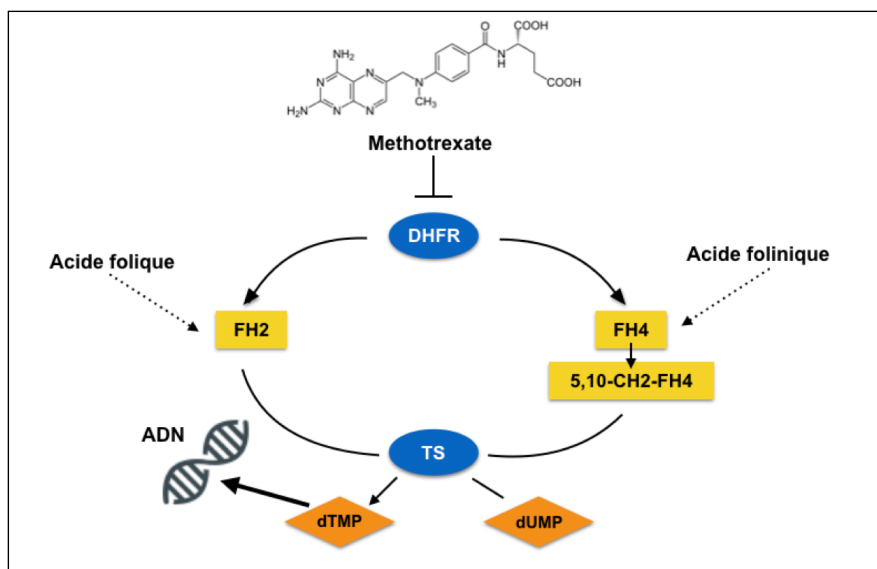


Figure 9 : Mécanisme d'action du méthotrexate

1.5.7 Autres classes

Les inhibiteurs de la calcineurine que sont la ciclosporine et le tacrolimus sont parfois utilisés dans les poussées sévères ou en cas de maladie fistulissante.⁴⁵

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible l'intégrine $\alpha4\beta7$. Il inhibe la migration lymphocytaire au niveau digestif. Il est indiqué dans la MC active, modérée à sévère, chez les patients ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse aux autres traitements, et notamment les anti-TNF. Il est prescrit à la posologie de 300 mg en intravasculaire (IV), avec une 2^{ème} dose 2 semaines après la 1^{ère}, une 3^{ème} 4 semaines après la 2^{ème}, puis toutes les 8 semaines en traitement d'entretien.⁴⁶

L'ustekinumab est un anticorps humanisé de type IgG1 ciblant l'IL12 et l'IL23 qui sont des cytokines pro-inflammatoires. Il possède les mêmes indications que le vedolizumab précédemment décrit. L'administration démarre par une dose IV dépendante du poids, puis une administration toutes les 8 à 12 semaines en SC comme traitement d'entretien.⁴⁷

1.5.8 Anti-TNF

Tous les mécanismes d'actions du TNF- α dans la MC n'étant pas à ce jour connus, il en est de même pour celui des anti-TNF. On sait tout de même qu'il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire surexprimée au niveau local dans cette pathologie, et avec un impact important sur la pathogénie. Il est produit par des cellules sanguines comme les macrophages, les polynucléaires, ou les lymphocytes, mais également par les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il entraîne à la fois une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, et une surproduction des cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'une augmentation de l'activité des polynucléaires et une migration des lymphocytes au niveau local. Il a également été montré que le TNF- α renforce la présentation d'antigènes, et augmente la perméabilité de l'épithélium, ce qui favorise la réaction inflammatoire.⁴⁸

Les anti-TNF se fixent au TNF- α , aussi bien circulant que membranaire, inhibant ainsi son effet pro-inflammatoire. Ils induisent également une apoptose des cellules mononuclées ayant infiltrées la lamina propria, et notamment les lymphocytes T CD4, modulent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules sanguines périphériques, et induisent la différenciation des macrophages ce qui favorise la cicatrisation de la muqueuse.⁴⁹

Il existe 3 molécules ayant une indication dans la MC. L'adalimumab qui est une IgG1 humaine, le certolizumab qui est un fragment Fab d'IgG1 humanisée couplé à une molécule de polyéthylène glycol (PEG), et l'infliximab qui est une IgG1 chimérique murin-humain. Ces molécules sont indiquées dans les MC actives, modérées à sévères, après échec d'un traitement par corticoïdes seuls ou associés à un immunomodulateur, ou bien lorsque ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Leur utilisation expose comme pour la majorité des autres traitement utilisés dans la MC, à une augmentation du risque d'infections opportunistes. De manière aspécifique, on peut retrouver des réactions au point d'injection, ou des réactions allergiques, des syndromes pseudo-grippaux, des troubles digestifs, ou diverses anomalies du bilan biologique.⁵⁰

1.5.9 Chirurgie

Celle-ci intervient en dernière ligne lorsque tous les traitements médicamenteux ont échoué. Contrairement à la RCH, elle n'a pas d'action curative dans la MC mais seulement palliative. En cas de lésions de l'intestin grêle, on peut recourir à une résection du grêle, ou bien à une résection iléo-caecale (si les lésions se situent au niveau de l'iléon terminal). En cas de lésion du côlon et du rectum, une colectomie segmentaire est réalisée si les lésions sont localisées, ou totale en cas de colite grave. Les récurrences restent fréquentes après une prise en charge chirurgicale.⁵¹

1.5.10 Traitements complémentaires

Les patients vont fréquemment avoir recours à des antalgiques de palier I ou II (non anti inflammatoire non stéroïdien), voir à des morphiniques pour certaines poussées très sévères, en association avec un antispasmodique (*e.g.*, le phloroglucinol).

Une antibiothérapie probabiliste sera régulièrement mise en place afin de prévenir le risque de complication infectieuse en cas de MC fistulisée. Le métronidazole va être privilégié pour agir sur les germes anaérobies, et la ciprofloxacine pour agir sur les entérobactéries. Chez les patients ayant eu une résection du grêle, les fluoroquinolones ou l'association amoxicilline/acide clavulanique peuvent être utilisées pour décontaminer le tube digestif. Les durées de traitement doivent être raccourcies au maximum afin d'éviter de trop déséquilibrer la flore intestinale des patients.⁵²

Les carences nutritionnelles sont le lot des maladies chroniques actives, ce qui implique un régime particulier pour les patients. Dans le cas de la MC, un régime sans résidus est mis en place lors des poussées afin d'éviter les premières étapes de la digestion, et permettre une meilleure tolérance des aliments par le tube digestif.

2. Infliximab

L'utilisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques a révolutionné la prise en charge de bon nombre de maladies extrêmement variées, allant des cancers à l'allergologie, en passant par les maladies inflammatoires. Plusieurs dizaines d'anticorps monoclonaux thérapeutiques sont aujourd'hui commercialisés en France, et cette classe thérapeutique étant en plein essor, ce nombre ne cesse de grimper. L'infliximab est l'un des chefs de file de cette classe thérapeutique. Il est utilisé dans plusieurs maladies inflammatoires, y compris la maladie de Crohn. Son utilisation a permis d'améliorer considérablement le pronostic de ces maladies. Néanmoins des échecs thérapeutiques existent toujours, et chercher à les expliquer et à en diminuer la fréquence est un enjeu majeur de santé publique.

2.1 Historique

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui va lie au TNF- α et inhibe son activité. Il a été initialement développé par le laboratoire Janssen Biotech qui le commercialisa sous le nom de Remicade®, médicament qui fut autorisé pour la première fois en 1998 par la FDA (Food and Drug Administration) pour une utilisation dans la MC. Depuis, plusieurs biosimilaires ont été développés tels que l'Inflectra®, le Remsima® et le Flixabi®, et les indications ont été étendues à la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, et le psoriasis. Les biosimilaires se doivent d'avoir les mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que le princeps, la même substance, et la même forme pharmaceutique, tout en prouvant que leur efficacité et leur sécurité d'emplois sont au moins équivalentes.⁵³ L'infliximab fut le premier anti-TNF utilisé dans le traitement des MICI, et a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MC en 1999 en France, maladie pour laquelle il est encore aujourd'hui le seul anti-TNF possédant une AMM.⁵⁴

2.2 Les anticorps thérapeutiques

La technique permettant d'isoler *in vitro* une cellule plasmocytaire productrice d'anticorps, de l'immortaliser, et de produire des anticorps qui seront donc issus d'un clone unique et ne reconnaîtront qu'un seul épitope, fut publiée par Alexis Kohler et Cesar Milstein en 1975, et

leur vaudra le prix Nobel de médecine en 1984.⁵⁵ A la suite de cette découverte, des anticorps monoclonaux ont été produits chez la souris et le rat, et ont rapidement permis une meilleure connaissance du système immunitaire en permettant d'identifier de nombreuses molécules qui furent dénommées par la nomenclature CD (cluster de différenciation) suivie d'un chiffre. La première utilisation chez l'homme fut un anticorps monoclonal murin, anti lymphocytes T, utilisé pour prévenir le rejet de greffe.⁵⁶ Depuis les diverses avancées ont permis de réduire la proportion des molécules d'origine murine, diminuant donc leur effet immunogène, jusqu'à obtenir de nos jours certains anticorps monoclonaux 100% humains tels que l'adalimumab. Ces molécules sont facilement identifiables grâce à leur terminologie commune « -mab », les syllabes précédentes caractérisant le type d'anticorps monoclonal.

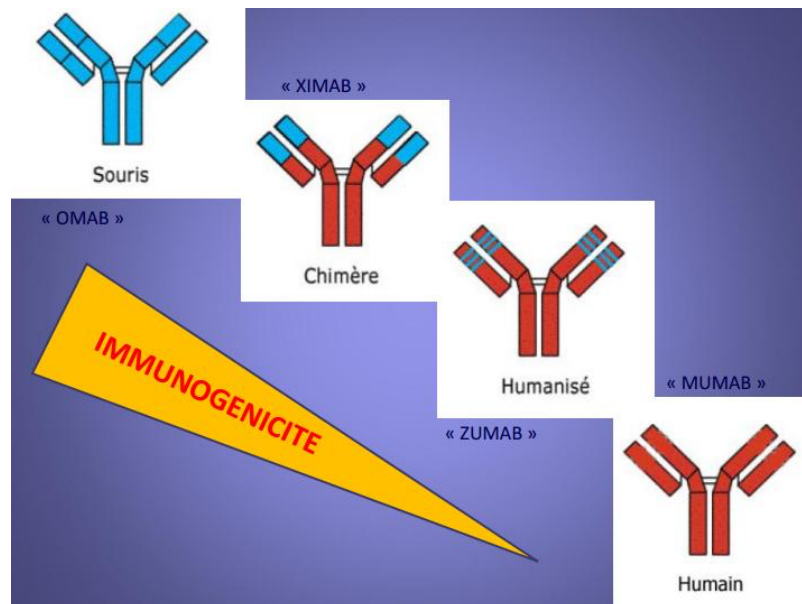


Figure 10 : Nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques⁵⁷

Ces anticorps sont des IgG de haut poids moléculaire, possédant les mêmes propriétés pharmacologiques et les mêmes mécanismes d'action que les immunoglobulines endogènes. Ils sont classiquement composés de 2 régions Fab (Fragment antigen binding), et d'une région Fc (Fragment cristallisable) comme illustré sur la figure 5. Les régions Fab sont elles-mêmes composées de 3 régions hypervariables garantissant la fixation à l'antigène ciblé de manière spécifique, et avec une bonne affinité. La région Fc intervient pour sa part dans le recrutement des effecteurs du système immunitaire. La production de ces anticorps se fait par des cellules (bactéries, levures, ou encore cellules de mammifère), qui vont être exposées à l'antigène cible,

puis cultivées *in vitro* afin de produire un anticorps ciblé contre l'antigène ciblé, de la même manière que dans une réponse immunitaire naturelle.⁵⁸

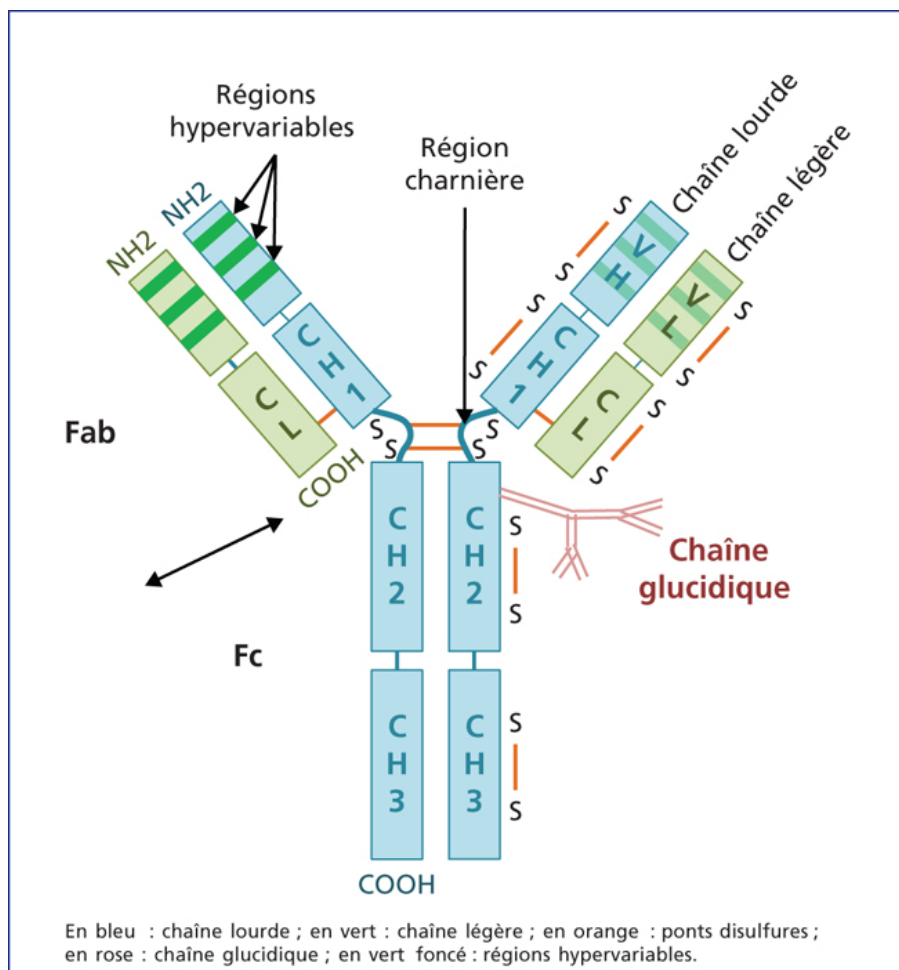


Figure 11 : Schématisation d'un anticorps monoclonal thérapeutique⁵⁸

2.3 Pharmacologie

L'infliximab est une IgG1 chimérique monoclonale de haut poids moléculaire (149kDa) ciblant le TNF- α humain. Il est composé à 75% de régions humaines et 25% de région murines. L'infliximab, grâce à sa portion Fab, se lie au TNF- α soluble, mais également celui qui est fixé sur les membranes cellulaires, provoquant une diminution de la réponse immunitaire à la fois locale et systémique. Chaque molécule d'infliximab peut lier jusqu'à 2 molécules de TNF- α , que ce celles-ci soient monomériques ou trimériques. Sa portion Fc se fixe sur des cellules effectrices, et induit une cytotoxicité.⁵⁹

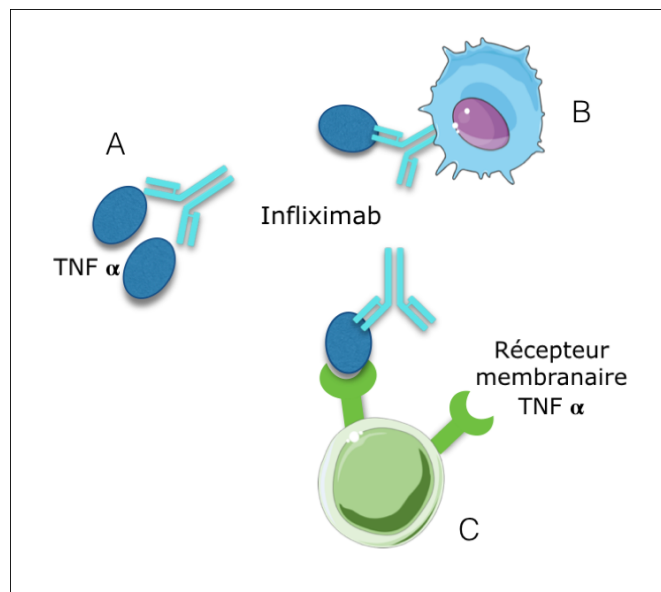


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'infliximab. A : fixation par sa région Fab au TNF α soluble. B : fixation par sa région Fc à des cellules effectrices. C : Fixation au TNF α fixé sur les membranes cellulaires.

2.4 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) de l'infliximab est influencée par de nombreux paramètres dépendants du patient et de son environnement.⁶⁰ On peut tout de même noter qu'elle suit un modèle bicompartimental⁶¹ et qu'il s'agit d'une PK linéaire, avec une aire sous la courbe (ASC) et une concentration maximale (Cmax) proportionnelles à la dose injectée.⁶²

A l'instar des autres anticorps monoclonaux, l'infliximab ne résiste pas au milieu gastro-intestinal et ne passe pas la barrière intestinale lipophile. Son administration se fait donc par voie IV afin de garantir une biodisponibilité de 100%.⁶³

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est indépendant de la dose administrée. Il est de 3-4 litres.⁶⁴ Nous ne possédons pas de données concernant la fixation de l'infliximab aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine, puisqu'elle n'a jamais été décrite dans la littérature ni dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament. Étant donné son haut poids moléculaire et son caractère hydrophile, la molécule diffuse essentiellement au niveau des compartiments sanguins et extracellulaires⁶⁵, et ne peut pas pénétrer des compartiments tels que le liquide cébrospinal (LCS) ou l'os.⁶⁶

Les mécanismes d'élimination de l'infliximab ne sont aujourd'hui toujours pas entièrement documentés. L'élimination ne semble pas dépendante des cytochromes P450 impliqués dans l'élimination de très nombreux médicaments, ni de la fonction rénale à cause de la taille

importante de la molécule. Elle pourrait dépendre d'une dégradation de l'anticorps par des protéases non spécifiques et d'interactions avec le Récepteur Fc Néonatal (FcRn).⁶⁷ Le catabolisme de la molécule est augmenté par l'état inflammatoire du patient, avec une corrélation prouvée avec les taux de CRP.⁶¹ Le catabolisme protéolytique a lieu après une internalisation de la molécule par les phagocytes du système réticulo-endothélial, médié par le récepteur Fcγ.⁶³ Son relargage est quant à lui médié par le FcRn.

Des études ont évalué que la demi-vie d'élimination de l'infliximab était approximativement de 14 jours⁶⁵, permettant au médicament de persister dans l'organisme en moyenne pendant 2 à 3 mois après l'injection. Après une administration unique d'Infliximab à la dose de 5 mg/kg chez des malades de Crohn, la concentration moyenne obtenue au pic des concentrations est de 118 mg/L.⁶²

2.5 Relation concentration-effet

Tout comme son mécanisme d'action encore incomplètement documenté, il reste encore beaucoup à découvrir sur les relations reliant les concentrations en infliximab et ses effets thérapeutiques. Au vu de la grande variabilité de réponses observées, on peut supposer que celle-ci est plurifactorielle, et la mise en lumière de ces facteurs est un enjeu majeur de l'étude des anti-TNF afin de diminuer les taux d'échecs thérapeutiques encore très élevés. Il est aujourd'hui supposé que la concentration cible en anti-TNF est dépendante de l'objectif thérapeutique. Il faudrait atteindre des concentrations plus élevées afin d'obtenir une cicatrisation de la muqueuse par rapport à une réponse biologique. Des concentrations plus élevées seraient également nécessaires afin d'obtenir une rémission en phase d'induction, que pour empêcher les rechutes en phase d'entretien.⁶⁸ Des concentrations résiduelles supérieures à 7 mg/L seraient associées à une meilleure cicatrisation de la muqueuse, alors que des concentrations résiduelles supérieures à 3 mg/L seraient suffisantes en phase d'entretien. C'est ce qui justifie des administrations plus rapprochées en début de traitement, afin de conserver des concentrations plasmatiques élevées, et obtenir ainsi une rémission.

La relation entre les concentrations en infliximab et la toxicité a été jusqu'à présent peu étudiée. Une étude a mis en évidence une augmentation de la fréquence des infections avec l'augmentation des concentrations en anti-TNF⁶⁹. Ils ont trouvé que les patients traités à des posologies supérieures à 2,5 mg/kg par semaine faisaient en moyenne 7 fois plus d'infections sévères que les patients traités à des posologies inférieures à 2,5 mg/kg par semaine. Rien n'a

pour l'instant été mis en évidence concernant les autres effets indésirables connus de l'infliximab.

2.6 Anticorps anti-infliximab

Comme les autres biothérapies, l'infliximab est une protéine étrangère à l'organisme, qui peut donc s'immuniser contre celle-ci en produisant des anticorps dirigés contre ce médicament. Ces anticorps peuvent avoir plusieurs effets : (i) provoquer une réaction allergique parfois extrêmement dangereuse pour le patient, (ii) modifier sa pharmacocinétique en augmentant sa clairance d'élimination par le biais du système réticulo-endothélial qui élimine les complexes immuns formés⁶⁵, (iii) se lier à l'anticorps, ce qui va bloquer son site fixateur et diminuer son efficacité.⁷⁰ La co-prescription d'immunosuppresseurs diminue l'immunisation de l'organisme, et diminue ainsi le risque de développer des anticorps anti-infliximab.

Différentes études ont étudié l'apparition d'ATI et les facteurs de risque : (i) le profil HLA des patients⁷¹, (ii) une concentration résiduelle en infliximab inférieure à 3 mg/L⁷², (iii) être fumeur.⁷³ Il a enfin été observé que les patients développant des ATI possédaient tous une CRP supérieure à 5 mg/L à l'initiation du traitement.⁷⁴

2.7 Méthode de dosage

Avec l'augmentation de la fréquence d'utilisation des anti-TNF, les laboratoires d'immunologie ont dû développer des méthodes de dosages afin de répondre à la demande du corps médical. La méthode la plus utilisée actuellement est la technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Elle est illustrée sur la figure 6 et sera décrite plus en détail dans la partie Matériels et Méthodes. Elle permet de doser l'infliximab ainsi que les ATI. Différents coffrets sont commercialisés, sans que l'on retrouve de différences significatives entre ceux-ci.⁷⁵

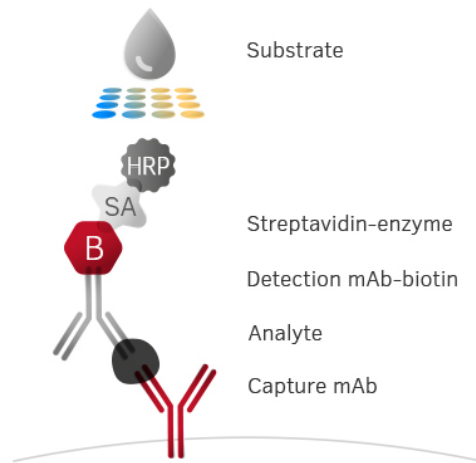


Figure 13 : Schématisation de la technique ELISA ⁷⁵

Il y a 2 inconvénients majeurs à cette technique : (i) sous-estimer les concentrations en anti-TNF lors de la présence d'ATI dans le sang, (ii) ne pas détecter les ATI lorsque l'anti-TNF est détectable dans le sang. En effet, les 2 molécules forment un complexe qui empêche la reconnaissance de la molécule d'intérêt par l'anticorps réactif. Il a ainsi été développé certaines techniques permettant de décomplexer les 2 anticorps avant le dosage, permettant ainsi une meilleure détection des ATI chez les patients ⁷⁶.

Bien que moins utilisées en pratique hospitalière, d'autres techniques analytiques ont été mises au point. On retrouve par exemple la technique HMSA (Human Mobility Shift Assay) qui n'est pas commercialisée en France. Par rapport aux techniques ELISA classiques, elle permettrait de doser sans interférences les ATI lorsque le patient présente des taux d'anti-TNF élevés. Le coût du dosage plus élevé rend toutefois son utilisation compliquée en pratique hospitalière. ⁷⁷ Il existe également un dosage par RIA (Radio Immuno-Assay) qui permet de doser séparément l'anti-TNF et les ATI. Toutefois l'utilisation de radioactivité complique également l'utilisation en pratique hospitalière.

L'utilisation de la spectrométrie de masse prend actuellement de plus en plus de place dans les techniques analytiques, et commence à être utilisée pour le dosage des anti-TNF. La molécule à analyser est séparée en ions moléculaires grâce à une source d'ionisation. Cette séparation peut être dite « douce » lorsque les ions moléculaires sont formés par addition d'un ion tel un proton, ou par soustraction d'un électron. D'autres méthodes moins douces nécessitent une chambre de collision qui va entraîner une fragmentation des composés en ions fils selon des

règles de fragmentation connues et caractéristiques des molécules à analyser. Les ions formés sont ensuite détectés par une source. Ils vont être représentés sur un graphique montrant l'intensité des ions en fonction de leur rapport masse sur charge. Ce graphique est appelé spectre de masse. La technique est souvent couplée à de la chromatographie afin de permettre une quantification du composé en plus de son identification. L'aire du pic chromatographique est proportionnelle à la quantité de produit injecté, et la réalisation d'une gamme d'étalonnage permet la quantification du composé analysé.⁷⁸

2.8 Mode d'administration

L'inflximab est administré en hospitalisation de jour, par voie IV sur une durée de 2 heures. Les patients doivent rester en observation avec un chariot d'urgence à proximité pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion en raison du risque de réactions aigües. La durée de perfusion peut être raccourcie à 1 heure pour les patients en traitement d'entretien, ayant déjà eu au minimum 3 perfusions bien tolérées, et ayant une posologie inférieure à 6 mg/kg. Le temps de perfusion peut au contraire être allongé si des réactions d'intolérance ont déjà eu lieu.

Avant chaque administration du produit, une consultation par un médecin est réalisée afin de garantir la bonne utilisation du produit. Le médecin fait le point sur l'état clinique, et évalue la qualité de vie ressentie par le patient pendant l'intercure. Il vérifie les autres médicaments pris par le patient et l'absence de contre-indication à une perfusion d'inflximab. Le poids est déterminé afin d'adapter le schéma posologique. Le médecin s'assure de l'absence d'infection en cours qui nécessiterait un report de l'injection. A l'issue de cette consultation, le médecin valide l'injection d'inflximab.

Avant la première injection, le médecin doit s'assurer de :

- L'absence de maladie cardiaque sévère pouvant être aggravée par l'injection d'inflximab
- L'absence de cancer au cours des 5 dernières années
- L'absence de maladie neurologique
- L'absence d'infection et notamment de tuberculose silencieuse non détectée
- Le carnet de vaccination pour s'assurer que tous sont à jour
- Des sérologies VHB, VHC, et VIH (plus ou moins EBV et CMV) sont réalisées

2.9 Indications

L'infliximab possède de nombreuses indications dans les maladies inflammatoires⁶⁴ :

- La MC chez les adultes présentant une maladie active modérée à sévère, et n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, ou des patients pour qui ces médicaments sont contre-indiqués ou mal tolérés, ou avec une maladie active fistulisée et n'ayant pas répondu au traitement approprié.
- La MC en association à un immunosuppresseur chez l'enfant présentant une maladie active et sévère et n'ayant pas répondu à un traitement de 1^{ère} intention par corticoïdes, immunomodulateur et traitement nutritionnel, ou bien pour qui ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) en association avec le MTX chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux autres traitements de fond est inappropriée, ou chez les adultes ayant une maladie active, sévère, et évolutive non traités précédemment par MTX ou un antirhumatismal.
- La RCH chez l'adulte présentant une maladie active, modérée à sévère, et n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes et 6-MP ou azathioprine (AZA), ou bien pour qui ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés, et chez l'enfant de plus de 6 ans présentant une maladie active sévère et n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes et 6-MP ou AZA, ou chez qui ce traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- La spondylarthrite ankylosante chez l'adulte présentant une maladie active, sévère, et n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel
- Le psoriasis en plaques chez l'adulte présentant une maladie modérée à sévère, et n'ayant pas répondu aux autres traitements systémiques, ou bien présentant une contre-indication ou une intolérance à ces traitements.
- Le rhumatisme psoriasique chez l'adulte présentant une maladie active et évolutive, n'ayant pas répondu à un traitement par antirhumatismaux classiques, en association avec du MTX sauf si le patient présente une contre-indication à ce médicament.

2.10 Utilisation dans MC

Dans la MC, l'infliximab est utilisé à la fois comme traitement d'attaque et traitement d'entretien. Il est débuté à la posologie de 5 mg/kg, avec une seconde injection 2 semaines après la première. En cas de non réponse après ces 2 doses, le traitement ne doit pas être continué. Si par contre une réponse positive est observée, une troisième injection est réalisée 4 semaines après la deuxième, avec ensuite une perfusion toutes les 8 semaines. Il existe également des protocoles où après les 2 perfusions initiales, une nouvelle administration n'est réalisée que si des symptômes de la maladie réapparaissent. Dans la MC fistulisée, la troisième administration 6 semaines après la première a toujours lieu, et ce n'est que si aucune réponse n'est observée après ces 3 doses que le traitement par infliximab ne doit pas être continué.^{79,80}

Chez les patients présentant une perte de réponse à l'infliximab, une augmentation de la dose ou un raccourcissement de l'intervalle entre 2 injections peuvent être envisagés. Si le patient ne présente pas de bénéfice thérapeutique après ces adaptations de posologie, un changement de stratégie thérapeutique peut être décidé.⁶⁴

L'efficacité clinique des anti-TNF diminue avec le temps. Une perte de réponse clinique de 13% par an en moyenne pour l'adalimumab dans la MC⁸¹ a été montrée. Le suivi pharmacologique permet de récupérer une réponse clinique à court terme chez 70 à 80% des patients répondeurs primaire. A moyen terme, cette rémission ne se maintient que chez 40% des patients.⁸²

3 Pharmacocinétique et modélisation

3.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'une substance active après son administration dans l'organisme, via l'étude quantitative et qualitative des processus d'absorption, distribution, métabolisation et enfin d'élimination. La PK est documentée tout au long du développement d'un nouveau médicament. Elle est décrite par un ensemble de paramètres chiffrés qui vont évaluer le comportement de la molécule.⁸³

3.1.1 Absorption

L'absorption est le premier mécanisme qui va influencer sur la pharmacocinétique d'un médicament après son administration. Elle correspond à l'arrivée de la molécule sous forme non modifiée dans la circulation sanguine. Elle nécessite le franchissement de barrières physiologiques dont la nature dépend de la voie d'administration du médicament. Ces barrières sont plus ou moins perméables au composé selon ses propriétés physico-chimiques, notamment son poids moléculaire et sa lipophilie, mais également selon l'état physiopathologique du patient.⁸⁴

L'administration IV est la seule voie d'administration excluant tout phénomène d'absorption.

Le paramètre PK associé au mécanisme d'absorption est la biodisponibilité. Il s'agit du rapport entre la quantité de médicament non modifiée présente dans la circulation systémique, et la quantité de médicament administrée. Elle est déterminée grâce à l'ASC du médicament. La formule qui permet son calcul est la suivante :

$$F = (ASC_A \times Dose_B) / (ASC_B \times Dose_A) \times 100$$

Avec :

- F : Biodisponibilité en pourcentage
- A : formulation pour laquelle la biodisponibilité est calculée
- B : Formulation de comparaison (solution injectable le plus souvent)

On distingue la biodisponibilité absolue lorsque la forme de référence est une administration IV, et la biodisponibilité relative par rapport à une forme de référence qui n'est pas administrée par voie IV.

3.1.2 Distribution

Une fois arrivé dans la circulation générale, le médicament se répartit dans les différents tissus et organes. Ce phénomène correspond à l'étape de distribution. Elle dépend des caractéristiques physico-chimiques du composé. En effet, la taille du composé détermine sa capacité à traverser les membranes biologiques, et donc à pénétrer dans certains tissus. De même, un composé de nature plutôt hydrophile a tendance à se distribuer majoritairement dans les liquides de l'organismes, alors qu'un composé de nature lipophile a tendance à se distribuer dans les tissus.⁸⁵

L'état du patient influe sur les capacités de distribution de la molécule. Par exemple, certains antibiotiques pénètrent mieux dans le LCS lorsque la barrière hémato-encéphalique (BHE) est inflammatoire.

Le paramètre PK associé aux mécanismes de distribution est le volume de distribution. Il s'agit d'un volume fictif qui n'a aucune composante physiologique, mais qui représente les capacités de distribution d'une molécule. Il est souvent exprimé V_d et se calcule en faisant le rapport entre la quantité de médicament présente dans l'organisme et la concentration plasmatique en médicament :

$$- V_d = \text{Quantité totale de médicament dans l'organisme} / \text{Concentration sanguine mesurée}$$

3.1.3 Métabolisation

Cette étape correspond à la modification de la molécule par l'organisme, et notamment par les enzymes de l'hôte. Le rôle physiologique principal de ces réactions est d'augmenter l'hydrophilie des molécules afin d'en favoriser l'élimination. Ces réactions modifient à la fois l'activité du médicament en produisant des métabolites plus ou moins actifs selon les cas, ainsi que la toxicité. Ces mécanismes sont anticipés lors de la conception de prodrogues qui sont des médicaments inactifs sous leur forme initiales, et qui ne deviennent actives qu'après

métabolisation par l'organisme. Ces réactions de métabolisation ont majoritairement lieu dans les hépatocytes. Toutefois il existe aussi des métabolisations pulmonaires ou encore rénales.⁸⁶

On distingue 2 types de réactions de métabolisation :

- Les réactions de phase 1 aussi appelées réactions de fonctionnalisation, qui conduisent à la formation de métabolites plus hydrophiles par des réactions d'oxydation/réduction, ou d'hydrolyse. Les enzymes impliquées dans ces réactions sont majoritairement de la famille des cytochromes P450 pour lesquels il existe des polymorphismes génétiques entraînant donc de la variabilité interindividuelle. Ces cytochromes sont de plus la cause de nombreuses interactions médicamenteuses, avec par exemple le CYP3A4 qui est impliqué dans la métabolisation de plus de 50% des médicaments.
- Les réactions de phase 2 aussi appelées réactions de conjugaison, augmentent l'hydrophilie de la molécule en lui conjuguant une biomolécule de l'organisme, ceci favorise son élimination urinaire.

3.1.4 Excrétion

Les mécanismes d'excrétion les plus fréquents sont par voies rénales ou hépatiques. Toutefois il en existe de nombreuses autres, par exemple respiratoire via l'air expiré, dans le lait maternel, ou encore par la sueur. Elle peut concerner la molécule mère comme ses métabolites préformés. L'élimination rénale, a lieu dans le néphron, et se fait en mêlant des phénomènes de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire, contrebalancés par un phénomène de réabsorption. L'élimination au niveau hépatique se fait via la sécrétion biliaire et peut être contrebalancée par un cycle entéro-hépatique qui permet la résorption d'une partie du médicament.

Le paramètre PK associé à l'élimination est la clairance. Elle représente le volume de plasma épuré en fonction du temps. Il existe des clairances spécifiques de chaque organe épurateur, et la clairance totale (somme de toutes les clairances d'organes).

La clairance totale est calculée par la formule :

$$- CL_T = \text{Dose} / ASC_{0 \rightarrow \infty}$$

Et la clairance spécifique d'un organe est calculée par la formule :

$$- CL = Q \times E$$

Avec :

- Q : le débit sanguin irriguant l'organe en question
- $E = (C_e - C_s) / C_e$: E étant le coefficient d'extraction de l'organe
- C_e : concentration sanguine en médicament à l'entrée de l'organe
- C_s : concentration sanguine en médicament à la sortie de l'organe

3.2 Approche non compartimentale

Le principe de l'approche non compartimentale est de ne pas faire d'hypothèse a priori sur le type de modèle compartimental susceptible de décrire au mieux le profil pharmacocinétique de la molécule d'intérêt. On utilise seulement des équations simples et des concepts de physiologie. Ce type d'approche est donc plutôt utilisé dans les phases précoces de développement (phase préclinique notamment). Son objectif est de déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques principales du médicament de manière graphique à partir de nombreux échantillons mais sur un faible nombre d'individus. En effet avec les doses administrées et les concentrations observées, on peut déterminer l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, ainsi que les pentes des différentes parties de la courbe de la concentration sanguine du médicament en fonction du temps. Ces données permettront ensuite de calculer la demi-vie d'élimination, le volume apparent de distribution, ou encore la clairance totale du médicament.⁸⁷

L'approche non compartimentale n'est souvent qu'une première étape dans l'étude d'une molécule puisqu'elle ne permet pas d'étudier la variabilité interindividuelle.

3.3 Approche compartimentale

A l'inverse de l'approche compartimentale, on fait l'hypothèse a priori sur le type de modèle compartimental le plus adapté. L'approche compartimentale se base sur le fait que la pharmacocinétique est décrite par la modélisation des variations au cours du temps des quantités de médicaments dans 1 à n compartiments fictifs qui communiquent entre eux et avec le milieu extérieur. Il est important de noter que ces compartiments n'ont pas forcément de fondement anatomique et peuvent être caractérisés par des volumes sans réalités physiologiques, au sein desquels la concentration en médicament est homogène.⁸⁸

Les déplacements de médicament entre les différents compartiments se font à des vitesses définies, et décrites par des constantes de transfert d'unité inverse de temps et représentées

graphiquement par des flèches. On dit que cette vitesse suit une cinétique d'ordre 0 si elle est proportionnelle au cours du temps, et d'ordre 1 si elle est proportionnelle au compartiment présent en amont.

Le compartiment dit central correspond à la circulation sanguine et c'est dans ce compartiment que sont récupérées dans la majeure partie des cas les concentrations étudiées étant donné la facilité d'accès aux concentrations plasmatiques. Lorsqu'un médicament nécessite une absorption et ne possède pas une biodisponibilité égale à 100%, il existe un compartiment dit de dépôt, qui correspond au lieu d'administration du médicament. Les compartiments dits périphériques correspondent aux lieux de diffusion du médicament.

La concentration dans le compartiment central à un instant t (C_t) est égale à la quantité de médicament présente dans le compartiment au temps t (Q_t) divisée par le volume du compartiment central (V_c) :

$$C_t = Q_t / V_c$$

Pour chaque compartiment, l'équation différentielle décrivant l'évolution de la quantité de médicament au cours du temps est la suivante :

$$dQ_t / dt = \Sigma \text{entrées pendant } dt - \Sigma \text{sorties pendant } dt$$

Les paramètres du modèle vont être les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

3.3.1 Modèle monocompartimental

L'organisme est représenté par un seul compartiment de volume V . La dose (Q) peut être administrée soit directement dans le compartiment (voie d'administration IV), soit indirectement (voies d'administration EV). Le médicament est éliminé par un processus décrit par une constante de premier ordre notée K_{10} .

3.3.1.1 Sans absorption

Si l'administration se fait par voie IV, la concentration initiale C_0 est calculée à partir de la dose administrée et du volume de distribution :

$$C_0 = Q / V$$

L'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps peut être décrite par les équations suivantes :

$$\begin{cases} dQ_t / dt = Q \times -K_e \\ Q_t = Q_0 \times e^{-K_e t} \\ C_t = C_0 \times e^{-K_e t} \end{cases}$$

Avec $K_e = CL / V$, CL étant la clairance d'élimination

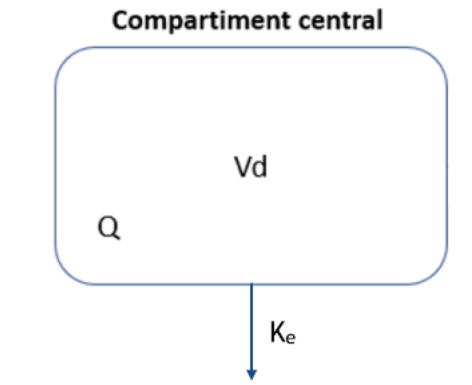


Figure 14 : Représentation graphique d'un modèle monocompartimental sans absorption, avec V le volume du compartiment central, Q la quantité de médicament présente dans ce compartiment, et K_e la constante d'élimination

3.3.1.2 Avec absorption

L'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps peut être décrite par les équations suivantes :

$$\begin{cases} dQ_A / dt = -K_A \times Q_A \\ dQ_1 / dt = K_A \times Q_A - K_e \times Q_1 \\ C_t = C_0 \times (e^{-K_e t} - e^{-K_A t}) \end{cases}$$

On observe un pic de concentration décalé par rapport à l'administration, dont on peut calculer le temps (T_{max}) :

$$T_{max} = \ln(K_A / K_e) / (K_A - K_e)$$

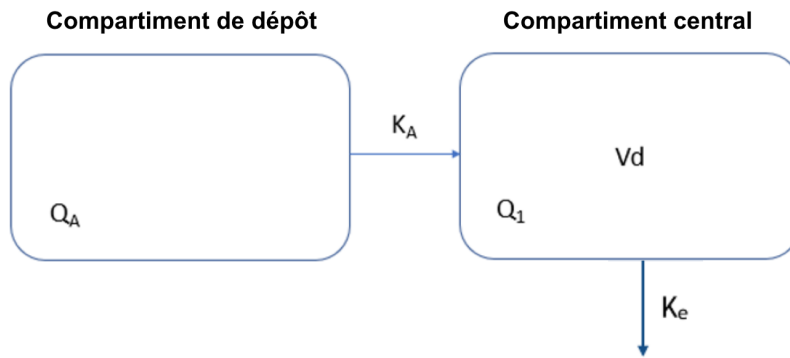


Figure 15 : Représentation graphique d'un modèle monocompartimental avec absorption, avec V le volume du compartiment central, Q_1 la quantité de médicament présente dans ce compartiment, K_e la constante d'élimination, K_A la constante d'absorption, et Q_A la quantité de médicament présente dans le compartiment d'absorption

3.3.2 Modèle bicompartimental

Le plus souvent, le modèle monocompartimental n'est pas applicable, et lors de l'expression des concentrations en fonction du temps en coordonnées semi-logarithmiques, on observe une courbe bi-exponentielle qui traduit un modèle bicompartimental. Cela traduit le fait que les médicaments ne sont pas instantanément distribués de façon homogène dans tout l'organisme, justifiant la présence d'un compartiment périphérique.

3.3.2.1 Sans absorption

Ce système sera décrit par les équations suivantes :

$$\begin{cases} dQ_1 / dt = K_{21} \times Q_2 - (K_e + K_{12}) \times Q_1 \\ dQ_2 / dt = (K_{12} \times Q_1) - (K_{21} \times Q_2) \\ C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \end{cases}$$

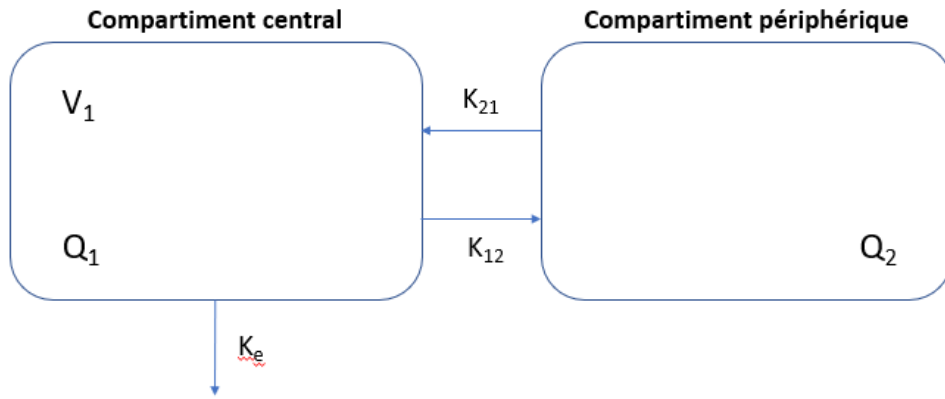


Figure 16 : Représentation graphique d'un modèle bicompartimental sans absorption, avec V_1 le volume du compartiment central, Q_1 la quantité de médicament dans ce compartiment, K_e la constante d'élimination, Q_2 la quantité de médicament dans le compartiment périphérique, K_{12} la constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique, et K_{21} la constante de transfert du compartiment périphérique vers le compartiment central

3.3.2.2 Avec absorption

Ce système sera décrit par les équations suivantes :

$$\begin{cases} dQ_A / dt = -K_A \times Q_A \\ dQ_1 / dt = K_A \times Q_A - (K_e + K_{12}) \times Q_1 + K_{21} \times Q_2 \\ dQ_2 / dt = K_{12} \times Q_1 - K_{21} \times Q_2 \end{cases}$$

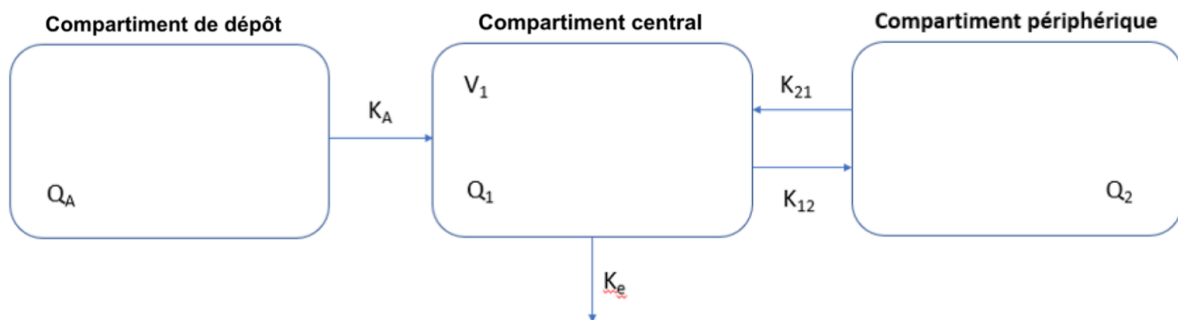


Figure 17 : Représentation graphique d'un modèle bicompartimental avec absorption, avec V_1 le volume du compartiment central, Q_1 la quantité de médicament dans ce compartiment, K_e la constante d'élimination, Q_2 la quantité de médicament dans le compartiment périphérique, K_{12} la constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique, K_{21} la constante de transfert du compartiment périphérique vers le

compartiment central, K_A la constante d'absorption, et Q_A la quantité de médicament dans le compartiment d'absorption

3.4 Approche par modélisation

3.4.1 Approche de population

Cette approche a été présentée par Sheiner en 1977⁸⁹. Elle permet d'estimer conjointement les paramètres PK moyens d'une population, et les variabilités inter et intra-individuelles associées. L'objectif est d'identifier les causes de ces variabilités, qui sont appelées des covariables, et d'évaluer l'impact de chacune sur les différents paramètres PK. L'analyse est réalisée sur un échantillon représentatif de la population cible dans des conditions cliniques aussi proches que possible de la réalité.

Par rapport à une démarche classique, l'analyse de population présente l'avantage d'étudier une population hétérogène, avec des prélèvements dont le nombre et l'instant peuvent varier pour chaque patient et n'ont pas besoin d'être nombreux, et d'analyser tous les individus simultanément. Elle nécessite par contre d'avoir un nombre conséquent de patients à étudier. Cette approche est la plus adaptée pour les dernières phases de développement d'une nouvelle molécule thérapeutique.

3.4.2 Approche bayésienne

A partir des paramètres de population, l'approche bayésienne va nous permettre d'estimer des paramètres pharmacocinétiques individuels. Cette approche se base sur les probabilités conditionnelles. Le calcul se base à la fois sur les moyennes et variabilités obtenues par l'analyse de population, mais également sur les données de l'individu. Les moyennes des paramètres individuels se doivent d'être proches des moyennes des paramètres de population, sinon le modèle de population n'est pas applicable à ces individus.

3.4.3 Description d'un modèle

Un modèle PK est une représentation mathématique des phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination chez les patients, où le comportement du médicament est décrit sous forme d'équations. Le développement de la modélisation PK a permis d'améliorer grandement le développement de nouvelles molécules par les industries pharmaceutiques, mais également l'optimisation des schémas posologiques dans les phases plus avancées. L'objectif est de décrire une variable dépendante Y (les concentrations plasmatiques en médicament étudié), en fonction d'une variable indépendante « X » (le temps), grâce à des paramètres ϕ identifiés comme influents, avec une variabilité résiduelle ε propre aux données recueillies et qui doit être la plus petite possible afin d'avoir la meilleure précision dans nos estimations. On peut l'exprimer comme suit :

$$Y = f(X, \phi) + \varepsilon$$

3.4.4 Expression mathématique et statistique

D'un point de vue mathématique et statistique, le modèle peut être décrit de la façon suivante :

$$C_{ij} = f(x_{ij}; \varphi_i) + g(x_{ij}; \varphi_i) \times \varepsilon_{ij}$$

$$\text{Avec : } \varepsilon_{ij} \sim N(0; \sigma^2)$$

La fonction f correspond au modèle de structure et la fonction g au modèle statistique. Les 2 fonctions étant non linéaires.

C_{ij} correspond à la concentration du patient

φ_i correspond au vecteur contenant tous les paramètres du modèle

ε_{ij} correspond à l'erreur résiduelle de loi normale centrée sur 0 et de variance σ^2 .

3.4.4.1 Le modèle de structure

Il correspond aux équations mathématiques qui permettent de décrire les processus biologiques que l'on cherche à modéliser. Il décrit les relations entre la concentration en médicament, le temps, la dose, et les paramètres PK. Le modèle est identique entre tous les patients. Par contre, il comprend des paramètres qui varient en fonction des patients, reflétant la variabilité interindividuelle. On peut décrire cette structure par un ensemble de compartiments interconnectés avec des constantes de transferts entre eux, et où chaque compartiment présente

un bilan dans le temps entre des entrées et des sorties de la molécule étudiée, que l'on exprime à l'aide d'une équation différentielle :

$$dA(t) / dt = \Sigma \text{entrées} - \Sigma \text{sorties}$$

Cette équation est ensuite transformée selon le type modèle (voir chapitres 3.2.3.1 et 3.2.3.2).

3.4.4.2 Le modèle statistique

- Variabilité inter-individuelle et intra-individuelle :

La valeur individuelle d'un paramètre PK φ_i est obtenue à partir du paramètre moyen dans la population φ_{pop} , et d'un écart η_i qui représente la déviation au sein de la population et qui suit une loi normale centrée sur 0 et de variance ω^2 . Cela correspond à la variabilité interindividuelle et se traduit par l'équation suivante :

$$\varphi_i = \varphi_{pop} + \eta_i \text{ où } \eta_i \sim N(0; \omega^2)$$

Chez un même individu peut également être observée de la variabilité à différentes occasions, cela correspond à la variabilité intra-individuelle ou inter-occasion. Cette variabilité correspond aux modifications physiopathologiques qui interviennent chez un individu, telles qu'un syndrome inflammatoire, une dégradation de la fonction rénale, ou la prise d'un nouveau médicament. En prenant en compte cette variabilité inter-occasion η_{iIOV} , on peut donc écrire l'équation suivante :

$$\varphi_i = \varphi_{pop} + \eta_{iIIV} + \eta_{iIOV}$$

$$\text{Avec toujours } \eta_{iIIV} \sim N(0; \omega^2) \text{ et } \eta_{iIOV} \sim N(0; \gamma^2)$$

- Erreur résiduelle :

L'erreur résiduelle ε décrit l'écart entre les concentrations observées, et les concentrations prédites par le modèle. L'objectif est d'avoir une erreur résiduelle la plus faible possible qui témoigne de la qualité du modèle créé. Elle a 2 composantes, une part d'erreur additive, qui sera une valeur constante quelle que soit la concentration mesurée, et une part d'erreur proportionnelle qui augmente en même temps que les concentrations mesurées.

On pourra exprimer :

$$Y_{ij} = C_{ij} \times (1 + \varepsilon_{ijp}) + \varepsilon_{ija}$$

Avec : Y_{ij} : la concentration prédite

C_{ij} : la concentration observée

ε_{ijp} : l'erreur résiduelle proportionnelle

ε_{ija} : l'erreur résiduelle additive

3.4.5 Recherche de covariables

Plusieurs éléments sont connus pour influencer la PK de nombreux médicaments et comme source de variabilité interindividuelle. Parmi ceux-ci on retrouve :

- des facteurs environnementaux tels que le tabac, l'alcool, ou l'alimentation
- des facteurs génétiques
- des facteurs intrinsèques au patient : son âge, son sexe, ses origines ethnique
- des facteurs physiopathologiques : pathologies, état inflammatoire, dénutrition, fonction rénale, autres médicament provoquant des interactions
- l'état clinique du patient, parfois représenté par des scores typiques de certaines pathologies

Afin de faire le tri parmi toutes les covariables possibles et de n'étudier que les plus susceptibles d'être pertinentes, il faut s'appuyer sur les caractéristiques physicochimiques du médicament, la physiopathologie de la maladie traitée, les données publiées concernant des médicaments proches de celui à étudier. Il faut également trier les covariables à retenir et ne pas en prendre avec une forte corrélation entre elles.

On va distinguer les covariables dites continues, par exemple l'âge du patient, où dans l'équation mathématique l'âge sera remplacé par la valeur correspondante à l'âge du patient, et les covariables catégorielles telles que le sexe d'un patient, où dans l'équation mathématique le sexe sera remplacé par une valeur donnée selon la catégorie auquel appartient le patient.

L'impact d'une covariable sur un paramètre PK doit être testé statistiquement.

3.4.6 Le Visual Predictive Check (VPC)

Il s'agit d'un des principaux outils d'évaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population. Il est obtenu en faisant un grand nombre de simulations dans les mêmes conditions à partir du modèle retenu, et en calculant les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles des concentrations pour

chaque temps simulés, puis en représentant graphiquement les courbes correspondantes. On calcule également souvent le profil médian qui correspond au 50^{ème} percentile.

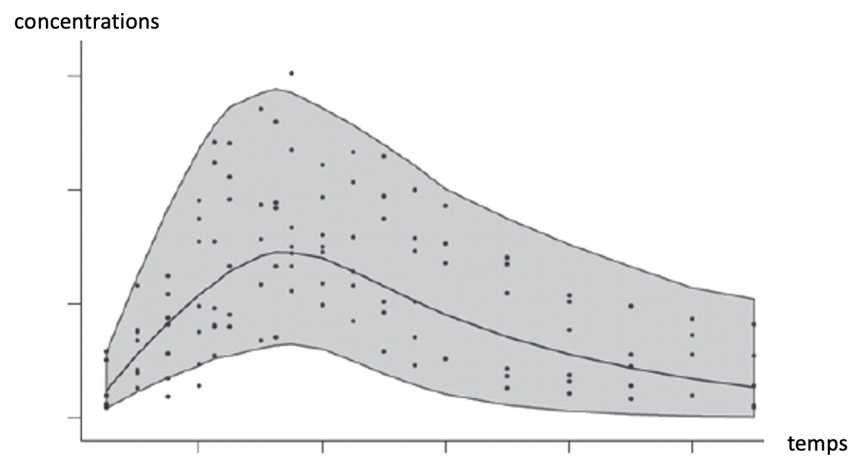


Figure 18 : Représentation graphique de VPC

3.5 Spécificités des anticorps thérapeutiques

Ce sont des molécules de nature protéique avec un très haut poids moléculaire et donc des caractéristiques pharmacocinétiques particulières.

Ils ne sont pas absorbés lorsqu'administrés par voie orale, ne sont donc commercialisées que des formulations injectables, que ce soit en SC, IM ou en IV. Lorsque l'administration se fait en SC ou en IM, l'absorption peut être très lente en comparaison à de plus petites molécules.

Leur distribution tissulaire est limitée par leur poids moléculaire et leur hydrophilie, les ratios de concentrations tissus/plasma chez l'animal sont inférieurs ou égaux à 0,2, et le volume de distribution est souvent égal au volume plasmatique⁹⁰. On peut toutefois observer une augmentation de la diffusion dans les tissus qui contiennent l'antigène cible, sans doute en lien avec une diminution de l'anticorps libre dans ces tissus puisqu'il s'est fixé à sa cible, ce qui attire plus de molécules d'anticorps dans cette zone.⁹¹

Les anticorps thérapeutiques ne subissent pas de réactions de métabolisation que ce soit de phase 1 ou de phase 2. Les mécanismes d'élimination sont encore mal connus, au vu de la taille des molécules. Celles-ci ne peuvent pas être filtrés au niveau glomérulaire. Cependant, certaines études ont montré la présence d'anticorps monoclonaux dans les urines en concentrations importantes.⁹² Cela pourrait être en lien avec la présence de FcRn dans certains épithéliums rénaux, ou d'éventuelles lésions rénales.⁹³ De même, il a été montré que dans les MICI les anticorps monoclonaux pouvaient être retrouvés dans les selles, sans doute via une exsudation

colique.⁹⁴ Une partie importante de l'élimination de ces molécules semble toutefois se faire par endocytose de l'anticorps et destruction de l'anticorps par le système immunitaire après avoir lié sa cible.⁶² Les différents anticorps thérapeutiques partagent en tout cas une demi-vie d'élimination longue, de plusieurs jours voire semaines, permettant des administrations espacées plus confortables pour le patient.

3.6 Suivi Thérapeutique Pharmacologie (STP)

Maximiser les chances de guérison des patients requiert une prise en charge personnalisée impliquant une individualisation du schéma posologique. En effet, individualiser la dose et la fréquence d'administration du médicament a pour objectif de garantir une exposition suffisante au niveau de la cible pharmacologique, tout en diminuant le risque de surexposition pouvant être à l'origine de toxicité. Cette individualisation peut être réalisée grâce à la mesure de concentrations. L'interprétation de la concentration mesurée peut être réalisée selon différentes modalités.

3.6.1 Le STP traditionnel

Le STP traditionnel, arbitrairement dénommé STP de "Niveau 1" dans la Figure 11 consiste à vérifier que les concentrations mesurées à des instants précis, habituellement le pic (i.e. T_{max} moyen) et/ou la résiduelle (i.e., juste avant réadministration du médicament), appartiennent à des intervalles de référence généralement obtenus par consensus et publiés dans des recommandations nationales et/ou internationales. Le STP de "Niveau 1" présente l'avantage d'être directement accessible aux équipes médicales. En revanche, il présente trois limites majeures :

- il impose que la cinétique du médicament ait atteint l'état d'équilibre (i.e., profil des concentrations en fonction du temps reproductible d'une administration à l'autre), exception faite pour certains médicaments (par exemple les aminosides)
- il impose de respecter un instant de prélèvement (i.e., soit le T_{max} moyen, soit l'instant précédent la réadministration)
- il donne une information très approximative de l'exposition du patient à un médicament (en particulier pour des populations connues pour avoir un comportement pharmacocinétique très différent de celui rapporté dans les essais cliniques de phases I/II/III).

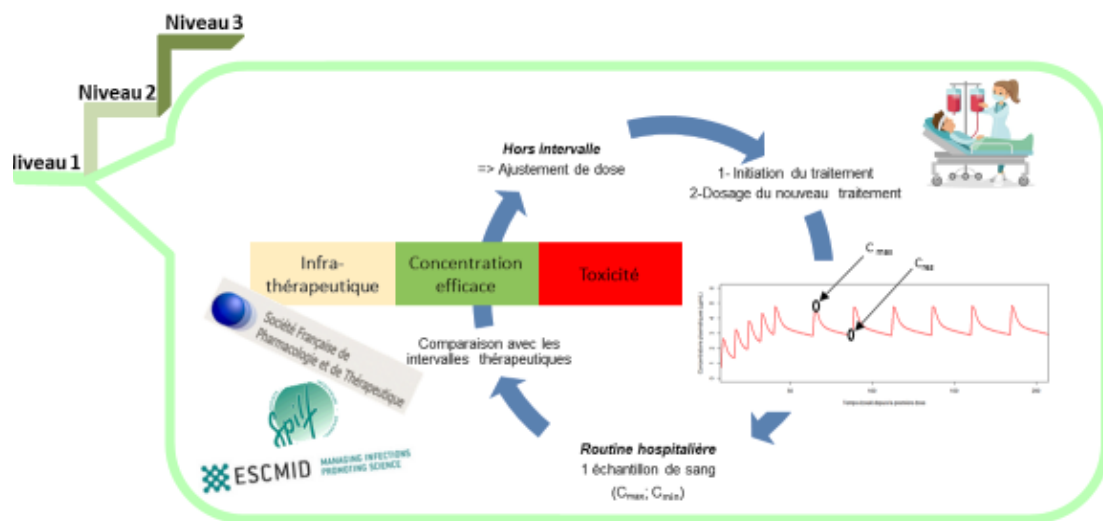


Figure 19 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de "Niveau 1" (schéma provenant du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse)

C'est la raison pour laquelle certaines équipes en France et dans le reste du monde utilisent une approche reposant sur l'utilisation de modèles de PK POP. Ainsi, à partir d'un modèle de PK POP choisi selon des critères de sélection préétablis, il est possible de prédire le profil des concentrations en fonction du temps pour :

- une population présentant les mêmes caractéristiques clinicobiologiques que celles du patient pour lequel un dosage plasmatique a été réalisé
- un même schéma posologique (i.e., dose et fréquence d'administration)
- quelque soit l'instant de prélèvement après initiation du traitement
- quelque soit l'instant de prélèvement entre deux administrations

Ainsi, la modélisation, associée au dosage quantitatif, permet à la fois une interprétation affinée de l'exposition du patient en médicament et de proposer un schéma posologique individualisé.

3.6.2 Le STP selon une approche de population

Dès lors qu'un modèle de PK POP est utilisé dans le cadre du STP, la concentration mesurée est interprétée selon une approche très différente de celle appliquée pour le STP de "Niveau 1". Nous avons arbitrairement attribué l'appellation de "Niveau 2" au STP reposant sur l'utilisation d'un modèle de PK POP (Figure 12). Ce "Niveau 2" permet de vérifier que la concentration mesurée est bien en adéquation avec les valeurs attendues pour un même instant de

prélèvement. Si tel est le cas, les profils simulés délimités par le 5^{ème} et le 95^{ème} percentiles (plus couramment appelés les VPC) renseignent sur les expositions minimale et maximale attendues pour le patient faisant l'objet d'un STP.

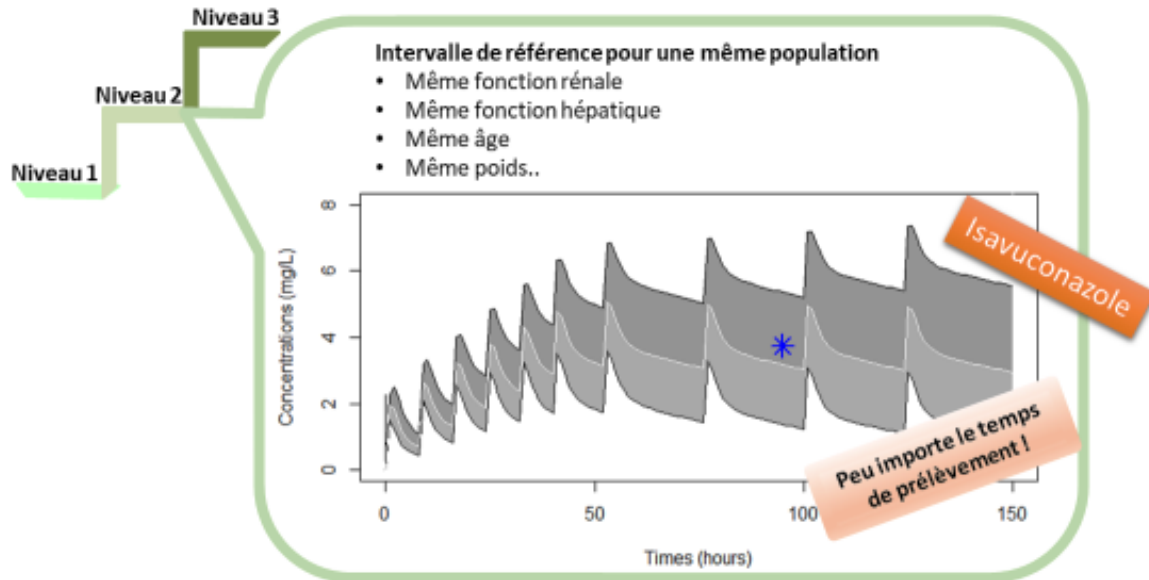


Figure 20 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de " Niveau 2 ", exemple de l'Isavuconazole (schéma provenant du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse)

De façon contre-intuitive, l'appartenance de plusieurs concentrations du même patient au cours d'une ou de plusieurs administrations aux VPC, ne garantit pas selon l'approche strictement visuelle que le modèle est adapté au patient. En revanche, dans le cas où le patient présente une concentration en dehors des profils attendus, cela signifie que ce dernier n'appartient pas à la population qui a servi à créer le modèle. De façon plus explicite, cela signifie que le patient présente une ou plusieurs covariables clinico-biologiques non retenues dans le modèle et qui lui confèrent un comportement pharmacocinétique atypique. Auquel cas et en l'absence de tout autre modèle plus adapté, la seule option possible est de faire des prélèvements sanguins multiples entre deux administrations pour déterminer l'exposition par approche non compartimentale et/ou compartimentale. Ce dernier point constitue le principal inconvénient du "Niveau 2".

3.6.3 Le STP par approche Bayésienne

Avec ce même modèle associé aux informations inhérentes au patient (i.e., données clinico-biologiques, concentrations mesurées, schéma posologique), il est possible par approche Bayésienne d'estimer les paramètres pharmacocinétiques du patient et donc son profil cinétique le plus probable, comme cela est représenté par la courbe rouge sur la Figure 13. Nous avons arbitrairement dénommé cette approche le "Niveau 3".

Ce "Niveau 3" a pour intérêt de pouvoir définir les schémas posologiques (i.e., dose quotidienne, dose par administration, durée de la perfusion si perfusion, délai entre deux administrations...) à appliquer au patient de sorte à garantir une efficacité tout en limitant la survenant d'effets indésirables/toxicité. On parle alors d'ajustement individualisé du schéma posologique. De la même façon que pour le "Niveau 2", cette approche ne peut être appliquée que si le profil cinétique du patient est en adéquation avec ceux de la population ayant servi à la création du modèle de PK POP. Dans le cas contraire et en l'absence de tout autre modèle adapté, la seule option possible est de faire des prélèvements sanguins multiples entre deux administrations.

Avant d'utiliser un modèle de PK POP en routine, il est nécessaire de l'évaluer avec des données de vie réelles de la population ciblée. Cela permet de vérifier que le modèle choisi est applicable à notre population d'intérêt. Il est possible que cette dernière présente des différences avec la population ayant servi à créer le modèle, et dans ce cas celui-ci ne sera pas utilisable.

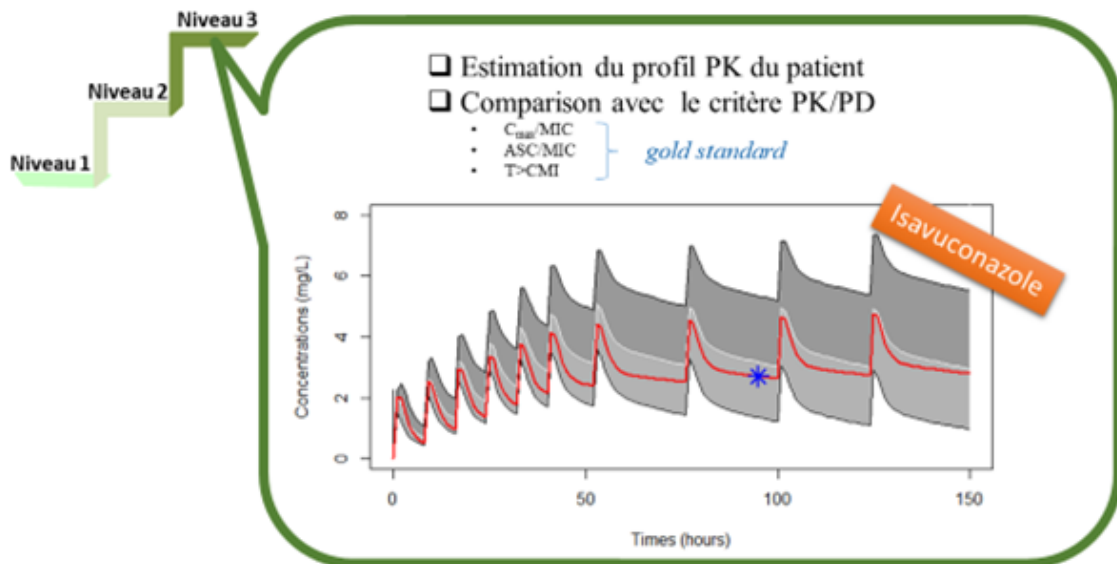


Figure 21 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de " Niveau 3 " (i.e., approche Bayésienne), exemple de l'Isavuconazole

Lors de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels par approche Bayésienne et en raison du fait que peu de prélèvements sanguins (généralement un seul) sont habituellement réalisés entre deux administrations (épargne sanguine) dans le cadre du STP, cette estimation peut souffrir de ce qui est communément appelé le "shrinkage individuel" connu de tous les cinéticiens-modélisateurs mais jamais corrigé en pratique courante. De façon simplifiée, cela signifie que la valeur des paramètres pharmacocinétiques individuels est plus ou moins biaisée car "tirée" vers la valeur moyenne de ces mêmes paramètres au sein de la population d'intérêt. Or il est logique de penser que la cinétique des médicaments pour les patients hospitalisés est assez éloignée de la moyenne et par conséquent souffre d'un fort "shrinkage individuel" qui nécessite une correction pour rendre l'information pharmacocinétique exploitable.

Dans le cas des anti-TNF utilisés comme traitement dans les MICI, il a été montré que le STP présentait à la fois un intérêt économique, et une augmentation des réponses au traitement.^{68,95}

On distingue 2 stratégies de STP :

- Le STP proactif : tous les patients en bénéficient, on a un suivi des concentrations à intervalle régulier quelles que soit la réponse actuelle au traitement
- Le STP réactif : il n'est réalisé que pour les patients en situation d'échec clinique

Le gain économique est variable selon les études et le type de STP mis en place. Dans l'étude TAXIT, il a été estimé à 300\$ par patient et par année pour du STP proactif.⁹⁶ Dans le cadre d'un STP réactif, ce gain économique pourrait aller jusqu'à 7000\$ par patient et par année.⁹⁷ Ces chiffres sont majoritairement expliqués par une diminution des augmentations de posologies et donc un gain en coût médicamenteux.

Dans les situations d'échec clinique, le STP a montré qu'il entraînait une meilleure réponse clinique, plus de rémissions endoscopiques, et moins d'hospitalisations, par rapport à des décisions basées uniquement sur la clinique. Le STP proactif en comparaison du STP réactif permet une meilleure exposition en infliximab sur la durée, moins de chirurgies et d'hospitalisations, et moins de développement d'ATI.⁶⁸

Un autre travail a montré un taux de réponse clinique augmenté à 1 an (98% contre 64%) et à 2 ans (100% contre 79%) pour les patients ayant bénéficié de STP proactif.⁹⁸

Partie 2 : Evaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'infliximab dans la maladie de Crohn à partir de données de patients du CHU de Toulouse

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) permet une optimisation de la stratégie thérapeutique des patients. Dans cet optique, on utilise une approche de modélisation qui va renseigner sur l'exposition globale en médicament et sera plus informative qu'une simple concentration résiduelle. Afin de s'affranchir d'études cliniques extrêmement longues, on utilise des modèles de PK POP déjà publiés. La première étape pour la mise en place d'un STP pour un médicament, est donc le choix du modèle PK POP le plus intéressant à utiliser. Et sa validation sur la population locale d'intérêt. C'est le travail que nous avons réalisé dans cette étude.

I. Matériels et méthodes

1. Choix du modèle de pharmacocinétique de population

Une revue de la littérature a été effectuée dans Pubmed à partir des mots clés « Infliximab », « Pharmacokinetic », « Population », et « Modeling ». Une première sélection a été faite à ce stade en ne conservant que les articles publiant un nouveau modèle de pharmacocinétique de population concernant l'infliximab dans une pathologie inflammatoire. Pour chaque modèle présélectionné, il été ensuite analysé différents points afin de vérifier la qualité du modèle, et son application éventuelle au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse. Les points évalués pour chaque modèle étaient les suivants :

- la population sélectionnée pour l'étude : celle-ci ne devait pas avoir de caractéristiques particulières qui rendraient le modèle spécifique de cette population et donc inapplicable à la population du CHU de Toulouse.
- la taille de l'échantillon étudié : le seuil que nous avons fixé était de 30 patients minimum, de sorte à garantir un modèle de PK POP le plus robuste possible.

- les covariables étudiées : celles-ci devaient pouvoir être colligées sans difficulté pour les patients que nous allions incorporer dans notre étude.
- la variabilité interindividuelle restante pour chaque paramètre PK : celle-ci devait avant tout être indiquée dans l'article, et ensuite être la plus faible possible. Ce paramètre témoigne de la qualité du modèle
- la variabilité inter-occasion : celle-ci devait être indiquée dans l'article. C'est également un paramètre témoignant de la qualité du modèle
- l'erreur résiduelle, aussi bien additive que proportionnelle : celles-ci devaient être indiquées dans l'article. Ce paramètre témoigne également de la qualité du modèle. Une erreur résiduelle très basse montrant que le modèle prend en compte toutes les sources de variabilité.

Un tableau de synthèse a été réalisé afin de regrouper tous les modèles sélectionnés. Pour chacun apparaît également les points décrits ci-dessous.

2. Choix des patients et recueil des données

Nous avons réalisé une sélection des patients en vue d'évaluer le modèle retenu. Pour cela une extraction de données a été réalisée depuis le logiciel MOLIS[®], qui est le logiciel utilisé par le Laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Toulouse. Celle-ci portait sur tous les dosages d'infliximab réalisés entre janvier 2020 et mars 2022 au Laboratoire d'Immunologie. Pour chaque dosage réalisé, étaient indiquées les informations suivantes :

- Numéro de dossier MOLIS[®] associé au dosage
- La date du prélèvement analysé
- La date de réception du prélèvement
- Les 3 premières lettres du nom de famille du patient et les 2 premières lettres de son prénom
- La date de naissance du patient
- Son numéro de séjour
- Le sexe du patient
- La valeur du dosage de l'infliximab
- La valeur du dosage des anticorps anti-infliximab

Puis nous avons exclus tous les dosages correspondants à des contrôles qualités (6 dossiers), ou ceux concernant des patients de moins de 18 ans au moment de la réalisation du dosage (154 dossiers). Pour les dosages restants, le dossier médical des patients a été consulté sur le logiciel Orbis®. Les patients dont l'indication de la biothérapie n'était pas une maladie de Crohn ont été écartés. Dans les autres cas, nous avons récupéré la posologie prescrite, la date d'administration, le poids au moment de l'administration, l'albuminémie au moment de l'administration, et la co-prescription ou non d'un autre immunosuppresseur. Les patients pour lesquels une de ces informations était manquante étaient exclus de l'étude.

3. Dosage Infliximab et ATI

Au Laboratoire du CHU de Toulouse, le dosage de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab dans le sang se fait grâce au coffret « LISA-TRACKER Duo Infliximab » commercialisé par les Laboratoires Theradiag. Les 2 techniques analytiques ont le même principe et sont basées sur de la spectrophotométrie, ils peuvent se faire aussi bien sur plasma ou sur sérum.

Le dosage de l'infliximab est réalisé grâce à une fixation de la molécule d'intérêt à du TNF α fixé dans des micropuits. Le complexe préformé est ensuite mis en contact avec un anticorps polyclonal de lapin anti-infliximab biotinylé, ce qui entraîne la formation d'un complexe TNF α /infliximab/anti-INF. Ce complexe est lui-même mis en contact avec de la streptavidine conjuguée à de la peroxydase de Raifort. Enfin, un substrat enzymatique, le TMB, permet d'initier la réaction chromogénique. La densité optique est lue à 450nm sur un spectrophotomètre, et est proportionnelle à la quantité d'infliximab dans le prélèvement. Une gamme étalon réalisée au préalable permet de quantifier l'infliximab selon la densité optique lue.

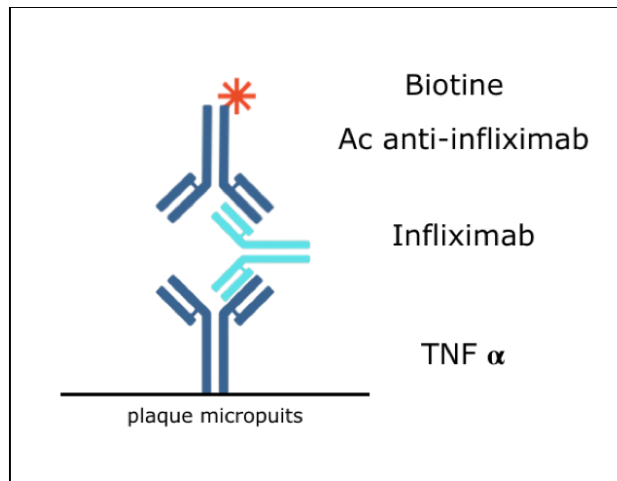


Figure 22 : Méthode de dosage de l'infliximab

Le dosage des anticorps anti-infliximab se fait via un processus similaire. La fixation des ATI se fait sur de l'infliximab fixé au fond des micropuits. Le complexe préformé est ensuite mis en contact avec de l'infliximab biotinylé, ce qui entraîne la formation d'un complexe infliximab/ATI/infliximab biotinylé. Ce complexe est mis en contact avec de la streptavidine conjuguée à de la peroxydase de Raifort. Ensuite, un substrat enzymatique, toujours le TMB, permet d'initier la réaction chromogénique. La densité optique est également lue à 450nm sur un spectrophotomètre, et est proportionnelle à la quantité d'ATI dans le prélèvement. Une gamme étalon réalisée au préalable permet de quantifier les ATI selon la densité optique lue.

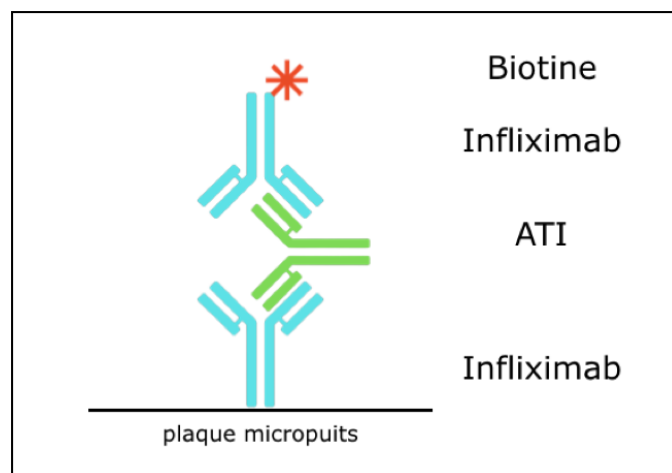


Figure 23 : Méthode de dosage des anticorps anti-infliximab (ATI)

4. Modélisations

2.1 Écriture du modèle

Toutes les modélisations pharmacocinétiques, et tous les calculs ont été réalisées avec le logiciel RStudio®.

Nous avons d'abord créé le modèle mathématique de structure correspondant à l'infliximab, en écrivant les équations pharmacocinétiques correspondantes à un modèle bicompartimental sans absorption après une administration en bolus IV. Nous avons ensuite intégré les équations de calculs des différents paramètres pharmacocinétiques décrits dans le modèle, à savoir la clairance d'élimination totale (CL), le volume du compartiment central (V1), le volume du compartiment périphérique (V2), et la clairance intercompartimentale (Q), en fonction des covariables identifiées dans l'étude sélectionnée, ainsi que les valeurs des variabilités interindividuelles restantes pour chaque paramètre. Et nous avons enfin intégré les valeurs d'erreurs résiduelles additives et proportionnelles.

2.2 Modélisations des profils de chaque patient

A chaque calcul d'une concentration par le logiciel informatique, il associe un coefficient de variabilité choisi de manière aléatoire à chaque paramètre PK selon la variabilité interindividuelle indiquée pour chaque paramètre correspondant. Il va également modifier la concentration calculée en fonction des valeurs d'erreurs résiduelles additives et proportionnelles. Lorsqu'un grand nombre de profils seront simulés dans des conditions inchangées, on pourra ainsi observer l'éventail des profils pharmacocinétiques possibles pour cette situation précise, profils dont la disparité sera proportionnelle à l'importance de l'erreur résiduelle.

Pour chaque concentration mesurée, 1000 profils ont été simulés. A chaque fois étaient renseignées :

- la dose administrée
- les valeurs des covariables à savoir :
 - o le poids du patient
 - o l'albuminémie

- la co-prescription ou non d'immunosuppresseurs
- la détection d'ATI

Les modélisations étaient réalisées sur 12 semaines car il s'agissait du délai maximum entre 2 injections dans notre population. Au vu de l'impossibilité de connaître pour tous les dosages d'infliximab le numéro de la cure auquel il correspondait, il a été décidé de réaliser toutes les modélisations avec une concentration initiale nulle comme s'il s'agissait d'une première administration.

Pour les dosages inférieurs à la limite de quantification (0,3 mg/L), la concentration a été fixée arbitrairement à la moitié de la limite de quantification à savoir 0,15 mg/L. Pour les patients avec des concentrations supérieures à la limite supérieure de quantification (20 mg/L), la concentration a été fixée arbitrairement à cette limite supérieure de quantification.

2.3 Calcul du percentile correspondant à chaque dosage

Pour chaque modélisation, il est renseigné la concentration mesurée, et l'instant de prélèvement. Le logiciel compare cette concentration aux 1000 concentrations calculées des profils simulés pour un même temps t . Il calcule le pourcentage de concentrations simulées inférieures à la concentration mesurée. Cette valeur correspond au percentile que l'on va associer à ce dosage. Ce travail est réalisé pour chaque concentre mesurée.

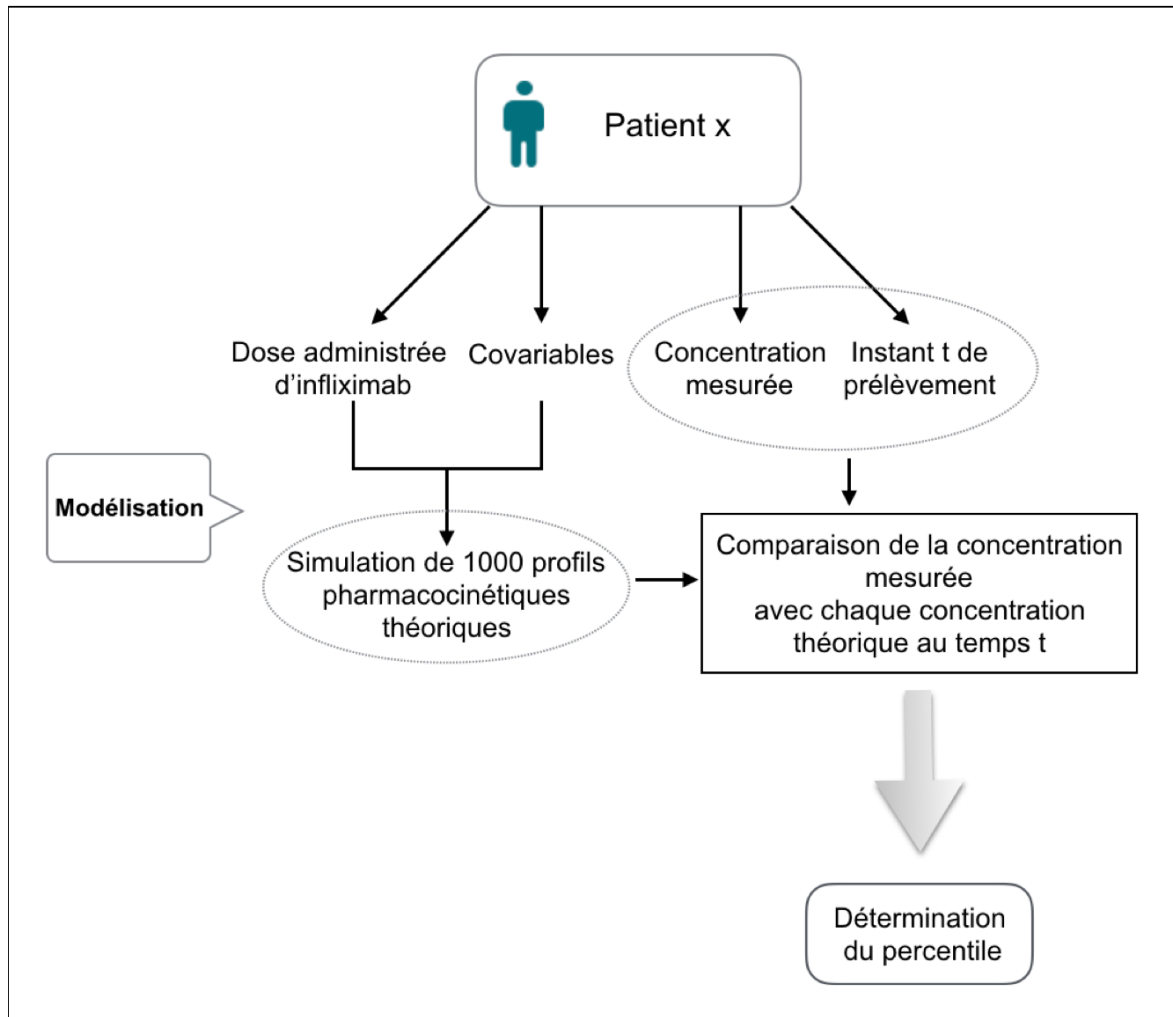


Figure 24 : Méthodologie d'évaluation du modèle de PK POP retenu

2.4 Modélisation d'un profil patient avec des administrations répétées

Nous avons également réalisé une modélisation pour un patient fictif pour qui le poids, l'albuminémie, et la posologie ont été fixées aux valeurs médianes de notre population. Il a été considéré comme ayant une co-prescription d'immunosuppresseur et sans ATI car cela correspondait à la majorité des patients de notre étude. La modélisation a été réalisée avec des administrations répétées sur un temps total correspondant à 7 durées d'intercures. L'objectif était de voir si un phénomène d'accumulation était observé au fur et à mesure des administrations.

II. Résultats

1. Sélection du modèle d'étude

A partir de la recherche effectuée sur Pubmed, 18 nouveaux modèles de pharmacocinétique de population concernant l'infliximab utilisé dans le traitement d'une maladie inflammatoire ont été retenus. Pour chaque modèle, différentes données (voir Tableau 2) ont été comparées afin de sélectionner le modèle le plus intéressant à appliquer à notre population.

Nous avons plusieurs critères de choix concernant le modèle à étudier, afin de maximiser les chances que celui-ci soit applicable à notre population. Nous voulions tout d'abord que la population décrite dans le modèle ne soit pas ethniquement trop éloignée de la population que nous allons étudier à Toulouse. Il fallait également que l'échantillon sur lequel les auteurs avaient travaillé au cours de leur étude soit d'au minimum 30 individus afin de garantir la fiabilité des paramètres pharmacocinétiques calculés. Nous avons fait attention à ne pas sélectionner un modèle qui utilisait des covariables que nous aurions eus du mal à recueillir, tels que certains scores cliniques ou endoscopiques peu utilisés en France. Nous avons enfin analysé les variabilités inter-individuelles, variabilités inter-occasion, et erreurs résiduelles qui sont tous des bons marqueurs de la qualité d'un modèle de PK POP.

Tableau 2 : Récapitulatif des différents modèles de pharmacocinétique de population publiés concernant l'infliximab et des caractéristiques des différentes études avec les paramètres que nous avons analysés pour choisir le modèle que nous allons utiliser.

Article	Pathologie	Population	Covariables d'intérêt	IIV (%)	IOV (%)	Erreur additive (µg/ml)	Erreur proportionnelle
Ternant et al., 2008	MICI	33 patients français	Poids, sexe, ATI	- CL : 19,2% - V1 : 27,4% - V2 : 15,0%	NRE	NRE	NRE
Fasnadze et al., 2009	RCH	728 patients	CRP, poids, ATI, albumine, et sexe	CL : 37,68% V1 : 22,11%	NRE	0,0413	40,30%
Fasnadze et al., 2011	MC	112 enfants d'Amérique du Nord, d'Europe de l'ouest, et d'Israël	Albuminémie, poids	- CL : 25,2% - V1 : 16,3% - V2 : 34,9%	CL : 21,9%	0,244	27,50%
Fasnadze et al., 2011	MC	580 adultes d'Amérique du Nord, d'Europe de l'ouest, et d'Israël	Albuminémie, ATI, co-prescription d'autre immunosuppresseur, poids	- CL : 31,0% - V1 : 9,5% - V2 : 61,6%	CL : 17,0%	0,391	29,70%
Dotan et al., 2014	MICI	44 adultes israéliens	Poids, albumine, ATI	NRE	NRE	NRE	NRE
Burman et al., 2015	MICI	42 patients néerlandais	Albuminémie, sexe, ATI, score HbI, phase de traitement	- CL : 18,0% - V : 17,1%	NRE	0,98	21,70%
Brandse et al., 2015	RCH	20 adultes néerlandais	Albuminémie, ATI	- CL : 2,4% - V1 : 20% - V2 : 4,2%	NRE	0,26	NRE
Passot et al., 2016	MI	218 patients français	Poids, sexe, type de maladie, co-prescription d'autre immunosuppresseur, âge	- CL : 30,4% - V1 : 22,4%	NRE	0,72	22,30%
Edlund et al., 2017	MC	69 adultes allemands	Poids, ATI	- CL : 33,6%	NRE	0,249	NRE
Brandse et al., 2017	MICI	332 patients néerlandais	Albuminémie, poids, ATI, co-prescription d'autre immunosuppresseur	- CL : 38,1% - V1 : 68,6% - V2 : 72,0%	NRE	NRE	NRE
Peticollin et al., 2018	MC	20 enfants français	Aucune de celles étudiées	CL : 37,2% V : 32,0%	NRE	0,253	18,98%
Palaparthi et al., 2019	AR	649 Adultes d'origines variées	ATI, sexe, poids	- CL : 16,1% - V1 : 0,06%	NRE	NRE	77,00%
Dreesen et al., 2019	RCH	204 Patients belges	Albuminémie, CRP, co-prescription d'autre immunosuppresseur, paracétolite, Score de Mayo	- Ke : 8,5% - V : 6,8%	- Ke : 3,4%	0,09	3,60%
Gistic et al., 2020	MICI	19 femmes européennes enceintes	ATI	- CL : 30,7% - V1 : 53,3%	NRE	0,371	NRE
Xiong et al., 2021	MC	78 enfants américains	Poids, Albumine, ATI, Hématocrite, neutrophiles CD64	CL : 25,1%	NRE	0,435	NRE
Ping Chang et al., 2021	MI	141 enfants américains	Aucune de celles étudiées	Kélag : 33,6%	NRE	NRE	32,30%
Kantastiripatak et al., 2021	MICI	104 adultes belges	Age, albuminémie, CRP, ATI, poids	- CL : 29,6% - V1 : 81,5%	NRE	1,24	26,90%
Dreesen et al., 2021	MC	116 patients	Albuminémie, ATI, score CD4I, calprotectine fécale	- CL : 28,5%	NRE	0,364	NRE

ATI : Anticorps anti-infliximab, CL : Clairance totale, IIV : Variabilité inter-individuelle, IOV : Variabilité inter-occasion, Ke : Constante d'élimination, MC : Maladie de Crohn, MI : Maladie Inflammatoire, MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, NRE : Non renseignée, RCH : Rectocolite hémorragique, V1 : Volume du compartiment central, V2 : volume du compartiment périphérique

Le modèle qui répondait au mieux aux critères d'exigence et qui fut sélectionné est le modèle publié par Fasanmade et al., en 2011 dans *Clinical Therapeutics*. Cet article décrit un modèle de PK POP de l'infliximab utilisé comme traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte.

2. Analyse de la population étudiée

A partir des 979 concentrations mesurées recueillies, nous avons sélectionné 132 concentrations déterminées chez 60 patients, qui remplissaient tous les critères d'inclusion dans notre travail. L'indication du traitement devait être une maladie de Crohn, et toutes les covariables nécessaires aux simulations devaient être disponibles afin que les patients soient retenus. Tous les patients étudiés avaient plus de 18 ans au moment de la détermination de leurs concentrations en infliximab. Le Tableau 3 résume les données démographiques et clinico-biologiques de ces patients.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée

Nombre de dosages		132
Nombre de patients		60
Nombre de dosages par patients	Minimum	1
	Médiane	2
	Maximum	7
Age (années)	Minimum	18
	Médiane	31
	Maximum	73
Poids (kg)	Minimum	37
	Médiane	62
	Maximum	102
Albuminémie (g/L)	Minimum	26
	Médiane	41
	Maximum	53
Co-prescription d'immunosuppresseur	Nombre	80
	Pourcentage	59%

Posologie infliximab (mg/kg)	Minimum	5
	Médiane	7,5
	Maximum	12,5
Temps dosage (jours)	Minimum	1
	Médiane	42
	Maximum	84
Présence d'ATI	Nb de patients	10
	Nb de dosages	11

3. Modélisation d'un profil avec plusieurs administrations

Nous avons modélisé un profil pharmacocinétique pour un patient fictif qui recevrait des administrations répétées. L'objectif était de rechercher si une accumulation en médicament avait lieu au fil des administrations, ou si le patient se trouvait à l'état d'équilibre dès sa première administration. Pour réaliser les simulations, nous avons fixé les valeurs des covariables de ce patient fictif aux valeurs médianes de notre population pour chaque paramètre. Nous avons réalisé 1000 simulations, et les courbes représentant les 5^{èmes}, 50^{èmes}, et 95^{èmes} percentiles ont été tracées (Figure 14). La concentration résiduelle médiane estimée après la première administration était 6,5 mg/L, et celle après la 7^{ème} administration était 7,7 mg/L, soit un rapport de concentrations de 1,18. Cela a pour conséquence que dans des conditions similaires, une concentration qui correspond au 50^{ème} percentile après la 7^{ème} administration correspond au 58^{ème} percentile après la première administration.

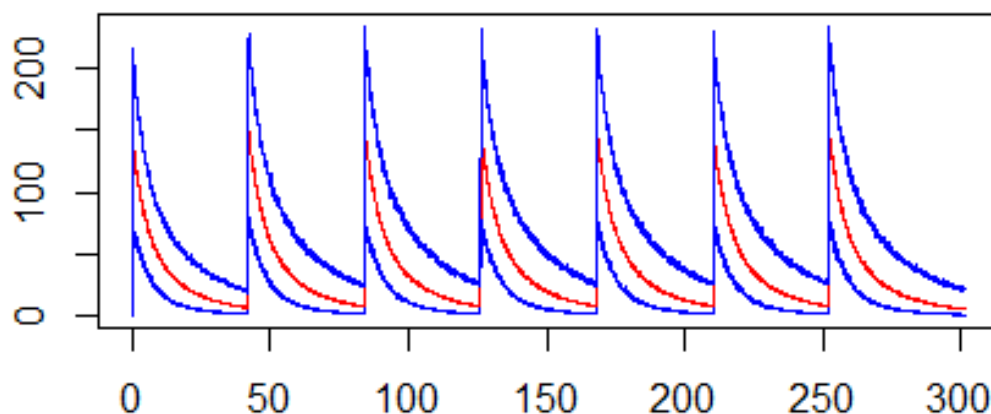


Figure 25 : Modélisation d'un profil pharmacocinétique avec des administrations répétées en Infliximab. La courbe rouge représentant le profil médian, et les courbes bleues les 5èmes et 95èmes percentiles.

4. Analyse des dosages d'infliximab

Le Tableau 4 montre la répartition des concentrations mesurées en infliximab, et des percentiles associés à ces concentrations après modélisation de 1000 profils pour chaque dosage. On observe que la moyenne des percentiles obtenus est de 58,7% contre une valeur théorique de 50%, tandis que la médiane se situe à 68,2% contre une valeur théorique de 50% également.

Tableau 4 : Répartition des concentrations mesurées en infliximab pour les 132 patients inclus dans l'étude, et des percentiles associés après modélisation

	Moyenne	Minimum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	Maximum
Infliximab (mg/L)	7,49	0,15	2,93	6,31	10,7	22,30
Percentile (%)	58,7	0	41,7	68,2	82,0	100

Parmi les 132 concentrations, 9 correspondaient à des prélèvements effectués moins de 3 jours après l'administration. Ces données ont été écartées en raison de la non pertinence d'un dosage au pic de l'infliximab, et des résultats biaisés qui en découlaient. Les résultats obtenus à partir des 123 dosages restants sont présentés dans le tableau 5.

Pour 3 de ces dosages la concentration mesurée en infliximab était supérieure à la limite supérieure de quantification de la méthode de dosage (20 mg/L), mais elles correspondaient

tout de même à un percentile inférieur à 1 du fait du temps de prélèvement très précoce, et des concentrations extrêmement élevées attendus aussi peu de temps après l'administration.

Pour les 6 autres, la concentration mesurée était inférieure à 10 mg/L, ce qui est incohérent avec un dosage réalisé si précocement après l'administration, et peut faire suspecter une erreur au niveau des saisies des jours d'administration ou de prélèvement.

Tableau 5 : Répartition des concentrations mesurées en infliximab pour les 123 patients conservés dans l'étude, et des percentiles associés après modélisation

	Moyenne	Minimum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	Maximum
Infliximab (mg/L)	7,30	0,15	2,83	6,13	10,62	22,30
Percentile (%)	62,2	1,9	45,25	69,6	82,3	99,9

La moyenne des percentiles obtenus est de 62,2%, et leur médiane est supérieure puisqu'elle est de 69,6%, contre des valeurs théoriques qui sont toutes 2 de 50%.

On peut noter que 87 des 123 concentrations étudiées (soit 70,7%) correspondent à un percentile supérieur à 50%, ce qui est en faveur d'une anomalie de répartition des percentiles obtenus. On peut dire que les concentrations mesurées au laboratoire sont en moyenne plus élevées que les concentrations attendues après simulation des profils pharmacocinétiques selon le modèle étudié. Ceci implique que ce modèle aurait donc tendance à sous-estimer l'exposition en infliximab des patients.

La figure 15 est une représentation de la courbe de densité des percentiles obtenus. La représentation théorique attendue serait une courbe représentant la loi normale centrée sur une moyenne de 50%. Or on peut observer sur la courbe obtenue que le pic est décalé vers la droite par rapport à la moyenne théorique.

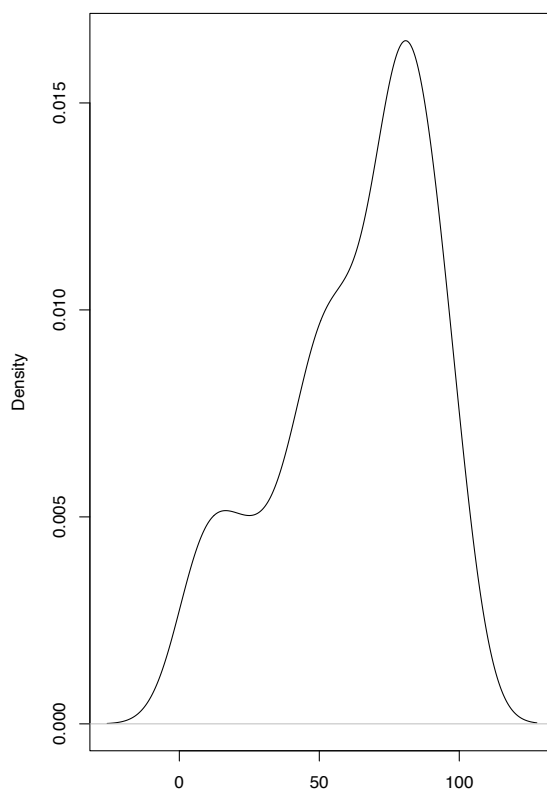


Figure 26 : Représentation graphique de la densité des percentiles obtenus après modélisations des profils pharmacocinétiques des patients

La figure 16 représente les percentiles obtenus en fonction de l'instant de prélèvement de la concentration en infliximab, et donc du délai entre 2 administrations puisqu'il ne s'agit que de concentrations résiduelles. On peut observer que la majorité des points se trouvent sur la partie supérieure du graphique. Néanmoins il ne semble pas y avoir de lien avec le délai post-administration, puisque les points sont répartis de la même manière en allant vers la droite de l'axe des abscisses, soit avec des instants de prélèvement qui augmentent.

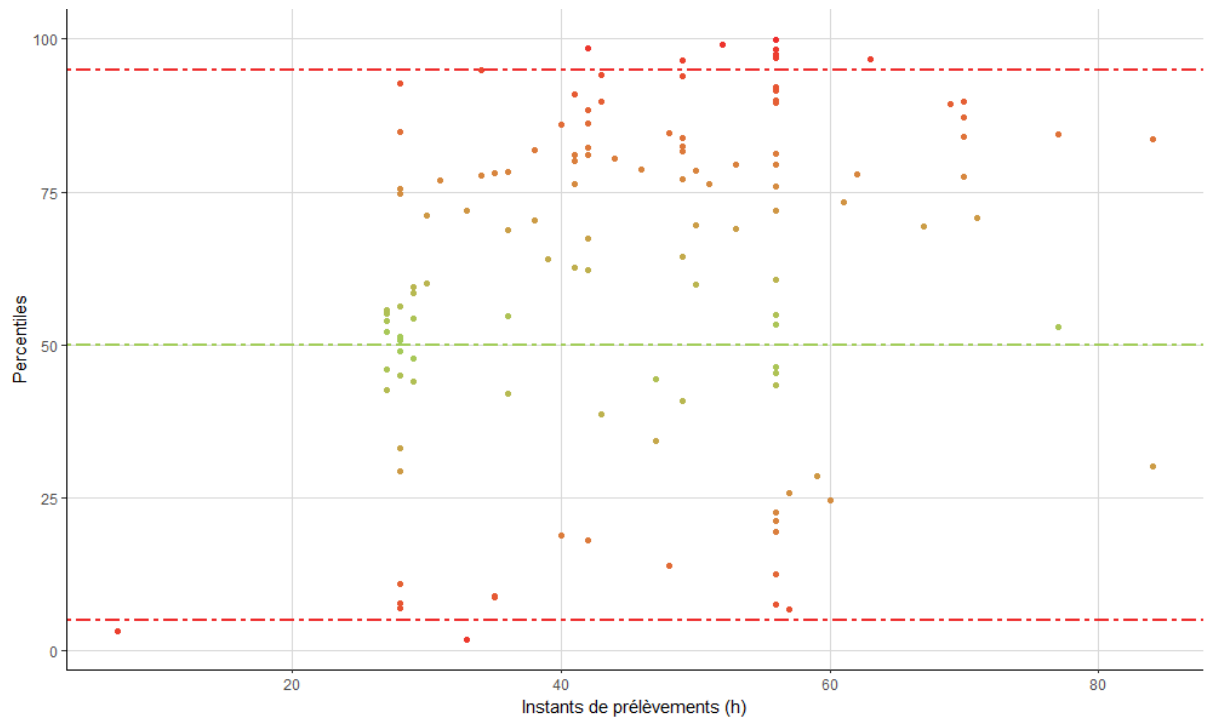


Figure 27 : Répartition des percentiles obtenus en fonction des instants de prélèvement

III. Discussion

L'infliximab est une biothérapie appartenant à la classe des anti-TNF. Il est aujourd'hui régulièrement utilisé dans la maladie de Crohn chez les patients en échec thérapeutique avec les classes médicamenteuses de première ligne. Il existe des échecs thérapeutiques avec cette molécule, qui sont pour certains en lien direct avec une mauvaise exposition en médicament. La pharmacocinétique de l'infliximab présentant une forte variabilité inter-individuelle, il n'est pas possible de définir un schéma posologique convenant à tous les patients.

Dans l'optique de diminuer les échecs thérapeutiques, la mise en place d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique est primordiale. Pour ce faire on privilégie une approche de modélisation qui permet une description de l'exposition globale en infliximab du patient. On a recours à des modèles de PK POP afin de modéliser les profils pharmacocinétiques des patients. Notre travail a consisté à sélectionner le modèle PK POP qui nous semblait le plus pertinent à utiliser. Et ensuite à le valider sur la population toulousaine.

Nous avons pu observer que le modèle de PK POP de l'infliximab dans la maladie de Crohn, décrit par Fasanmade *et al.* 2011, a tendance à sous-estimer les concentrations attendues pour les patients du CHU de Toulouse. La représentation graphique de la densité des percentiles obtenus ne correspond pas à celle d'une loi normale centrée sur 50%, qui serait attendue si le modèle était parfaitement prédictif des concentrations mesurées chez nos patients toulousains.

L'hypothèse principale qui permet d'expliquer que ce modèle sous-estime les valeurs, est que la population qui a permis de construire le modèle est différente de la population toulousaine. Le modèle a été créé en utilisant la population de l'étude ACCENT I⁹⁹. Il s'agit d'une étude prospective sur 54 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par infliximab chez l'adulte atteint d'une maladie de Crohn modérée à sévère versus un placebo. Cinq cent quatre-vingt patients ont été recrutés. Ils avaient tous un score d'activité CDAI entre 220 et 400 malgré un traitement par corticoïdes seuls ou associés à un immunosuppresseur. Nous pouvons déjà observer une différence avec notre étude puisque nous avons pris tous les patients traités par infliximab, quelle que soit

l'étendue de leur maladie. Or le stade de la maladie a parfois été décrit comme une covariable pertinente dans des modèles de PK POP.¹⁰⁰

Tous les patients de l'étude ACCENT I recevaient une dose d'infliximab initiale de 5 mg/kg, puis étaient séparés en 3 groupes : un premier recevant ensuite un placebo, un deuxième recevant une nouvelle dose de 5 mg/kg 2 semaines plus tard, puis 4 semaines plus tard, et enfin toutes les 8 semaines, et un troisième groupe recevant également une nouvelle dose de 5 mg/kg 2 semaines plus tard, puis 4 semaines plus tard, et ensuite une dose de 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Les dosages des concentrations en infliximab étaient réalisés juste avant chaque injection.

L'âge médian de la population était de 35 ans contre 31 ans dans notre étude, et leur poids médian était de 68kg contre 62 dans notre population. Onze pourcents de leur population avait des ATI détectables contre 8% dans notre population. Aucune différence majeure n'est visible entre les 2 populations décrites. Toutefois on ne peut écarter une différence de polymorphismes génétiques entre 2 populations provenant de régions géographiques bien distinctes. Il a par exemple été montré que le génotype VNTR2/3 du gène codant pour le FcRn était associé à des aires sous la courbe d'infliximab 14% plus basses que pour les patients ayant un génotype VNTR3/3.¹⁰¹ On ne peut également pas écarter l'influence d'autres paramètres qui n'auraient pas encore été décrits et qui seraient différents entre nos 2 populations.

De plus, une des limites de notre travail réside dans le fait que toutes les simulations ont été réalisées comme s'il s'agissait d'une première administration en infliximab. Or nous pouvons supposer que pour de nombreux patients recrutés pour cette étude il s'agissait en réalité d'une énième cure. Nous avons montré qu'une certaine accumulation en médicament avait lieu au fil des intercures. En effet, après 7 administrations espacées de 42 jours, l'état d'équilibre est largement atteint, et la concentration résiduelle médiane est 1,18 fois supérieure à celle estimée après une administration unique. La majorité des concentrations que nous avons modélisées pourraient donc être sous-estimées. Afin d'explorer cette hypothèse, une nouvelle étude pourrait être menée en collectant le nombre de cures du patient afin d'incorporer cette nouvelle information dans le modèle.

De plus, nous avons observé que la concentration résiduelle médiane mesurée après 7 administrations, correspondait au 58^{ème} percentile lorsqu'elle était reportée comme concentration résiduelle après une administration unique pour un même instant de prélèvement. Or dans notre étude la médiane des percentiles obtenus est de 69,6%. Bien qu'ayant une influence, l'absence de prise en compte d'une possible accumulation du médicament ne semble

donc pas être le seul paramètre expliquant la différence entre les résultats obtenus et ceux attendus.

En outre, il n'a pas été pris en compte, ni dans notre étude, ni dans celle de Fasanmade *et al.* 2011, la phase de traitement. Or il a été montré que la clairance de l'infliximab augmentait de manière importante lorsqu'il était administré en phase d'entretien par rapport à un traitement d'induction.¹⁰⁰ Nous savons néanmoins qu'un des facteurs principaux expliquant ce phénomène est l'immunisation des patients contre l'infliximab, avec la production d'ATI qui accélèrent l'élimination du médicament. Or les ATI sont une des covariables prises en considération dans le modèle utilisé, permettant ainsi une prise en compte partielle de la phase de traitement.

Comme déjà évoqué, une autre hypothèse pouvant expliquer nos résultats, serait l'absence de prise en compte de certaines covariables pertinentes dans le modèle de Fasanmade *et al.* 2011. En effet dans leur étude, les auteurs ont trouvé une erreur résiduelle proportionnelle de 29,2%. Or bien que cette valeur soit faible et témoigne d'un modèle de qualité, elle pourrait indiquer l'absence de prise en compte de certaine(s) covariable(s) pourtant influente(s) sur la pharmacocinétique de l'infliximab. Les covariables prises en compte dans ce modèle sont le poids, l'albuminémie, la co-prescription d'immunosuppresseurs, et la présence d'ATI.

Dans la littérature, d'autres covariables ont été relevées comme pertinentes dans différentes études portant sur la maladie de Crohn ou sur d'autres pathologies inflammatoires. On retrouve parmi celles-ci le sexe des patients^{100,102}, le taux de CRP à l'initiation du traitement^{61,100}, le taux initial de TNF- α ¹⁰³, ou encore la phase de traitement de la maladie et différents scores cliniques ou endoscopiques^{100,104}.

Néanmoins il est important de noter que plusieurs études n'ont pas retenu les covariables citées précédemment. En effet, elles n'ont retenu que le poids, l'albuminémie, la présence d'ATI, et la coprescription d'autres IS, ou tout du moins certains de ces quatre paramètres, comme covariables pertinentes.^{72,73,105-107}

De plus le modèle de Fasanmade *et al.* 2011, est celui qui est le plus souvent cité dans les études lorsqu'un modèle de PK POP sur l'infliximab doit être étudié ou utilisé.^{73,105,108-110}

Un autre paramètre pouvant également expliquer nos résultats serait des différences sur les techniques analytiques. La détermination des concentrations plasmatiques a été réalisée dans les deux cas par technique ELISA, et pour des mêmes instants de prélèvements, à savoir des concentrations résiduelles. On peut toutefois observer une différence au niveau de la limite de

quantification, puisque celle-ci est de 0,3 mg/L pour les dosages réalisés au CHU de Toulouse, quand elle est de 0,1 mg/L avec la technique utilisée pour réaliser les dosages recueillis dans ACCENT I. Cette différence ne semble pas pour autant pouvoir expliquer à elle seule d'éventuelles différences au niveau des résultats rendus.

Une limite de notre étude concerne les patients qui ont été écartés car leurs prélèvements avaient été réalisés peu de temps après l'administration. Dans ces conditions une concentration en infliximab basse pouvait faire suspecter une erreur analytique ou une erreur dans le renseignement des temps de prélèvement ou d'administration. A l'inverse, une concentration élevée n'était pas interprétable en raison de la limite supérieure de quantification de l'analyse bien inférieure aux valeurs attendues à cet instant. Afin d'incorporer ces patients à notre étude, une dilution du prélèvement avant analyse pourrait permettre de retrouver une concentration dans les limites de quantification. L'exclusion de ces patients nous a limité à l'analyse de concentrations uniquement résiduelles. Or bien que ce soit le seul instant de prélèvement recommandé dans le suivi pharmacologique des anti-TNF, des dosages plus précoces pourraient permettre une meilleure appréciation de l'exposition globale en médicament des patients. Cela permettrait également d'étudier la précision de notre modèle sur la première partie de notre courbe des concentrations et non pas uniquement sur la partie terminale de la cinétique des concentrations.

Notre étude a été centrée sur un modèle de PK POP uniquement applicables aux patients atteints d'une MC. Toutefois, il pourrait être intéressant de réaliser le même travail dans les autres indications de l'infliximab, et notamment dans la RCH. Des modèles de PK POP ont été développés dans cette indication¹¹¹, et notamment par le même auteur que celui du modèle que nous avons étudié.⁶¹ Il est intéressant d'observer que la pathologie du patient a également été intégrée comme covariable dans un modèle¹⁰⁰ s'appliquant ainsi aux MICI de manière générale. A terme, l'utilisation d'un modèle intégrant le type de maladie comme covariable, et donc pouvant être utilisable dans plusieurs indications, permettrait la mise en place d'un STP pour un plus grand nombre de patient, et donc une amélioration du service médical rendu.

Conclusion et perspectives

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn est un enjeu de santé publique. Les anti-TNF et notamment l'infliximab ont déjà permis de grandes avancées, mais les échecs thérapeutiques restent trop nombreux. Le recours au Suivi Thérapeutique Pharmacologique doit permettre que chaque patient puisse se voir prescrire ce médicament à la posologie qui lui garantira une exposition optimale. Pour ce faire on doit avoir recours à des modèles de pharmacocinétique de population qui permettent de prédire les profils pharmacocinétiques des patients à partir de leurs caractéristiques et d'un nombre minimal de concentrations.

Notre travail a consisté à référencer l'ensemble des modèles disponibles à ce jour, en sélectionner celui qui nous semblait le plus pertinent, et évaluer s'il semblait transposable à notre population. Nous avons montré que le modèle publié en 2011 par Fasanmade et al., dans *Clinical Therapeutics* ne prédisait pas avec précision les concentrations attendus pour nos patients. Les concentrations mesurées étaient majoritairement supérieures aux concentrations simulées.

La mise en place d'un STP des malades de Crohn traités par infliximab au CHU de Toulouse nécessitera donc l'utilisation d'un autre modèle de pharmacocinétique de population.

Bibliographie

1. BB C, L G, GD O. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984;251(1):73-79. doi:10.1001/JAMA.251.1.73
2. Sairenji T, Collins KL, Evans D v. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2017;44(4):673-692. doi:10.1016/j.pop.2017.07.010
3. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(12):740-754. doi:10.1038/S41575-020-0354-0
4. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(6):1051-1062. doi:10.1016/j.suc.2019.08.001
5. Connaître les dernières données EPIMAD – Observatoire National des MICI. Accessed August 23, 2022. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>
6. LES MICI EN FRANCE – Observatoire National des MICI. Accessed August 23, 2022. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
7. Quelle est la fréquence de la maladie de Crohn (MICI) ? Accessed August 23, 2022. <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>
8. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(1):24-29. doi:10.1097/MOG.0B013E32834C453E
9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-124. doi:10.1038/NATURE11582
10. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-165. doi:10.1016/J.MAYOCP.2018.09.013
11. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4(2):232-241. doi:10.1038/ISMEJ.2009.112
12. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195-2201. doi:10.1038/AJG.2010.192
13. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-673. doi:10.1136/GUT.37.5.668
14. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Quintrec YL, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110(2):424-431. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566589
15. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S14-S15. doi:10.1002/IBD.20555
16. Mieux comprendre pour mieux traiter la maladie de Crohn. Accessed October 5, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2498/mieux-comprendre-pour-mieux-traiter-la-maladie-de-crohn>

17. Peyrin-Biroulet L, Loftus E v., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-297. doi:10.1038/AJG.2009.579
18. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(12):580-586. doi:10.1038/NCPGASTHEP0359
19. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1894-1899. doi:10.1002/IBD.22861
20. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-2224. doi:10.1002/IBD.22917
21. Bitoun A, Blanchi A, Contou JF, et al. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983-989. doi:10.1136/GUT.30.7.983
22. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-963. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6
23. Mayo Score ou UCDAI: Disease Activity Index score. Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG)
24. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556-585. doi:10.1016/J.CROHNS.2013.02.020
25. Jouret A, Haot J. Le granulome et le microgranulome en pathologie digestive etude critique. apport des coupes sériées et semi-sériées au diagnostic de la maladie de Crohn. *Acta Endoscopica*. 1988;18(1):35-44. doi:10.1007/BF02965013
26. Aitkaci H, Cherid MC, Terki N. Que doit on attendre de l'Anatomopathologie dans la MC: Critères de diagnostic / le compte rendu.
27. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/GUT.2005.082909
28. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 3(SUPPL. 3):67-72. doi:10.1159/000342608
29. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):17-31. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJX101
30. Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010.
31. Recommandations Crohn (maladie de) - VIDAL. Accessed August 23, 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html#prise-en-charge>
32. D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(10):1599-1604. doi:10.1002/IBD.21034
33. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-667. doi:10.1016/S0140-6736(08)60304-9

34. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(5):379-388. doi:10.1016/S1542-3565(04)00122-3
35. Pouchard NA, Greenfield SM, Thompson RPH. Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid. *Mediators Inflamm*. 1992;1(3):151. doi:10.1155/S0962935192000243
36. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):313-329. doi:10.1111/J.1365-2036.2007.03379.X
37. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98(4):811-818. doi:10.1016/0016-5085(90)90002-I
38. Reenaers C. *INDICATIONS ET SUIVI DES CORTICOIDES*.
39. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: Pharmacology, efficacy, and safety. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(9):731-743. doi:10.1016/S1542-3565(04)00344-1
40. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37(5):674-678. doi:10.1136/GUT.37.5.674
41. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMOA0904492
42. Mhanna M, Gharaibeh MG, Rashid M, Sharab A, Shehab M, Zihlif M. TPMT Genotype and Adverse Effects of Azathioprine among Jordanian Group. *Curr Drug Metab*. 2019;20(11):889-897. doi:10.2174/1389200220666191021100953
43. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332(5):292-297. doi:10.1056/NEJM199502023320503
44. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(22):1627-1632. doi:10.1056/NEJM200006013422202
45. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology*. 1995;109(3):774-782. doi:10.1016/0016-5085(95)90384-4
46. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMOA1215739
47. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-1528. doi:10.1056/NEJMOA1203572
48. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989-997. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJW053
49. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: Reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(5):353-366. doi:10.1016/j.cytogfr.2004.03.011

50. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409-1422. doi:10.1038/AJG.2012.218
51. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus E v. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693-1701. doi:10.1038/AJG.2012.298
52. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1). doi:10.1136/GUT.2005.081950B
53. Dipasquale V, Romano C. Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(6):1228-1234. doi:10.1111/JCPT.13239
54. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-1036. doi:10.1056/NEJM199710093371502
55. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-497. doi:10.1038/256495A0
56. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*. 2014;3(4):113. doi:10.1016/J.AMSU.2014.09.001
57. Nomenclature des Anticorps Monoclonaux - Ordoscopie.fr. Accessed August 23, 2022. <https://ordoscopie.fr/nomenclature-des-anticorps-monoclonaux/>
58. Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 2019;5(5):255-266. doi:10.1684/ITO.2019.0179
59. van den Brande J, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74.
60. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther*. 2011;33(7):946-964. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2011.06.002
61. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1211-1228. doi:10.1007/s00228-009-0718-4
62. Klotz U, Teml A, Schwab M. *Clinical Pharmacokinetics and Use of Infliximab*. Vol 46.; 2007.
63. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-646. doi:10.1038/CLPT.2011.328
64. ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT.
65. Hemperly A, vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-942. doi:10.1007/s40262-017-0627-0
66. Deng R, Jin F, Prabhu S, Iyer S. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(2):141-160. doi:10.1517/17425255.2012.643868

67. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-558. doi:10.1038/CLPT.2008.170
68. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-1668.e3. doi:10.1016/J.CGH.2019.03.037
69. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):266-275. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJU026
70. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):43-52. doi:10.1517/14740338.2016.1112375
71. Liu M, Degner J, Davis JW, et al. Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195325. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0195325
72. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):650-660. doi:10.1097/MIB.0000000000001043
73. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: A population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2247-2259. doi:10.1097/MIB.0000000000000212
74. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, et al. Modeling Immunization to Infliximab in Children with Crohn's Disease Using Population Pharmacokinetics: A Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):1745-1754. doi:10.1093/ibd/izy129
75. vande Castele N, Buurman DJ, Sturkenboom MGG, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):765-771. doi:10.1111/APT.12030
76. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, 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.* 2014;49(1):100-109. doi:10.1007/S00535-013-0803-4
77. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps – FMC-HGE. Accessed September 4, 2022. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/
78. Menet MC. Principes de la spectrométrie de masse. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2011;2011(437):41-53. doi:10.1016/S1773-035X(11)71211-4
79. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-885. doi:10.1056/NEJMOA030815
80. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
81. 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.* 2011;106(4):674-684. doi:10.1038/AJG.2011.60
82. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance

- dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(3):349-357. doi:10.1111/J.1365-2036.2010.04523.X
83. Handbook of basic pharmacokinetics-- including clinical applications - National Institutes of Health. Accessed August 18, 2022. https://oneresearch.nihlibrary.ors.nih.gov/discovery/fulldisplay?vid=01NIH_INST:NIH&tab=NIHCampus&docid=alma991000112969704686&lang=en&context=L&adaptor=Local%20Search%20Engine&query=sub,exact,Drug%20receptors,AND&mode=advanced
 84. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134:31-59. doi:10.1016/J.EJPS.2019.04.003
 85. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58 Suppl 10:S10-S25. doi:10.1002/JCPH.1284
 86. Board PG, Anders MW. Moonlighting in drug metabolism. *Drug Metab Rev.* 2021;53(1):76-99. doi:10.1080/03602532.2020.1858857
 87. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental analysis. *Methods Mol Biol.* 2012;929:377-389. doi:10.1007/978-1-62703-050-2_16
 88. Curry SH. Applied pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, William E. Evans, Jerome J. Schentag, and William J. Jusko (Eds), Applied Therapeutics Inc., San Francisco, 1980. *Biopharm Drug Dispos.* 1982;3(3):287-289. doi:10.1002/BDD.2510030315
 89. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V v. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977;5(5):445-479. doi:10.1007/BF01061728
 90. Giragossian C, Clark T, Piché-Nicholas N, Bowman C. Neonatal Fc receptor and its role in the absorption, distribution, metabolism and excretion of immunoglobulin G-based biotherapeutics. *Curr Drug Metab.* 2013;14(7):764-790. doi:10.2174/13892002113149990099
 91. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. *AAPS J.* 2010;12(1):33-43. doi:10.1208/S12248-009-9157-5
 92. Jacobs R, Langer-Jacobus T, Duong M, et al. Detection and quantification of rituximab in the human urine. *J Immunol Methods.* 2017;451:118-121. doi:10.1016/J.JIM.2017.09.001
 93. Kinetics and tissue distribution of the radiolabeled chimeric monoclonal antibody MOv18 IgG and F(ab')₂ fragments in ovarian carcinoma patients - PubMed. Accessed August 18, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8221680/>
 94. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):350-355.e2. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.04.016
 95. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(11):1302-1315. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJY109
 96. van Stappen T, vande Castele N, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut.* 2018;67(5):818-826. doi:10.1136/GUTJNL-2016-313071

97. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1999-2015. doi:10.1097/MIB.0000000000000772
98. Perinbasekar RA, Brown SA, Syed N, Lonsako S, Cross RK. Sa1914 PROACTIVE MONITORING OF INFLIXIMAB (IFX) AND ADALIMUMAB (ADA) DRUG AND ANTI-DRUG ANTIBODY CONCENTRATION UTILIZING THE LABCORP ASSAY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) PATIENTS. *2017 DDW Abstracts*. 2017;152:S392. doi:10.1016/S0016-5085(17)31549-4
99. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
100. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JGW, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: Potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):529-539. doi:10.1111/apt.13299
101. Billiet T, Dreesen E, Cleynen I, et al. A Genetic Variation in the Neonatal Fc-Receptor Affects Anti-TNF Drug Concentrations in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1438-1445. doi:10.1038/AJG.2016.306
102. Palaparthi R, Rehman MI, von Richter O, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and reference infliximab in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(10):1065-1074. doi:10.1080/14712598.2019.1635583
103. Olsen T, Goll R, Cui G, Christiansen I, Florholmen J. TNF-alpha gene expression in colorectal mucosa as a predictor of remission after induction therapy with infliximab in ulcerative colitis. *Cytokine*. 2009;46(2):222-227. doi:10.1016/J.CYTO.2009.02.001
104. Dreesen E, Berends S, Laharie D, et al. Modelling of the relationship between infliximab exposure, faecal calprotectin and endoscopic remission in patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):106-118. doi:10.1111/bcp.14364
105. Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, et al. Improved Population Pharmacokinetic Model for Predicting Optimized Infliximab Exposure in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):429-439. doi:10.1093/ibd/izz143
106. Xiong Y, Mizuno T, Colman R, et al. Real-World Infliximab Pharmacokinetic Study Informs an Electronic Health Record-Embedded Dashboard to Guide Precision Dosing in Children with Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1639-1647. doi:10.1002/cpt.2148
107. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. *Infliximab Pharmacokinetics in Inflammatory Bowel Disease Patients*.
108. Eser A, Primas C, Reinisch S, et al. Prediction of Individual Serum Infliximab Concentrations in Inflammatory Bowel Disease by a Bayesian Dashboard System. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):790-802. doi:10.1002/jcph.1069
109. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):639-645. doi:10.1097/MPG.0000000000001620
110. Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit*. 2018;40(1):120-129. doi:10.1097/FTD.0000000000000476

111. Dreesen E, Faelens R, van Assche G, et al. Optimising infliximab induction dosing for patients with ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(4):782-795.
doi:10.1111/bcp.13859

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité - En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Evaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'infliximab dans la maladie de Crohn à partir de données de patients du CHU de Toulouse

L'infliximab est une biothérapie couramment utilisée dans la maladie de Crohn. Néanmoins il peut être observé des sous-expositions d'origines multifactorielles, conduisant à des échecs thérapeutiques. Ce problème peut être contourné à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique adossé à une approche de modélisation (pharmacocinétique de population ; PK POP). L'utilisation d'un modèle de PK POP en pratique hospitalière nécessite une validation préalable du modèle, basée sur une approche statistique, c'est ce qui a fait l'objet de ce sujet de thèse. A l'aide de 132 patients issus du CHU de Toulouse, pour lesquels nous disposons de concentrations plasmatiques en infliximab, du schéma posologique, et de covariables (poids, albuminémie, co-prescription d'immunosuppresseurs, et anticorps anti-infliximab), nos résultats ont montré qu'aucun des 18 modèles issus de la littérature n'est adapté pour notre population toulousaine. Ce problème récurrent fait l'objet de discussion à l'échelle nationale et internationale.

Evaluation of a population pharmacokinetic model of infliximab in Crohn's disease using patient data from the Toulouse University Hospital

Infliximab is a biotherapy commonly used in Crohn's disease. Nevertheless, under-exposure of multifactorial origins can be observed, leading to therapeutic failures. This problem can be circumvented by using pharmacological therapeutic monitoring supported by a modeling approach (population pharmacokinetic; PK POP). The use of a PK POP model in hospital practice requires a prior model validation, based on a statistical approach, which was the subject of this thesis. Using 132 patients from the Toulouse University Hospital, for whom we had plasma concentrations of infliximab, the dosage regimen, and covariates (weight, albuminemia, co-prescription of immunosuppressants, and anti-infliximab antibodies), our results showed that none of the 18 models from the literature is suitable for our Toulouse population. This recurrent problem is discussed at the national and international levels.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie – Biologie médicale

MOTS-CLES : Infliximab ; Maladie de Crohn ; Pharmacocinétique ; Modélisation ; Suivi thérapeutique pharmacologique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Paul Sabatier Toulouse III, Faculté de Pharmacie, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse CEDEX

Directeur de thèse : Madame le Professeur Peggy Gandia et Monsieur le Docteur Nicolas Congy

Evaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'infliximab dans la maladie de Crohn à partir de données de patients du CHU de Toulouse

L'infliximab est une biothérapie couramment utilisée dans la maladie de Crohn. Néanmoins il peut être observé des sous-expositions d'origines multifactorielles, conduisant à des échecs thérapeutiques. Ce problème peut être contourné à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique adossé à une approche de modélisation (pharmacocinétique de population ; PK POP). L'utilisation d'un modèle de PK POP en pratique hospitalière nécessite une validation préalable du modèle, basée sur une approche statistique, c'est ce qui a fait l'objet de ce sujet de thèse. A l'aide de 132 patients issus du CHU de Toulouse, pour lesquels nous disposons de concentrations plasmatiques en infliximab, du schéma posologique, et de covariables (poids, albuminémie, co-prescription d'immunosuppresseurs, et anticorps anti-infliximab), nos résultats ont montré qu'aucun des 18 modèles issus de la littérature n'est adapté pour notre population toulousaine. Ce problème récurrent fait l'objet de discussion à l'échelle nationale et internationale.

Evaluation of a population pharmacokinetic model of infliximab in Crohn's disease using patient data from the Toulouse University Hospital

Infliximab is a biotherapy commonly used in Crohn's disease. Nevertheless, under-exposure of multifactorial origins can be observed, leading to therapeutic failures. This problem can be circumvented by using pharmacological therapeutic monitoring supported by a modeling approach (population pharmacokinetic; PK POP). The use of a PK POP model in hospital practice requires a prior model validation, based on a statistical approach, which was the subject of this thesis. Using 132 patients from the Toulouse University Hospital, for whom we had plasma concentrations of infliximab, the dosage regimen, and covariates (weight, albuminemia, co-prescription of immunosuppressants, and anti-infliximab antibodies), our results showed that none of the 18 models from the literature is suitable for our Toulouse population. This recurrent problem is discussed at the national and international levels.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie – Biologie médicale

MOTS-CLES : Infliximab ; Maladie de Crohn ; Pharmacocinétique ; Modélisation ; Suivi thérapeutique pharmacologique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Paul Sabatier Toulouse III, Faculté de Pharmacie, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse CEDEX

Directeur de thèse : Madame le Professeur Peggy Gandia et Monsieur le Docteur Nicolas Congy