

GEAI 2022



Intérêt du suivi immunologique des biothérapies anti-TNF

TDM = Therapeutic Drug Monitoring

Pr Thierry VINCENT
Laboratoire d'Immunologie
CHU de Montpellier

Nombreuses questions:

Quel(s) paramètre(s) doser ?

Médicament

anti-médicament

Quelle technique ?

ELISA ?

Autres ?

Quel intérêt ?

Médical ?

Économique ?

Quelle utilisation ?

réactive ?

proactive ?

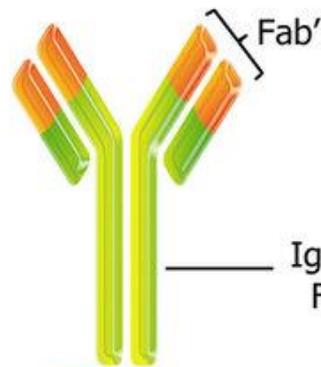
Quels résultats ?

Cut-off ?

Approche personnalisée ?

Les différents anti-TNF

Infliximab

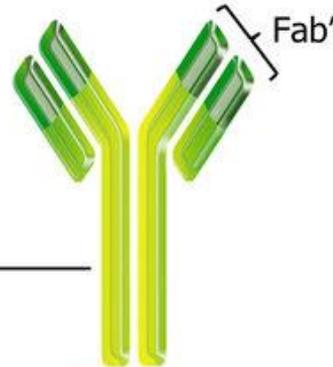


Murine

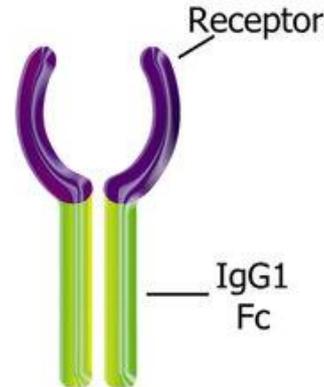
Human

Monoclonal antibodies

Adalimumab

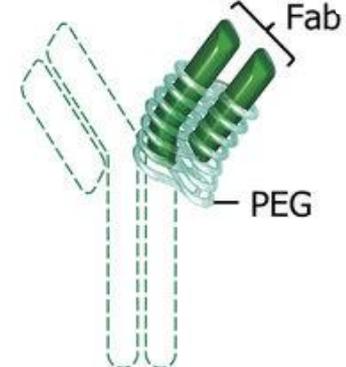


Etanercept



Recombinant p75
TNF receptor/Fc
fusion protein

**Certolizumab
Pegol**



PEGylated
Fab fragment/Fc-free

- **Rhumatologie**: PR, SPA, rhumatisme psoriasique, AJI
- **HGE**: MICI = maladie de Crohn + RCUH
- **Dermatologie**: psoriasis, maladie de Verneuil
- **Ophtalmologie**: uvéites

**PR, MICI = révolution thérapeutique mais : # 30% résistance primaire
+ 30% échappement (ADAb)**

Quel(s) paramètre(s) doser?

1- Concentration sérique résiduelle de l'anti-TNF

Corrélation entre la **concentration sérique résiduelle** de l'anti-TNF et :

- **Efficacité biochimique:** CRP, VS, calprotectine...
- **Efficacité endoscopique (MICI):** cicatrisation
- **Efficacité histologique et radiologique**
- **Efficacité clinique:** MICI, PR...
- **Efficacité fonctionnelle:** meilleure qualité de vie, productivité au travail...

 **Objectif = maintenir la concentration sérique du biomédicament dans une fourchette thérapeutique**

Quel(s) paramètre(s) doser?

2- Dosage des anticorps anti-médicament (ADAb)

IFX → 15-30%

ADA → 10-20%

CERTO → 3-13%

Autres → beaucoup plus rare (<5%)

Présence d'anticorps anti-médicaments associée à :

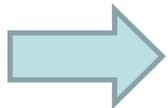
- ↗ clairance / neutralisation activité biologique du médicament
- Perte d'efficacité thérapeutique du médicament
- Échappement thérapeutique
- Effets indésirables (réactions liées à la perfusion)

Quel(s) paramètre(s) doser?

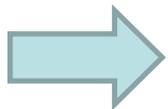
Médicament + Anticorps anti-médicament

ou

Médicament puis Anticorps anti-médicament

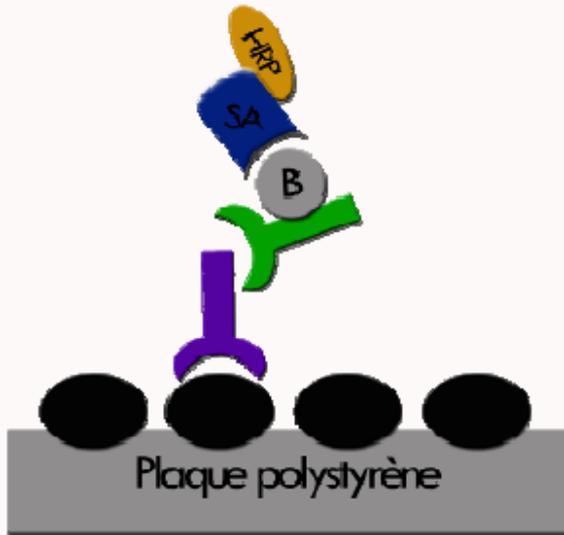


Comprendre l'échec thérapeutique



Guider le clinicien

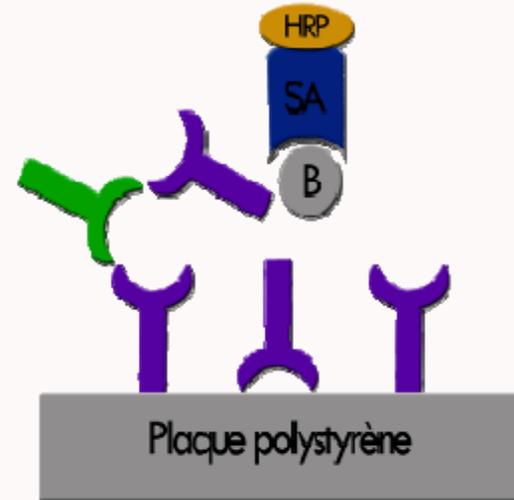
ELISA



Légende :



Anti-TNF



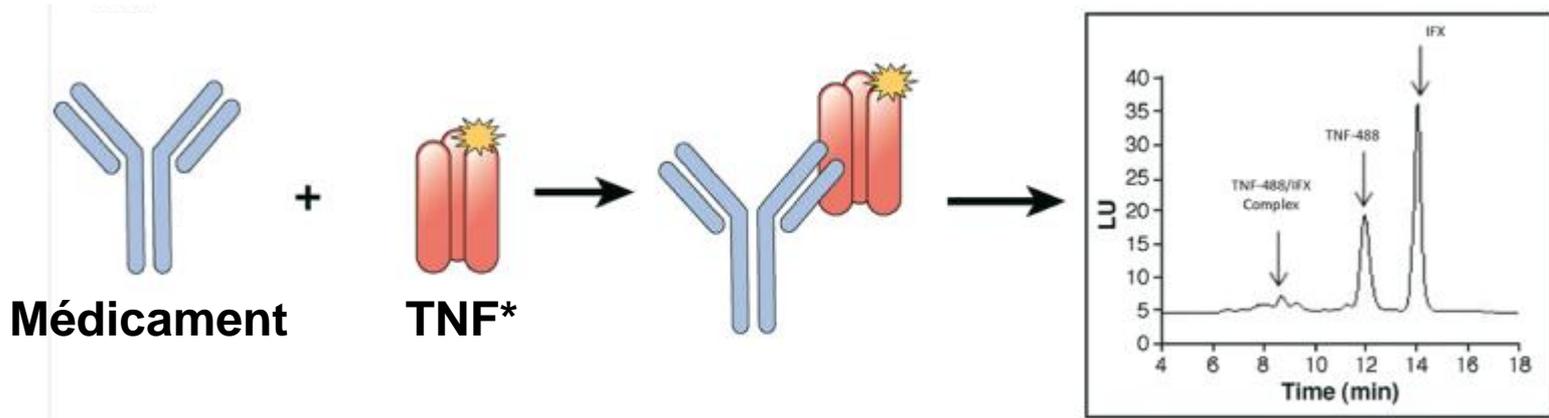
Légende :



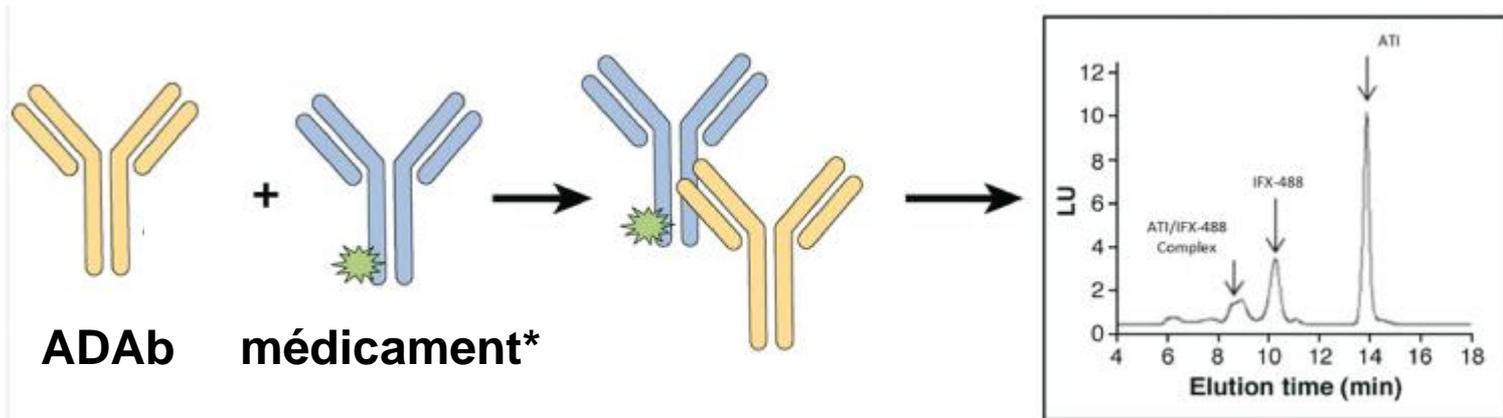
Anti-médicament (ADA)

HMSA

Homogeneous Mobility Shift Assay



Détection + quantification
des complexes / HPLC



Avec quelle technique de dosage ?

	Avantages	Inconvénients
ELISA	Simple automatisable	Faux + : FR Faux - : complexes anti-TNF/ADAb IgG4
RIA	Détection des ADAb complexés	Radioactivité
HMSA (Homogeneous Mobility Shift Assay)	Détection des ADAb complexés	coût Non disponible en Europe

Bonne corrélation entre les différentes techniques : $R^2 > 0,90$

Mais aucune standardisation

- ➔ Toujours utiliser la même technique pour le suivi
- ➔ Difficultés pour définir les fourchettes thérapeutiques

Intérêt du monitoring des anti-TNF (?)

Rationaliser la prise en charge des résistances

Résistances primaire = absence de réponse

Résistances secondaires = perte de réponse

Intérêt du monitoring des anti-TNF (?)

→ Rationnaliser la prise en charge des résistances

Infliximabémie résiduelle

élevée

Changement de
Famille thérapeutique

Basse
+ ADA b négatifs

↗ Doses

Changement anti-TNF

Basse
+ ADA b positifs

↗ Doses
+/-
immunosuppresseur

Changement anti-TNF

Changement de
Famille thérapeutique

Intérêt du monitoring des anti-TNF (?)

1- Intérêt médical (?)

taux de réponse et de rémission similaires entre les stratégies d'optimisation thérapeutiques empirique ou guidée par les tests immunologiques

Intérêt du monitoring des anti-TNF (?)

2- Intérêt économique

➤ Optimisation des choix thérapeutiques

Steenholdt C *et al.* Gut 2014 Jun;63(6):919-27: Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial

Guidi L, *et al.* J Crohns Colitis 2018;12(9):1079-88 : Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study.

➔ Économie de 15-50% avec TDM / gestion empirique

➤ guider la désescalade thérapeutique chez les patients en rémission

➔ ↘ Coût + Toxicité

En mode réactif ou proactif ?

Utilisation réactive :

Gestion de l'échappement thérapeutique

Utilisation proactive :

prévenir l'échappement thérapeutique

prévenir la survenue d'une complication

prévenir la survenue d'une rechute post-opératoire

Fernandes SR, *Inflamm Bowel Dis* 2020: 205 **IBD + IFX + Proactive TDM** vs empirical management

→ higher rates of treatment escalation

→ less need for surgery in addition to higher rates of mucosal healing

→ le suivi régulier des patients en rémission n'est pour l'instant pas recommandé dans l'attente de preuves supplémentaires de leur intérêt médical et/ou économique

Comment rendre les résultats?

- Cut-off :**
- IFX → > 6 µg/ml
 - ADA → > 8 µg/ml

Mais variabilité interindividuelle pharmacocinétique/pharmacodynamique +++:

- * distribution du médicament
- * fuite digestive (MICI)
- * TNF circulant et tissulaire...

Médecine personnalisée : Approche multiparamétrique

- âge, sexe, poids, pathologie, CRP, calprotectine...
- « médecine de précision »

En résumé...

- **corrélation efficacité thérapeutique des anti-TNF / concentration sérique**
- **Corrélation apparition d'anticorps anti-médicament / perte d'efficacité clinique**
 - **Intérêt économique démontré**
 - **Intérêt médical plus discuté**
- **recommandé pour rationaliser les choix thérapeutiques en cas de résistance primaire ou d'échappement**
 - **Difficulté à définir les seuils thérapeutiques**
 - **Intérêt d'une approche personnalisée**

FIN

