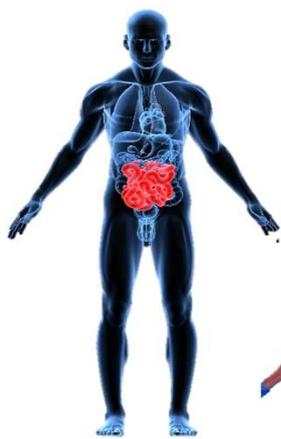




Immunomonitoring des biothérapies *Aude Gleizes*

*Hôpitaux Universitaires Paris Saclay
CHU de Bicêtre*

1



MALADIES
INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE
L'INTESTIN



PSORIASIS ET
ARTHRITE PSORIASIQUE



SPONDYLARTHRITE
ANKYLOSANTE

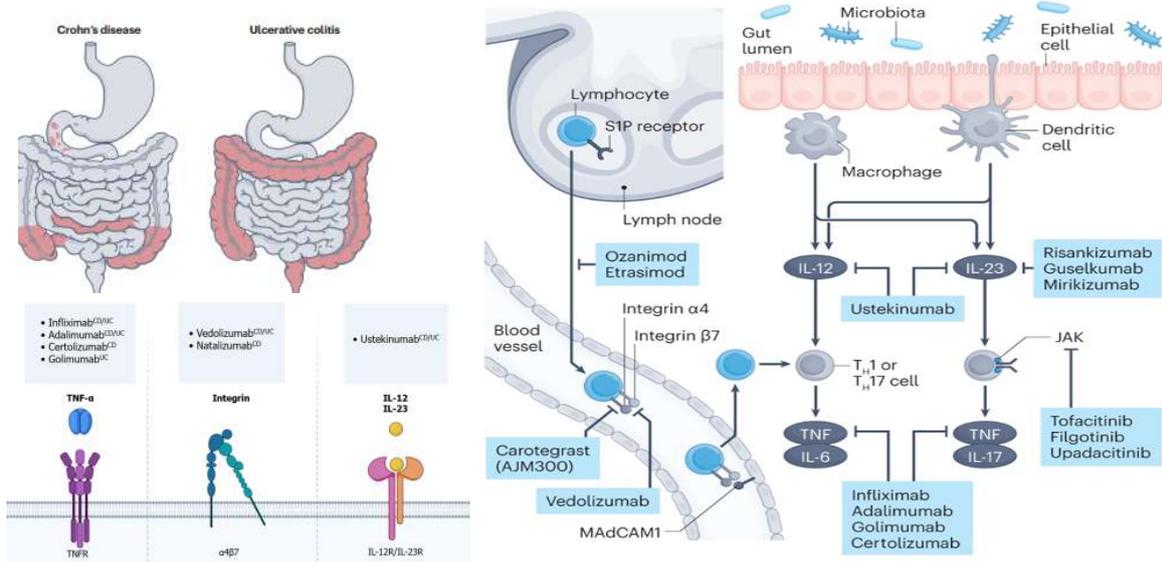


POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE



2

Cibles thérapeutiques adossées à la physiopathologie des MICI

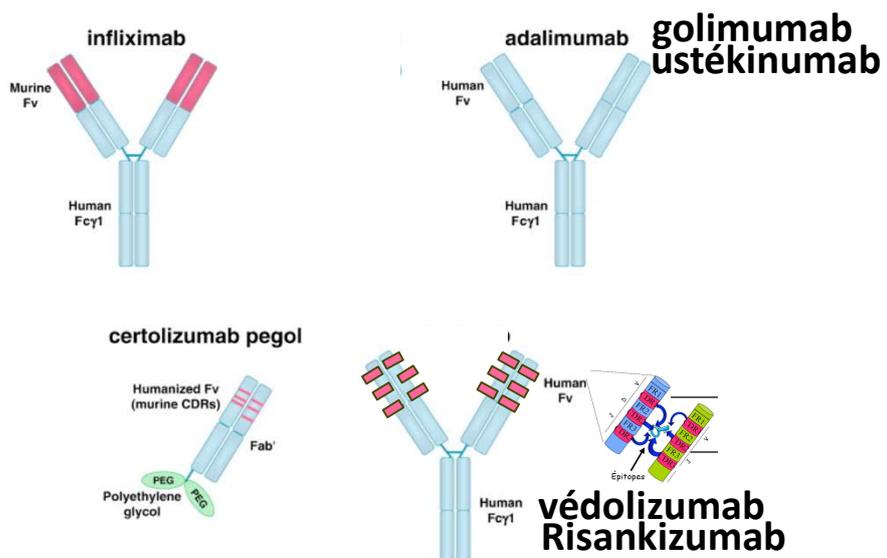


Kobayashi T et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023

Suza RF et al. World J Gastroentero 2023

3

Les biothérapies : des biomolécules chimériques ou +/- humanisées



4

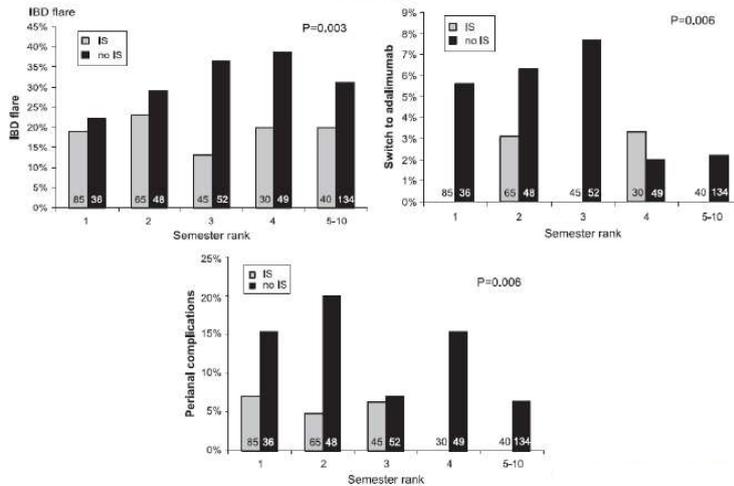
Schémas thérapeutiques : monothérapie/ combothérapie +/- IS

DCI	Voie d'administration	Posologie
Infliximab	IV	Induction : S0,S2,S6 (5 mg/kg) Maintien : toutes les 8 semaines (5 à 10 mg/kg)
	SC	Maintien : toutes les 2 semaines (120 mg)
Adalimumab	SC	Induction :S0 S2 (160/80 mg) Maintien : 40mg toutes les 2 semaines
Golimumab	SC	Induction :S0 S2 (200/100 mg) Maintien : 50mg toutes les 4 semaines
Certolizumab	SC	Induction :S0, S2, S4 (400mg) Maintien : toutes les 4 semaines
Védolizumab	IV	Induction : S0,S2,S6 (300mg) Maintien : toutes les 8 semaines
	SC	Maintien : toutes les 2 semaines (108 mg)
Ustékinumab	IV / SC	390 mg puis 90 mg toutes les 8 à 12 semaines
Risankizumab	IV	Induction : S0,S4,S8 (600/1200 mg) Maintien : toutes les 8 semaines (360 mg)

5

Impact de la combothérapie

Usefulness of co-treatment with IS in patients with IFX treated with scheduled IFX maintenance therapy

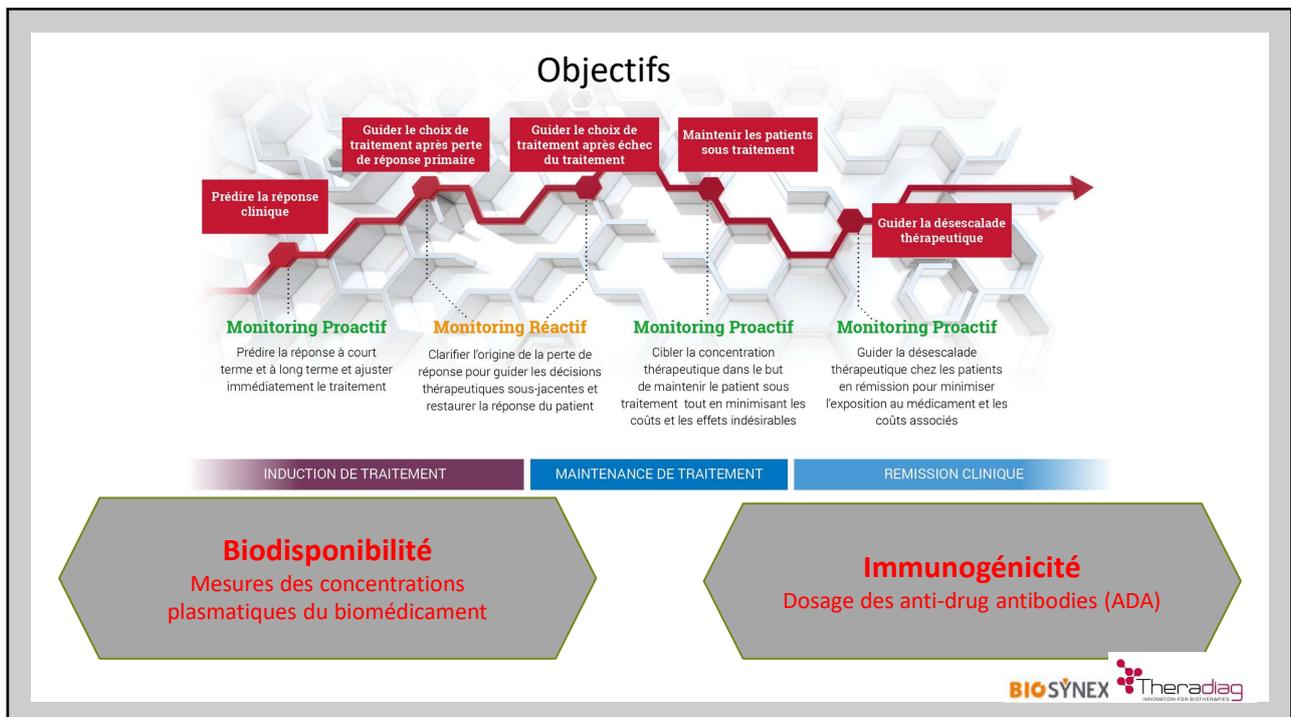


6

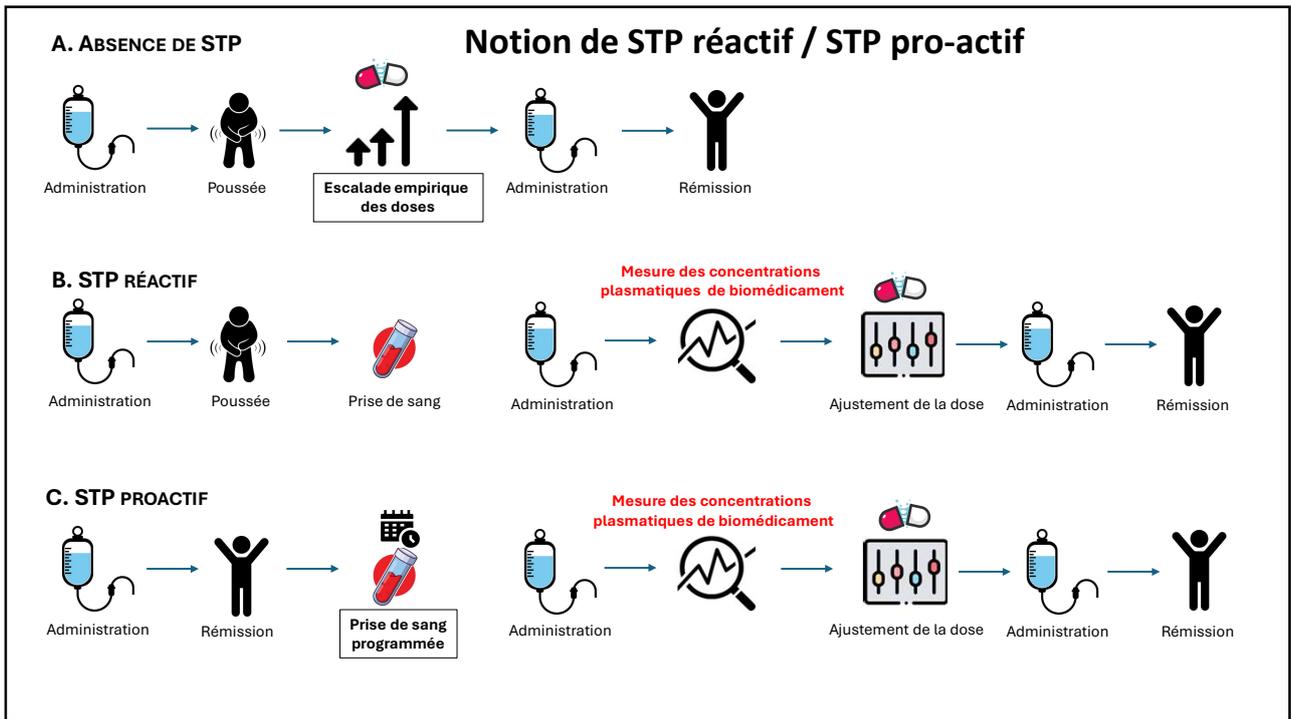
6

Le suivi thérapeutique pharmacologique (Therapeutic Drug Monitoring)

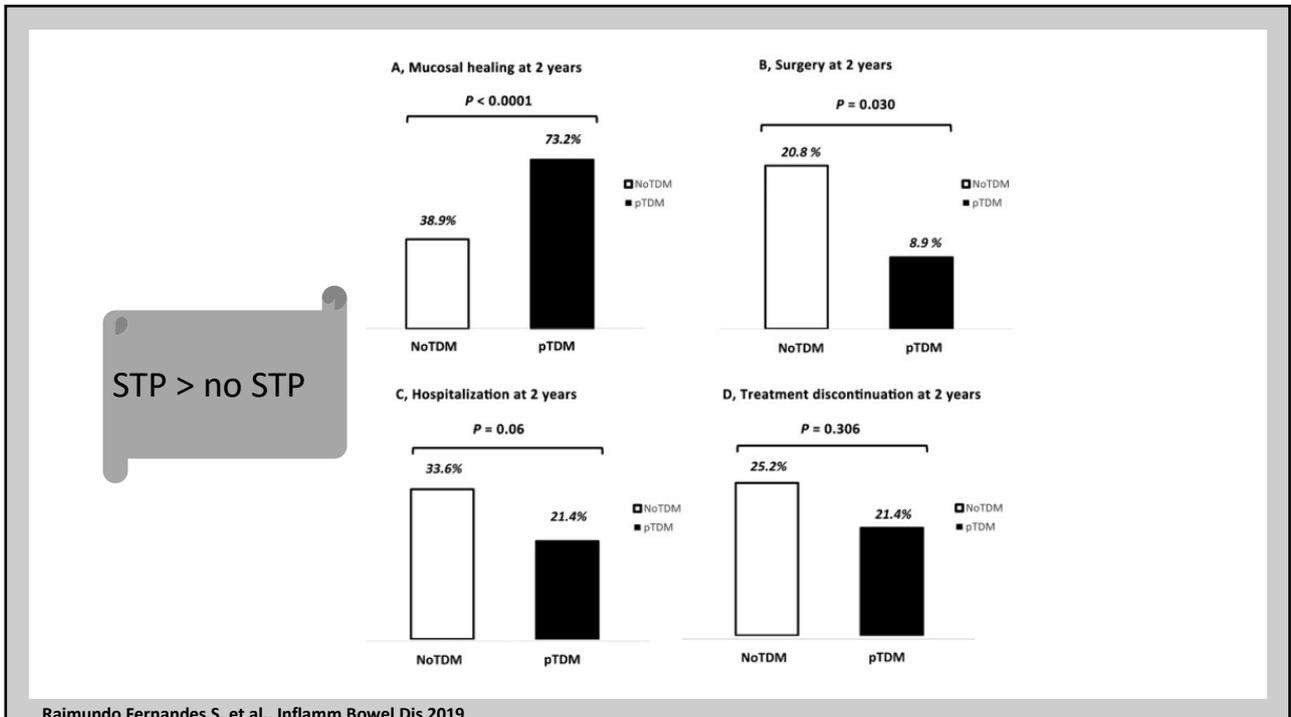
7



8

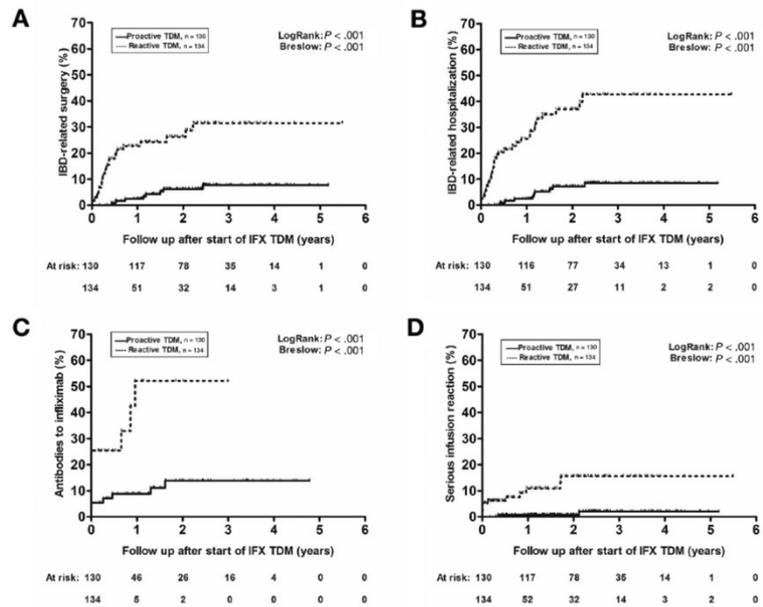


9



10

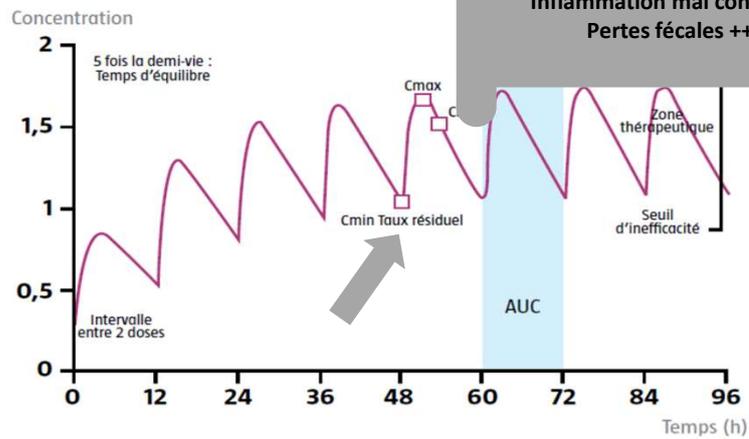
STP proactif
>
STP réactif



Raimundo Fernandes S. et al., Inflamm Bowel Dis 2019

11

Biodisponibilité
Mesure des concentrations
résiduelles



CLAIRANCE AUGMENTÉE
Hypoalbuminémie
IMC élevé
Inflammation mal contrôlée
Pertes fécales ++

12

INFLIXIMAB : notions de seuils et de fenêtre thérapeutiques

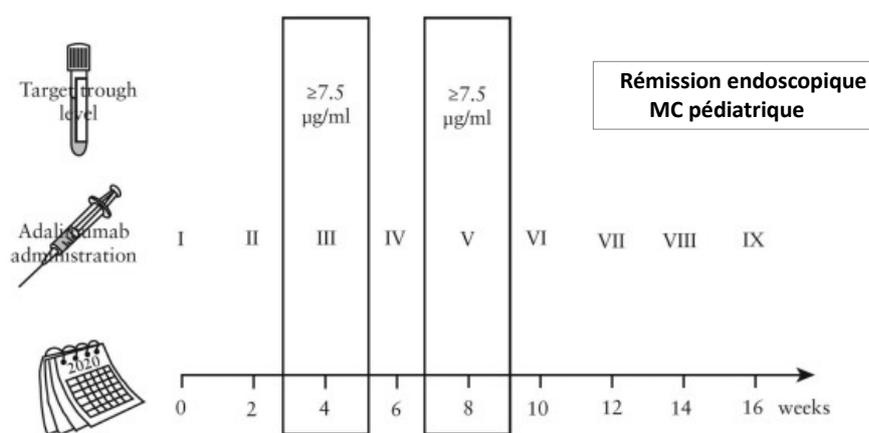
MICI	PHASES	Timing dosages	Seuils thérapeutiques (µg/ml)	Résultats cliniques
CD	Induction	S2	>17 >20	RC REM
RCH	Induction	S2	>11,5 >15	RC REM
Fenêtre thérapeutique : 5-10 µg/ml				RC formes fistulisées
RCH	Fin induction	S14	>5	REMendo
CD	Maintien	STP	>9,5	REMendo REMhisto
RCH	Maintien	STP	>7,5 >10	REMendo REMhisto
RCH/CD	Maintien	STP	>5	RC

MC : maladie de Crohn; RCH : rectocolite hémorragique; RC : réponse clinique; REM : rémission clinique, REMendo : rémission endoscopique
REMhisto : rémission histologique

Cheifetz AS et al. Am J Gastroenterol 2021

13

ADALIMUMAB



Fenêtre thérapeutique : 8-12 µg/ml

Papamickael K et al. Ther Drug Monit 2023

14

GOLIMUMAB / CERTOLIZUMAB

MICI	PHASES	Timing dosages	Seuils thérapeutiques (µg/ml)	Résultats cliniques
RCH	Fin induction	S6	>3	REM
			Fenêtre thérapeutique : 1-3 µg/ml	
CD	Fin induction	S6	>32	REM
			Fenêtre thérapeutique : 13-15 µg/ml	

Cheifetz AS et al. Am J Gastroenterol 2021

15

VEDOLIZUMAB / USTEKINUMAB

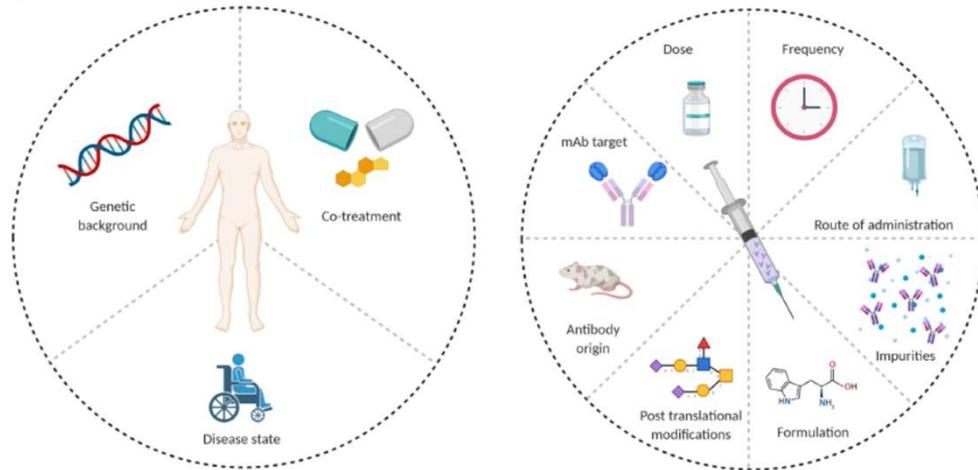
MICI	PHASES	Timing dosages	Seuils thérapeutiques (µg/ml)	Résultats cliniques
CD	Fin induction	S14	>20	REM
			Fenêtre thérapeutique : 10-15 µg/ml	
			>17	RC REMendo
CD/RCH	Maintien	STP	>10,5	REMendo
CD	Fin induction	S8	>11	REMendo
			Fenêtres thérapeutiques : 1-3 µg/ml	
			>1,5	REM

MC : maladie de Crohn; RCH : rectocolite hémorragique; RC : réponse clinique; REM : rémission clinique, REMendo : rémission endoscopique;

Cheifetz AS et al. Am J Gastroenterol 2021

16

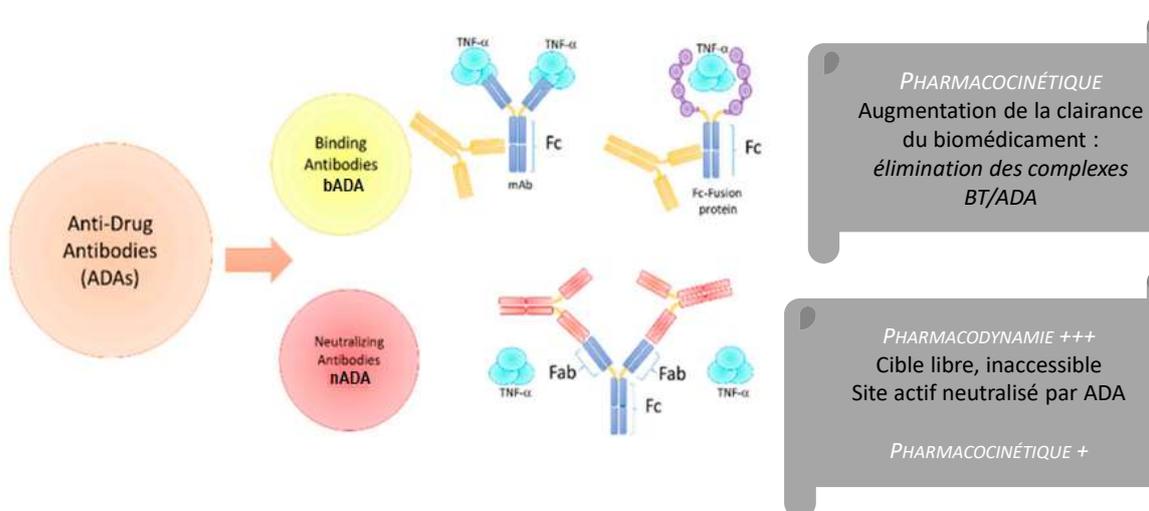
Immunogénicité Dosage des ADA



Vaisman-Mentesh et al., *Frontiers Immunol*, 2020

17

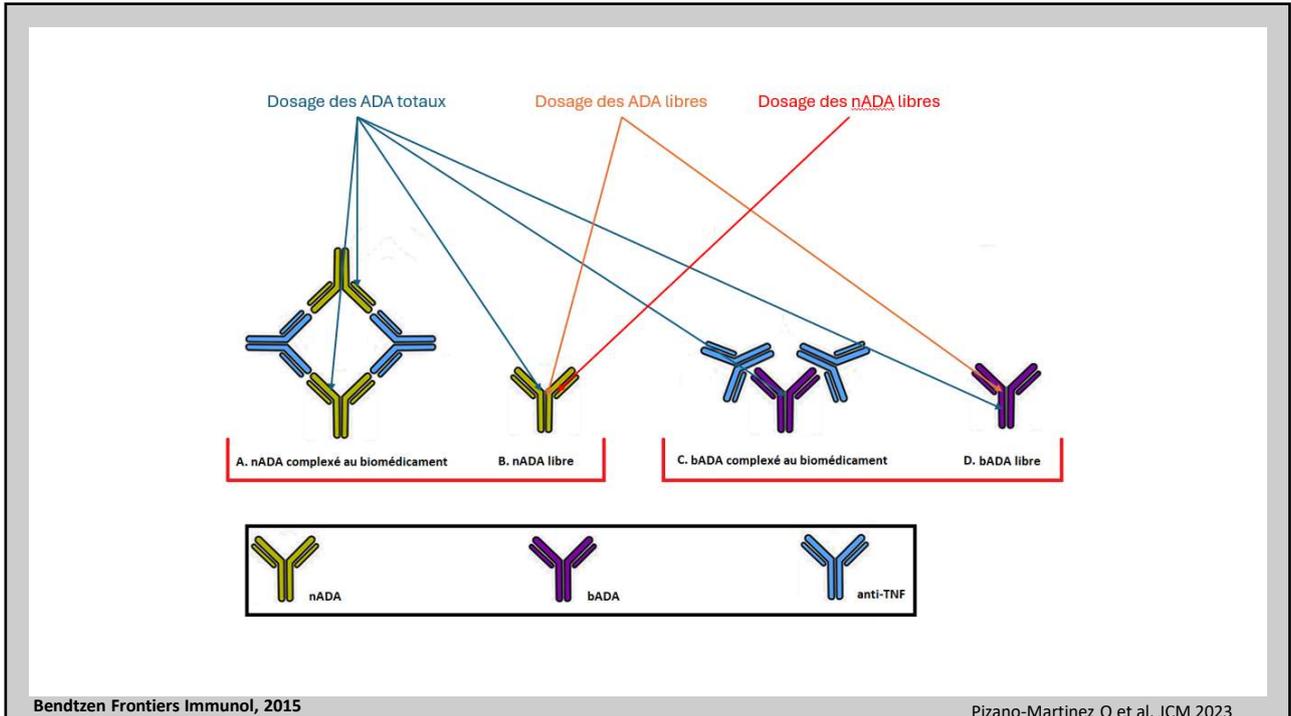
Différents types d'anticorps anti-biothérapies



Pizano-Martinez O et al. *JCM* 2023

Boehncke WH et al, *Exp Rev Clin Immunol* 2018

18



19

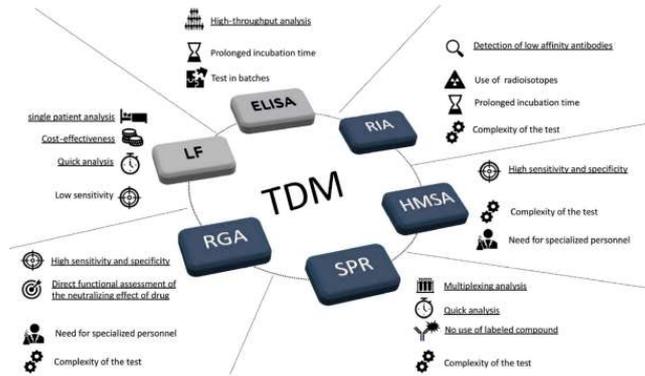
Immunogénicités et caractéristiques des ADA

Biothérapies	Immunogénicité (%)
Infliximab	20-40%
Adalimumab	10-20%
Golimumab	< 5%
Certolizumab	~20%
Védolizumab	< 5%
Ustékinumab	< 5%

Sandborn WJ et al. *IBD* 2017; Steenholdt C et al. *IBD* 2012; Tournier Q et al. *AP&T* 2021 ; Yanai H et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015

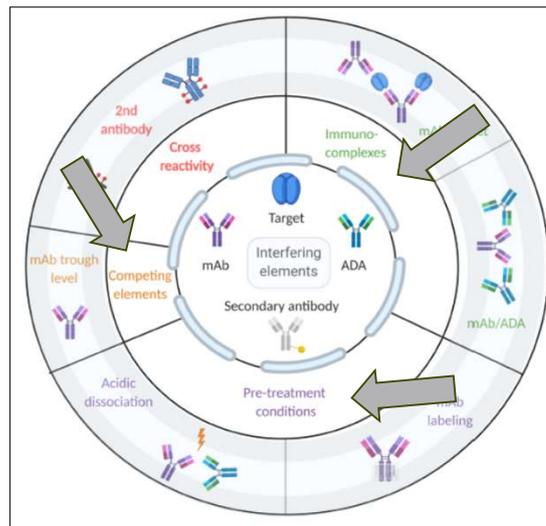
20

Méthodes de dosage



21

Interférences analytiques

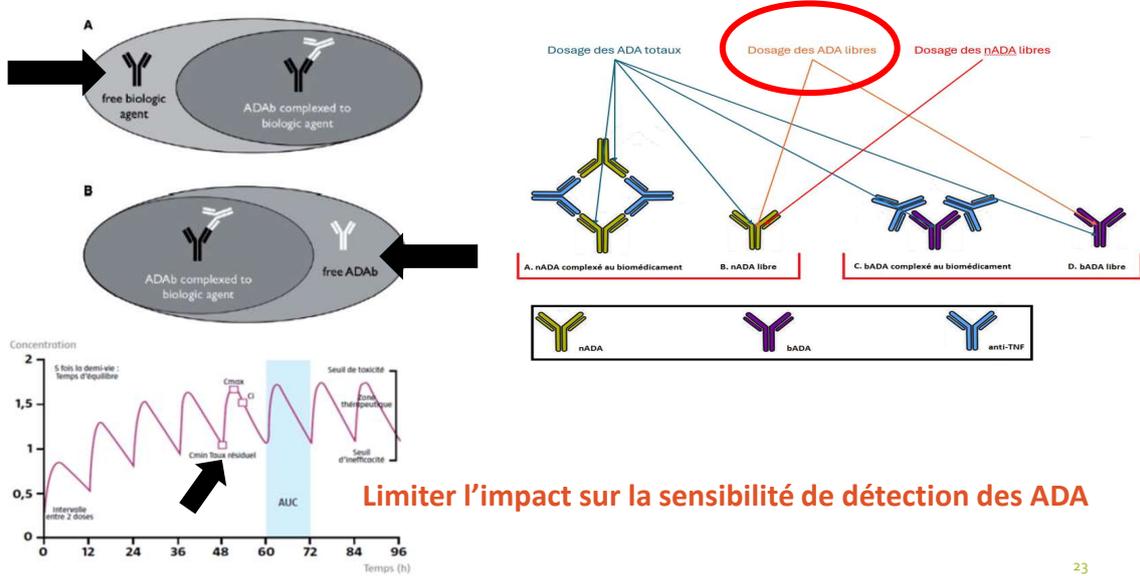


MÉTHODES « DRUG SENSITIVE » / « DRUG TOLERANT »

Vaisman-Mentesh et al., *Frontiers Immunol.* 2020

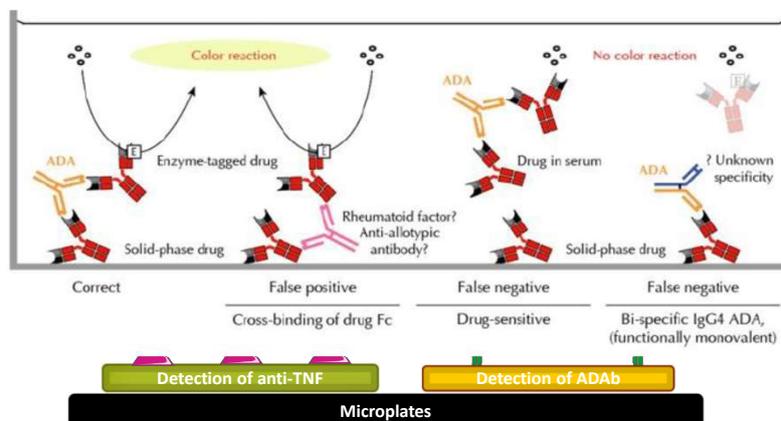
22

Méthodes « drug sensitive » : mesure des fractions libres



23

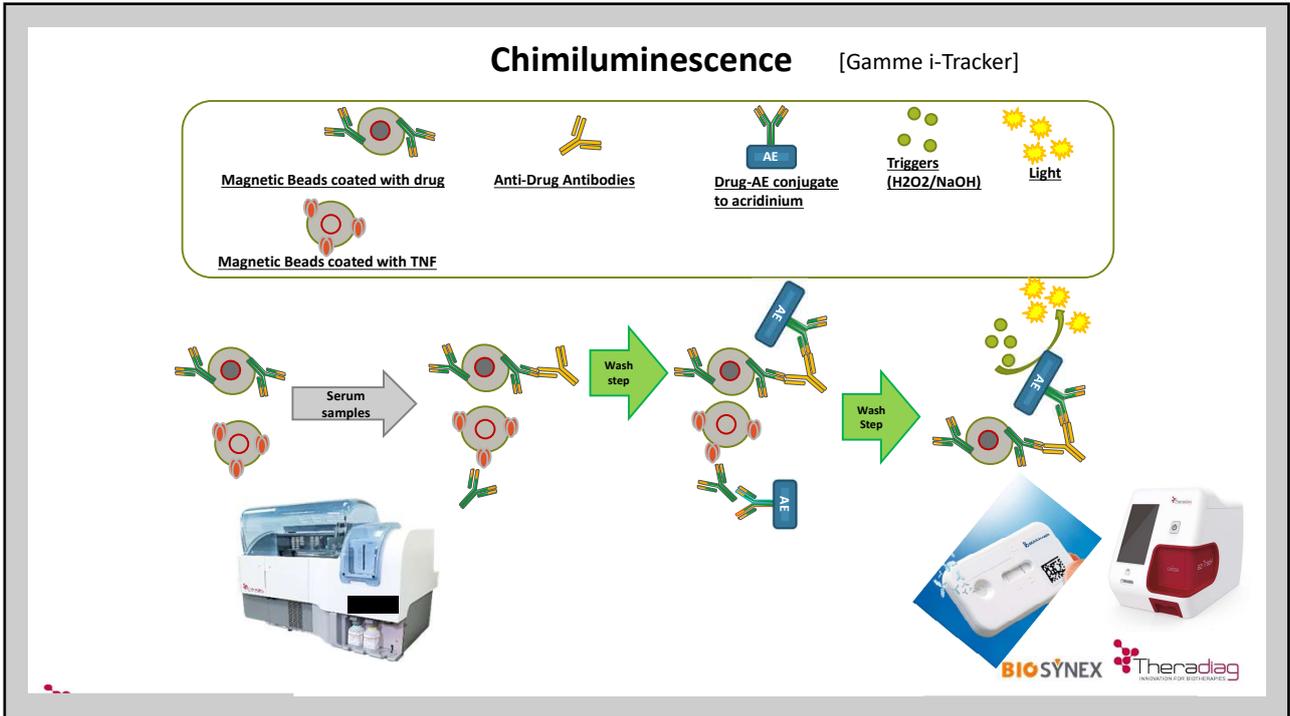
Méthodes ELISA



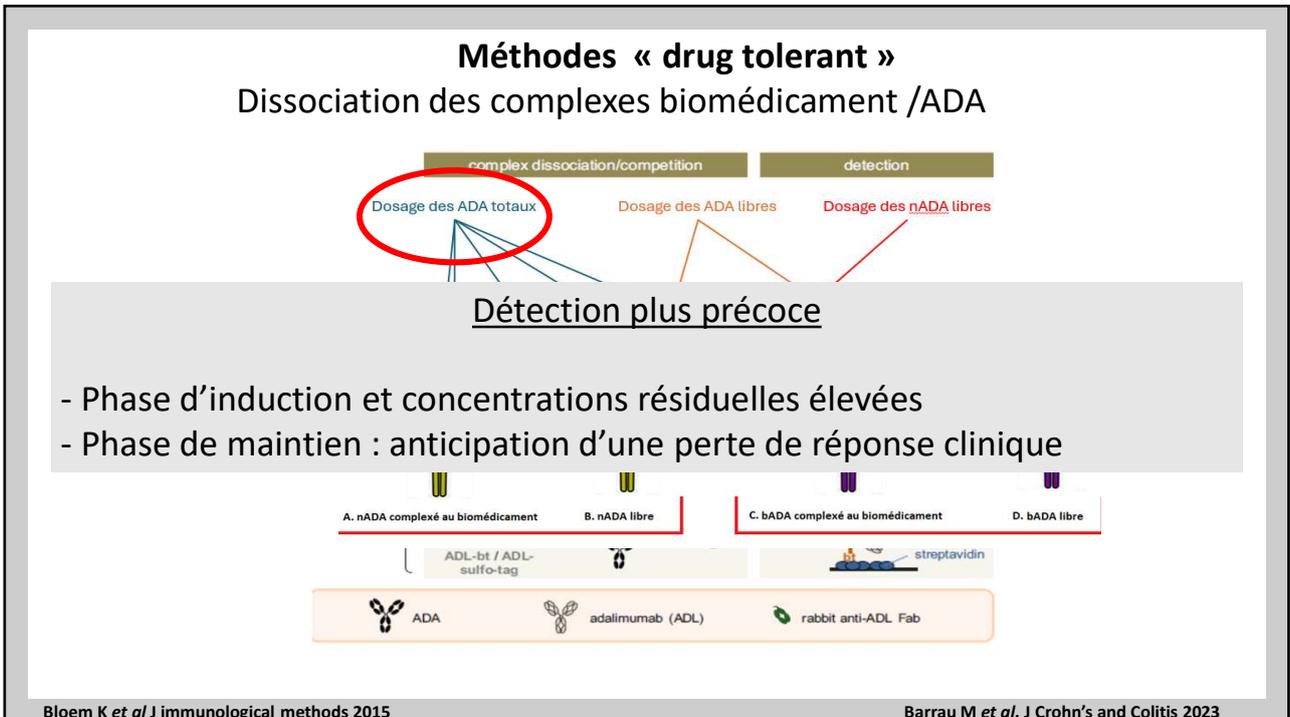
Bendtsen Frontiers Immunol, 2015

BIO SYNEX Theradiag
INNOVATION FOR BIOTHERAPY

24



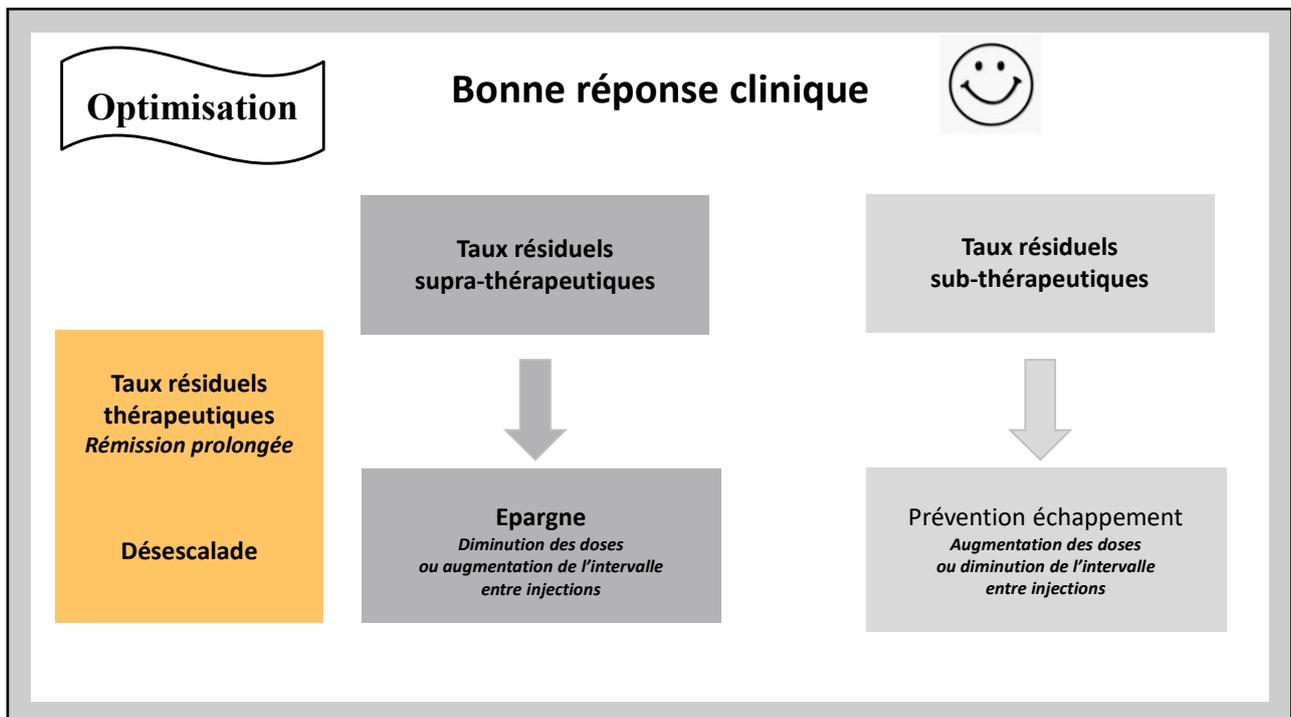
25



26

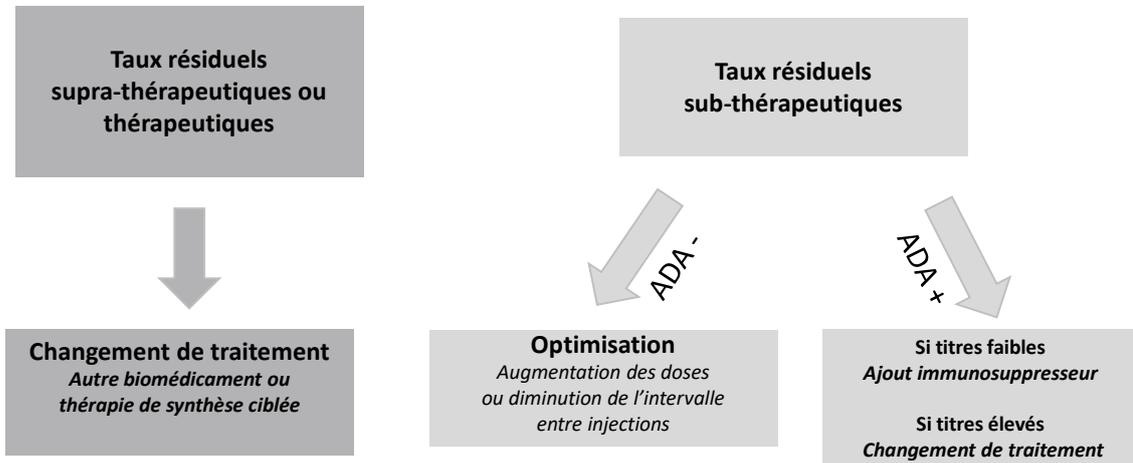
Algorithmes décisionnels

27



28

Perte de réponse clinique



29

Quelques exemples pratiques

30

CAS 1

Mme G est atteinte depuis 2 ans d'une rectocolite hémorragique. Après plusieurs tentatives de réajustements thérapeutiques et devant un tableau clinique digestif toujours instable, le gastroentérologue prend la décision de placer Mme G sous Infliximab en monothérapie, à raison de 5mg/kg. Son état s'améliore au bout de 15 jours. Dans le cadre de son suivi, un dosage d'infliximab et d'anticorps anti-infliximab est réalisé tous les 6 mois.

Bilan à 6 mois de traitement. Elle va bien

Infliximabémie : 7 µg/ml
Ac anti-infliximab : < 10ng/ml

➔ Réponse clinique OK : Absence d'immunisation et taux résiduel d'infliximab dans la zone thérapeutique

Bilan à 1 an de traitement. Elle va bien

Infliximabémie : < 0,3 µg/ml
Ac anti-infliximab : 20 ng/ml

➔ Réponse clinique toujours OK bien que taux résiduels indétectables associés à une faible immunisation (ADA +, proches du seuil = 10 ng/ml)

Ajustement thérapeutique: combothérapie infliximab/azathioprine

31

CAS 1

Au bout de quelques semaines suite à ce réajustement thérapeutique, elle est de nouveau très handicapée par la survenue de nouveaux épisodes de diarrhées. Le médecin prescrit de nouveaux dosages.

Résultats

Infliximabémie < 0.3 µg/ml
Ac anti-infliximab 520 ng/ml

➔ Echappement thérapeutique secondaire: immunisation +++ associée à des taux résiduels indétectables

**Ajustement thérapeutique: changement de classe thérapeutique
Introduction de védolizumab**

32

CAS 2

M. P est atteint depuis 2 ans d'une maladie de Crohn très difficile à stabiliser malgré un traitement d'entretien par immunosuppresseur. Son gastroentérologue décide de mettre en place une combothérapie en introduisant l'infliximab. Devant la persistance de diarrhées et de douleurs abdominales, la dose d'infliximab est augmentée (optimisation). Un dosage d'infliximab et d'Ac anti-infliximab est réalisé à 3 mois.

Résultats

Infliximabémie : 25 µg/ml
Ac anti-infliximab <10 ng/ml



Echappement thérapeutique primaire à l'infliximab

Ajustement thérapeutique: * introduction d'adalimumab
*** si de nouveau absence de réponse**
clinique : switch vers autre classe

33

CAS 3 Bilans de suivi de Mme V, prise en charge pour une rectocolite hémorragique et traitée par infliximab et azathioprine depuis septembre 2018.

	Bilans de suivi	Infliximabémie (µg/ml)	Ac anti-infliximab (ng/ml)	Symptômes digestifs
Aucune modification thérapeutique ←	18/02/2019	6	<10	RAS
	30/09/2019	9	<10	RAS
Désescalade thérapeutique ← <i>Rémission depuis 7 mois</i> <i>Suppression azathioprine</i>	28/10/2020	<0.3	95	AEG

Apparition d'Ac anti-infliximab de titre modéré et AEG

Ajustement thérapeutique: réintroduction immunosuppresseur ou
switch vers autre anti-TNF

34

CAS 4

Mme T est traitée par l'adalimumab depuis quelques mois pour une maladie de Crohn. Ne souhaitant pas venir à l'hôpital pour ses injections, elle a suivi un atelier d'éducation thérapeutique afin de s'administrer elle-même son traitement. Elle se plaint depuis 15 jours de douleurs abdominales et de perturbations du transit.

Les résultats des dosages sont les suivants :

Adalimumabémie : 2 µg/ml
Ac anti-adalimumab <10 ng/ml



Adalimumabémie basse en absence d'immunisation:

- 1- Problème d'observance thérapeutique?
- 2- Clairance anormale de la biothérapie : échappement secondaire ?

Ajustement thérapeutique:

Hypothèse 1 : réévaluation de l'observance avec switch éventuel vers infliximab (voie IV)

**Hypothèse 2 : Si voie SC privilégiée, switch vers autres classes :
védolizumab/ustékinumab**