

**Monitoring des anticorps
thérapeutiques dans le contexte des
maladies inflammatoires chroniques
de l'intestin**

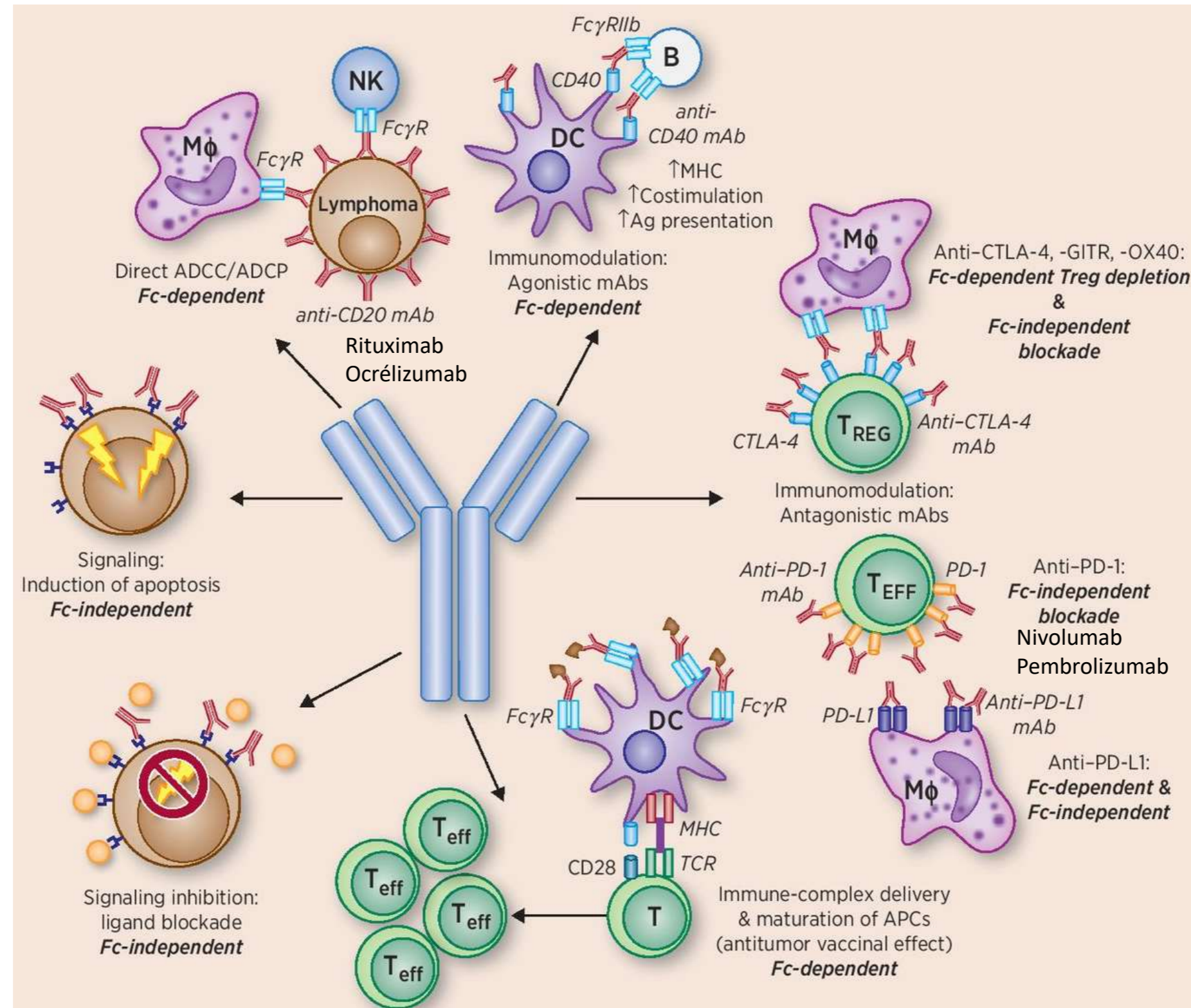
**Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service d'Immunologie et Allergie**

Matthieu Perreau

Anticorps thérapeutiques ou médicaments biologiques

- Les anticorps thérapeutiques constituent une classe importante de médicaments utilisés pour traiter une variété de maladies humaines
- En 2023, 121 anticorps thérapeutiques (y compris les biosimilaires [génériques]) ont été approuvés par la FDA.
- Les domaines d'application sont divers et comprennent la rhumatologie, la dermatologie, l'oncologie, l'immunologie, la gastro-entérologie, les maladies infectieuses....

Mécanismes d'action



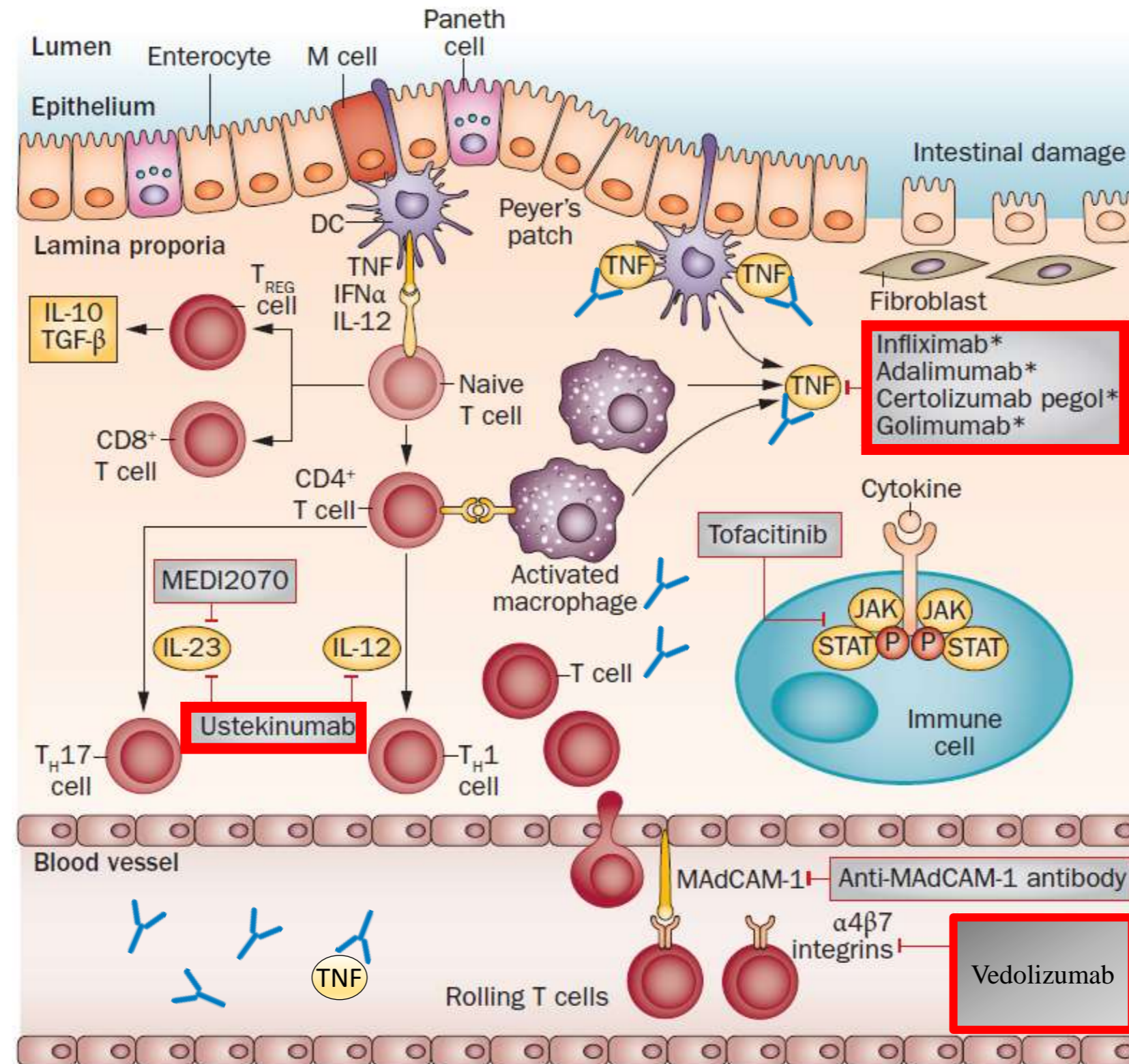
Anticorps thérapeutiques ou médicaments biologiques

Rank	Product	Company	Pharmacological class	2022 worldwide sales (US\$ millions)
1	Comirnaty	Pfizer/BioNTech	SARS-CoV-2 vaccine	29,000
2	Humira	AbbVie/Eisai	Anti-TNF mAb	21,158
3	Spikevax	Moderna	SARS-CoV-2 vaccine	19,500
3	Keytruda	Merck & Co.	Anti-PD1 mAb	19,496
5	Eliquis	Bristol Myers Squibb/Pfizer	Factor Xa inhibitor	11,918
6	Revlimid	Bristol Myers Squibb/BeiGene*	Immunomodulator	11,253
7	Stelara	Johnson & Johnson/Mitsubishi Chemical*	Anti-IL-12/IL-23 mAb	10,065
8	Biktarvy	Gilead Sciences	HIV INSTI/NRTI/NtRTI	9,747
9	Opdivo	Bristol Myers Squibb	Anti-PD1 mAb	8,888
10	Dupixent	Sanofi/Regeneron	Anti-IL-4/IL-13 mAb	7,421

Anticorps thérapeutiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

- Les anticorps thérapeutiques ont révolutionné le traitement des MICI et apporté un bénéfice significatif aux patients
- Leur utilisation a permis de réduire les symptômes cliniques, les signes endoscopiques d'inflammation et d'améliorer la qualité de vie
- Pour obtenir un bénéfice maximal, les anticorps thérapeutiques sont utilisés de manière continue, avec une phase "d'induction" suivie d'une phase "d'entretien"

Anticorps thérapeutiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)



Anticorps thérapeutiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Anticorps thérapeutiques	Voie d'administration	Phase d'induction	Phase d'entretien	Intervalles (chaque)	Mécanisme
Infliximab	I.V ou S.C	5 mg/Kg W0, 2 and 6	5-10 mg/Kg	4-8 semaines	Anti-TNF- α
Adalimumab	S.C	160 mg, W0 80 mg, W2	40 mg (80 mg)	(1)-2 semaines	Anti-TNF- α
Certolizumab	S.C	400 mg W0, 2 and 4	400 mg	(2)-4 semaines	Anti-TNF- α
Golimumab	S.C	200 mg, W0 100 mg, W2	50 mg (<80 Kg) 100 mg (>80 Kg)	(2)-4 semaines	Anti-TNF- α
Vedolizumab	I.V ou SC	300 mg W0, 2 and 6	300 mg	4-8 semaines	Anti- α 4 β 7
Ustekinumab	I.V induction S.C maintenance	260 mg <55 Kg 390 mg 55-85 Kg 520 mg >85 Kg W0, IV	90 mg S.C	(4) 8-12 semaines	Anti-IL12/23

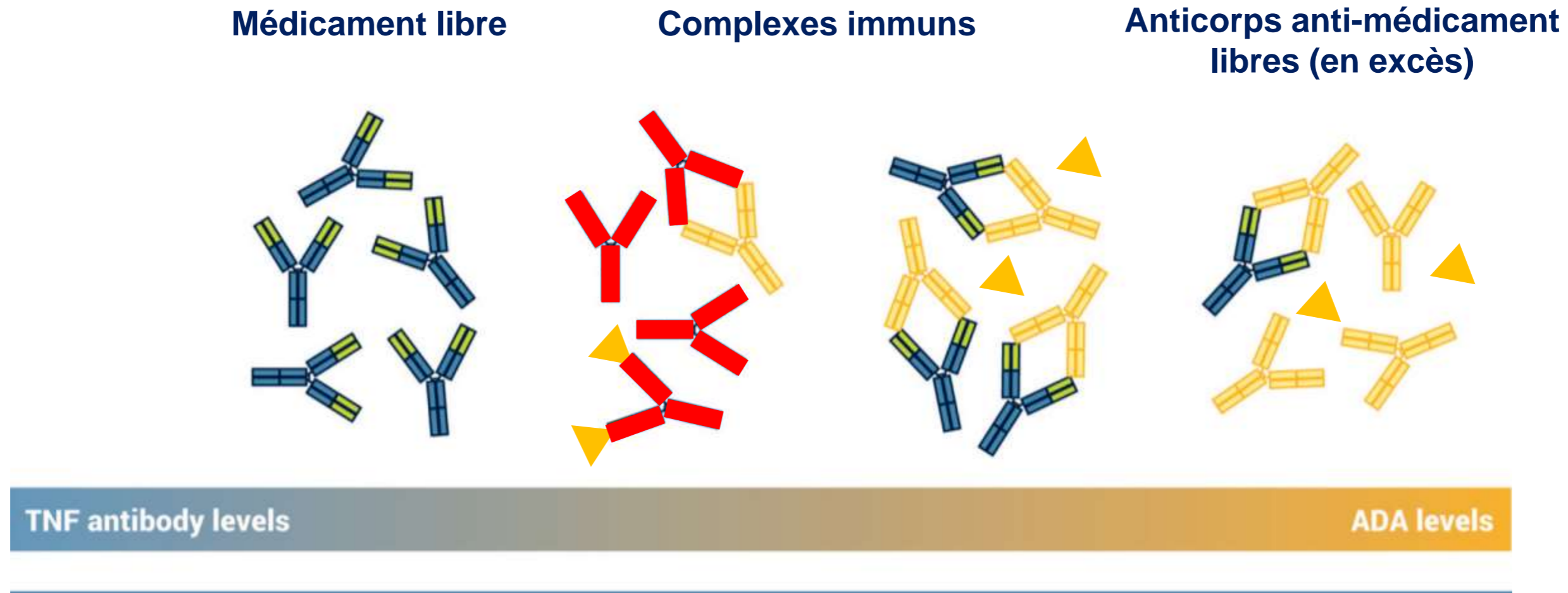
Limitations of therapeutic antibodies

- Certains patients répondent au traitement (répondeurs primaires ; réponse primaire).
- Certains patients ne répondent pas au traitement (non-répondeurs primaires ; échec primaire).
- Certains patients répondent initialement au traitement mais perdent la réponse par la suite (non-répondeurs secondaires ; échec secondaire).
- Tous les anticorps thérapeutiques peuvent potentiellement induire des réponses immunitaires entraînant la formation d'**anticorps anti-médicaments (ADA)** qui se lient à différents épitopes.

Questions ?

- Quand faut-il mesurer les taux des médicaments biologiques? Que doit-on évaluer ?
- Existe-t-il une association entre les taux sériques de médicaments thérapeutiques et la réponse ou la rémission clinique ?
- Le «monitoring thérapeutique d'un médicament» (*Therapeutic drug monitoring*, en anglais ou **TDM**) peut-elle améliorer la prise en charge clinique ?

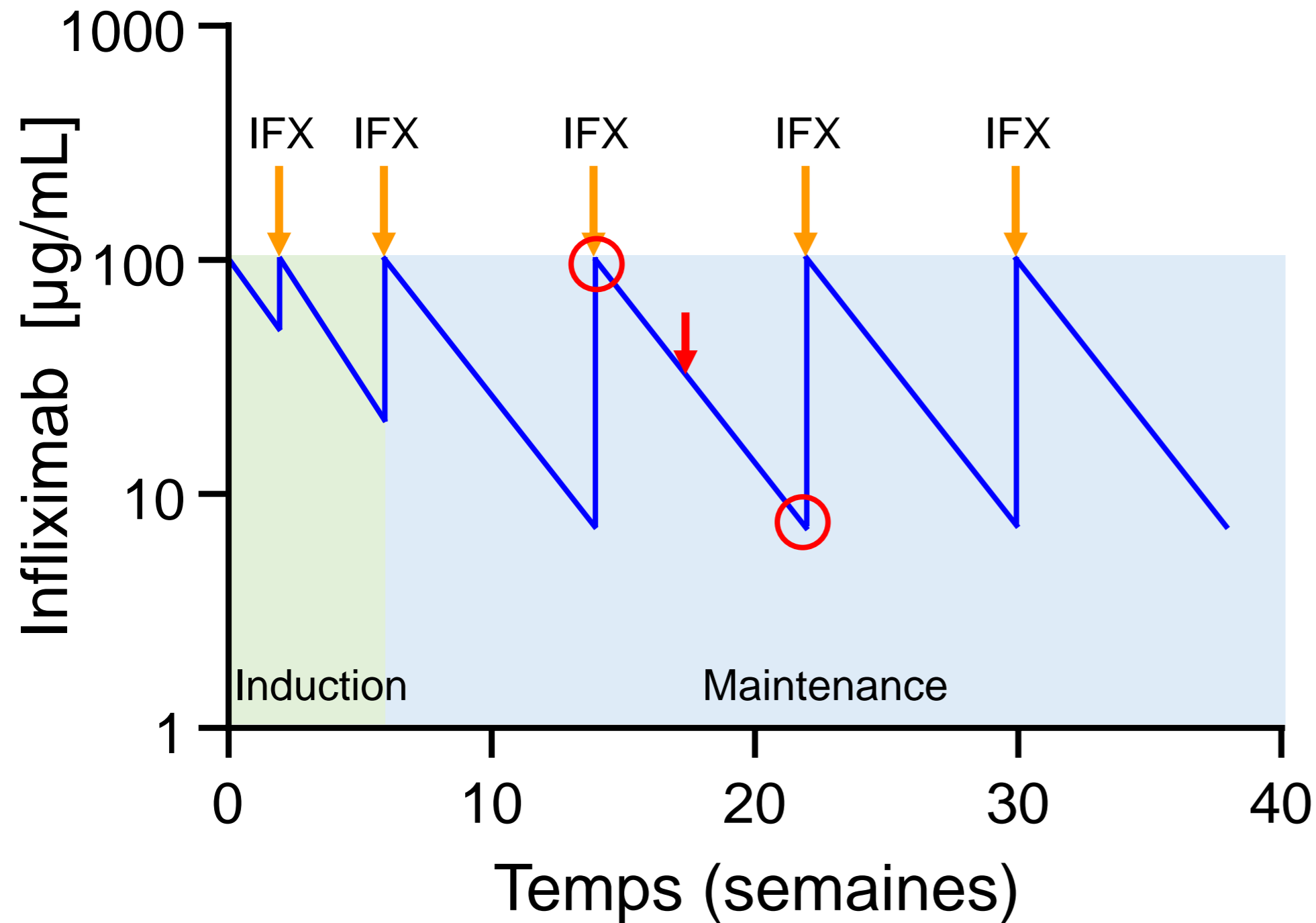
Quand faut-il mesurer les taux des médicaments biologiques? Que doit-on évaluer ?



➤ Doit-on mesurer le médicament sous sa forme libre ou totale?



Quand faut-il mesurer les taux sériques des médicaments biologiques?



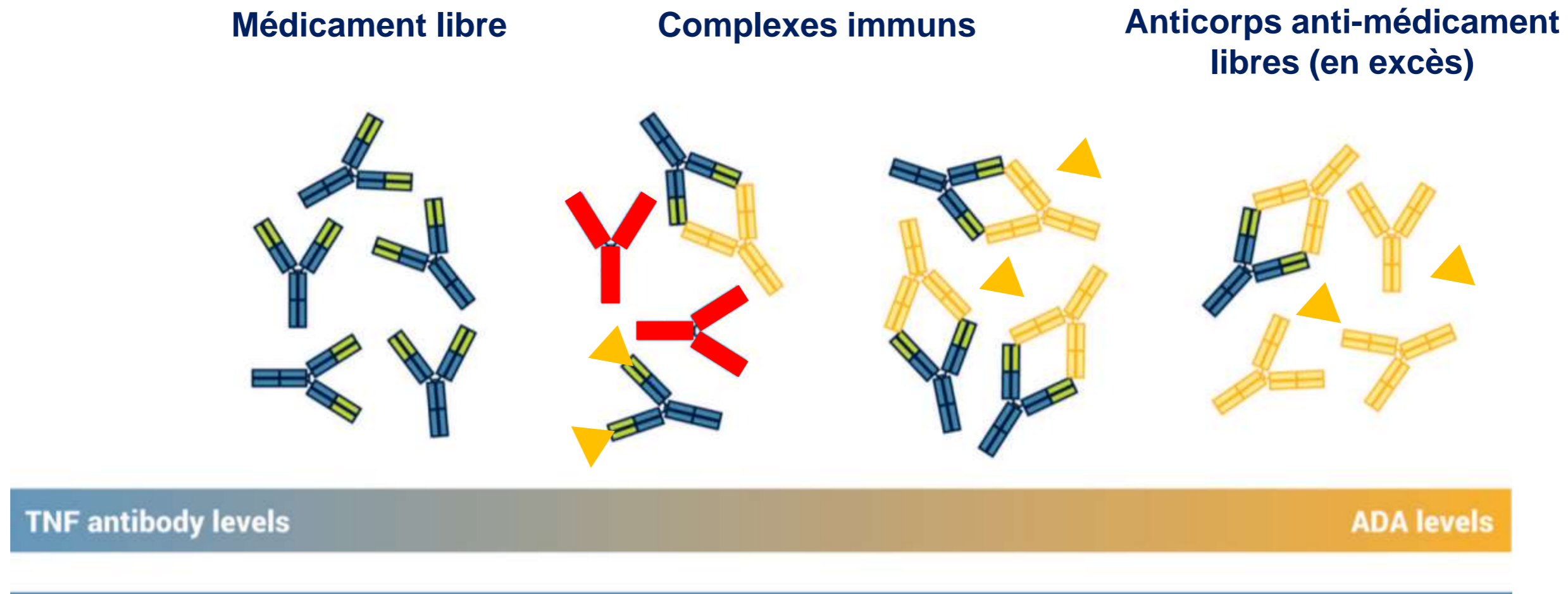
↓ Administration du médicament

➤ la concentration maximale

➤ la concentration résiduelle (taux résiduel)

➤ une concentration à un temps donné après l'administration

Quand faut-il mesurer les taux sériques des médicaments biologiques?



- La plupart du temps taux sériques de médicaments biologiques mesure la forme libre du médicament (**forme active**) et sont réalisés juste avant une nouvelle administration du médicament (**taux résiduels**).

Des taux plus élevés d'anti-TNF- α sont associés à une réponse clinique et à une rémission dans les MICI

Table 1. Summary of Medians (Interquartile Ranges) of Serum Infliximab Concentration by Efficacy Outcome Status in ACT-1 and ACT-2

		Week-54 efficacy outcome during maintenance treatment (ACT-1 only)					
		5 mg/kg (n = 78)		10 mg/kg (n = 80)		Combined 5 and 10 mg/kg (n = 158)	
Efficacy outcome	Summary statistic	Achieved	Not achieved	Achieved	Not achieved	Achieved	Not achieved
Clinical response	n (%)	53 (68.0)	25 (32.1)	52 (65.0)	28 (35.0)	105 (66.5)	53 (33.5)
	SIC	5.0 (2.5–9.3)	0.7 (0.1–2.8)	10.5 (4.8–19.1)	0.4 (0.1–5.4)	6.1 (3.0–14.9)	0.7 (0.1–4.2)
	P value ^a	.0008		<.0001		<.0001	
Mucosal healing	n (%)	54 (69.2)	24 (30.8)	55 (68.8)	25 (31.3)	109 (69.0)	49 (31.0)
	SIC	5.1 (2.5–9.8)	1.1 (0.1–2.7)	10.5 (4.6–18.9)	0.1 (0.1–3.1)	6.5 (3.0–14.9)	0.7 (0.1–3.1)
	P value ^a	.0003		.0001		<.0001	
Clinical remission	n (%)	42 (53.9)	36 (46.2)	41 (51.3)	39 (48.8)	83 (52.5)	75 (47.5)
	SIC	5.0 (2.6–9.8)	1.9 (0.1–6.5)	10.9 (5.9–19.2)	2.2 (0.1–11.1)	6.8 (3.2–15.0)	2.1 (0.1–8.1)
	P value ^a	.0047		.0004		<.0001	

NOTE. Values are shown in $\mu\text{g/mL}$.

SIC, serum infliximab concentration.

^aP value was derived from 2-sided Wilcoxon–Mann–Whitney 2-sample rank-sum test comparing patients who achieved vs those who did not achieve the efficacy outcome.

- Ces études ont suggérées que l'évaluation des taux d'anticorps thérapeutiques pourrait être contribuer à une meilleure prise en charge des patients

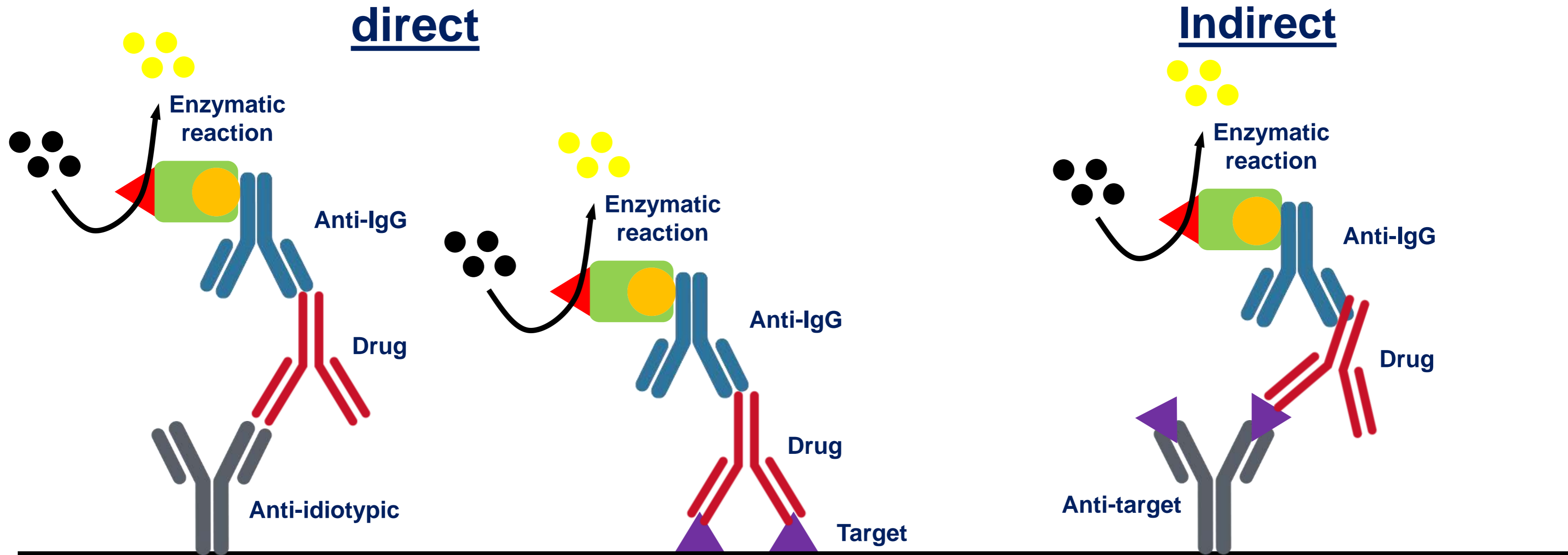
Certains médicaments biologiques (anti-TNF- α) ont des Taux résiduels recommandés ou “Taux résiduels thérapeutiques”

- **Recommandations basées sur 1 essai de contrôle randomisé et 3 études observationnelles de patients souffrant de MICI traités avec des anti-TNF- α**

Recommandations de taux résiduels thérapeutiques			
Médicaments biologiques	AGA ¹	ACG ²	En Suisse ³
Infliximab	$\geq 5 \mu\text{g/mL}$	$> 7.5 \mu\text{g/mL}$	$\geq 5 \mu\text{g/mL}$
Adalimumab	$\geq 7.5 \mu\text{g/mL}$	$> 5 \mu\text{g/mL}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$
Certolizumab	$\geq 20 \mu\text{g/mL}$	$> 20 \mu\text{g/mL}$	$\geq 10 \mu\text{g/mL}$

AGA, American Gastroenterology Association; ACG, American College of Gastroenterology

Types de tests permettant de mesurer les taux résiduels de médicaments. Tests directs et indirects



Que détecte-on?

- Pas de distinction entre l'anticorps thérapeutique de référence (e.g. Rémicade®) et son/ses biosimilaires (« *génériques* »; e.g. Resima®, inflectra®, Flixabi® ou Renflexis®)
- Les tests basés sur des anticorps anti-idiotypiques ne croisent pas avec d'autres anticorps thérapeutiques ciblant la même molécule
- Attention aux détections croisées lorsque la molécule cible est utilisée pour la capture. Les informations concernant le traitement sont essentielles...

Facteurs associés aux taux résiduels de médicaments biologiques

Factors	Influences sur la pharmacocinétique
Genre	Clairance plus élevée chez les hommes
Poids	Clairance plus élevée avec un BMI élevé
Type de maladie	Clairance plus élevée chez les patients souffrant d'UC versus CD
Activité de la maladie	Clairance plus élevée quand l'activité est élevée
Taux de TNF- α (baseline)	Pourrait diminuer la concentration du médicament en augmentant la clairance
Présence d'anticorps anti-médicament	Augmente la clairance du médicament

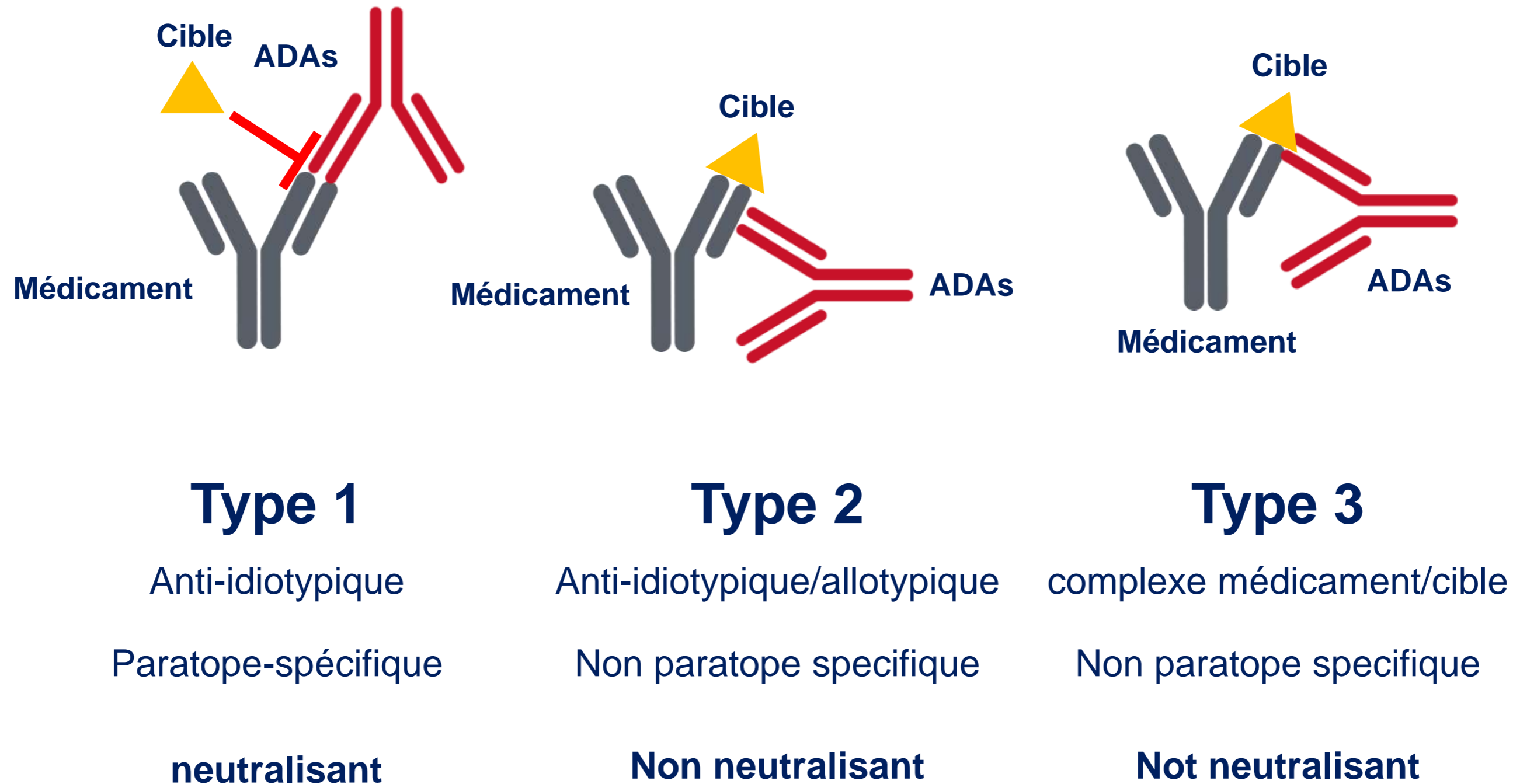
CD. Maladie de Crohn; UC. Rectocolite Ulcérate

Facteurs associés aux taux résiduels de médicaments biologiques

Factors	Influences sur la pharmacocinétique
Genre	Clairance plus élevée chez les hommes
Poids	Clairance plus élevée avec un BMI élevé
Type de maladie	Clairance plus élevée chez les patients souffrant d'UC versus CD
Activité de la maladie	Clairance plus élevée quand l'activité est élevée
Taux de TNF- α (baseline)	Pourrait diminuer la concentration du médicament en augmentant la clairance
Présence d'anticorps anti-médicament	Augmente la clairance du médicament

CD. Maladie de Crohn; UC. Rectocolite Ulcéreuse

Influence des ADA sur la pharmacodynamique et l'efficacité des médicaments



➤ Influence la pharmacodynamique (augmentation de la clairance)

Proportion de patients développant des anticorps anti-médicaments (ADA)

CHUV

Biologic agent	2019	2023	NAbs	All studies (n)	CD (n)	UC (n)	CD or UC (n)
Infliximab ^c	23.6%	7.7%	82%	0.0–65.3 (73)	2.9–60.8 (22)	6.1–41.0 (8)	0.0–65.3 (43)
Adalimumab	10.5%	5.5%	91%	0.3–38.0 (22)	0.3–35.0 (11)	2.9–5.3 (3)	14.0–38.0 (8)
Certolizumab pegol	22%	12.4%	54%	3.3–25.3 (4)	3.3–25.3 (4)	–	–
Vedolizumab	0%	0.1%	66%	1.0–4.1 (4)	1.0–4.1 (2)	3.7 (1)	4.0 (1)
Golimumab	5.7%	6.7%	49%	0.4–2.9 (2)	–	0.4–2.9 (2)	–
Ustekinumab	0%	0.8%	66%	0.7 (1)	0.7 (1)	–	–

CD. Maladie de Crohn

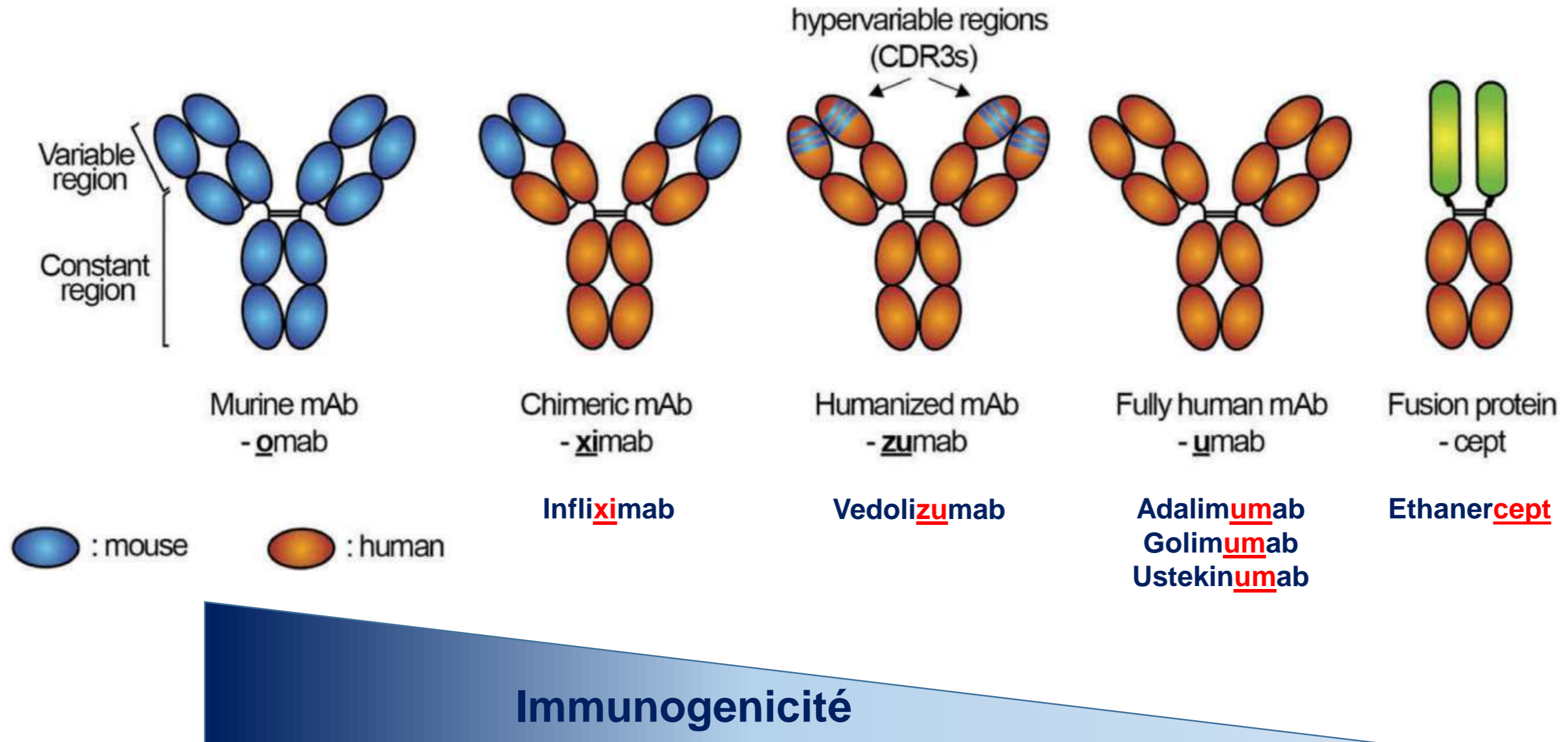
UC. Rectocolite Ulcéreuse

- L'incidence des ADA varie considérablement selon les médicaments utilisés, les essais cliniques et le type de MICI

Facteurs influençant l'immunogénicité des médicaments biologiques

Structure et fonction des médicament biologiques		
Différences structurelles par rapport aux anticorps de l'individu	Haute	Séquences non-humaines
	Faible	Séquences complètement humanisées

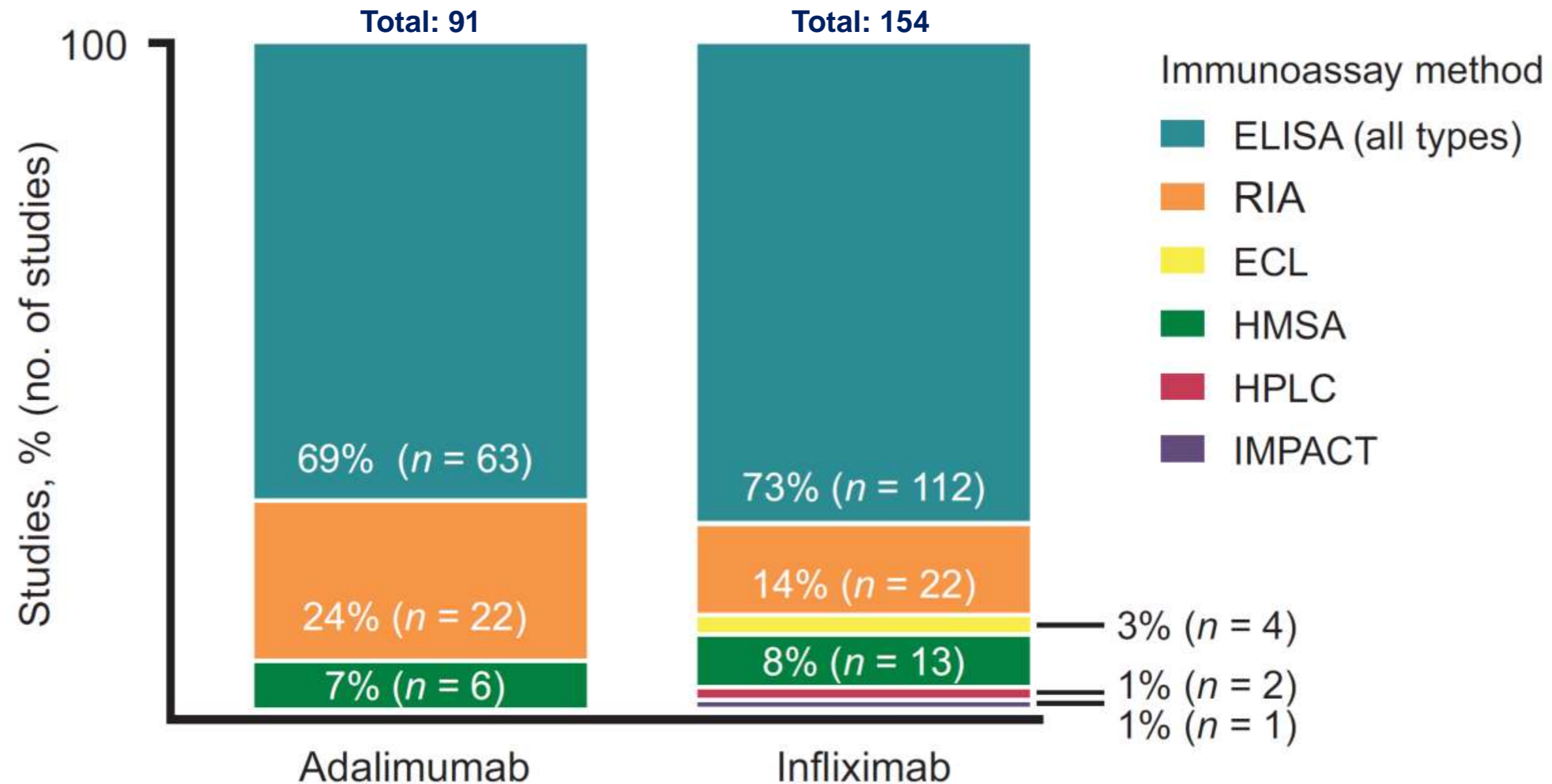
Structure moléculaire des médicaments biologiques et immunogénicité



Facteurs influençant l'immunogénicité des médicaments biologiques

Structure et fonction des médicament biologiques		
Différences structurelles par rapport aux anticorps de l'individu	Haute	Séquences non-humaines
	Faible	Séquences complètement humanisées
Mode d'action	Haute	Immunomodulateur; check point inhibitors
	Faible	Traitements mmunosuppressifs
Utilisation Clinique		
voie d'administration	Variable	Inhalation > s.c > i.p > i.m > i.v
Dose	Variable	
Patient		
Age et prédispositions génétiques	Variable	Système immunitaire enfants vs. adultes, Allèles HLA, déficits genetiques
Anticorps et lymphocytes T CD4 crossreactifs	Haute	Anticorps crossreactifs, anticorps anti-PEG
Stade de la maladie et chronicité	Variable	Maladies autoimmunes ou proinflammatoire présentent des risques plus élevés
Médication Concomitante	Variable	Médicaments immunosuppressifs (methotrexate ou steroids) peuvent réduire le risque d'immunogénicité

Résumé des types de tests d'immunogénicité utilisés dans les études sur l'adalimumab et l'infliximab



ELISA. Enzyme linked immunosorbent assay

RIA. Radioimmunoassay

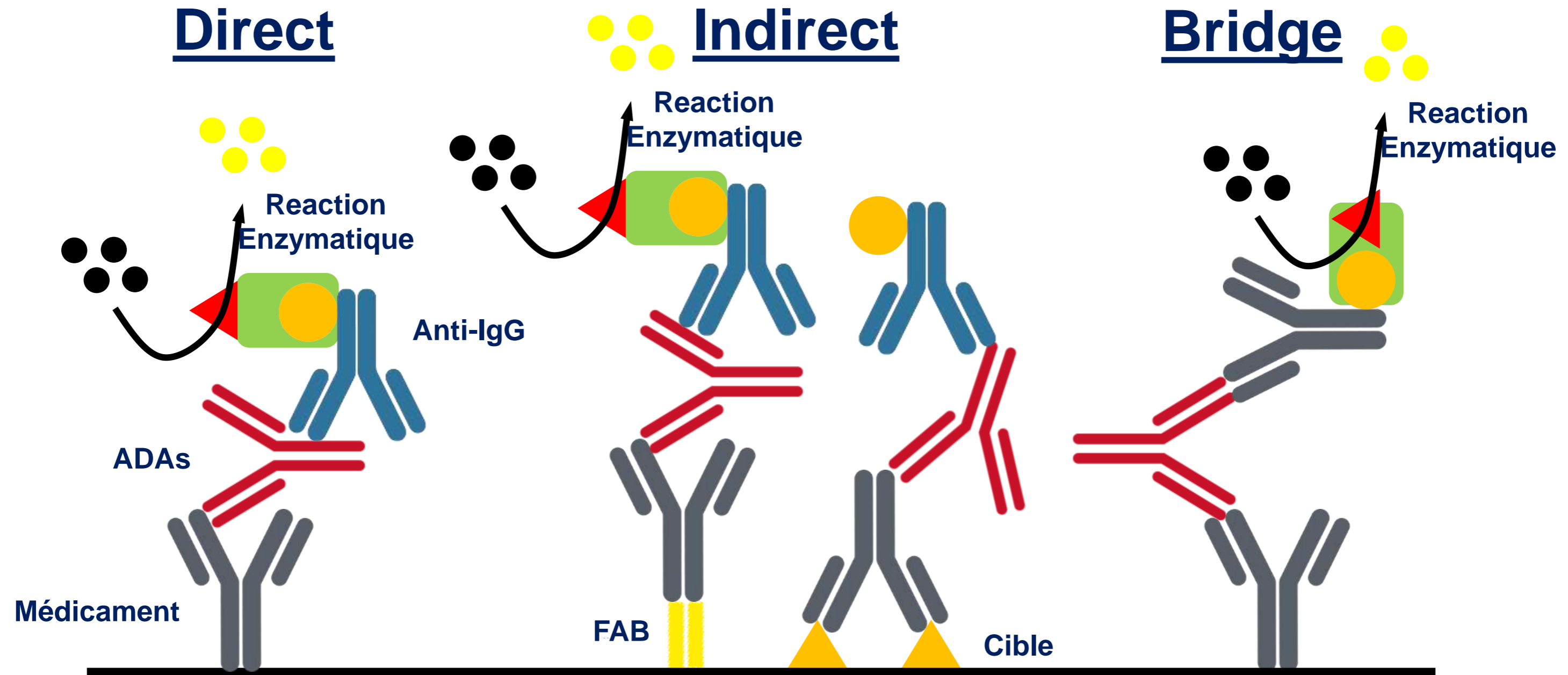
HMSA. HPLC-based homogenous mobility shift assay

ECL. Electrochemiluminescence

HPLC. High-Performance Liquid Chromatography

IMPACT. immunological multiparameter chip technology

Les ADA sont détectés grâce à 3 méthodes principales. Tests directs, indirects et en «bridge»



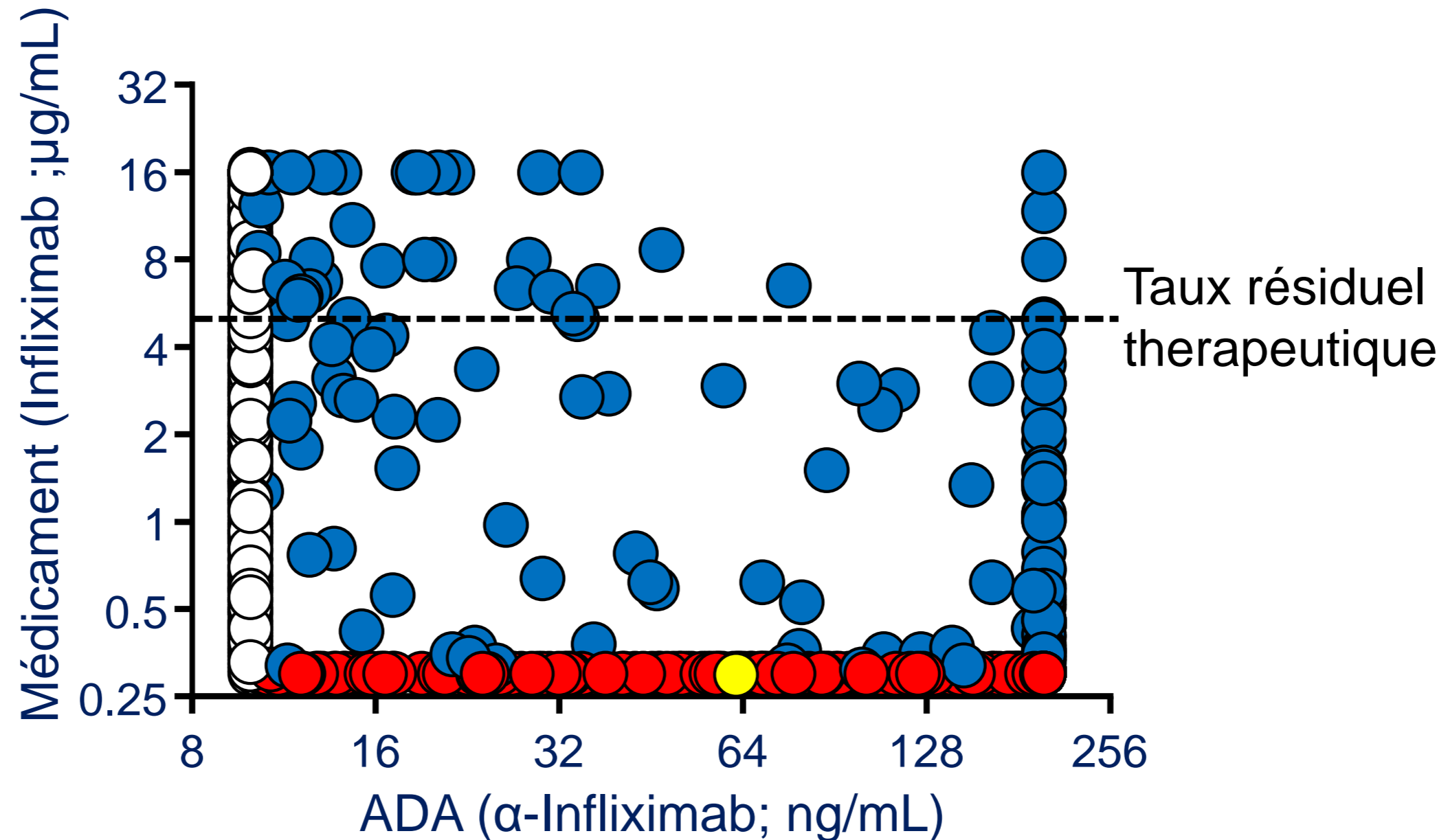
Autres types de tests d'immunogénicité

- Radioimmunoprecipitation assay (RIPA/RIA)
- HPLC-based Homogenous mobility shift assay (HMSA)
- Surface plasmon resonance assay
- Tests Fonctionels
- ...

Que faisons-nous au laboratoire (CHUV) ?

- Évaluation combinée des taux résiduels des médicaments biologiques et des ADA
- ELISAs direct et Bridge
- Chimiluminescence

Exemple des résultats de taux résiduels d'infliximab et anti-infliximab (ADAs)



- ADA neutralisants
- ADA non-neutralisant

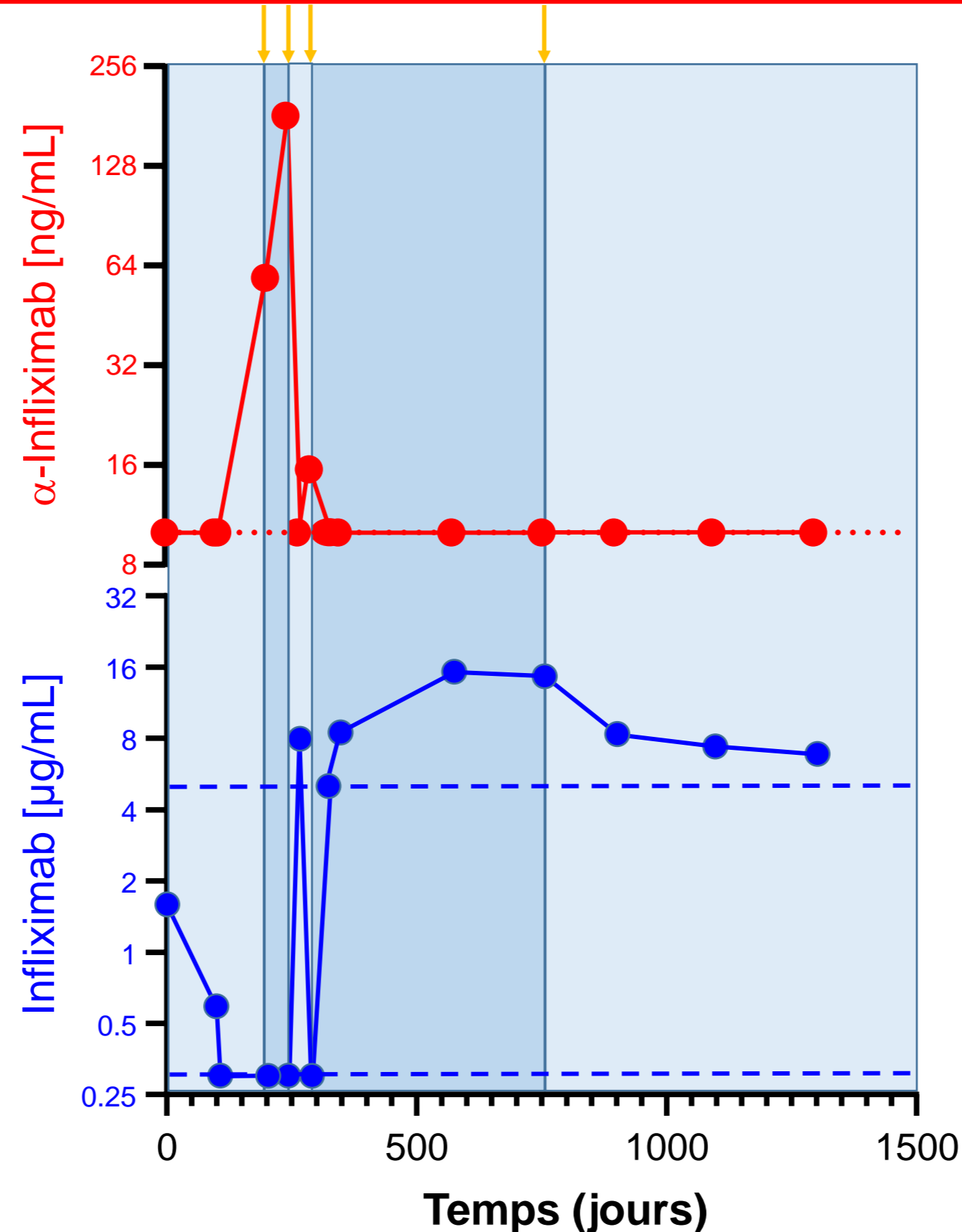
Attitude à adopter face à un échec thérapeutique

- Changer d'anticorps thérapeutique dirigé contre la même cible ou non
- Augmenter la dose administrée et/ou la fréquence d'administration du même anticorps thérapeutique
- Co-administrer un immuno-modulateur

Exemple de la stratégie basée sur l'augmentation de dose d'infliximab

IFX indétectable ou en faible concentration

ADA détectable mais faible concentration



5 mg/kg-8 semaines

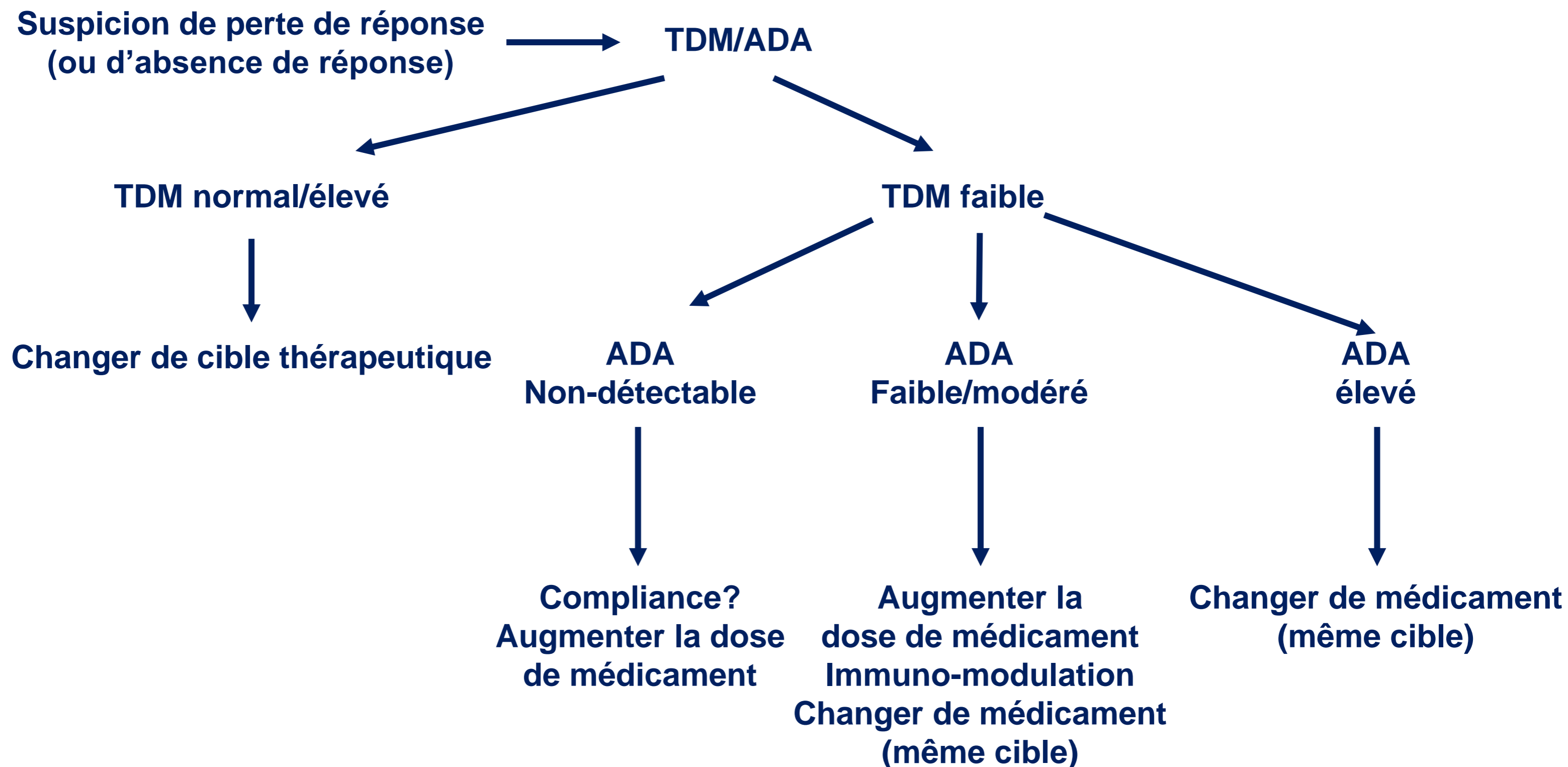
10 mg/kg-8 semaines

10 mg/kg-6 semaines

10 mg/kg-4 semaines

10 mg/kg-8 semaines

Proposition d'algorithme de gestion thérapeutique basée sur le monitoring du médicament biologique et des ADA



Conclusions

- Les anticorps thérapeutiques peuvent provoquer la formation d'anticorps anti-médicament (ADA) qui sont associés à une réponse clinique réduite.
- Les sociétés scientifiques de gastroentérologie recommandent le dosage des taux résiduels des médicaments biologiques afin d'ajuster et d'optimiser les doses et les intervalles des inhibiteurs du TNF- α , ce qui permet une médecine personnalisée et une réduction des coûts.
- Des études supplémentaires seraient nécessaires pour étendre cette stratégie à tous les types de patients et à tous les anticorps thérapeutiques.

Remerciements

Service d'Immunologie et Allergie

Nathalie Felix

Nadine Do Rosario

Nicole Grandchamp

Tigidi Sylla

Thi Ngoc Dung Dao

Amélie Muralti

Cristian Negro

Céline Gogniat

