

QUEL INTERET DU DOSAGE DES BIO-MEDICAMENTS ET DES ANTICORPS INDUITS POUR LA PRATIQUE ?

Philippe Goupille

Service de Rhumatologie, CHRU de Tours

UMR CNRS 7292, Université François Rabelais, Tours, France

Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et immunologique des biomédicaments est très séduisant car il pourrait permettre d'expliquer, au moins en partie, la réponse variable des patients et de mieux comprendre certaines situations cliniques observées en pratique quotidienne (échec primaire, échappement, réaction allergique). L'immunogénicité (développement d'anticorps anti-biomédicament) semble surtout concerner les anticorps monoclonaux. Des travaux de plus en plus nombreux plaident en faveur de ce concept, mais il reste encore à démontrer clairement sa supériorité comparativement à un suivi clinique classique en pratique quotidienne.

Depuis plus de 10 ans les rhumatologues disposent de biomédicaments ayant révolutionné leurs pratiques. Si ces nouvelles thérapeutiques ont représenté une avancée majeure dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, tous les patients ne sont pas répondeurs et parmi ceux qui le sont, le niveau de réponse est variable d'un individu à l'autre mais également chez un même individu au cours du temps.

Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer cette variabilité :

- Des physiopathologies différentes, qui chez certains individus impliquent d'autres voies que celles ciblées par ces biomédicaments ;
- Des fluctuations inter et intra-individuelles de la concentration sérique efficace du biomédicament pour une posologie donnée, ce dernier mécanisme pouvant lui-même être la conséquence de plusieurs

éléments:

- Une neutralisation du site actif du biomédicament, par des anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies - ADA) ;
- Une accélération de la clairance du biomédicament, secondaire à la présence d'ADA ;
- Une clairance élevée du biomédicament, indépendante de la présence d'ADA.

L'utilisation d'outils de suivi biologique (dosage sérique du biomédicament et des ADA) pourrait permettre d'évaluer ces éléments et de guider le clinicien dans l'adaptation du traitement. En effet, une variabilité inter-individuelle de la réponse clinique à ces biomédicaments est observée, ce qui a amené à s'interroger sur la pharmacologie et l'immunogénicité de ces produits. En ce qui concerne les biomédicaments anti-TNF α , ces travaux ont permis de mettre à la disposition des cliniciens des outils de suivi pharmacologique (concentration sérique) et immunologique (détection d'ADA).

Toutefois, de nombreuses questions restent encore posées à l'heure actuelle :

- Le rhumatologue doit-il intégrer dans sa pratique quotidienne un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et immunologique reposant sur ces analyses biologiques ?
- Quels sont les arguments qui plaident en faveur de cet outil ?
- Ce suivi a-t-il fait la preuve de sa pertinence et de son efficacité et peut-il être utilisé en pratique dès aujourd'hui ?
- A quel moment du traitement doit-il être mis en œuvre ?
- Faut-il rechercher systématiquement les ADA ?

Actuellement, la décision de modifier la posologie ou de changer de biomédicament est prise en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Si le STP est intégré dans l'arbre décisionnel, il est essentiel de rappeler que l'interprétation du clinicien est primordiale et qu'une décision thérapeutique ne saurait tenir compte de ces seuls paramètres biologiques.

I. Quels sont les arguments pour l'utilisation du STP en pratique quotidienne ?

Les données sont essentiellement disponibles pour les anti-TNF- α au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

A. Variabilité pharmacocinétique des anti-TNF- α

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

On a observé chez les patients atteints de PR recevant la même posologie d'infliximab une variabilité pharmacocinétique considérable [1]. Celle-ci reflète la diversité des patients, qu'elle soit intrinsèque (caractéristiques physiologiques, génétiques), liée à la maladie (degré d'inflammation, mécanismes physiopathologiques) ou liée aux médicaments associés, notamment le méthotrexate. En effet, Maini *et al.* ont montré que les patients recevant du méthotrexate avaient des concentrations d'infliximab supérieures à celles des patients traités en monothérapie [2]. Ainsi, pour une même posologie, l'exposition, qui est idéalement mesurée par l'aire sous la courbe de concentration d'infliximab en fonction du temps mais souvent estimée par la concentration résiduelle (*trough concentration* en anglais, mesurée juste avant la perfusion suivante), est très variable selon les patients, certains étant sur- ou sous-exposés par rapport à l'exposition moyenne. Cette variabilité pharmacocinétique s'observe également pour l'adalimumab [3], ainsi que pour l'étanercept [4].

B. Relation concentration - réponse des anti-TNF- α

La réponse clinique ACR après 54 semaines de traitement par l'infliximab était d'autant meilleure que la concentration résiduelle était élevée [1]. D'autres travaux ont confirmé cette relation avec l'infliximab [5], l'adalimumab [6], et l'étanercept [7]. De plus, il a été observé que les patients n'ayant pas nécessité d'augmentation de posologie d'infliximab avaient le plus souvent des concentrations résiduelles supérieures à 1 mg/L [8]. Pour notre part, nous avons montré qu'une concentration au-dessus de ce seuil de 1 mg/L était associée à une faible activité de la maladie et que la concentration résiduelle influençait la maintenance thérapeutique [9].

C. Immunogénicité des biomédicaments anti-TNF- α

Le développement d'ADA a surtout été décrit avec les anticorps monoclonaux, quel que soit d'ailleurs le degré d'humanisation de leurs domaines variables, l'étanercept apparaissant beaucoup moins immunogène. Les variations des résultats dans les études s'expliquent en partie par des techniques de détection différentes et par le fait que, quelle que soit la méthode employée, la présence simultanée de biomédicament dans la circulation gêne la détection des ADA. Les raisons de l'immunisation sont probablement multiples, liées à l'immunogénicité de la molécule, aux caractéristiques du patient, au schéma thérapeutique et aux traitements immunosuppresseurs associés. L'immunisation est associée à une moindre réponse thérapeutique à

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

l'infliximab et à l'adalimumab et elle est fréquemment associée à l'existence de réactions cliniques de type immunoallergique [6, 10]. L'apparition des ADA diminue la demi-vie des anticorps monoclonaux dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et dans la spondylarthrite [11, 12]. Enfin, il a été suggéré qu'une faible exposition initiale au biomédicament pouvait être associée à un risque plus important de développer des ADA par rapport à des patients normalement exposés [13]. Cette notion de seuil immunogénique pourrait inciter à éviter les périodes de vacances thérapeutiques (*drug holidays*) et moduler la posologie tout en respectant ce seuil (*tolerizing regimen*). Ainsi, en cas de rémission, il faudra probablement être prudent lors de l'espacement (ou la réduction de posologie) des injections, au risque de passer en dessous de ce seuil immunogénique et de favoriser le développement des ADA.

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

II. Dans quelles situations ces dosages pourraient-ils être utiles en pratique ?

Trois situations peuvent être distinguées.

A. En l'absence de réponse initiale, ou en cas de perte d'efficacité ou de réponse insuffisante, faut-il changer de biomédicament ou augmenter la posologie ?

Dans cette situation, l'estimation de l'exposition du patient est une étape importante. Si la concentration résiduelle (mesurée à l'état d'équilibre) est faible voire indétectable, en rapport ou non avec la présence d'ADA, l'option la plus logique est d'augmenter la posologie pour améliorer l'exposition au traitement en tentant, s'ils sont présents, de neutraliser les ADA [6]. Si, au contraire, le patient est normalement exposé ou surexposé, l'option la plus logique est de changer de traitement, évitant ainsi au patient d'être exposé à des risques plus importants sans bénéfice thérapeutique.

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

B. Survenue d'une réaction clinique à l'injection : Peut-on continuer ou bien faut-il procéder à un switch ?

Dans cette situation il est essentiel, après arrêt immédiat du traitement, de savoir si ceci est ou non en lien avec une immunisation. La recherche systématique des ADA au moment où les concentrations sériques de biomédicament sont les plus faibles (afin d'éviter l'interférence analytique), c'est-à-dire avant la perfusion pour les formes injectables ou plusieurs semaines après l'événement pour les formes sous-cutanées, doit être systématique. Si la recherche est positive, il ne faut pas reprendre le traitement en raison du risque d'une nouvelle réaction clinique plus grave encore et envisager un *switch*. Il n'y a en effet pas de réaction croisée

des ADA avec les différents anti-TNF- α et les données récentes semblent indiquer que la réponse à un deuxième traitement serait meilleure si l'échec était lié à une immunisation vis-à-vis du premier anti-TNF- α [14] (et non à un échec primaire). Si la recherche des ADA est négative, l'événement rapporté ne doit pas *a priori* être imputé à une immunisation. La décision de poursuivre le traitement doit être prudente et repose sur l'anamnèse et l'aide du service de pharmacovigilance.

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

C. En cas de bonne réponse au traitement, peut-on réduire la posologie ?

Cette question revient à privilégier la posologie minimale efficace pour un individu donné et se pose notamment lors de la rémission. L'autre intérêt sera de permettre à la fois une réduction du risque d'effets indésirables dose-dépendants (les données de méta-analyse suggérant que les fortes posologies sont associées à une augmentation du risque de néoplasie et d'infections sévères [15]) et une diminution du coût de traitement pour une efficacité équivalente. Dans ce contexte, diminuer la posologie chez les patients en rémission est donc souhaitable sauf si leur exposition est jugée trop faible, avec donc un risque de franchir le seuil au-dessous duquel l'immunogénicité s'accroît avec risque d'échappement secondaire.

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

III. Quelles sont les limites de ce concept et les questions non résolues ?

A. La pharmacocinétique n'explique pas toute la variabilité interindividuelle

Il existe en effet d'autres sources de variabilité de réponse (caractéristiques génétiques de chaque individu, caractéristiques de la maladie, facteur extérieurs), même si la mesure de la concentration permet de s'informer sur un des facteurs de variabilité les plus importants.

B. Les concentrations-seuil ne sont pas précisément définies.

Il n'existe en effet pas de seuil validé correspondant à la sur- ou la sous-exposition des patients aux anti-TNF- α . Les nombreuses données publiées sur les concentrations résiduelles moyennes d'infliximab, permettent de définir les « concentrations cibles » à atteindre dans le but d'améliorer le contrôle de la maladie [1, 5, 16, 17] ; pour l'adalimumab et l'etanercept, les données sont encore trop rares pour avoir une idée précise de ces « concentrations cibles » et, de ce fait, pouvoir mener des études de stratégie. Une étude utilisant à la fois la réponse clinique et les résultats des concentrations sériques d'infliximab a permis de confirmer son intérêt, montrant une diminution du DAS28 chez les patients pour lesquels une augmentation de posologie avait été

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

décidée [18]. D'autres études doivent être menées pour définir ces seuils de façon plus précise, afin de permettre de mieux interpréter l'exposition individuelle des patients traités par anti-TNF- α .

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

C. Le bénéfice du STP n'est pas formellement démontré.

Si cette stratégie de STP apparaît séduisante et fondée, il n'existe pas de preuve qu'elle soit supérieure en terme de réponse à la stratégie ne comportant pas ce suivi pharmacologique. La seule étude publiée est une étude non comparative sur un faible nombre de patients et d'autres travaux doivent encore être menés [18].

Mis en forme : Police :11 pt, Police de script complexe :11 pt

Conclusion :

Le suivi thérapeutique pharmacologique des biomédicaments anti-TNF- α est pertinent dans la PR. Il permet de comprendre les principales situations que le rhumatologue rencontre en pratique : échec, réponse insuffisante, réaction à l'injection, échappement secondaire. L'utilisation en pratique de cet outil de suivi doit encore être améliorée, en s'appuyant sur de nouvelles études.

Mis en forme : Police :Times New Roman, 11 pt, Police de script complexe :11 pt

Références

[Code de champ modifié](#)

- [1] St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1451-9.
- [2] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1552-63.
- [3] Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* 2003 Jun;25(6):1700-21.
- [4] Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):353-63.
- [5] Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):704-7.
- [6] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):921-6.
- [7] Lee H, Kimko HC, Rogge M, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;73(4):348-65.
- [8] Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1233-8.
- [9] Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit.* 2010 Apr;32(2):232-6.
- [10] Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):711-5.

- [11] Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* 2008 Aug;30(4):523-9.
- [12] Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol.* 2008 Jun;48(6):681-95.
- [13] Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3782-9.
- [14] Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* Feb;70(2):284-8.
- [15] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama.* 2006 May 17;295(19):2275-85.
- [16] Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):601-8.
- [17] Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Apr;15(4):463-73.
- [18] Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009 Nov 25;11(6):R178.

Mis en forme : Police :Times New Roman, 11 pt, Police de script complexe :11 pt