

Atelier: Le dosage pharmacologique des anti-TNF α

M Serghini, S Bizid, A Ben Slama
7^{ème} Journée « Les MICI en pratique »
Tunis, le 18/01/2020

Cas clinique 1:

- Patient âgé de 32 ans ayant une **maladie de Crohn iléo-colique**
- Mis sous **combothérapie: Infliximab + Imurel**
(poussée modérée cortico-résistante)
- **Ttt d'induction → Rémission clinique**
- **Ttt séquentiel: IFX 5mg/Kg/8 semaines + Imurel**
→ Rémission clinique et biologique maintenue

Cas clinique 1:

6 semaines après la 6^{ème} perfusion (8 mois de combothérapie):

- Récidive des symptômes (*diarrhée 4 - 5 selles / 24H sans fièvre*)
+ CRP=52mg/l - Calprotectine fécale = 510 µg/g
- Coproculture et EPS < 0, Toxines *Clostridium Difficile* < 0
- Iléo-coloscopie: poussée modérée, pas d'aggravation
- Biopsies coliques :absence de CMV



**Maladie de Crohn iléo-colique
en perte de réponse à l'IFX**

Question 1:



Le dosage pharmacologique des anti-TNF permet-il d'apporter une aide à la décision thérapeutique chez ce patient ?

1.Oui

2.Non

Dosage pharmacologique des anti-TNF: Terme approprié ?? Définition ??

- Dosage **pharmacologique** des anti-TNF
- Dosage **sérique** des anti-TNF
- Dosage **sanguin** des anti-TNF
- **Monitoring** ou **Therapeutic Drug Monitoring (TDM)**

Plusieurs termes, mais même objectif

Améliorer la prise en charge thérapeutique des patients traités par des anti-TNF

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) : en pratique clinique

**Mesurer les concentrations
sériques des médicaments**



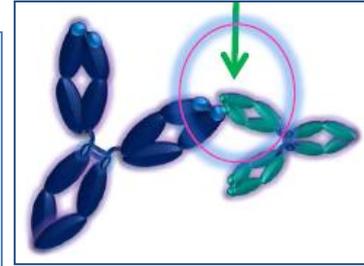
**Ajuster la dose
pour atteindre le taux sérique cible**



**Optimiser et améliorer
l'efficacité thérapeutique**

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) : en pratique clinique

Particularités des anti-TNF:
Risque d'apparition d'anticorps dirigés contre eux
(anticorps anti-Drogues ou AAD)



Ac anti-IFX
(10 – 15%)



Ac anti-Adalimumab
(10%)

Taux sérique de
l'anti-TNF



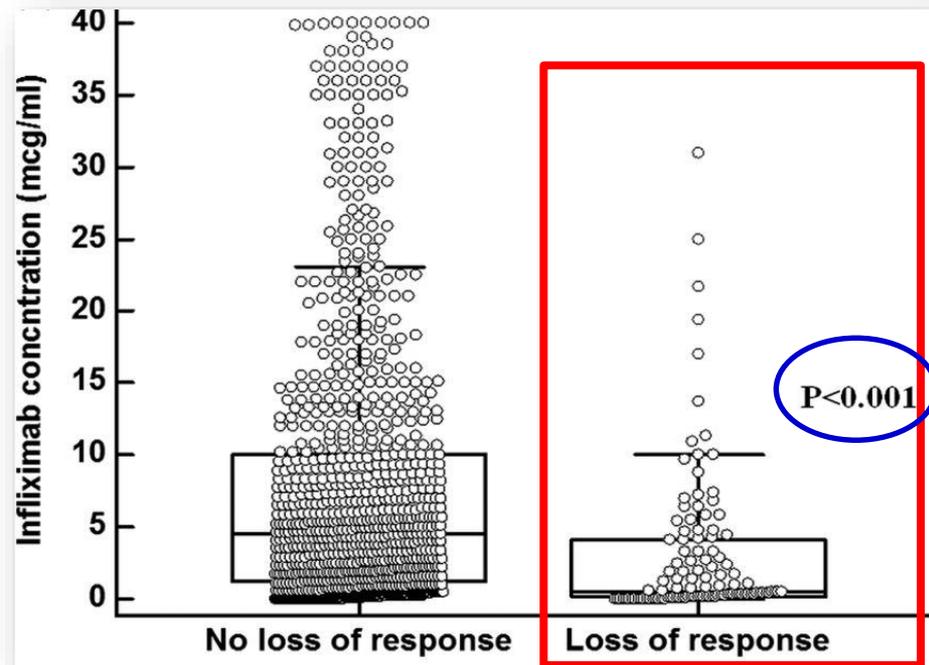
Taux sérique des anticorps
dirigés contre l'anti-TNF
(anticorps anti-drogues) (AAD)



Optimiser la PEC des patients sous anti-TNF

Taux sérique des anti-TNF

- Inversement corrélé à la perte de réponse



Study	Lost response	Maintained remission	P value
Ainsworth <i>et al.</i> (16)	0 (0–0.1)	2.9 (0.9–4.3)	0.002
Yamada <i>et al.</i> ^a (50)	6.3	4.7	NS
Steenholdt <i>et al.</i> (22)	0 (0–0)	2.8 (0.8–5.3)	<0.0001
Steenholdt <i>et al.</i> ^c (22)	0 (0–0)	3.8 (1.1–8.5)	<0.0001
Arias <i>et al.</i> ^c (59)	0.3 (0.3–3.6)	4.9 (1.7–8.2)	0.01

Taux sérique des anti-TNF

- Inversement corrélé à la **perte de réponse**

Taux sérique des anticorps (AAD)

- Entraîne une \searrow du taux sérique de l'anti-TNF
- \nearrow le risque de perte de réponse
(RR=3.22 ; p<0.0001)

Perte de réponse aux anti-TNF

- Récidive des **symptômes** au cours du **ttt séquentiel** après **réponse initiale au ttt d'induction**
 - **Confirmer l'activité de la MICI (biomarqueurs, endoscopie)**
 - **Éliminer les surinfections et les complications**
- **Situation fréquente: 23 – 46 % ; 50 % à 1 an**
- **PEC empirique (à défaut des dosages): Optimisation de l'anti-TNF en cours**
 - ➔ **Réponse clinique à 1 an = 30 %**

Mécanismes de la perte de réponse

Echec pharmacocinétique

- **Immunogène:** Production d'anticorps anti-drogues (AAD)
- **Non immunogène:** ↗ de la clairance des anti-TNF
 - Consommation par l'inflammation (masse cellulaire)
 - Perte fécale
 - Variabilité inter-individuelle (sexe, poids, tabac, albuminémie ...)

Echec pharmacodynamique

inflammation non médiée par le TNF ...

Corrélation entre les résultats du Monitoring et les mécanismes de la perte de réponse

	Anti-TNF sérique bas ou indétectable	Anti-TNF sérique normal ou élevé
AAD +	Immunogénicité ++ (50 % des cas)	Inflammation non médiée par le TNF (20% des cas)
AAD –	-Clairance fécale -Consommation par l'inflammation -Variabilité interindividuelle (30 % des cas)	

Corrélation entre les résultats du Monitoring et les mécanismes de la perte de réponse

	Anti-TNF sérique	Anti-TNF
AAD +	Therapeutic Drug Monitoring	normal
AAD -	Choix thérapeutique adapté au mécanisme de la perte de réponse	anormale (50 % des cas)

Therapeutic Drug Monitoring



Choix thérapeutique adapté au mécanisme de la perte de réponse

(50 % des cas)

Question / Réponse 1:

Le dosage pharmacologique des anti-TNF permet-il d'apporter une aide à la décision thérapeutique chez ce patient ?

1.Oui

2.Non

Question 2: Quelle(s) proposition(s) juste(s) concernant les modalités pratiques du TDM ?



1. Le dosage du **taux sérique d'IFX** peut être réalisé à ***tout moment entre les 2 perfusions***
2. Le dosage du **taux sérique d'IFX** doit être réalisé ***juste après la perfusion***
3. Le dosage du **taux sérique d'IFX** doit être réalisé ***juste avant la perfusion***
4. La recherche **des anticorps anti-IFX** peut être réalisée à ***tout moment entre les perfusions***
5. La recherche **des anticorps anti-IFX** doit être réalisée ***juste avant la perfusion***

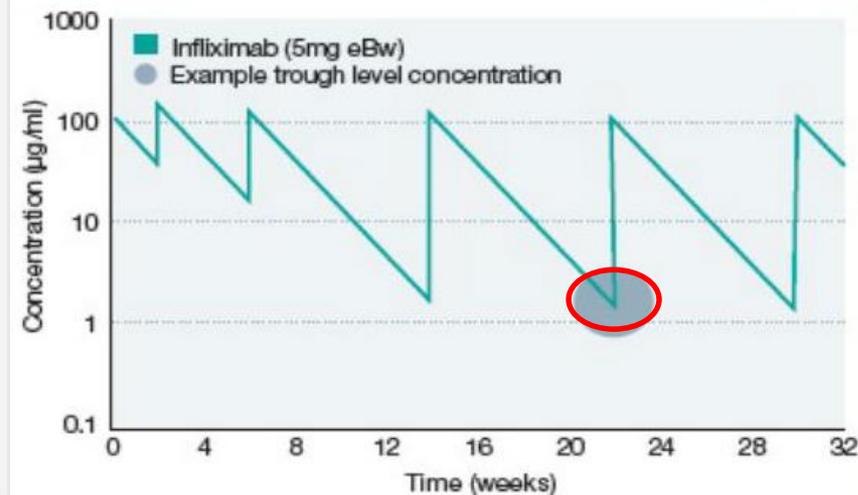
Question / Réponse 2: Quelle(s) proposition(s) juste(s) concernant les modalités pratiques du TDM ?

1. Le dosage du **taux sérique d'IFX** peut être réalisé à ***tout moment entre les 2 perfusions***
2. Le dosage du **taux sérique d'IFX** doit être réalisé ***juste après la perfusion***
3. Le dosage **du taux sérique d'IFX** doit être réalisé ***juste avant la perfusion***
4. La recherche **des anticorps anti-IFX** peut être réalisée à ***tout moment entre les perfusions***
5. La recherche **des anticorps anti-IFX** doit être réalisée juste ***avant la perfusion***

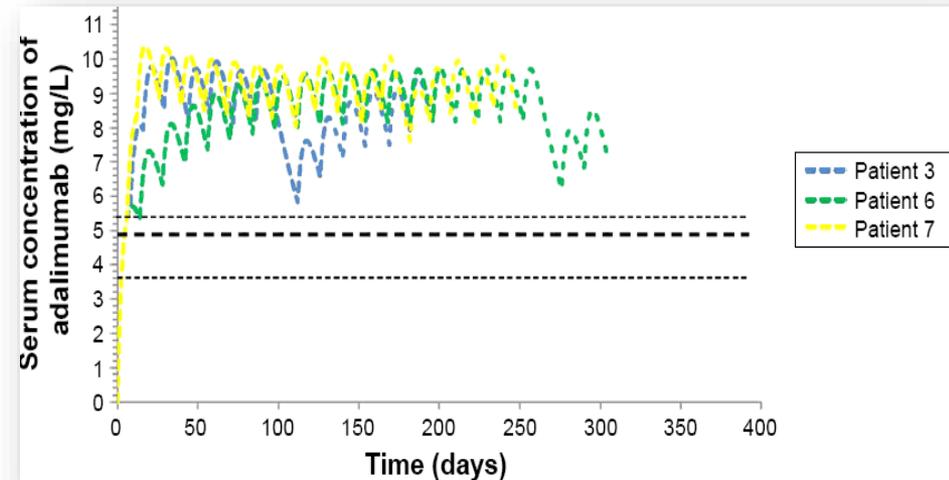
Quand faire le dosage ?

Taux sérique des anti-TNF

Figure 1. Pharmacokinetic profile of IFX, adapted from Tracey et al in *Pharmacology and Therapeutics* (2008)



Dosage juste avant la perfusion d'IFX
(taux résiduel d'IFX = TRI)



-Réponse clinique: Taux stables entre 2 injections
→ Dosage à tout moment

-Perte de réponse:
→ Dosage juste avant l'injection (taux résiduel d'Ada = TRA)

Quand faire le dosage ?

Le dosage des AAD

- La recherche et la mesure du titre des AAD peuvent être réalisées **à tout moment entre les perfusions/injections d'anti-TNF**
- En pratique: **même prélèvement** pour les AAD et le taux sérique d'anti-TNF **càd juste avant la perfusion/injection**

Quelle technique utiliser ?

Techniques	Avantages	Inconvénients
ELISA « Drug-sensitive »	Disponible Coût faible	Faux négatifs et sous estimation du titre des AAD si anti-TNF détectable
« Drug tolerant » : Human Mobility Shift Assay (HMSA)	Taux des anti-TNF et des AAD sans interférence	AAD: Faux positifs

Quelle technique utiliser ?

- **En pratique :**

Utiliser la technique la plus **simple**, la plus **facile**, la plus **accessible**, la **moins couteuse**, avec **résultats rapides ...**



Technique ELISA

Notre patient

- MC iléo-colique : **combothérapie IFX + Imurel**
- **Perte de réponse (9 mois de ttt)**
- **Dosages faits par technique ELISA juste avant la nouvelle perfusion :**
 - **Taux résiduel d'IFX (TRI) = 2.6 µg/ml**
 - **Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 µg/ml**

Question 3: comment interpréteriez-vous ces résultats ?

Taux résiduel d'IFX (TRI) = 2.6 $\mu\text{g/ml}$
Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 $\mu\text{g/ml}$



1. Le taux sérique d'IFX est normal
2. Le taux sérique d'IFX est bas
3. Les AAD sont détectables donc neutralisants
4. Les AAD sont détectables mais à un taux faible non significatif
5. Le taux des AAD peut être faussé car l'IFX est détectable (ELISA)

Comment interpréter le taux sérique des anti-TNF ?

- **Fourchette thérapeutique optimale des anti-TNF** dépend de plusieurs facteurs :
 - **Contexte clinique** (*fistules périnéales, étendue des lésions, sévérité de l'inflammation ...*)
 - **Objectif thérapeutique :** (*réponse / rémission – clinique / endoscopique ...*)
 - **Phase du traitement** (*induction / séquentiel*)
 - **Indication du monitoring** (*perte de réponse ou rémission*)

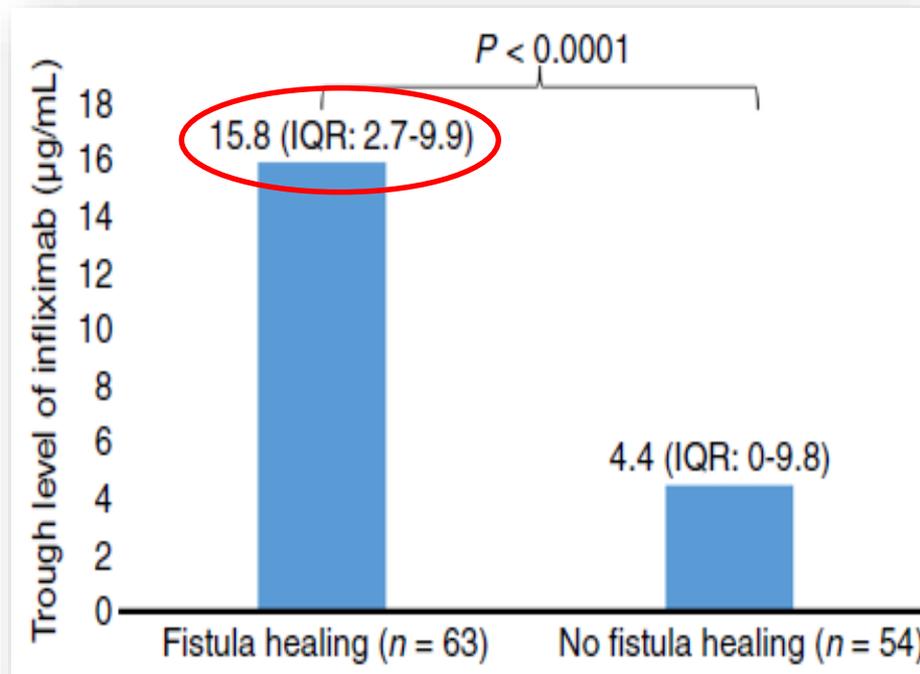
Comment interpréter le taux sérique des anti-TNF ?

- Fourchette thérapeutique optimale des anti-TNF en fonction de **l'objectif thérapeutique et de la phase du traitement** :

Biological drug	Treatment time point	Suggested drug concentration threshold for clinical response/remission ($\mu\text{g/ml}$)	Suggested drug concentration threshold for mucosal healing ($\mu\text{g/ml}$)
Infliximab	Induction (week 2)	≥ 20	≥ 25
	Induction (week 6)	≥ 10	N/A
	Postinduction (week 14)	≥ 3	≥ 7
	Maintenance	≥ 3	≥ 7
Adalimumab	Postinduction (week 14)	≥ 5	≥ 7
	Maintenance	≥ 3	≥ 8

Comment interpréter le taux sérique des anti-TNF ?

- Fourchette thérapeutique optimale des anti-TNF en fonction du **contexte clinique** (*fistules périnéales, étendue des lésions, sévérité de l'inflammation ...*)



Anti-TNF: quelle est la concentration sérique optimale ?

MC luminale (LAP et CAG exclues)

Traitement séquentiel

Perte de réponse

Objectif: réponse / rémission clinique

	AGA 2017	Consensus Australien 2017	Consensus d'experts internationaux 2019
Infliximab ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 5	3 – 8	> 3
Adalimumab ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 7.5	5 – 12	> 5

Feuerstein J Gastroenterology 2017;153:827

Mitrev N. Aliment Pharmacol Ther 2017;19:1038

Papamichael K. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1655

Comment interpréter le taux sérique des AAD ?

	AAD permanents (72 %)	AAD transitoires (28 %)
Apparition	1^{ère} année de ttt	Tardive
Titre	Élevé	Faible
Évolution	Persistants <i>(AAD positifs sur 2 prélèvements consécutifs à un intervalle \geq 2 mois)</i>	Disparaissent après 2 - 4 mois
Fonction	Neutralisants	Non neutralisants

Comment interpréter le taux sérique des AAD ?

➤ Tenir compte du taux :

- AAD anti-IFX: élevé $\geq 8 - 9 \mu\text{g/mL}$
- AAD anti-adalimumab: élevé $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

➤ Tenir compte de la cinétique:

refaire le dosage (AAD permanents / transitoires)

mais à condition que la situation clinique nous permet d'attendre !!!

➤ Tenir compte de la technique:

ELISA: risque de faux négatifs et de sous estimation du titre **si anti-TNF détectable dans le sérum**

Question/Réponse 3: interprétation des résultats

Taux résiduel d'IFX (TRI): 2.6 µg/ml

Taux des Anticorps anti-IFX : 2.7 µg/ml

1. Le taux sérique d'IFX est normal
- 2. Le taux sérique d'IFX est bas**
3. Les AAD sont détectables donc neutralisants
- 4. Les AAD sont détectables mais à un taux faible non significatif**
- 5. Le taux des AAD peut être faussé car l'IFX est détectable (ELISA)**

Notre patient

- MC iléo-colique : **combothérapie IFX + Imurel**
- **Perte de réponse** (8 mois de ttt)
- **Dosages faits (ELISA):**
 - Taux résiduel d'IFX (TRI): 2.6 µg/ml
(taux sérique d'IFX bas ou infra-thérapeutique)
 - Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 µg/ml

**AAD à taux faible
non significatif**

???

**Taux sous estimé
des AAD**

Question 4: Quelle (s) attitude (s) proposeriez-vous ?

1. Maintenir le même traitement et contrôler les taux sériques à la prochaine perfusion
2. Raccourcir l'intervalle des perfusions à 6 semaines
3. Doubler la dose à 10mg/Kg toutes les 8 semaines
4. Switcher vers l'Adalimumab
5. Proposer la chirurgie



Notre patient

Dosages faits (ELISA):

- Taux résiduel d'IFX (TRI): 2.6 $\mu\text{g/ml}$
(taux sérique d'IFX bas)
- Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 $\mu\text{g/ml}$

**AAD à taux faible
non significatif**

???

**Taux sous estimé
des AAD**

Quel est le mécanisme de la perte de réponse ?

Anti-TNF sérique
bas ou indétectable

~~Anti-TNF
sérique normal
ou élevé~~

AAD +
(titre élevé)

~~Immunogénicité ++~~

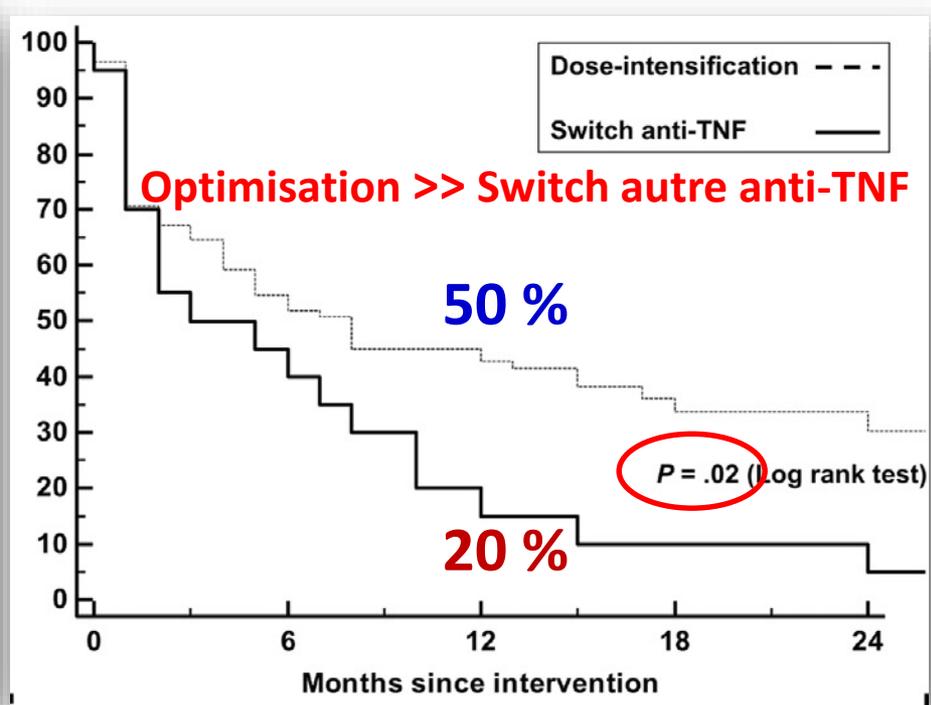
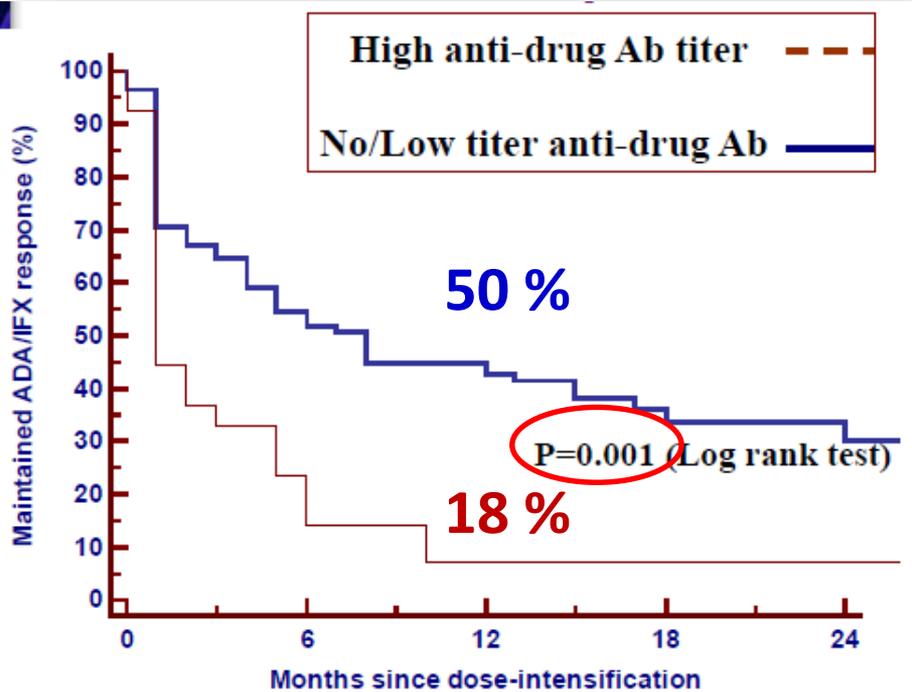
~~Inflammation
non médiée
par le TNF~~

AAD –
(titre faible)

- Clairance fécale
- Consommation par l'inflammation
- Variabilité interindividuelle

Anti-TNF infra-thérapeutique (bas ou indétectable) et AAD négatifs ou faibles

Réponse à l'optimisation



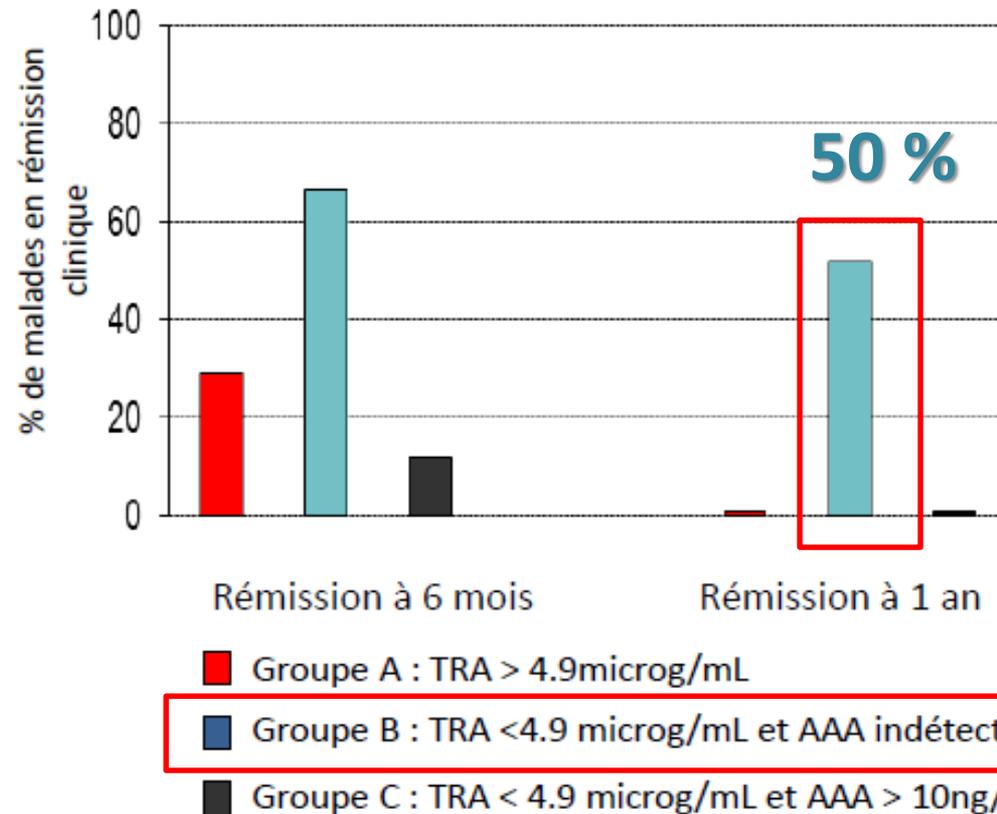
Optimisation de l'anti-TNF en cours: la meilleure option thérapeutique

Anti-TNF infra-thérapeutique (bas ou indétectable) et AAD négatifs ou faibles

Réponse à l'optimisation

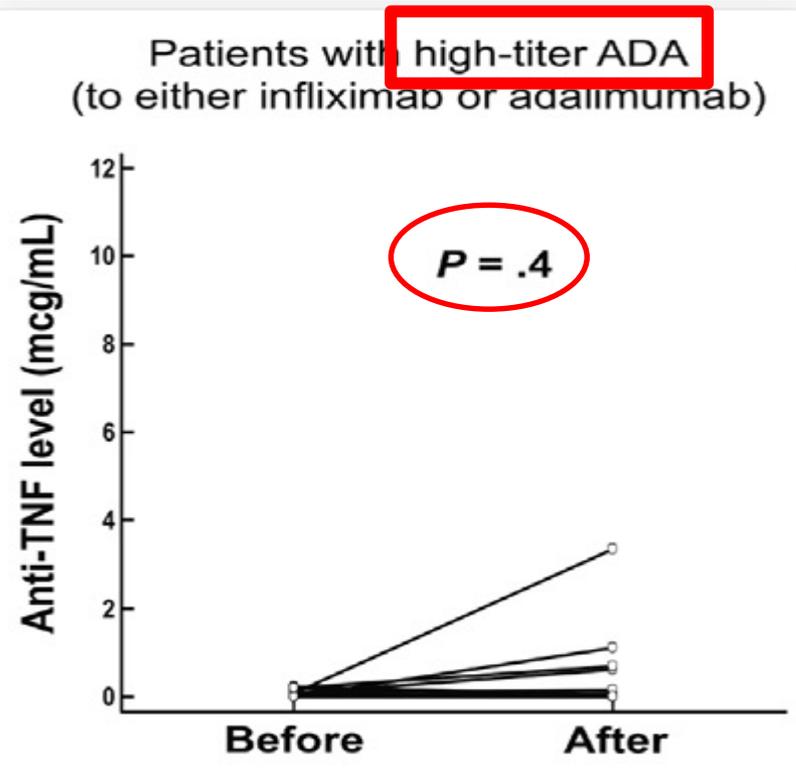
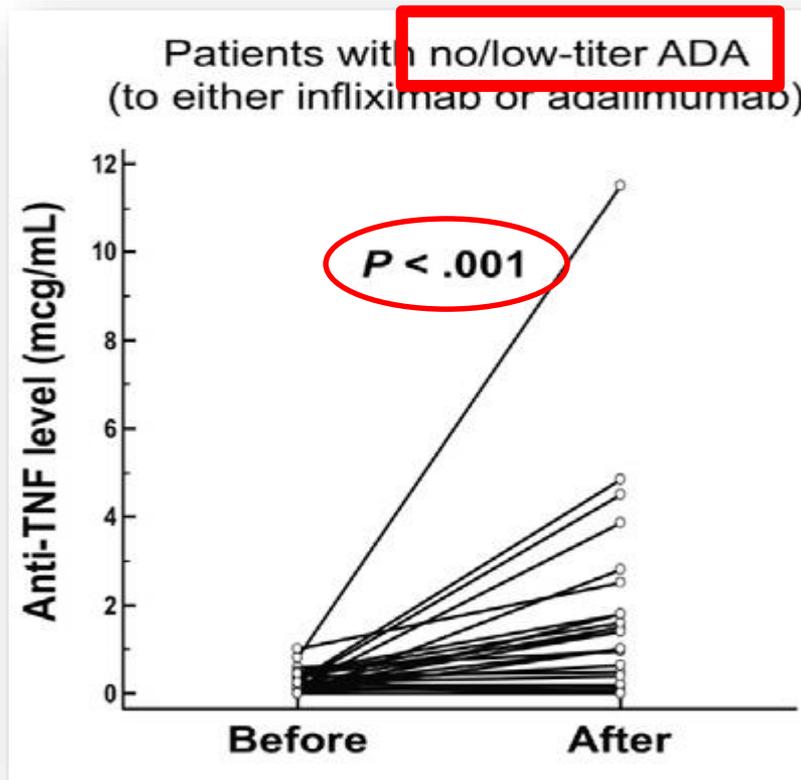
82 patients en
perte de réponse à
l'adalimumab
40 mg/ 2 semaines

Résultats de
l'optimisation à la
dose de
40 mg/ semaine



Anti-TNF infra-thérapeutique (bas ou indétectable) et AAD négatifs ou faibles

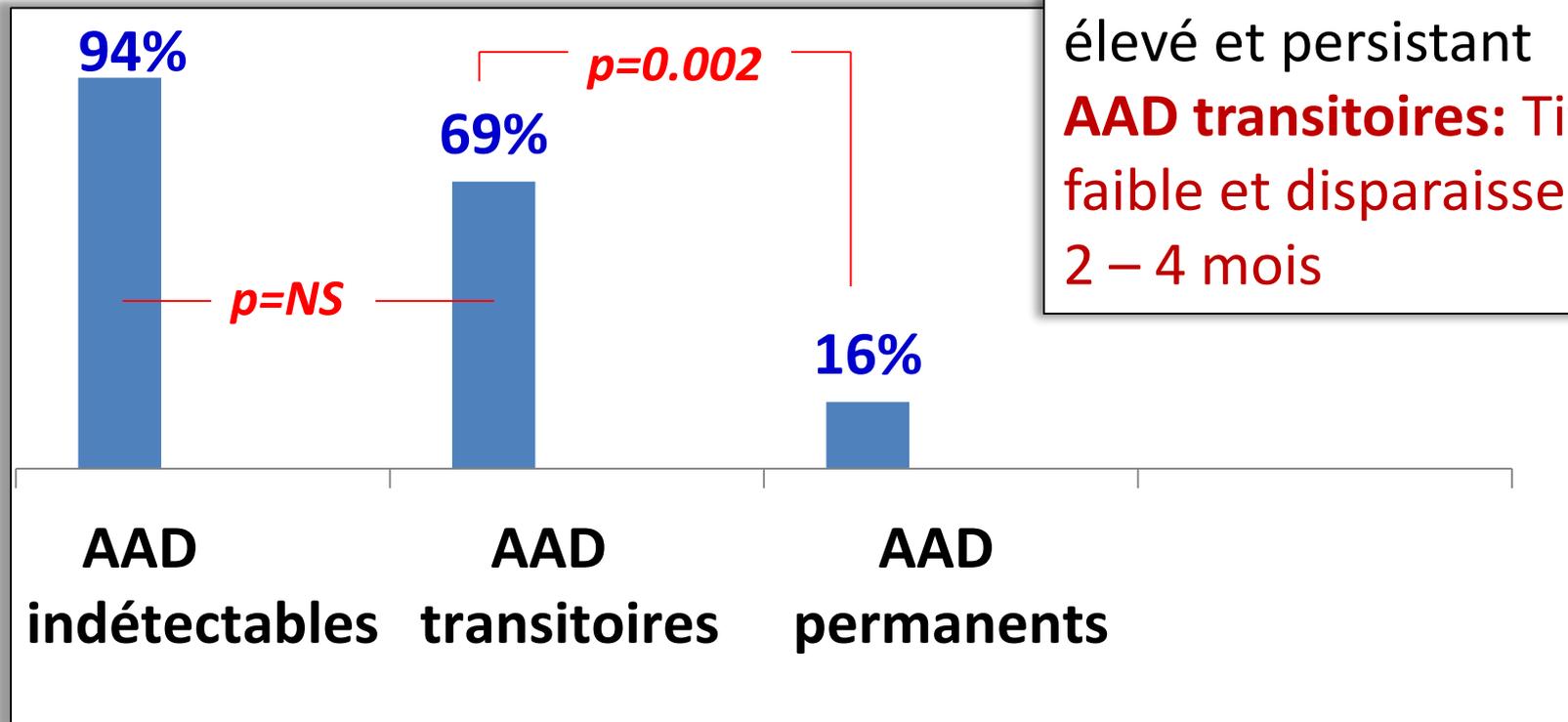
Réponse à l'optimisation



Augmentation du taux sérique d'anti-TNF après optimisation
seulement si taux d'AAD faible ou indétectable

Anti-TNF infra-thérapeutique (bas ou indétectable) et AAD transitoires

Réponse à l'optimisation



AAD permanents: Titre élevé et persistant
AAD transitoires: Titre faible et disparaissent à 2 – 4 mois

Notre patient

Dosages faits (ELISA):

- Taux résiduel d'IFX (TRI) = 2.6 $\mu\text{g/ml}$
(taux sérique d'IFX bas)
- Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 $\mu\text{g/ml}$

**AAD à taux faible
non significatif**

???

**Taux sous estimé
des AAD**



**Optimisation de
l'IFX**



Refaire les dosages



**AAD faibles
ou absents**



AAD élevés



Question / Réponse 4: les attitudes à proposer

1. **Maintenir le même traitement et contrôler les taux sériques à la prochaine perfusion**
2. **Raccourcir l'intervalle des perfusions à 6 semaines**
3. **Doubler la dose à 10mg/Kg toutes les 8 semaines**
4. Switcher vers l'Adalimumab
5. Proposer la chirurgie

Notre patient

- Taux résiduel d'IFX (TRI) = 2.6 $\mu\text{g/ml}$
- Taux des Anticorps anti-IFX = 2.7 $\mu\text{g/ml}$



Dosages refaits lors de la perfusion suivante

Taux résiduel d'IFX = 1,9 $\mu\text{g/ml}$

Taux des Anticorps anti-IFX = 2.1 $\mu\text{g/ml}$



Optimisation de l'IFX

Infliximab 5 mg/Kg/6 semaines + Imurel

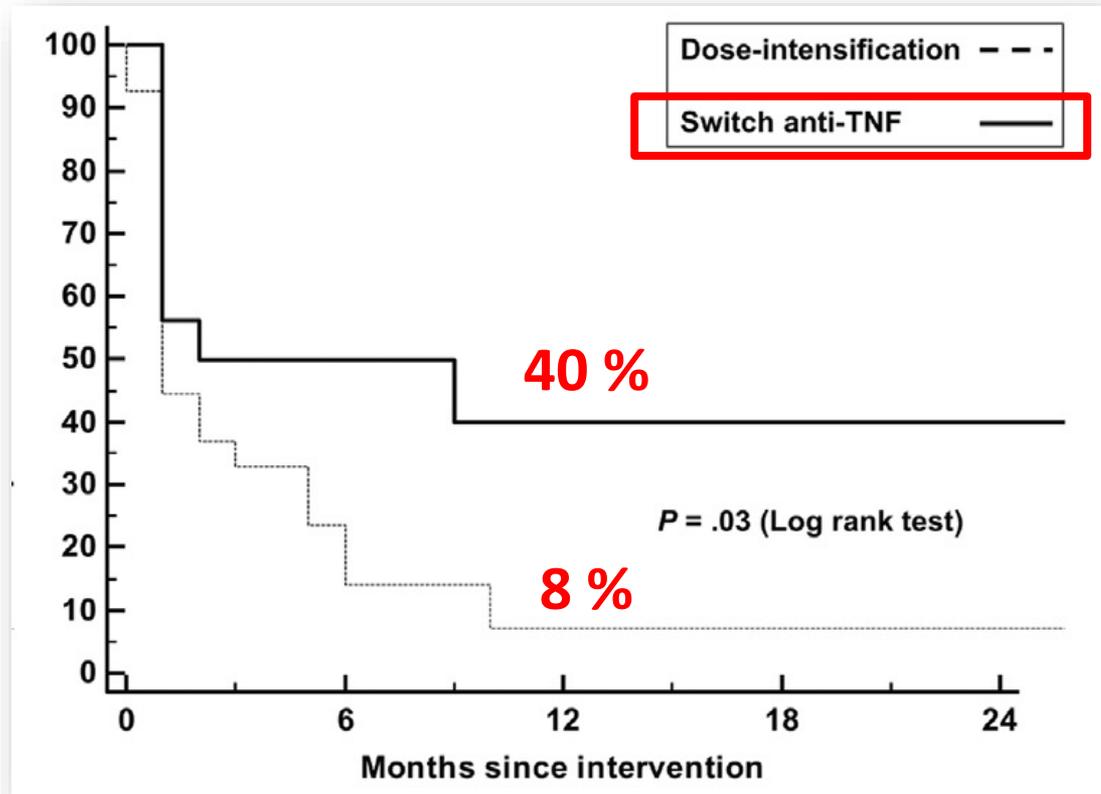
Obtention d'une rémission clinique

Que faire dans les autres résultats possibles du monitoring ?

	Anti-TNF bas ou indétectable	Anti-TNF (supra) thérapeutique
ADA + (titre élevé)	?	?
ADA négatifs ou faibles ou transitoires	Optimisation de l'anti-TNF	

Perte de réponse avec concentration sérique basse d'anti-TNF et **AAD à titre élevé**

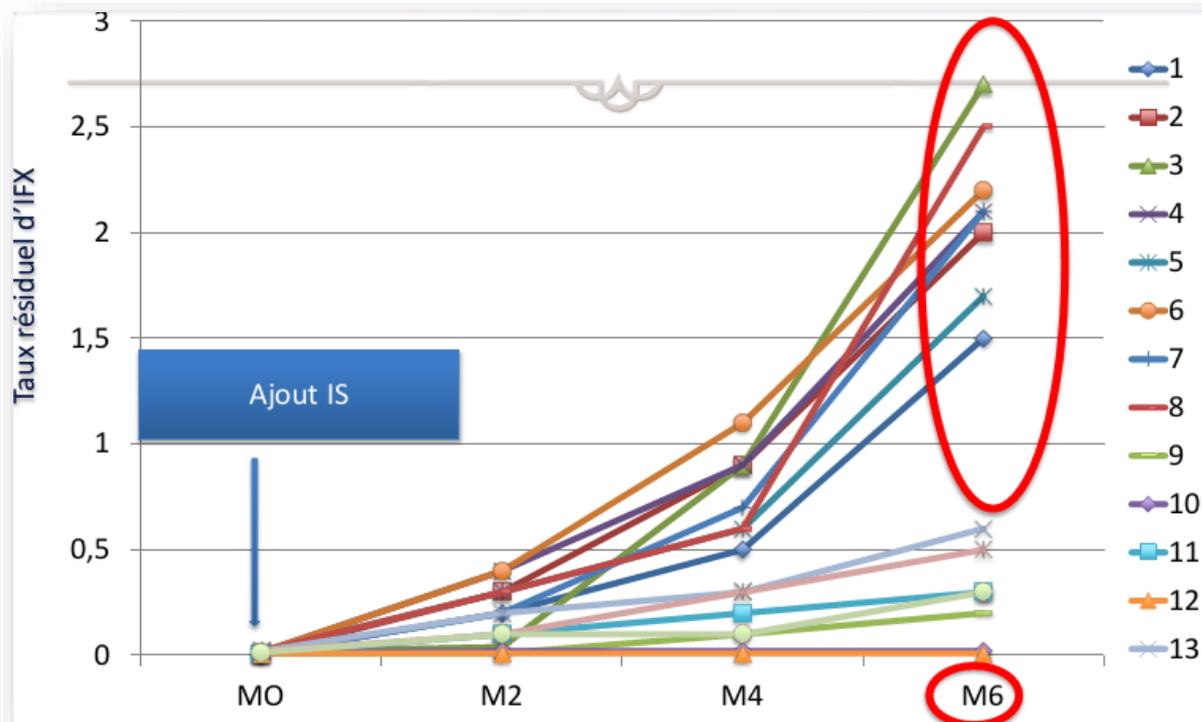
AAD à titre élevé:
ATI > 9 µg/mL
ATA > 4 µg/mL



Perte de réponse avec taux sérique bas d'anti-TNF et AAD élevés: **Switch vers un autre anti-TNF (combothérapie +++)**

Perte de réponse avec concentration sérique basse d'anti-TNF et **AAD** à titre élevé

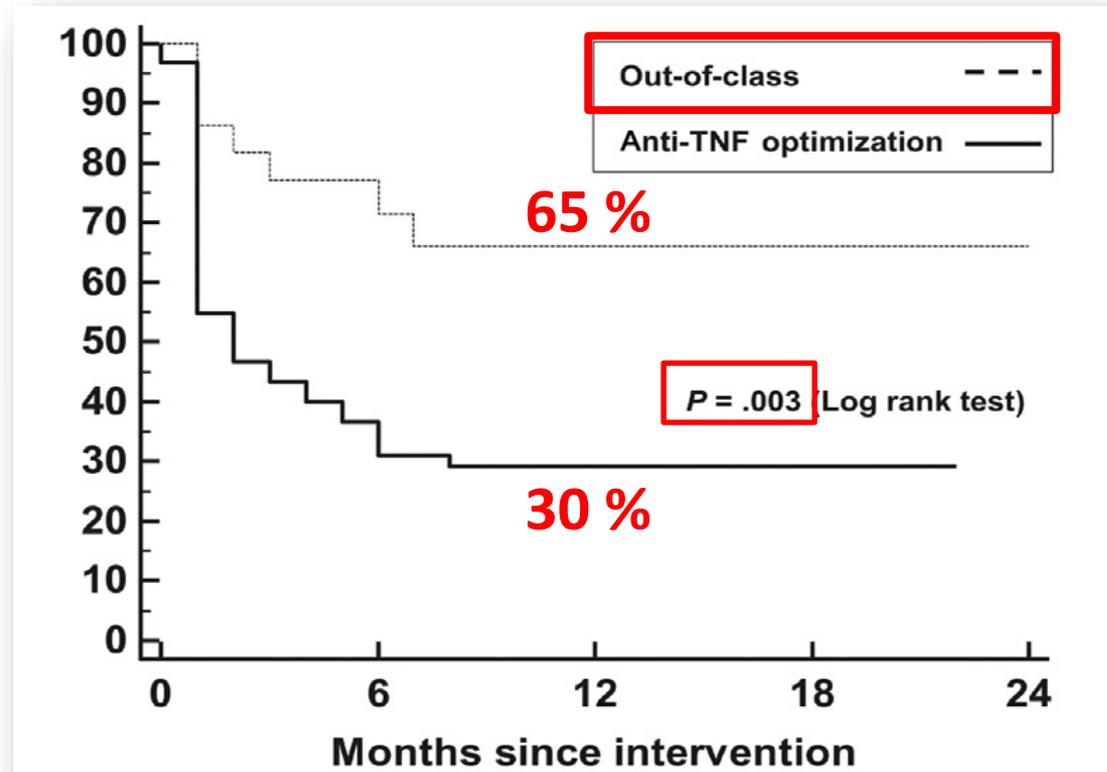
Malades initialement sous Anti-TNF en monothérapie



Ajout d'un IS → diminution du taux des anticorps et une augmentation des taux résiduels d'IFX

Perte de réponse avec taux résiduel (supra)thérapeutique d'anti-TNF

Taux sérique élevé
d'anti-TNF
IFX > 3.8 µg /mL
ADA > 4.5 µg / mL



Évoquer un échec de classe: changer de classe en cas de
taux thérapeutique (switch out-of-class)

Algorithme de PEC de la perte de réponse

	Taux résiduel bas ou indétectable	Taux résiduel thérapeutique
AAD + (titre élevé)	Switch autre anti-TNF ou ajout IS	Switch out-of- class Ou Autres alternatives (chirurgie ...)
AAD négatifs ou faibles ou transitoires	Optimisation de l'anti-TNF	Ou Optimisation !!

Question 5: êtes-vous convaincus de l'intérêt de l'utilisation du TDM en cas de perte de réponse ?



- 1. Oui**
- 2. Non**
- 3. Avis partagé**

« Therapeutic Drug Monitoring »: plusieurs limites

- La meilleure **technique** à utiliser ?
- Difficultés d'**interprétation des résultats** (surtout les AAD)
- **Concentration sérique cible variable** des anti-TNF (cicatrisation muqueuse: objectif actuel)
- **Délai d'attente** des résultats
- **Faible nombre des alternatives thérapeutiques** si taux supra-thérapeutique d'anti-TNF (Tunisie +++)

Effacité de la stratégie basée sur le « TDM » vs attitude empirique

- 2 études contrôlées randomisées et 1 étude prospective:
 - Efficacité clinique similaire
 - Meilleur **ratio coût-efficacité** (∇ cout de 10 %)
- Études rétrospectives :
 - Meilleure rémission clinique et endoscopique
 - Moins d'hospitalisation

Inflamm Bowel Dis 2017;23:1202

J Crohns Colitis 2018

Steenholdt C. Gut 2014; 63:919

AGA SECTION

American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease

Joseph D. Feuerstein,¹ Geoffrey C. Nguyen,² Sonia S. Kupfer,³ Yngve Falck-Ytter,⁴ and Siddharth Singh⁵; on behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee

Recommendation: In adults with **active IBD** treated with anti-TNF agents, the AGA suggests reactive therapeutic drug monitoring to guide treatment changes. Conditional recommendation, very low quality of evidence.

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment



J Crohns Colitis. 2020 Jan 1;14(1):4-22.

Recommendation 2.9. ECCO CD Treatment GL [2019] :

In Crohn's disease patients that have **lost response to an anti-TNF agent**, there is currently **insufficient evidence to recommend for or against the use of reactive therapeutic drug monitoring** to improve clinical outcomes.

(weak recommendation, low-quality evidence).

Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases

Konstantinos Papamichael,^{*,a} Adam S. Cheifetz,^{*,a} Gil Y. Melmed,[‡]
Peter M. Irving,[§] Niels Vande Casteele,^{||} Patricia L. Kozuch,[¶] Laura E. Raffals,[#]
Leonard Baidoo,^{**} Brian Bressler,^{##} Shane M. Devlin,^{§§} Jennifer Jones,^{|||}
Gilaad G. Kaplan,^{§§} Miles P. Sparrow,^{¶¶} Fernando S. Velayos,^{##} Thomas Ullman,^{***}
and Corey A. Siegel^{###}

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1655–1668

Statement	Vote agreement, %
Anti-TNFs	
4. It is appropriate to order drug/antibody concentration testing for all anti-TNFs in patients with confirmed secondary loss of response.	100 (13/13)

Question / Réponse 5: êtes-vous convaincus de l'intérêt de l'utilisation du TDM en cas de perte de réponse ?



1. Oui

2. Non

3. Avis partagé

Cas clinique 2:

- **Ghofrane**, 23 ans , étudiante , Antécédents : 0
- Novembre 2016 :
Diagnostic de maladie de Crohn iléo-colique en poussée sévère
Corticothérapie systémique efficace
- Palier 30mg : rechute sévère >>> Profil de cortico-dépendance
- Février 2017 :
Combothérapie : IFX + Azathioprine
- Mai 2017 :
Asymptomatique, Sevrée en corticoïdes
CRP < 8 mg/l

Ghofrane, 23 ans

- Mai 2019

27 mois de combothérapie

En rémission clinico-biologique depuis 24 mois de combothérapie

Iléo-Coloscopie : normale

- Compte aller en France en septembre pour un 3ème cycle.

Elle demande si un allègement de son traitement est possible ?

Question 1:



Un allègement thérapeutique est-il possible dans la maladie de Crohn ?

1.Oui

2.Non

Réponse 1:



Un allègement thérapeutique est-il possible dans la maladie de Crohn ?

1.Oui

2.Non

Question 2:



Quels sont les motifs d'une désescalade thérapeutique dans la maladie de Crohn ?

1. Toxicité infectieuse
2. Toxicité oncologique
3. Désir de grossesse
4. Coût des traitements
5. Souhait du patient
6. Toutes les réponses sont exactes

Pourquoi penser à la désescalade thérapeutique ?



Effets
secondaires



Cout



Contrainte pour les patients

- ▼ le risque infectieux
- ▼ le risque néoplasique
- Situations spécifiques :
sujet âgé, grossesse,
antécédent de cancer

- Souhait du patient

Réponse :



Quels sont les motifs d'une désescalade thérapeutique dans la maladie de Crohn ?

1. Toxicité infectieuse
2. Toxicité oncologique
3. Désir de grossesse
4. Coût des traitements
5. Souhait du patient
- 6. Toutes les réponses sont exactes**

Quand penser à la désescalade thérapeutique ?

- **Combothérapie d'une durée \geq 1 an**
- **Une rémission maintenue pendant une durée \geq 6-12 mois**
- **Une rémission profonde** (*clinique, biologique et endoscopique ou radiologique*)

Ghofrane, 23 ans

- Mai 2019

Malade en rémission clinico-biologique après 24mois de
combothérapie

Iléo-Coloscopie : normale

Compte aller en France en septembre pour un 3^{ème} cycle. Elle
demande si un allègement de son traitement est possible ?

Vous y êtes favorable.

Concept de désescalade



Concept de désescalade

Quand ?

Rémission profonde
RCH : histologique ?

Quel est le risque de
rechute ?
Maladie périnéale vs
maladie isolée

Quelle sera l'efficacité de
reprise du traitement ?





Question 3: Quelle est votre première option chez Ghofrane

1. Réduire la dose d'un ou des deux traitements
2. Interrompre un des deux traitements

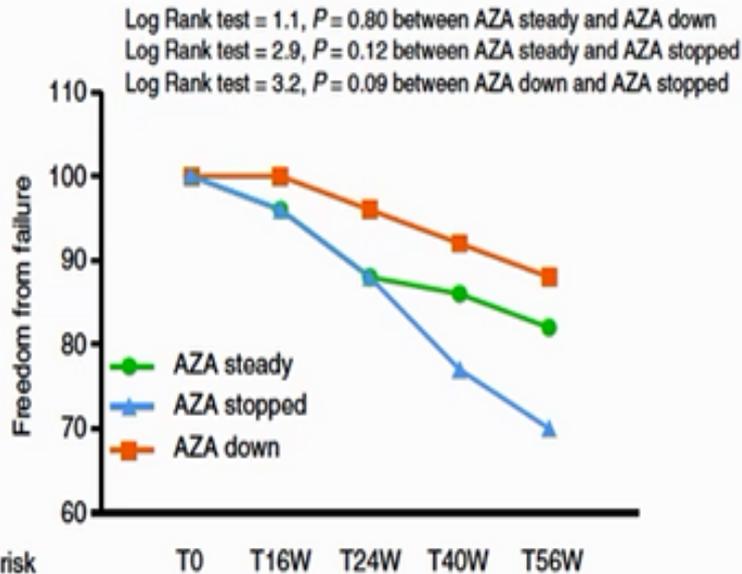
Comment désescalader le traitement de la MC ?

- Réduire la dose d'un ou des deux traitements
- Interrompre le traitement

**En quoi le dosage du taux résiduel
d'infliximab nous sera-t-il utile ?**

Une option en combothérapie : baisse de la dose d'azathioprine ?

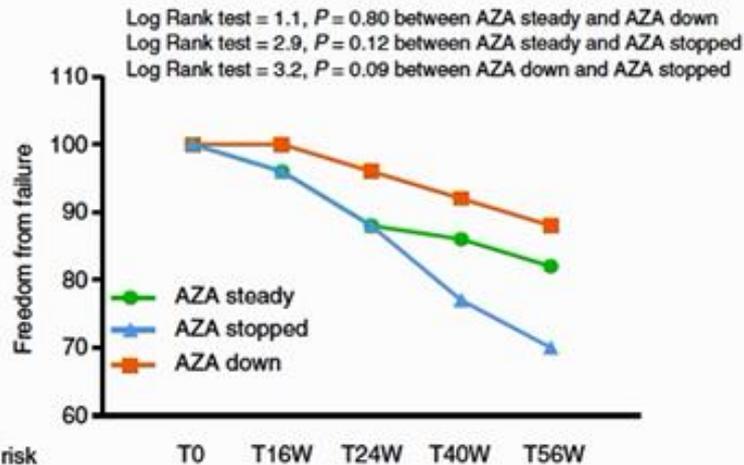
Survie sans rechute



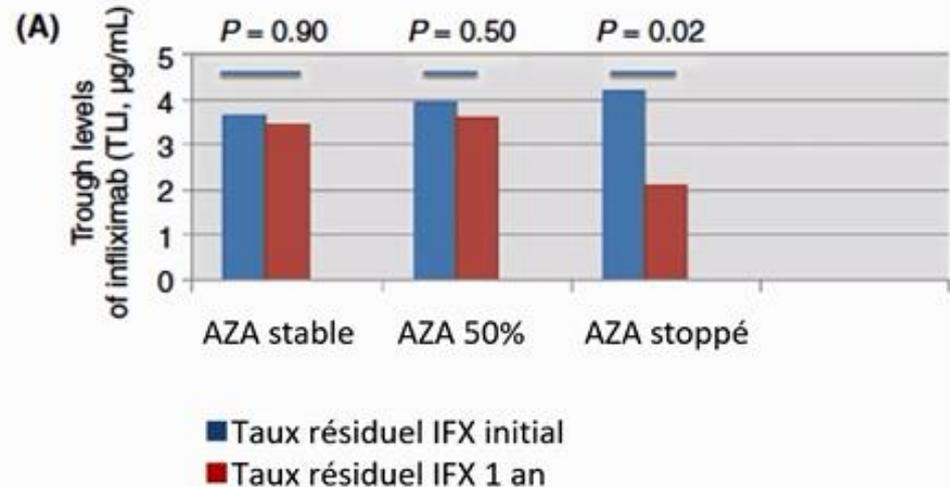
- Etude randomisée
- 81 patients RCH/Crohn en rémission durable sous IFX
 - maintien azathioprine (AZA)
 - Diminution (50%) dose AZA
 - Arrêt AZA

Une option en combothérapie : baisse de la dose d'azathioprine ?

Survie sans rechute



Evolution des taux résiduels IFX



Roblin X et al, APT 2017

Possibilité de réduire la dose de moitié de l'AZA sans augmenter l'immunogénicité de l'IFX

2^{ème} option : baisse de la dose d'anti-TNF ?

Essai TAXIT

IFX en maintenance
avec réponse
clinique stable

Adaptation dose IFX



TRI cible

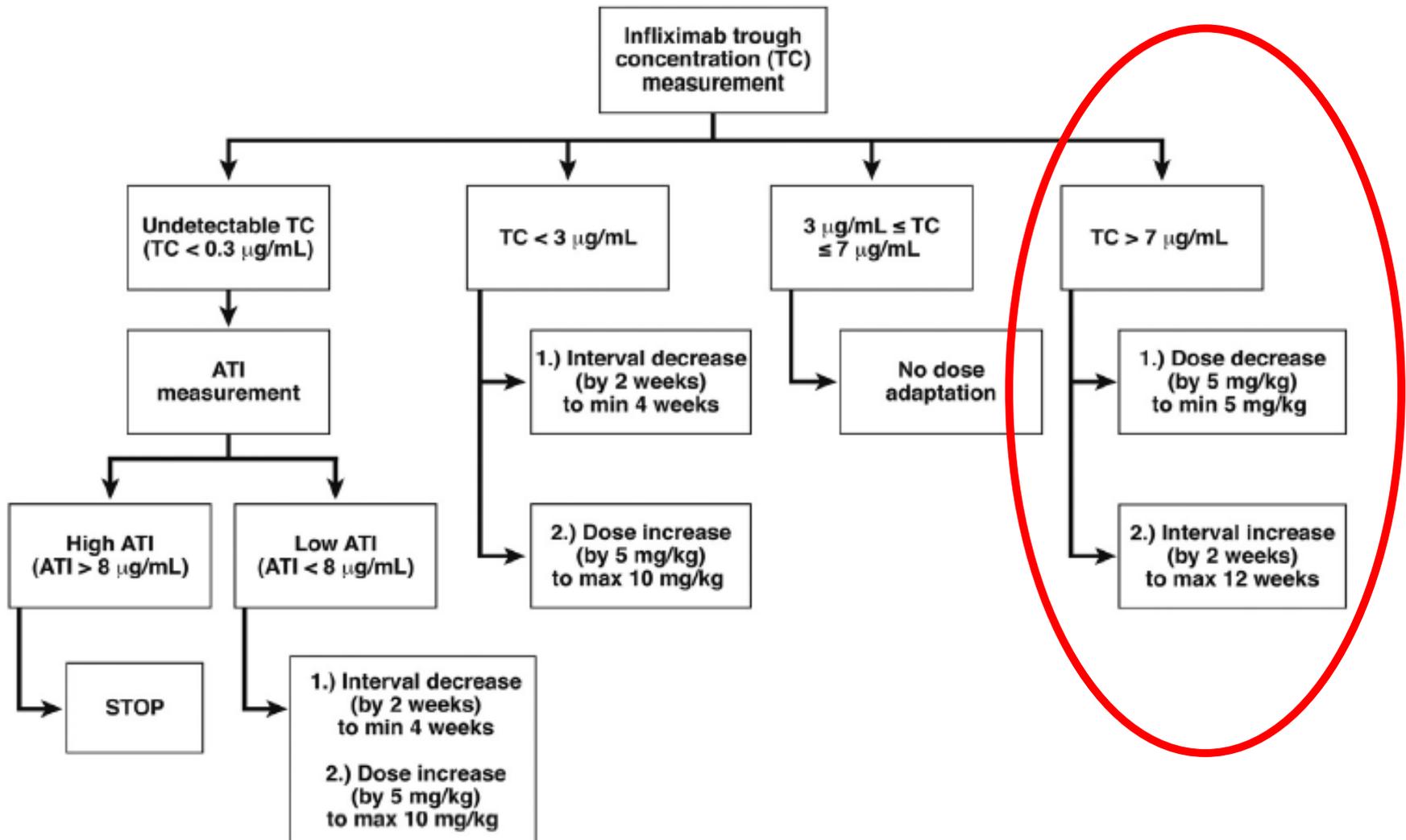
TRI CIBLE = 3-7 µg/ml



Screening

Phase d'optimisation
(n sem)

TAXIT : algorithme intégrant les TRI

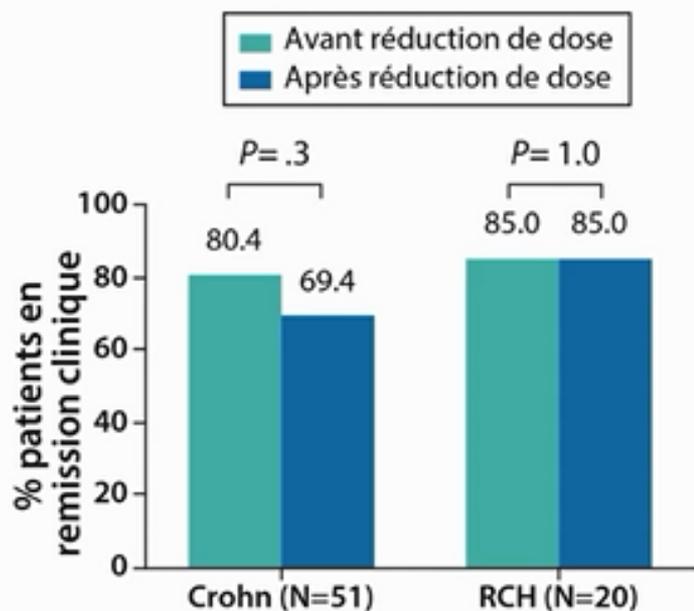


Etude TAXIT

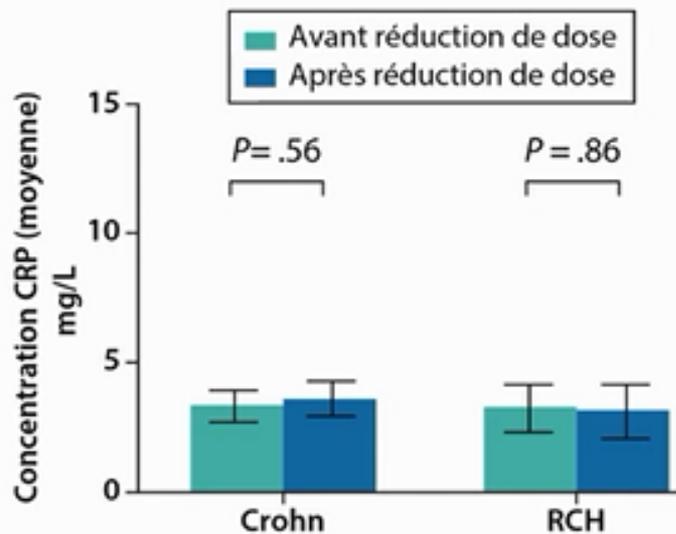
Réduction de dose

(n=67, MICI en rémission sous IFX, taux résiduels IFX > 7µg/ml)

Taux de rémission après désescalade



CRP après désescalade



Vande Castele N, et al. Gastroenterology

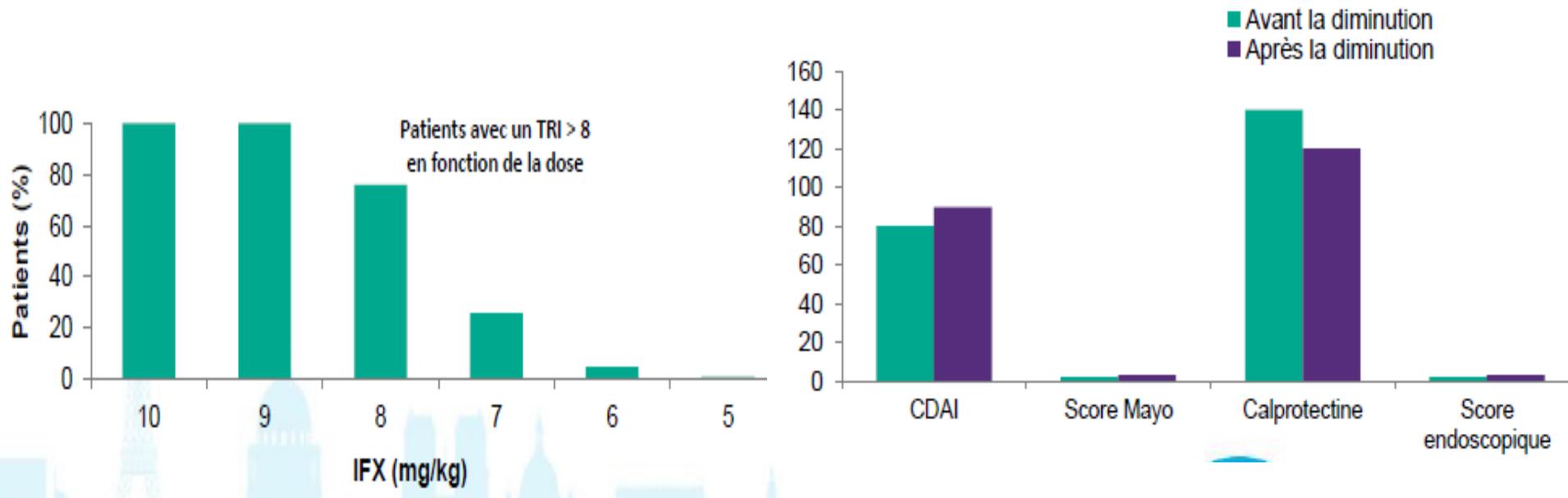
Pas de perte d'efficacité clinique ou biologique
Réduction des coûts (28%)

Réduction de dose selon les TRI

Etude pilote (Saint-Etienne)

20 patients traités par IFX optimisé à 10mg/kg/8 semaines
CDAI < 150, calprotectine fécale < 250 µg/g ou rémission endoscopique
Taux résiduels d'infliximab (TRI) > 7µg/ml à 2 perfusions consécutives

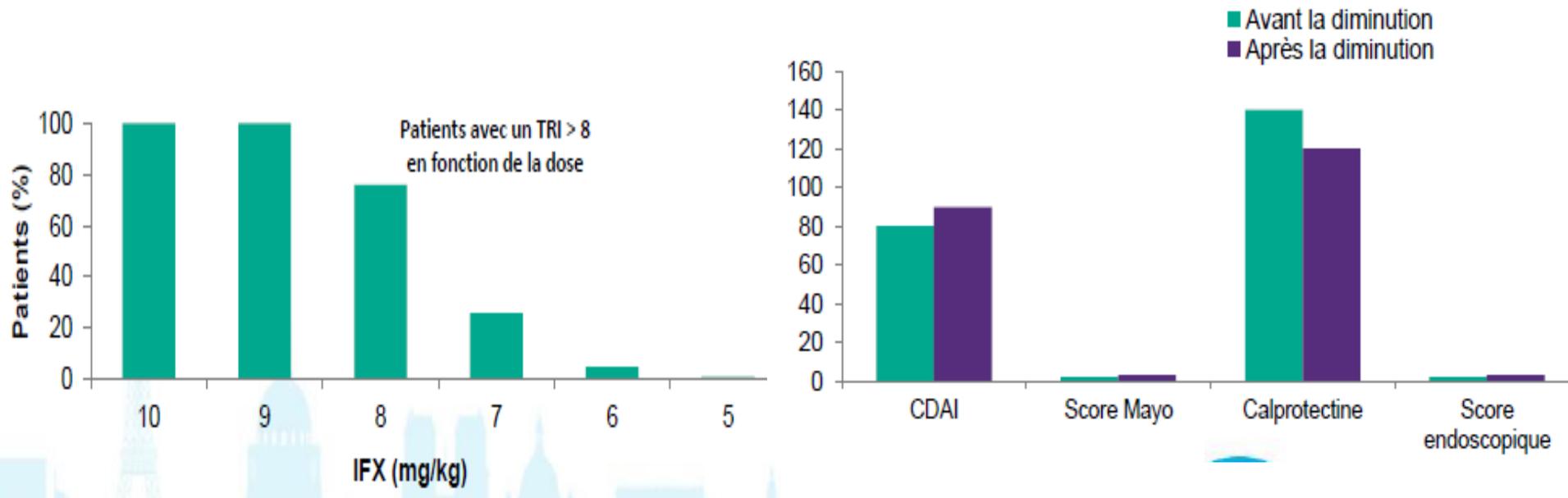
Schéma de désescalade : 1mg/kg à chaque perfusion, jusqu'à 5 mg/kg (TRI cible : 3-7 µg/ml) ; si rechute : retour à 10mg/kg



2/20 rechutes cliniques

Réduction de dose selon les TRI

Grace au dosage des TRI maintenus dans la fourchette dite 'thérapeutique' on pourra désescalader des patients optimisés en rémission durable sans conséquence néfaste clinique, biologique ou endoscopique



2/20 rechutes cliniques

TRI et réduction de dose de l'anti TNF

- Possible chez des malades optimisés
- Sous couvert d'une rémission clinico-biologique et endoscopique d'au moins 6 mois et **idéalement après dosage des TRI**

Dosage du TRI utile si taux supra thérapeutiques pour décider de la réduction de dose ou de l'augmentation d'intervalle

- A ne pas faire en cas d'atteinte ano-périnéale ; car rechutes fréquentes et graves

Comment désescalader le traitement de la MC ?

- Réduire la dose
- Interrompre le traitement

En quoi le dosage du taux résiduel d'infliximab nous sera-t-il utile ?

Question 4:

Quel traitement souhaiteriez-vous interrompre chez Ghofrane ?



1. Azathioprine

2. Infliximab

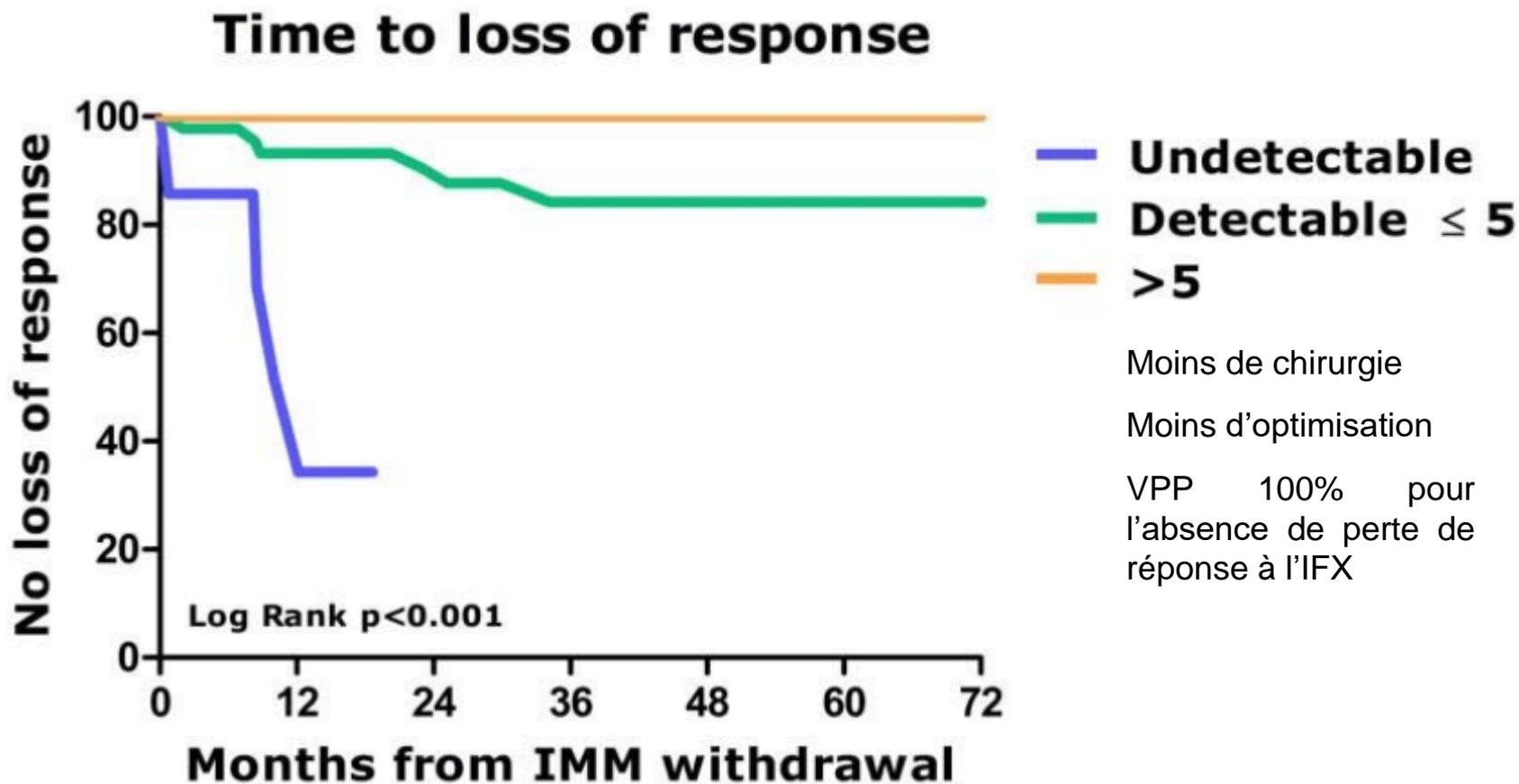
Quel traitement interrompre chez un patient traité en combothérapie ?

1. Azathioprine (Immunosuppresseur)

En quoi le dosage du taux résiduel d'infliximab nous sera-t-il utile ?

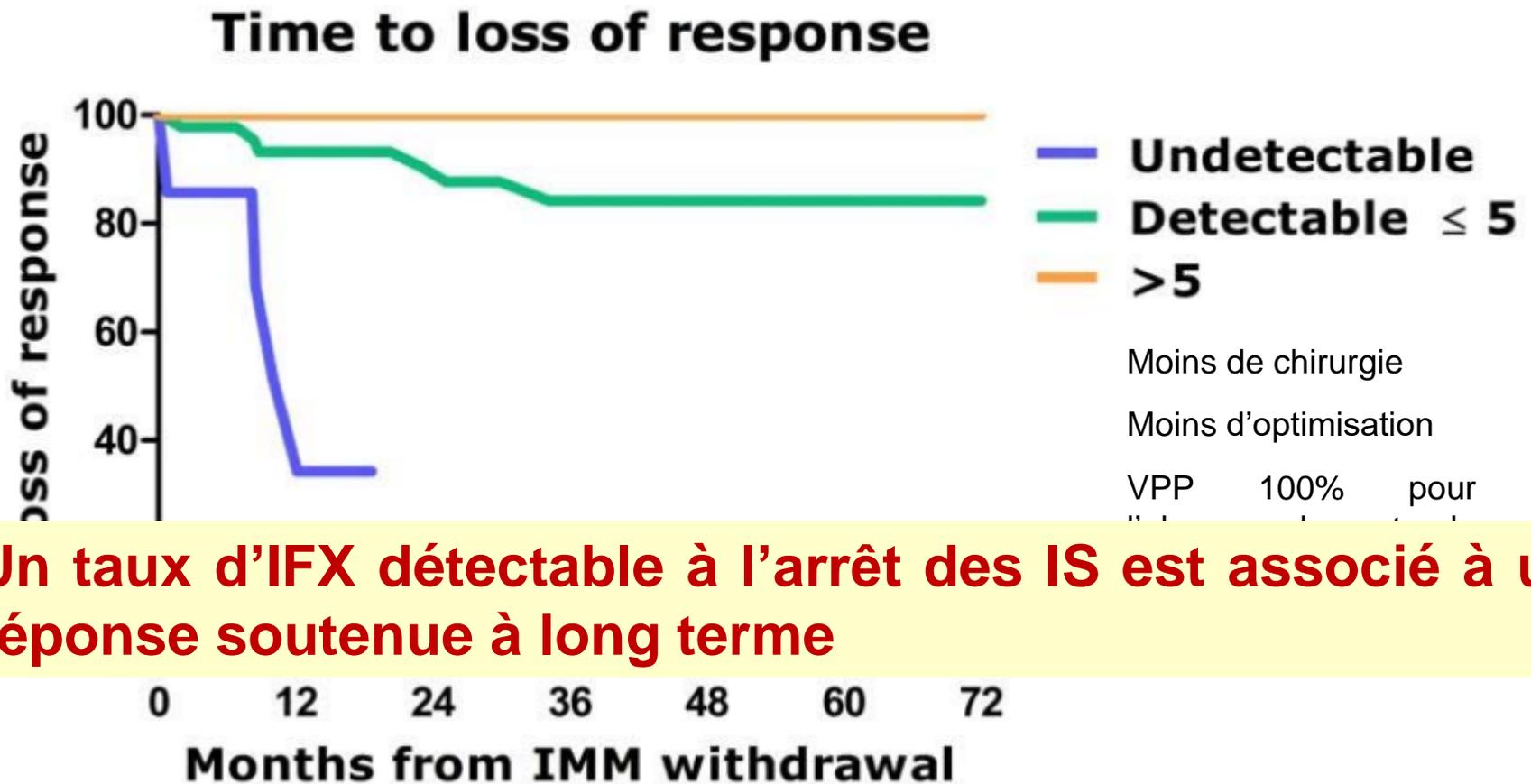
Importance des taux résiduels d'IFX à l'arrêt de l'IS

n=117 patients en combo (IFX+AZA) > 6 mois (médiane : 13)



Importance des taux résiduels d'IFX à l'arrêt de l'IS

n=117 patients en combo (IFX+AZA) > 6 mois (médiane : 13)

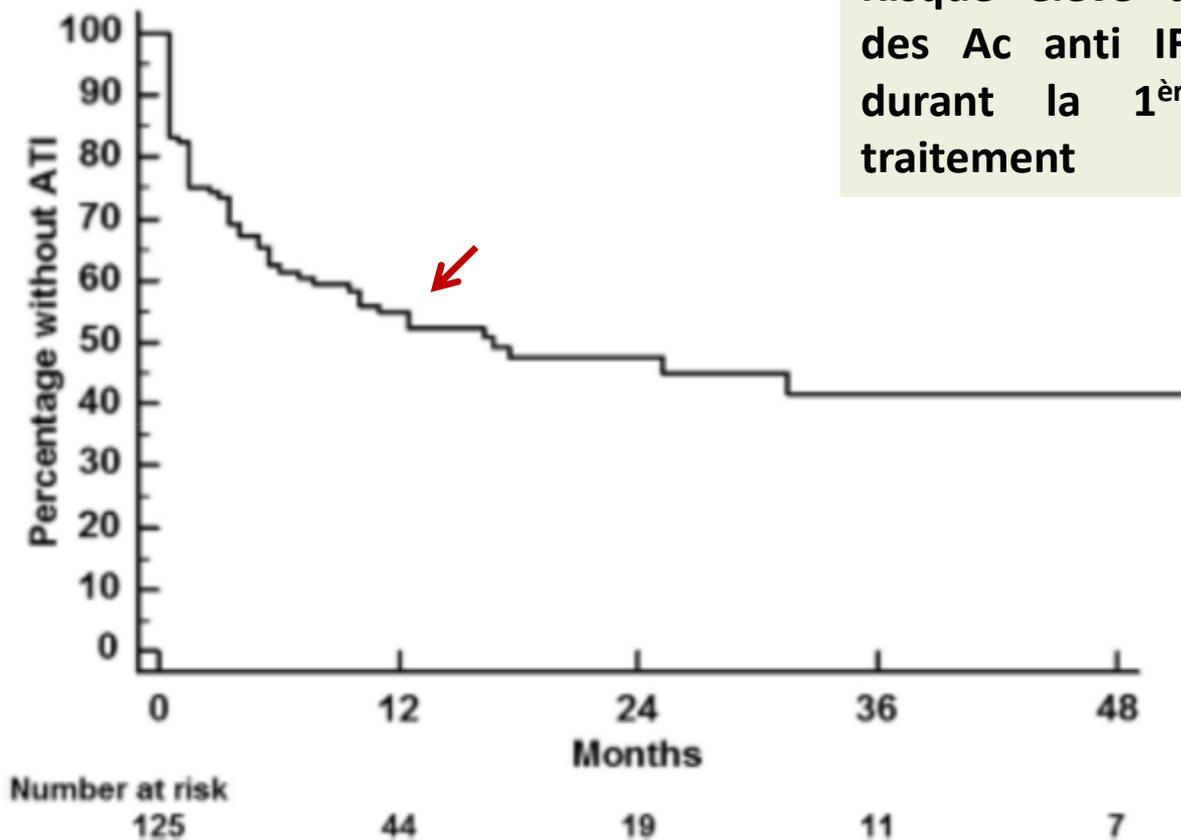


Un taux d'IFX détectable à l'arrêt des IS est associé à une réponse soutenue à long terme

Immunisation contre l'infliximab

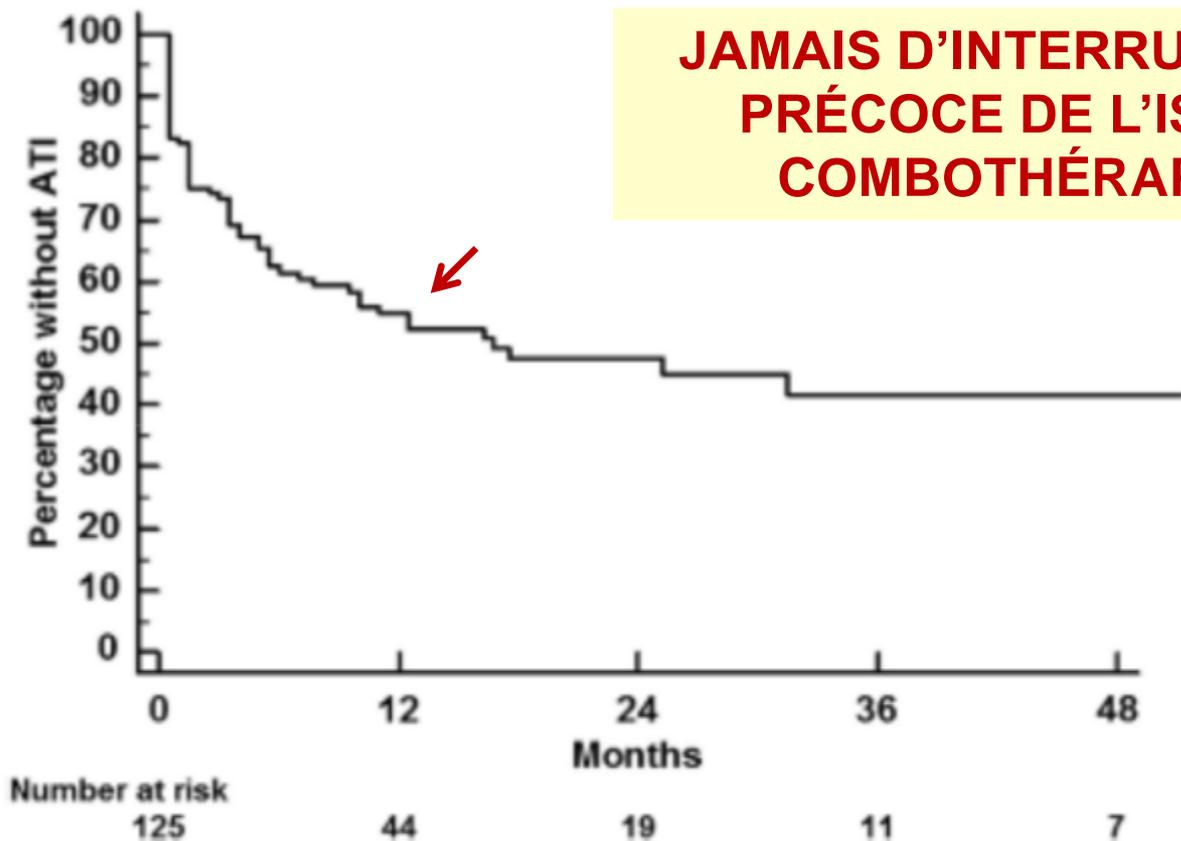
Cohorte israélienne prospective (n=125)

Risque élevé de développer des Ac anti IFX si arrêt IS durant la 1^{ère} année de traitement



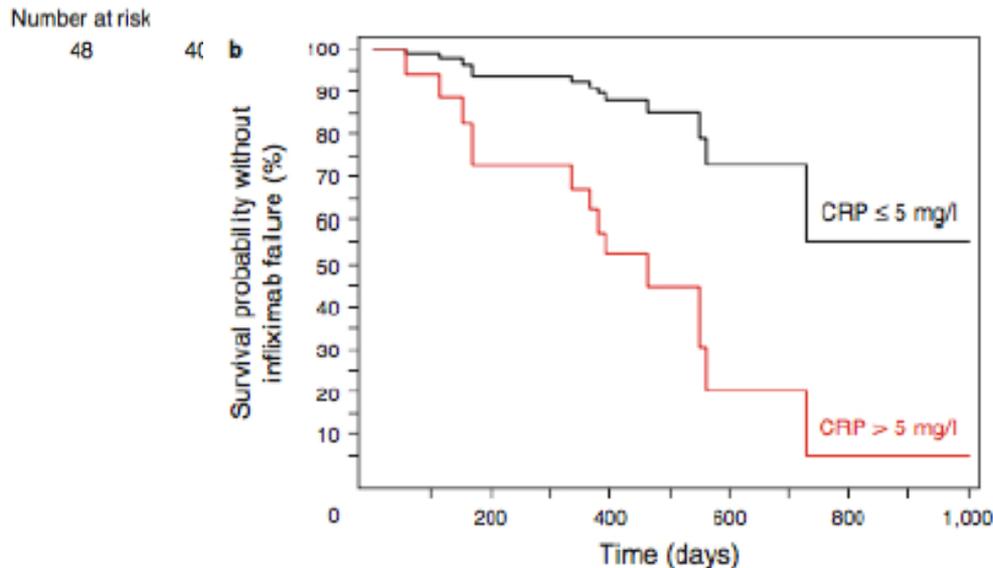
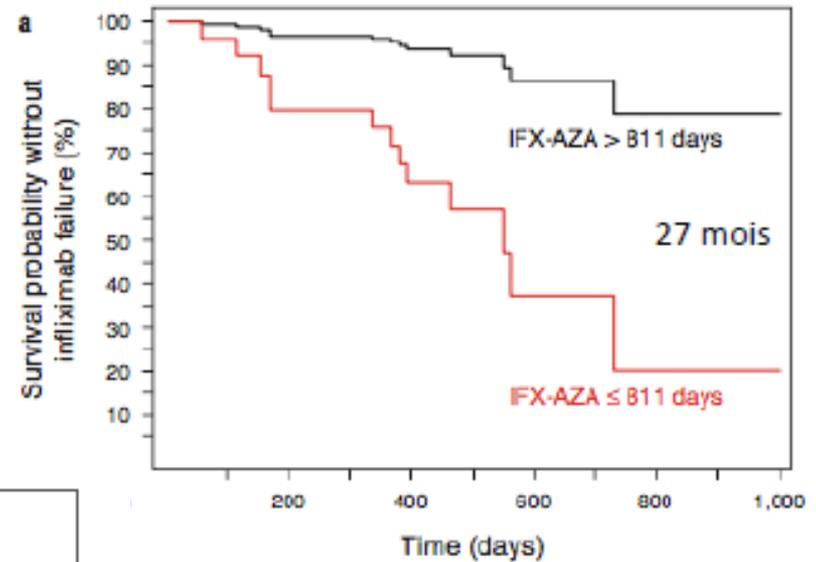
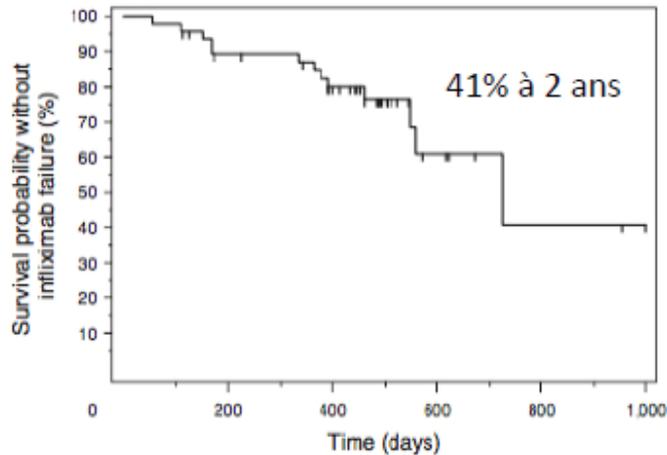
Immunisation contre l'infliximab

Cohorte israélienne prospective (n=125)



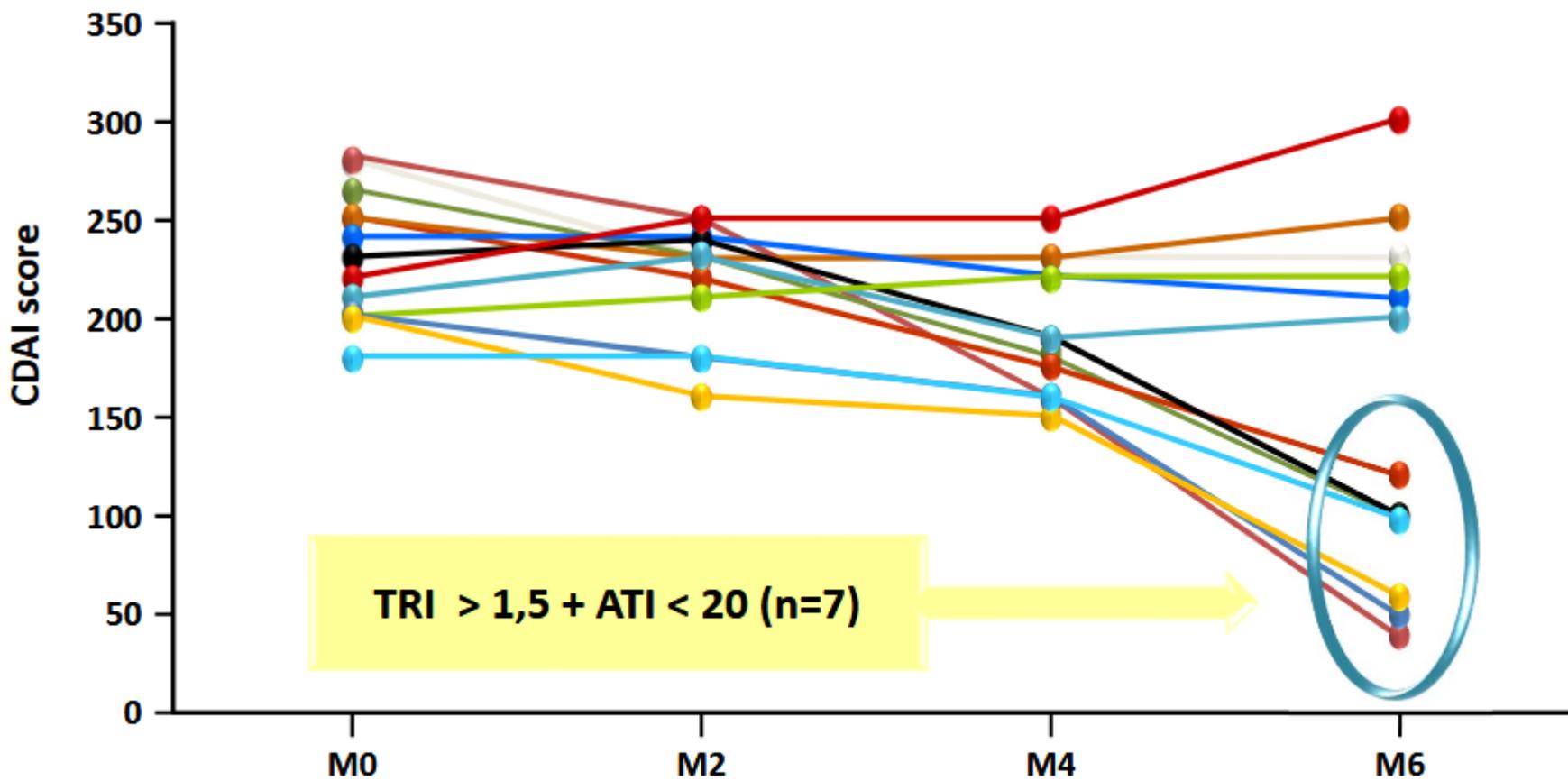
Arrêt AZA après combothérapie ≥ 6 mois

Facteurs prédictifs de rechute :
Durée combothérapie > 811 jours, CRP > 5 mg/l



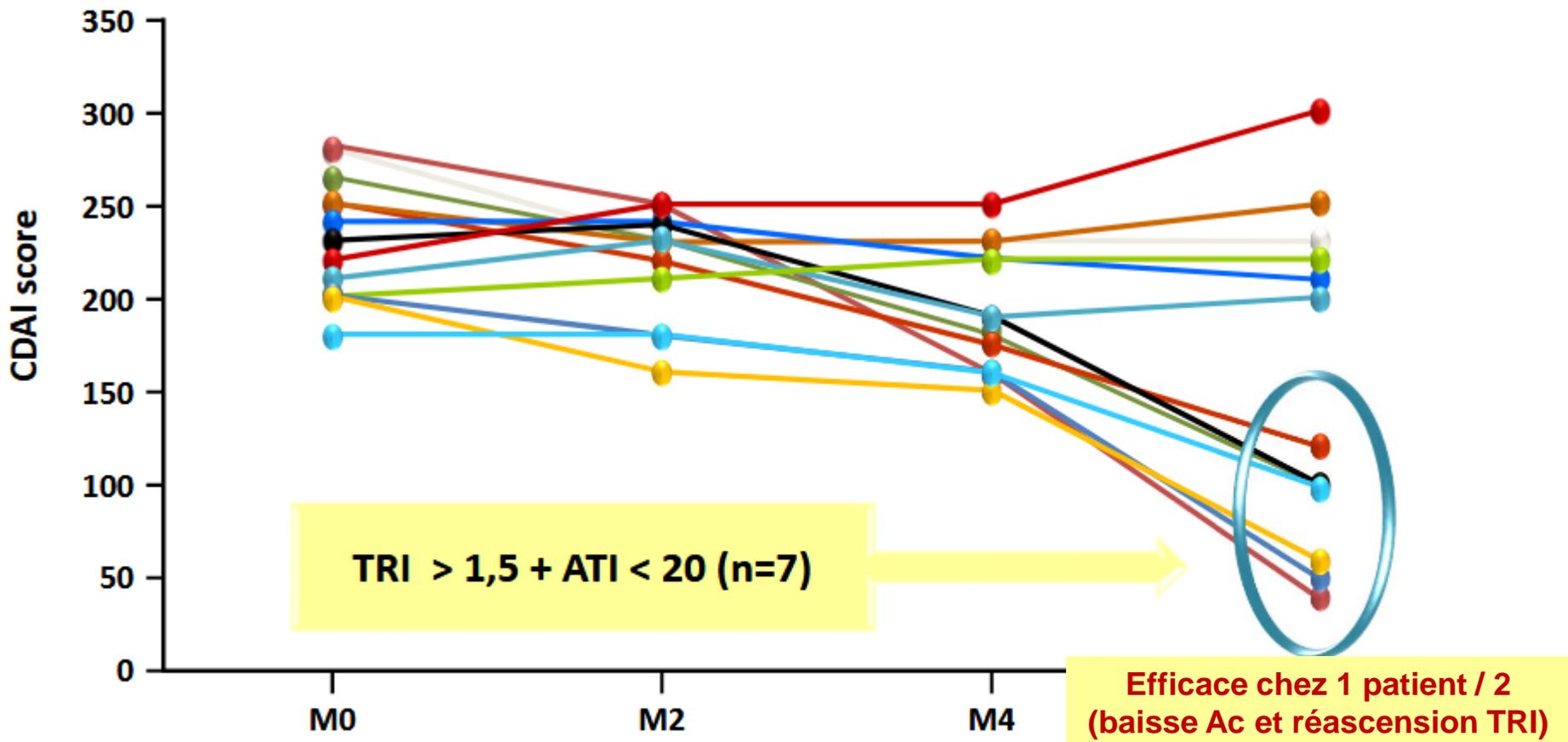
Intérêt de reprendre un IS en cas de rechute sous anti-TNF

Evolution du CDAI à la reprise de l'AZA chez 13 malades traités par IFX



Intérêt de reprendre un IS en cas de rechute sous anti-TNF

Evolution du CDAI à la reprise de l'AZA chez 13 malades traités par IFX



Quel traitement interrompre chez un patient traité en combothérapie ?

2. Anti-TNF

En quoi le dosage du taux résiduel d'infliximab nous sera-t-il utile ?

Question 5 :

Quels examens demandez-vous avant de proposer (« afin d'opter pour ») un arrêt de l'Infliximab ?



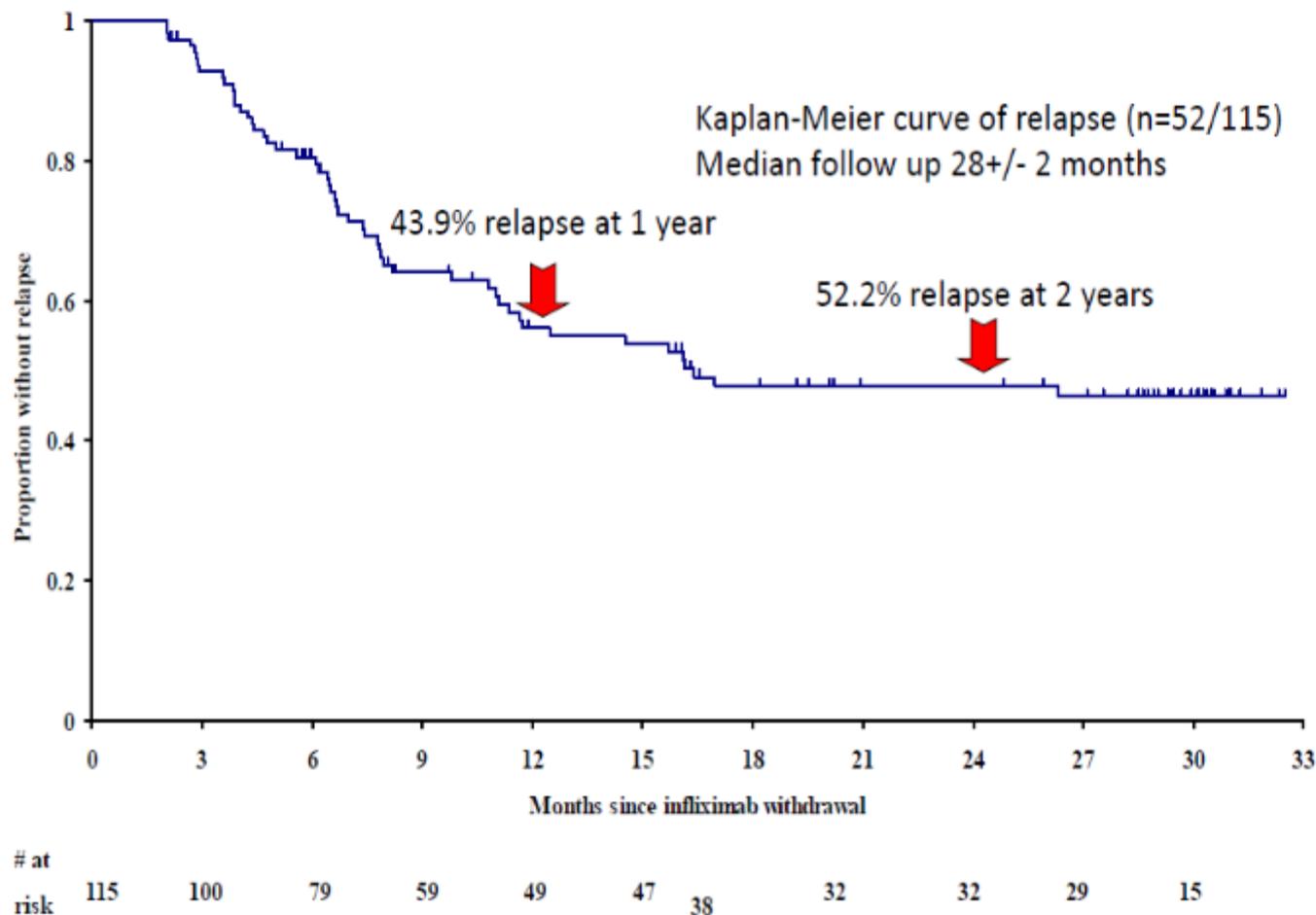
1. NFS
2. 6-TGN
3. 6-MMP
4. Taux résiduels d'Infliximab
5. Recherche des Ac anti-Infliximab

Connaitre les situations où on ne doit pas arrêter l'anti TNF:

- Risque élevé de rechute
- Alternative thérapeutique limitée ou risquée / résection chirurgicale étendue ...

Essai STORI: prédiction de la rechute à l'arrêt de l'IFX et poursuite de l'IS seul

n=115 (combo > 12 mois + rémission > 6 mois)

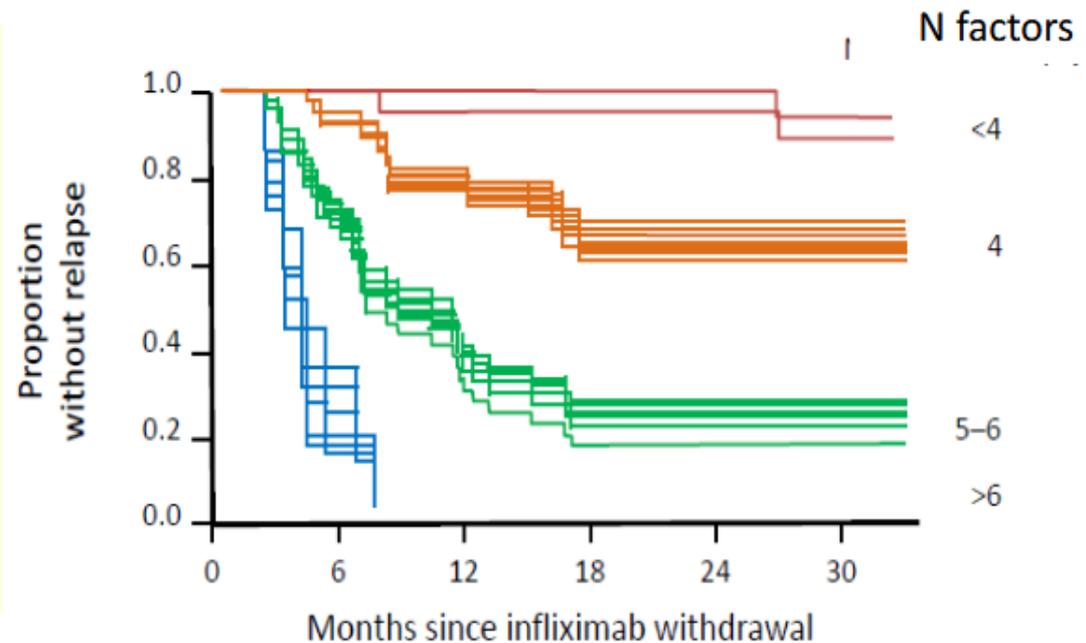


Arrêt de l'IFX dans la MC : essai STORI

Facteurs prédictifs de rechute

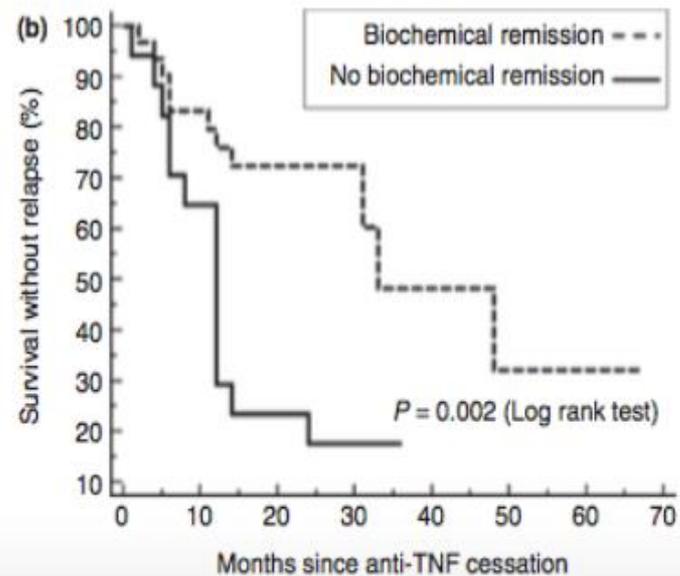
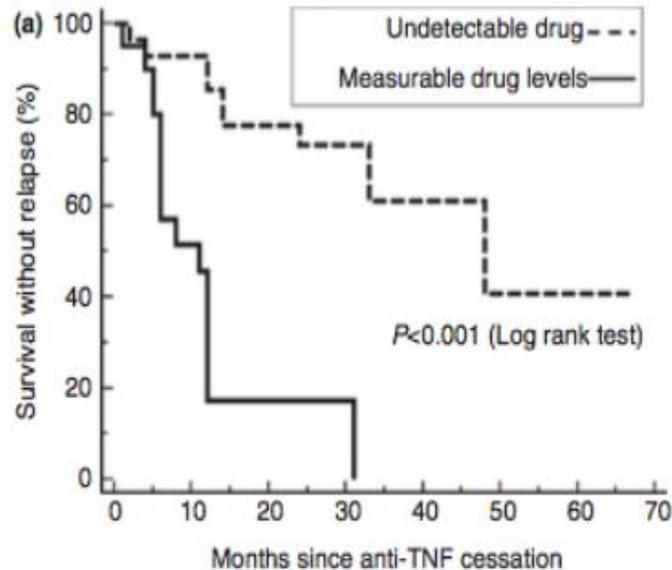
Facteurs associés à la rechute :

- Hb \leq 14,5 g/dL
- Leucocytes $>$ 6000/mm³
- hsCRP \geq 5mg/L
- Calprotectine fécale \geq 300 μ g/g
- CDEIS $>$ 0
- TRI \geq 2 mg/L



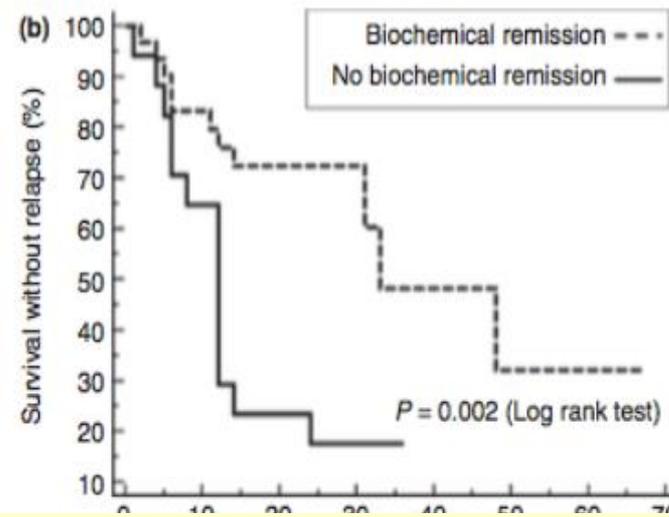
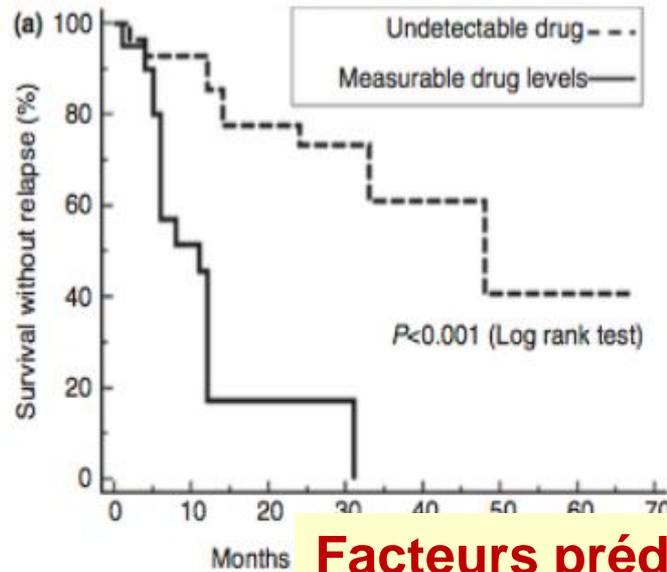
Intérêt du dosage des TRI à l'arrêt de l'IFX

n = 48 (Tel-Aviv, Saint-Etienne)
A 12 mois : 41 % de rechute
Groupe TRI indétectable 14 % vs. 81 %



Intérêt du dosage des TRI à l'arrêt de l'IFX

n = 48 (Tel-Aviv, Saint-Etienne)
A 12 mois : 41 % de rechute
Groupe TRI indétectable 14 % vs. 81 %

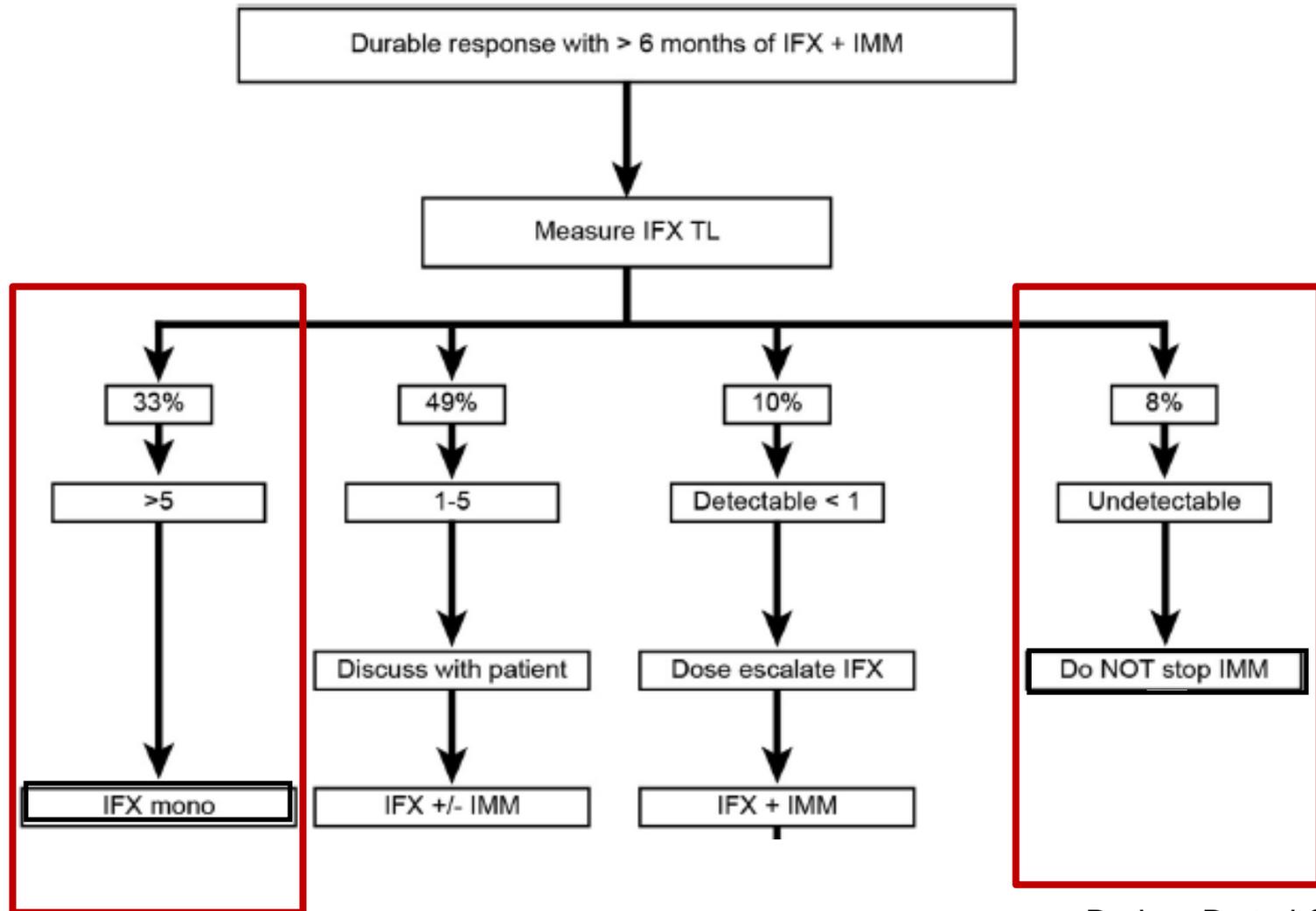


Facteurs prédictifs d'un faible taux de rechute :

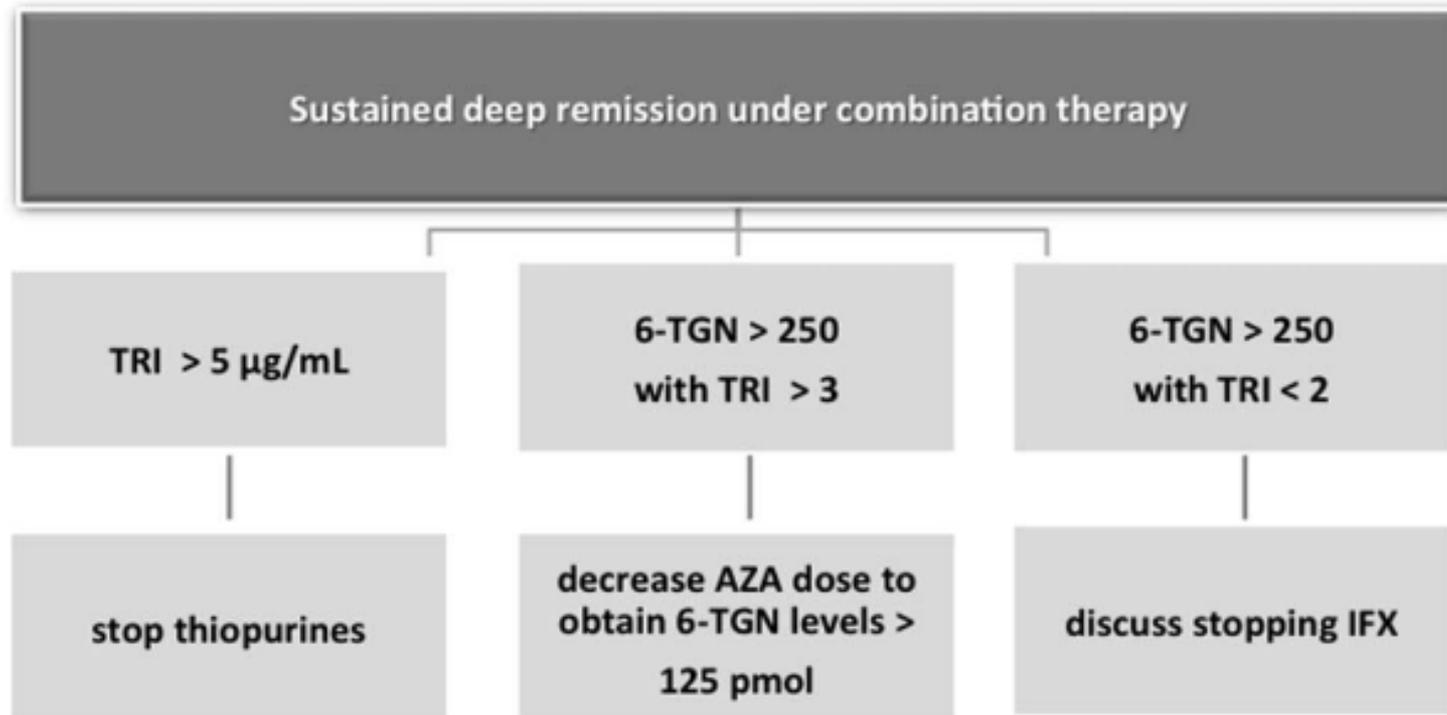
TRI indétectable

Biomarqueurs normaux (CRP, calprotectine)

Algorithme de désescalade à l'aide des TRI chez les malades en combothérapie



Algorithme de désescalade à l'aide du dosage des TRI et 6-TGN chez les malades en combothérapie



ECCO

- It is reasonable to combine IM and biologics for at least 1 year, until sustained clinical and endoscopic remission is reached, with the decision on IM discontinuation also guided by the trough level of biologic at this time. In high-risk patients with extensive/complicated disease, where a disease relapse could have important clinical consequences [eg risk of extensive resection, permanent stomy, or short small bowel syndrome], it is reasonable to decide to continue combination therapy indefinitely





Patient en rémission clinique



Evaluer les risques

Homme vieux

Patient

Sexe masculin
Age jeune au diagnostic
Tabagisme actif

Maladie peu étendue
Durée courte entre le diagnostic et le début des anti-TNF

Type de maladie

Maladie périnéale
Maladie iléale
Maladie extensive

Traitement stable (pas d'escalade ou de traitement aigu de sauvetage)

Historique du traitement

ATCD de chirurgie
ATCD d'échec d'IS
Intensification des doses d'antiTNF

CDEIS : 0
Rémission clin et bio prolongée
Taux résiduels (bas (<2) pour les anti-TNF / élevés pour les IS)

Statut en cours de la maladie

Marqueurs d'inflammation
Ulcérations muqueuses
Rémission courte

ATCD de cancer ou d'infection sévère

ATCD

Absence de co-morbidité

Réponse :

Quels examens demandez-vous avant de proposer (« afin d'opter pour ») un arrêt de l'Infliximab ?

1. NFS

2. 6-TGN

3. 6-MMP

4. Taux résiduels d'Infliximab

5. Recherche des Ac anti-Infliximab



Ghofrane, 23 ans

27 mois de combothérapie

- Rémission clinique
 - Rémission biologique
- } Durée > 24 mois

CRP négative; calprotectine = 150 $\mu\text{g/g}$

NFS : GB = 7000/ mm^3 , Hb = 14g/dl

- Iléo-Coloscopie : normale
- TRI = 6 $\mu\text{g/ml}$

Ghofrane, 23 ans

27 mois de combothérapie

- Rémission clinique
 - Rémission biologique
- } Durée > 24 mois
- CRP négative; Calprotectine = 150 $\mu\text{g/g}$
NFS : GB = 5000/ mm^3 , Hb = 12g/dl
- Iléo-Coloscopie : normale
 - TRI = 6 $\mu\text{g/ml}$

Décision thérapeutique : arrêt de l'Azathioprine

Question 6:



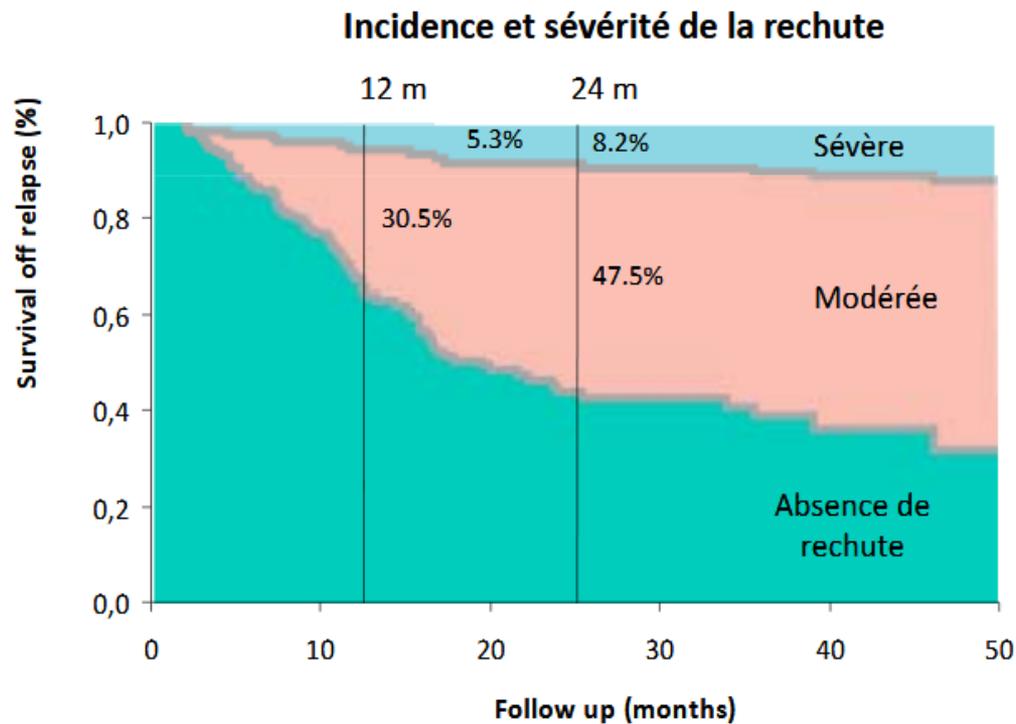
Est-il possible d'envisager un arrêt à long terme de l'IFX ?

1.Oui

2.Non

Risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF : registre britannique

n=160 MICI (141 MC) en rémission après ≥ 1 an d'anti-TNF (130 IFX, 30 ADA)



Risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF : méta-analyse de 27 études

Rechute 40% à 12 mois et 49% à > 25 mois
Si rémission clinique : rechute à 1 an : 42%
Si rémission endoscopique : rechute : 26%
Retraitement par le même anti-TNF : rémission 80%

TRI : facteur non étudié car études hétérogènes

Comment surveiller Ghofrane après arrêt de l'IFX ?

- Le **tight control**
- La cible est **la rémission**
- **Les outils ?**

Le suivi clinique

La biologie : CRP, calprotectine fécale

L'endoscopie

- **Quel rythme ?**

/ 3-6 mois les 2 premières années

/6-12 mois ensuite

Endoscopie si récurrence clinique et/ou biologique



Réponse :



Est-il possible d'envisager un arrêt à long terme de l'IFX ?

1.Oui

2.Non

Commentaires sur la désescalade chez les malades en combothérapie

Etudes quasi-exclusivement menées sur la combo AZA + IFX :

- Extrapolation à l'adalimumab ?
- Peu de données dans la MC fistulisante (LAP)

Cas clinique 3 :

- Patient âgé de 32 ans ayant une **maladie de Crohn iléo-colique**
 - Mis sous **combothérapie: Infliximab + Imurel** (poussée modérée cortico-résistante)
 - **Ttt d'induction → Rémission clinique**
 - **Ttt séquentiel: Imurel + IFX 5mg/Kg/8 semaines**
- **Rémission clinique et biologique maintenue (il vient pour sa 5^{ème} perfusion)**

Question 1:



Y-a-t-il un intérêt au dosage pharmacologique des anti-TNF chez ce patient ?

1.Oui

2.Non

Utilisations possibles du Therapeutic Drug Monitoring

Attitude réactive face à une perte de réponse

- Expliquer **le mécanisme** de la perte de réponse
- **Adapter la PEC** thérapeutique

Attitude proactive

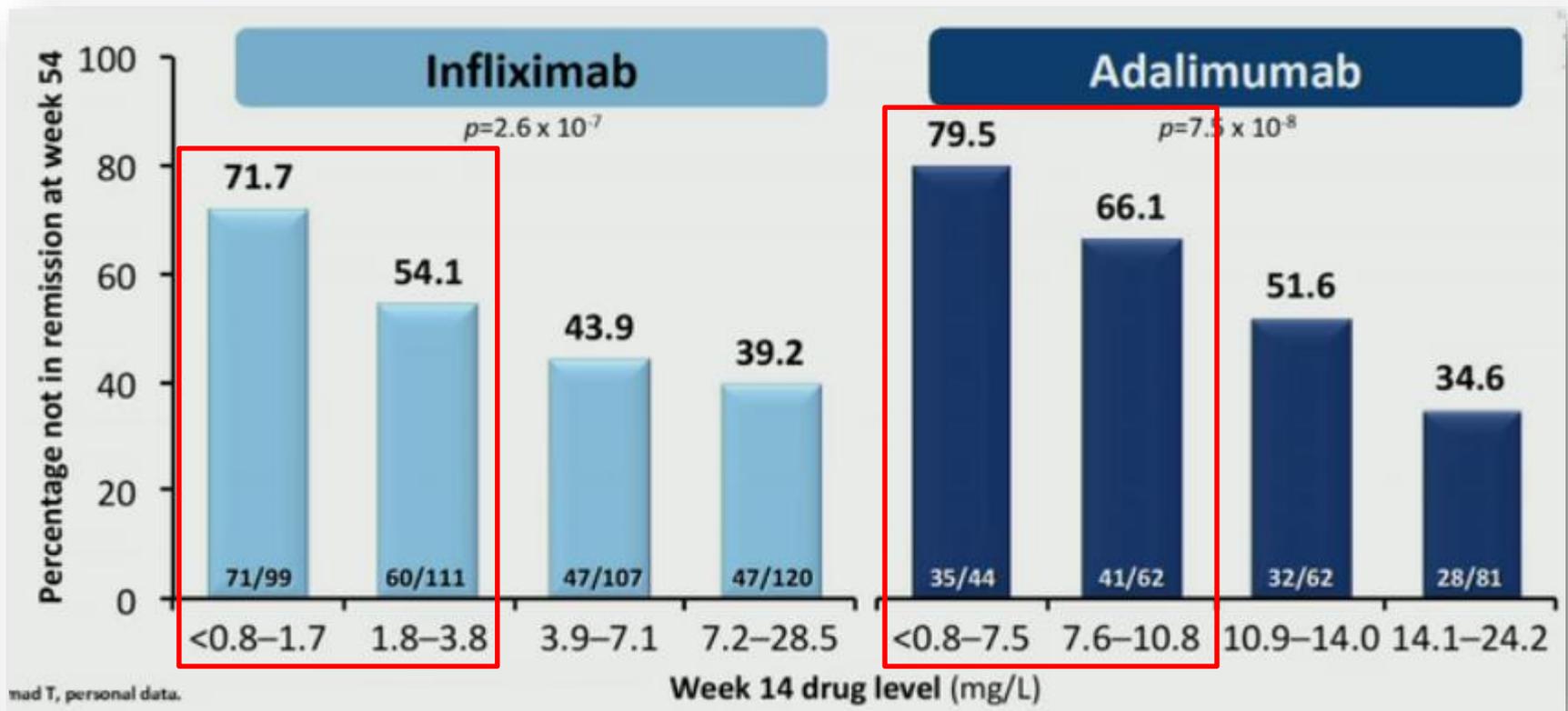
- **Malade en rémission clinique**
- **Ajuster la dose**
- **Atteindre le taux sérique optimal**
- **Éviter la perte de réponse**

Rationnel de cette attitude proactive ?

- Forte corrélation **entre le taux sérique « dans la fourchette thérapeutique » des anti-TNF** et l'efficacité thérapeutique (obtention et maintien d'une **rémission clinique et endoscopique**)
- Un **taux bas d'anti-TNF** est associé, voir est prédictif de **perte de réponse** (non maintien de la rémission)

Rationnel de cette attitude proactive ?

Taux sérique d'anti-TNF bas à S14: prédictif de non rémission à S54



Objectifs théoriques de l'attitude proactive

Patients en rémission clinique sous ttt séquentiel

Taux infra-thérapeutique



Intensification



Cible pharmacologique
(taux sérique d'anti-TNF dans la fourchette optimale)

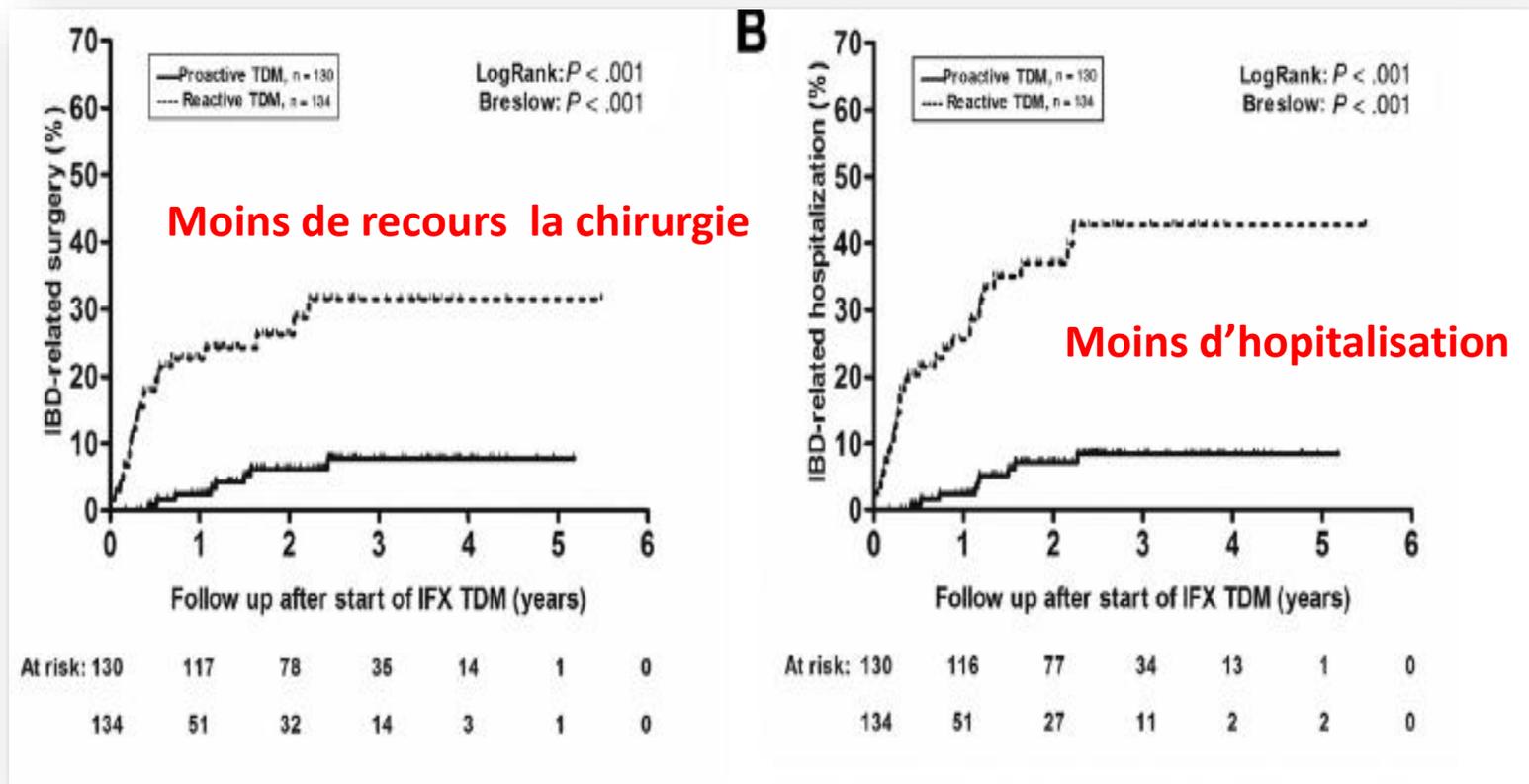


Prévenir la perte de réponse



Pas de changement de dose

Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab



étude TAXIT: 1^{er} essai randomisé comparant attitude proactive vs réactive

Rémission clinique
Sous ttt séquentiel
par IFX

R
A
N
D
O
M
I
S
E
S

Attitude Réactive
(symptômes et
CRP)

Attitude
Proactive

TC < 3 µg/mL

1.) Interval decrease
(by 2 weeks)
to min 4 weeks

2.) Dose increase
(by 5 mg/kg)
to max 10 mg/kg

3 µg/mL ≤ TC
≤ 7 µg/mL

No dose
adaptation

TC > 7 µg/mL

1.) Dose decrease
(by 5 mg/kg)
to min 5 mg/kg

2.) Interval increase
(by 2 weeks)
to max 12 weeks

étude TAXIT: 1^{er} essai randomisé comparant attitude proactive vs réactive

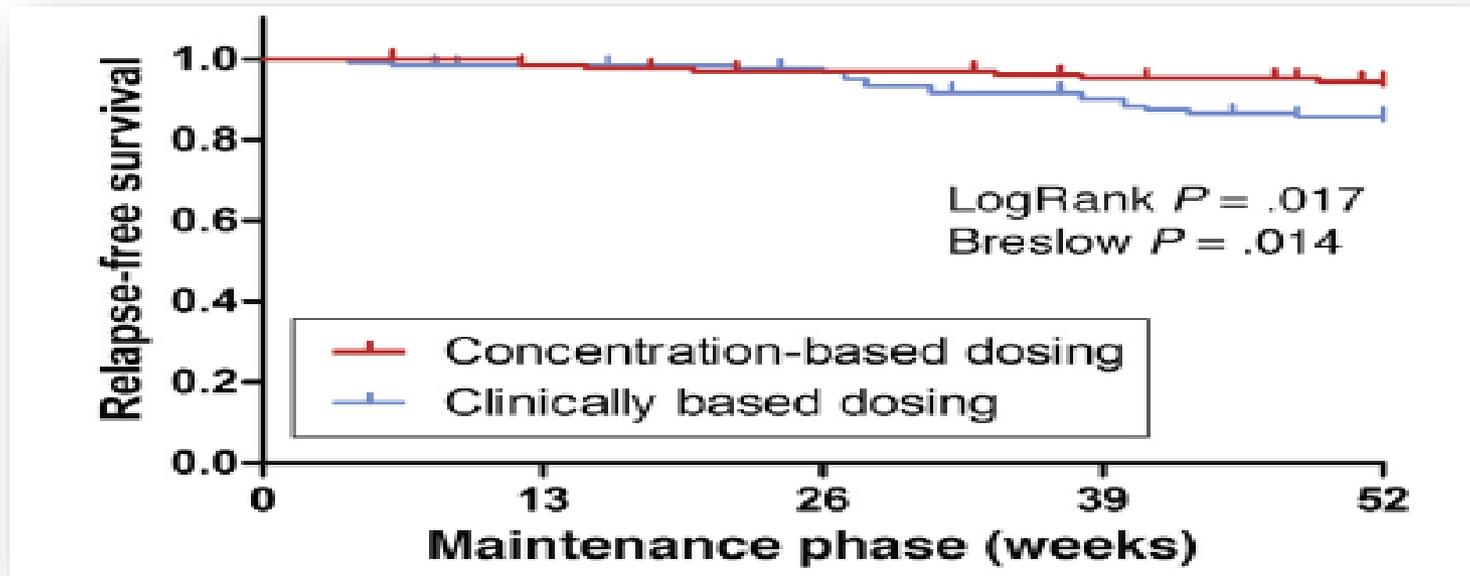
Rémission clinique
Sous ttt séquentiel
par IFX

R
A
N
D
O
M
I
S
E
S

Attitude Réactive
(symptômes et
CRP)

Attitude
Proactive

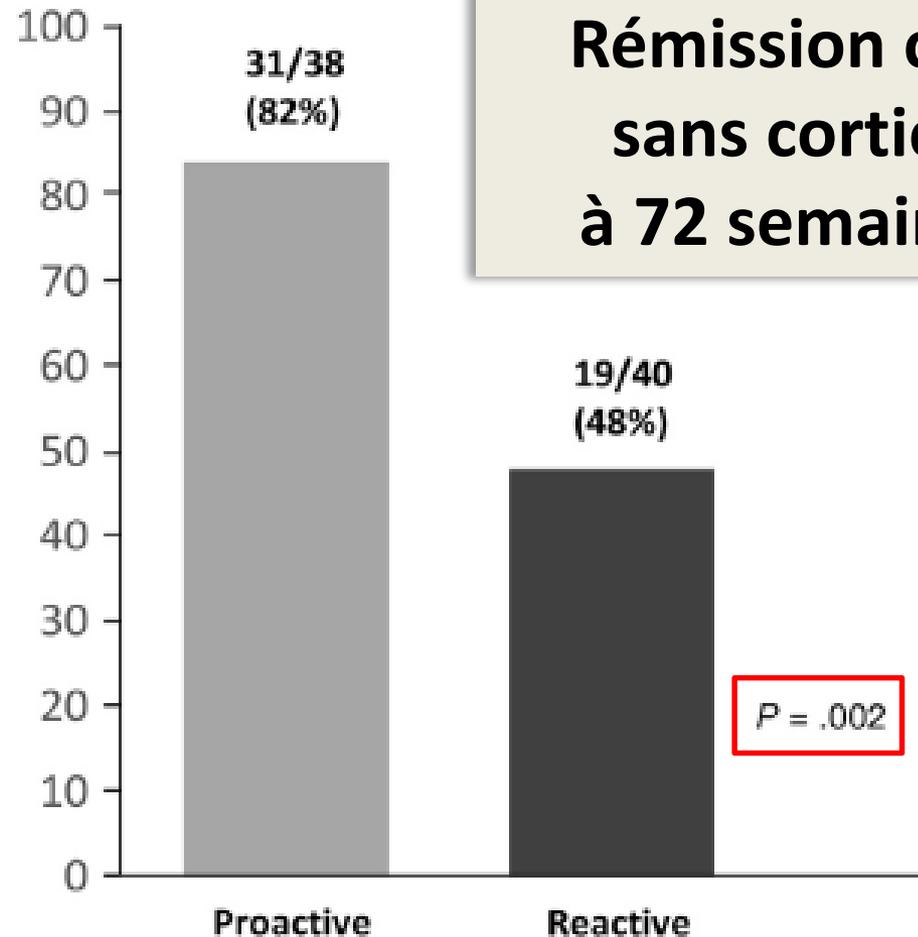
Taux résiduel d'IFX = 3 – 7 µg/ml



Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring

ECR (N=78)
Age = 6 – 18 ans

Taux sérique cible
d'adalimumab :
5 µg/mL



Rémission clinique
sans corticoïdes
à 72 semaines (%)

$P = .002$

- Résultats discordants car:

Chez un patient en rémission clinique avec anti-TNF sérique indétectable ou à un taux bas:

- Mauvaise observance
- Une rémission clinique ne dépendant pas de la molécule
- Début d'une perte de réponse immunogène (immunisation en cours, phase pré-clinique)

AGA SECTION

American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease

Joseph D. Feuerstein,¹ Geoffrey C. Nguyen,² Sonia S. Kupfer,³ Yngve Falck-Ytter,⁴ and Siddharth Singh⁵; on behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee

Recommendation: In adult patients with quiescent IBD treated with anti-TNF agents, the AGA makes no recommendation regarding the use of routine proactive therapeutic drug monitoring. No recommendation, knowledge gap.



Recommendation 2.8. ECCO CD Treatment GL [2019] :

In crohn's disease **patients in clinical remission** under anti-TNF treatment, there is **currently insufficient evidence to recommend for or against the use of proactive** therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes as compared to routine care.

(weak recommendation, moderate-quality evidence)

Studies have important limitations in their study designs

Therefore, the Consensus believes that large, well-powered prospective RCTs with adequate stratification of patients are still required.

Notre patient 3 (suite)

- **Malade en rémission clinique sous combothérapie**
- **Therapeutic Drug Monitoring non fait**
- **Poursuite de la combothérapie selon les mêmes modalités**

Take home messages: Therapeutic Drug Monitoring des anti-TNF

- **Une aide à la décision thérapeutique :**
 - Perte de réponse (attitude réactive)
 - Désescalade

Mais plusieurs limites à prendre en considération:

- ✓ Technique, Interprétation des résultats
 - ✓ Concentration sérique optimale des anti-TNF
 - ✓ Délai d'attente des résultats
 - ✓ Limites des alternatives thérapeutiques
 - ✓ Niveau de preuve faible
- **Attitude proactive:** un débat qui avance ...

CAT en fonction des résultats du « TDM » en cas de perte de réponse

Taux d'anti-TNF bas ou indétectable

Taux d'anti-TNF normal ou élevé

AAD élevés

AAD négatifs ou faibles ou transitoires

**Switch autre anti-TNF
Ou ajout IS**

Optimisation

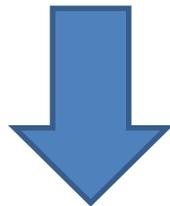
Switch out of class

Désescalade thérapeutique

Exclusion des patients à haut risque

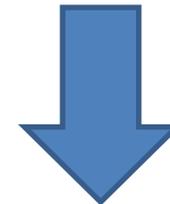
Rémission profonde sous combothérapie

TRI >5 µg/ml



Arrêt Imurel

TRI < 2 µg/ml



Arrêt anti TNF