

## Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Sélection de trois revues de la littérature**Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease**S. Ben-Horin *et al.*2013 \_ *Autoimmunity Reviews*

Cette revue recense des mécanismes responsables des différents types d'échec aux traitements par anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et identifie des stratégies pour optimiser l'efficacité clinique des anti-TNF. Les auteurs décrivent 3 types d'échec au traitement par anti-TNF :

1/ L'inefficacité primaire : l'incidence semble plus élevée dans les essais thérapeutiques (20-40% des patients) qu'en pratique clinique courante (10-20%). Les facteurs prédisposant sont : la durée de la maladie, le tabagisme, la CRP, les polymorphismes / mutations génétiques. L'option thérapeutique de choix est le changement de traitement (autre anti-TNF).

2/ L'inefficacité secondaire : l'incidence serait de 23 à 46% à 12 mois (maladie de Crohn). Les mécanismes possibles sont : l'apparition d'anticorps induits (augmentation de la clairance de l'anticorps anti-TNF) ou une activité importante de la maladie malgré le traitement par anti-TNF. La gestion de l'échappement inclut plusieurs étapes : i/ s'assurer que les symptômes sont liés à une exacerbation de la maladie malgré le traitement anti-TNF en cours, ii/ vérifier l'exposition à l'anti-TNF par un dosage, iii/ rechercher les anticorps induits. Les options thérapeutiques, qui dépendent de la cause la plus probable à cet échappement, sont : l'augmentation de la dose, le changement d'anti-TNF ou l'ajout d'un immunosuppresseur au traitement.

3/ L'inefficacité secondaire suite à l'échec de la réintroduction du traitement : la réponse thérapeutique ne peut-être prédite par le dosage des anticorps induits avant la réintroduction mais semble dépendante des conditions ayant entraîné l'arrêt du traitement la première fois.

En conclusion, la survenue d'un échec thérapeutique requiert une optimisation adaptée à chaque patient.

**Immunogenicity of monoclonal antibodies against TNF used in chronic immune-mediated inflammatory conditions.**

Systematic Review and Meta-analysis

JR Maneiro *et al.*2013 \_ *JAMA Internal Medicine*

Cette revue décrit l'influence des anticorps induits (ATI) sur l'efficacité et la sécurité des anticorps monoclonaux (AcMo) dans les maladies inflammatoires et auto-immunes.

Données sources : Medline, Embase, Cochrane Library et Web of Knowledge. Les publications retenues sont des études observationnelles ou interventionnelles avec des données sur les ATI dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthropathie juvénile idiopathique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la spondylarthrite et le psoriasis.

Résultats : 60 articles ont été inclus, soit un total de 13982 patients. Les patients chez qui les ATI n'ont pas été détectés avaient en moyenne une meilleure réponse que les patients ATI positifs. Cependant, cette relation n'était significative que dans la PR (Odds Ratio (OR) à 6 mois ou moins = 0,03; 95% CI, 0,01-0,21 ; OR à 6 mois ou plus = 0,03; 95% CI, 0,00-0,30). Dans toutes les pathologies étudiées, le risque de réactions d'hypersensibilité était plus élevé chez les patients ATI positifs (OR = 3,97, 95% CI, 2,36-6,67) comparativement aux patients ATI négatifs. De plus, dans la PR, il y avait plus de risque d'interruption de traitement chez les patients ATI positifs (OR = 3,53; 95% CI, 1,60-7,82). Enfin, l'utilisation de traitements concomitants (ex : azathioprine) diminuait le risque d'apparition des ATI dans toutes les pathologies étudiées (18 études).

En conclusion, la présence d'anticorps induits augmente les risques d'arrêt et d'échec du traitement par anti-TNF dans la PR. Le risque de réactions d'hypersensibilité est également augmenté dans toutes les maladies inflammatoires et auto-immunes décrites dans cette revue.

**Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease.**R. Khanna *et al.*2013 \_ *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*

Cette revue fait le point sur l'intérêt potentiel du suivi thérapeutique de l'infliximab.

Il a été établi qu'une faible concentration résiduelle d'infliximab (IFX) et l'apparition d'anticorps induits (ATI) étaient associées à une mauvaise réponse au traitement. Le suivi thérapeutique permettrait de répondre à l'échec du traitement. Plusieurs algorithmes correspondant à autant de stratégies de suivi thérapeutique ont été développés afin d'identifier les patients pouvant bénéficier de l'ajustement de leur traitement. Les patients non répondeurs, en fonction des concentrations d'IFX et d'ATI, ont pu être classés en 3 groupes :

1/ les patients présentant une forte concentration d'ATI et une faible concentration résiduelle d'IFX étaient en général traités par un autre anti-TNF ;

2/ les patients ayant une concentration résiduelle adéquate ont été traités avec une autre classe d'agents thérapeutiques ;

3/ les patients ATI négatif présentant une faible concentration résiduelle d'IFX ont eu une augmentation de la dose de l'anti-TNF ou une diminution de l'intervalle de temps entre chaque perfusion d'IFX.

Le suivi thérapeutique pourrait apporter des éléments supplémentaires dans la prise en charge de l'échec au traitement par IFX.

Actualités**Projets de recherche sur les AcMo:**

Le projet « LYRITUX », porté par le Dr Julien Mélet (Rhumatologue à Tours), déposé au **PHRC interrégional 2013**, a été accepté. L'objectif du projet est d'évaluer si, dans la polyarthrite rhumatoïde, la déplétion des lymphocytes CD4+ induite par le rituximab est associée à la réponse clinique à la semaine 16.

**Projet MIAMIGO (Monitoring Immuno-pharmacologique des Anticorps Monoclonaux prescrits dans l'Interrégion Grand-Ouest) :**

Constitution en cours d'un comité scientifique du projet composé d'investigateurs de l'interrégion Grand-Ouest.

Contacts**Céline Desvignes (CePiBac) :**

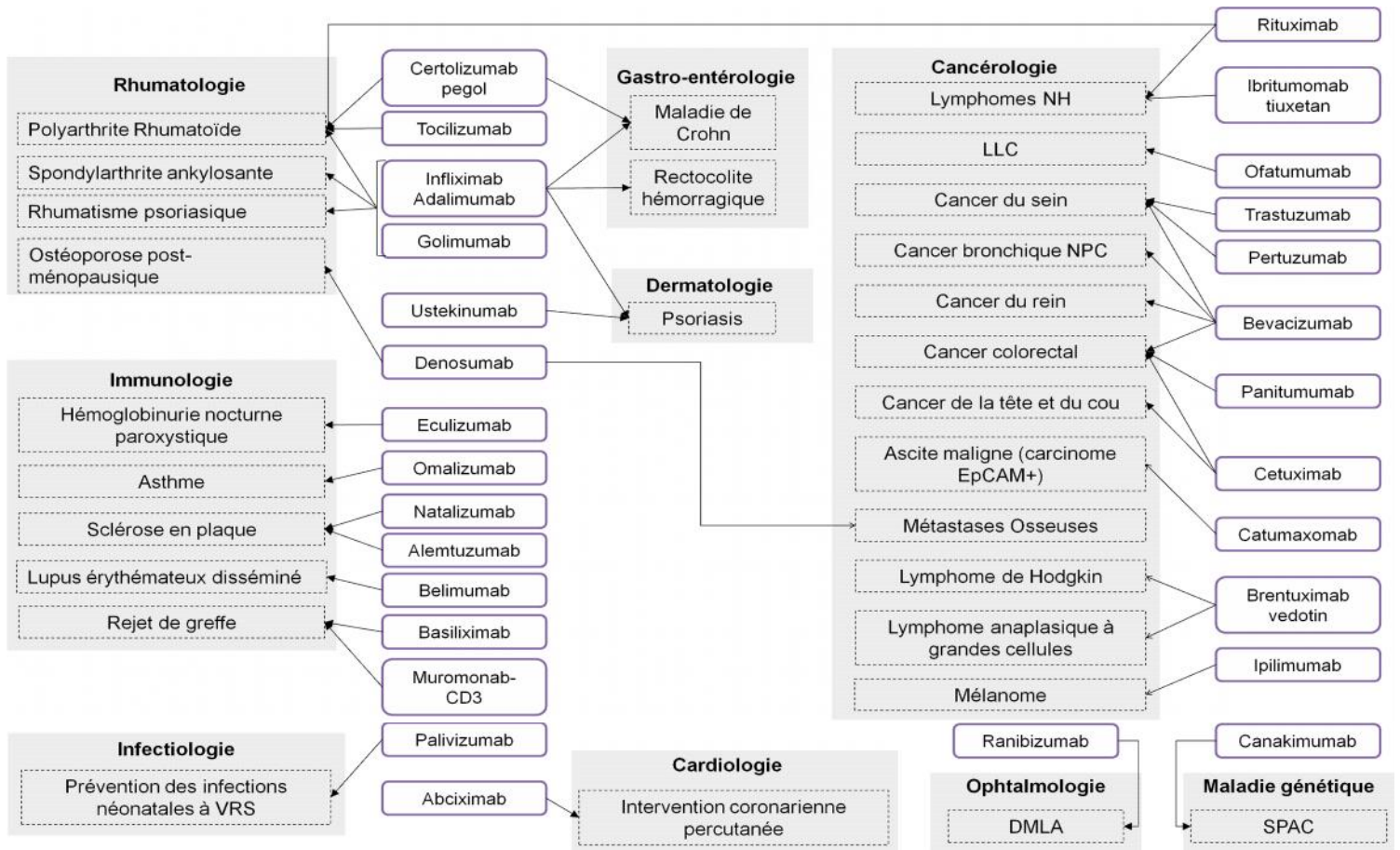
☎ 02 47 47 60 08 (secrétariat)  
✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

**Sophie Kornfeld (MIAMIGO) :**

☎ 02 18 37 08 21 (ligne directe)  
✉ sophie.kornfeld@univ-tours.fr

**CHRU de Tours**  
Bâtiment B2A - 4ème étage  
2, boulevard Tonnellé  
37044 TOURS Cedex 9

# Les anticorps thérapeutiques monoclonaux commercialisés en France



## Liste des anticorps thérapeutiques monoclonaux commercialisés en France et les pathologies pour lesquelles ils sont prescrits.

Actuellement, 30 anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo) ont obtenu l'AMM et sont commercialisés en France. Ils entrent en jeu dans la prise en charge de nombreuses pathologies telles que certains cancers, les maladies inflammatoires (notamment en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie) et le rejet de greffe.

VRS (virus respiratoire syncytial), lymphome NH (lymphome non-hodgkinien), LLC (leucémie lymphoïde chronique), cancer bronchique NPC (cancer bronchique non à petites cellules), EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule), DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), SPAC (syndrome périodique associé à la cryopyrine).

Mise à jour : Octobre 2013

## MIAMIGO

Le projet MIAMIGO a été mis en place en 2012 dans le but de développer la **recherche clinique** dans le domaine du **monitoring des anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)**.

Nous vous apportons une **aide logistique pour :**

1. structurer des **réseaux d'investigateurs** impliqués dans la recherche sur les AcMo,
2. vous aider à rédiger des **protocoles de recherche** et à les soumettre aux appels d'offres,
3. vous aider à mettre en place des études biologiques **ancillaires**.

## Dosage des anticorps thérapeutiques par le CePiBac

*Qu'est-ce que le CePiBac ?*

La plateforme CePiBac (Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps) regroupe des activités spécifiques réalisées par les laboratoires de **Pharmacologie-Toxicologie** et **d'Immunologie** du CHRU de Tours. Ainsi, le CePiBac exerce à la fois une activité d'aide au **suivi des patients traités** dans le cadre du soin, et une activité de **recherche clinique**.

*Quelles sont les analyses effectuées ?*

La plateforme CePiBac propose les analyses suivantes : i/ Mesure des concentrations sériques des AcMo, ii/ Recherche d'anticorps induits, iii/ Génotypage des facteurs individuels influençant l'efficacité des AcMo, iv/ Evaluation fonctionnelle des réponses lymphocytaires et v/ Analyses pharmacocinétiques (PK) et pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) des AcMo.

*Quels sont les anticorps concernés ?*

Les AcMo dont les concentrations sont actuellement mesurées sont :

Avastin® (bevacizumab)  
 Erbitux® (cetuximab)  
 Herceptin® (trastuzumab)  
 Humira® (adalimumab)  
 MabThera® (rituximab)  
 Remicade® (infliximab)  
 Simulect® (basiliximab)  
 Soliris® (ecuzumab)

Les anticorps induits recherchés sont les suivants :

Anti-infliximab  
 Anti-adalimumab  
 Anti-rituximab  
 IgE (anti Gal) anti-cetuximab

*Quelles sont les techniques utilisées ?*

Les mesures de **concentration des AcMo** sont réalisées par techniques ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) directes. Les microplaques sont recouvertes soit avec la protéine cible (ex. TNF, EGFR), soit avec un anticorps anti-idiotypique (ex. anti-CD20). L'AcMo présent dans le sérum des patients est alors révélé par une IgG couplée à la peroxydase.

Les mesures de **concentration des anticorps induits** sont réalisées par techniques ELISA indirectes (double antigène), techniques basées sur la reconnaissance des anticorps induits par l'AcMo déposé dans les microplaques. Les anticorps induits sont détectés par l'AcMo couplé à la peroxydase. La recherche d'anticorps induits n'est pas réalisée quand la concentration d'anticorps thérapeutiques dépasse un certain seuil.