GIMAP

Faculté de Médecine
Jacques Lisfranc • Saint-Etienne

Dosages sériques des anti TNF et de leurs anticorps

Pr X Roblin

Service de gastroentérologie

CHU Saint Etienne

CEFA HGE

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

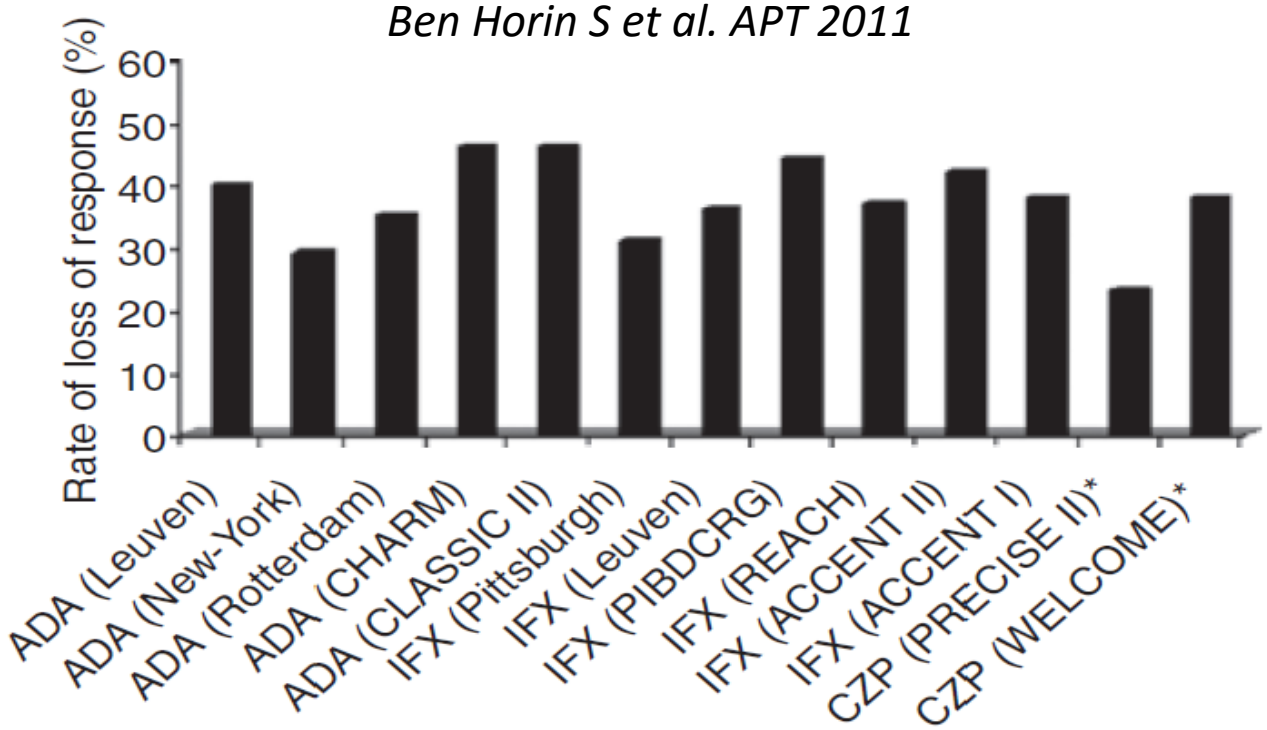
Forum MICI

5 Décembre 2015

Perte d'efficacité et réponse à l'optimisation sous anti-TNF:

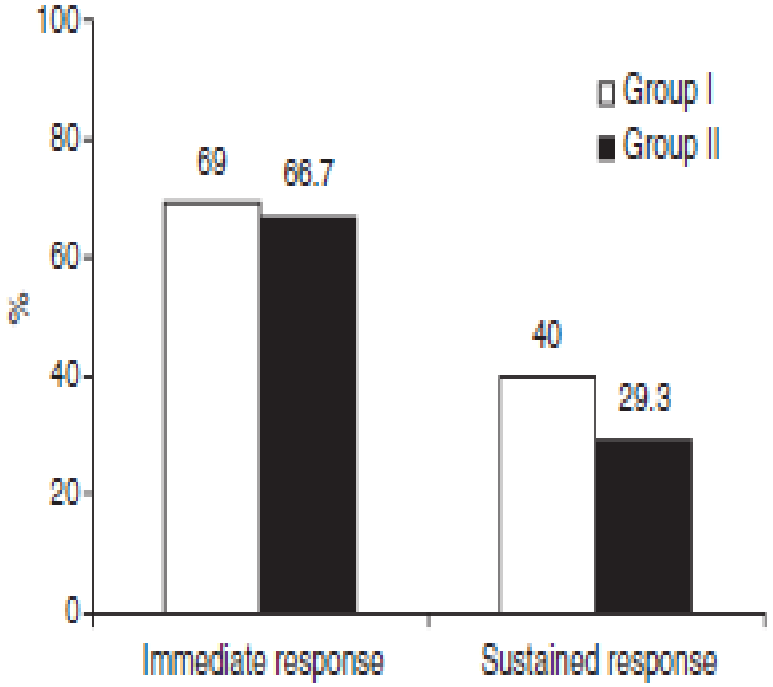
Perte de réponse

Ben Horin S et al. APT 2011

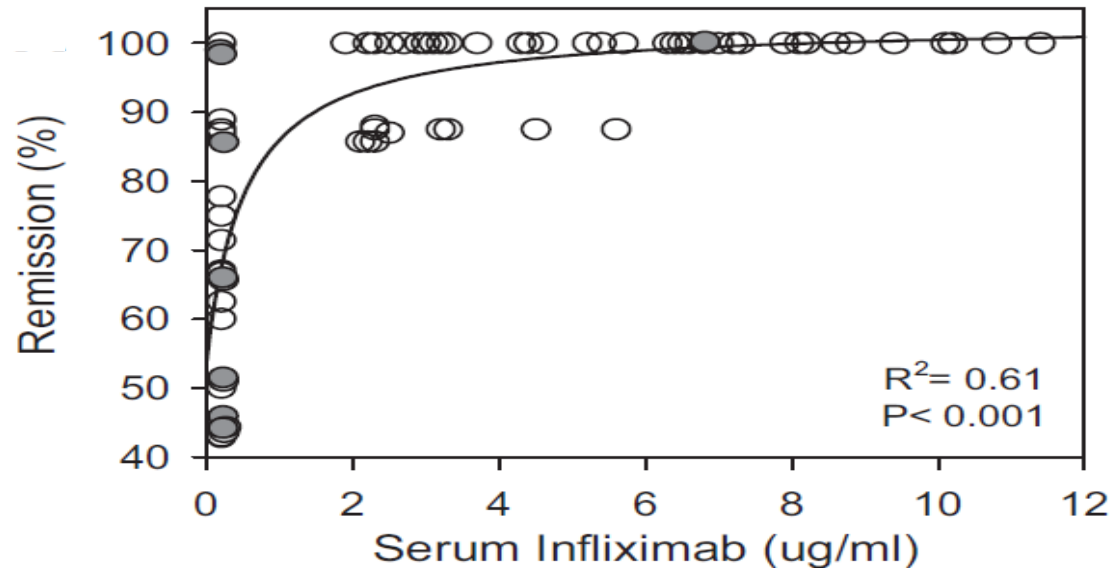


Réponse à l'optimisation

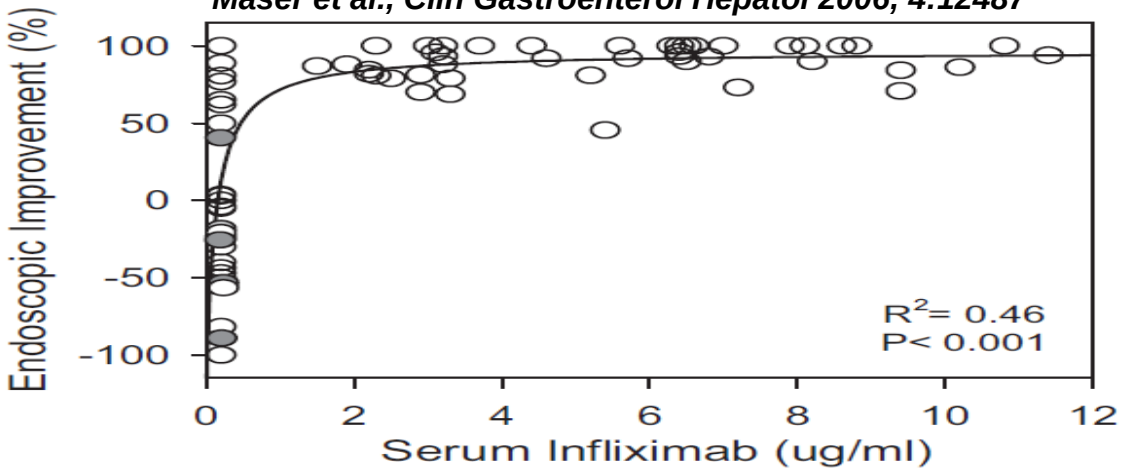
Katz et al. IBD 2013

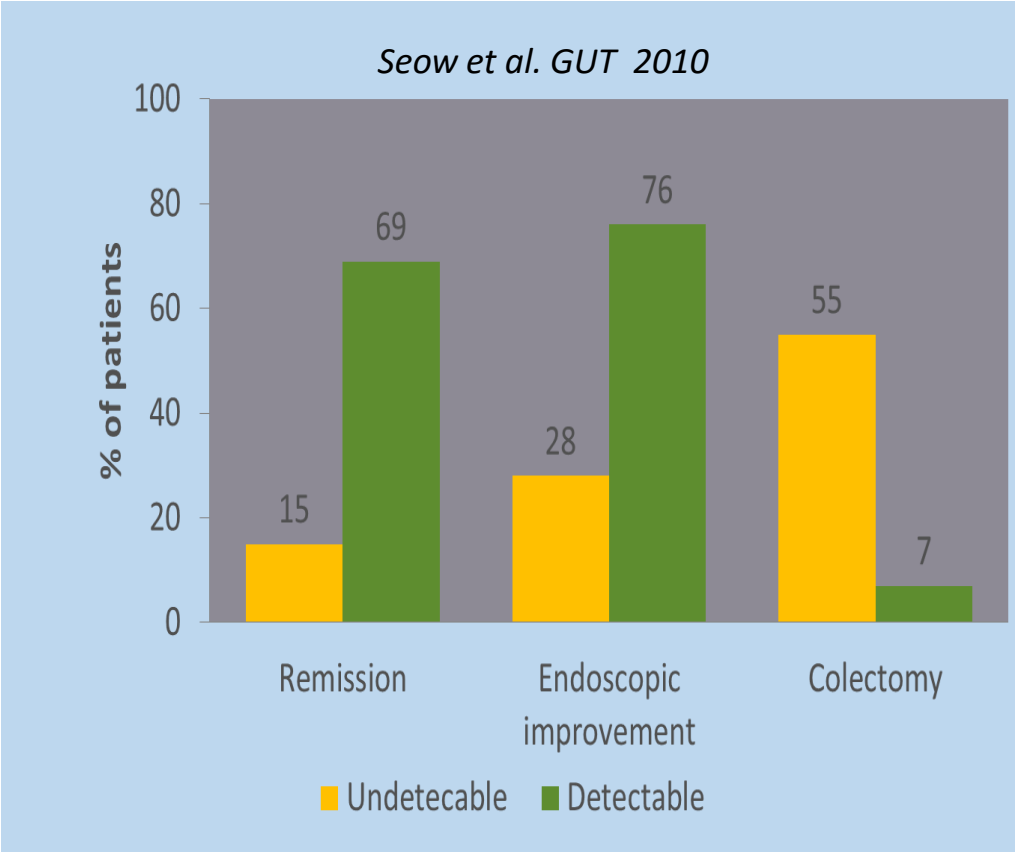


MICI : Taux résiduel d'anti TNF et évolution
Etudes de cohorte



Maser et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:12487

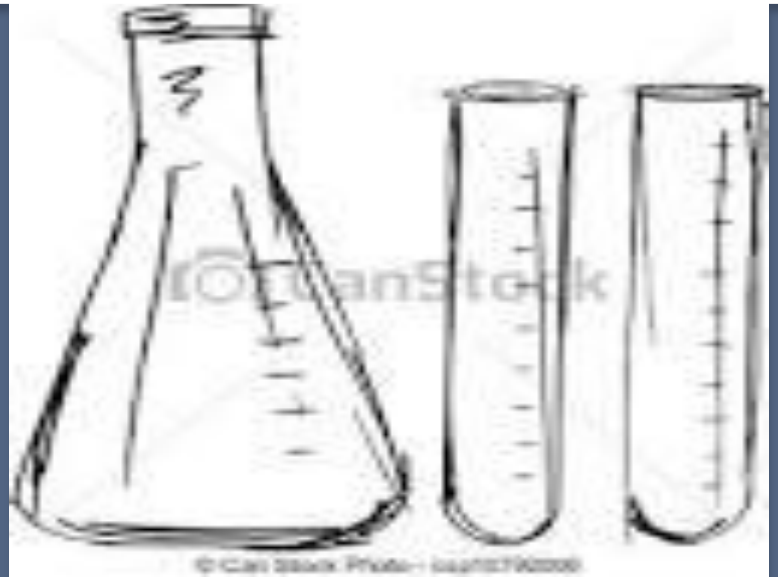




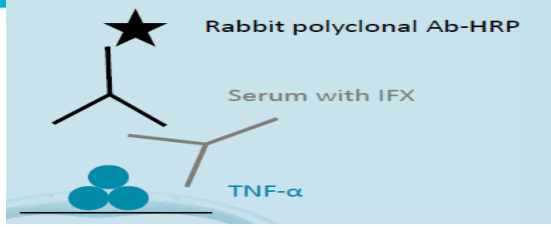
Comparaison des taux de TRI en fonction de la réponse clinique à S8 (ACT 1 & ACT 2)

PK Parameter	Nonresponders	Responders
Median IFX serum concentration (µg/mL) at Week 8	24.7	34.9
Median IFX serum concentration (µg/mL) at Week 30	1.1	2.6
Median IFX serum concentration (µg/mL) at Week 54**	1.6	4.5
Median clearance (L/day)	0.45	0.37
Median $t_{1/2}$ (days)	11.2	14.0

Adedokun OJ Gastroenterology 2014



Quelle technique de dosage proposer?



Différentes techniques de dosage

Choisir la technique la plus proche avec résultats rapides et la moins coûteuse

Techniques	Avantages	Inconvénients
Elisa	Résultats comparables quelque soit l'ELISA Coûts bas Commercialisée en France	Faux positifs Ac anti anti-TNF non concluants si taux d'anti TNF détectables
Elisa (Ben Horin S)	Plus sensible Dosage possible Ac en présence d'anti TNF détectable	Non commercialisée
RIA	Efficients taux anti TNF et Ac	Impossibilité utilisation large Ac anti anti-TNF (faux positifs)
RGA	Dosage caractère bloquant ou neutralisant Ac	Non commercialisé
HMSA	Dosage anti TNF et Ac sans interférence	Coût majeur Faux positifs (Ac)

Trois points à résoudre le plus tôt possible

- ELISA actuel
  - Un coup de retard
  - Obligation d'optimiser les tests (compléter la série)
  - Importance d'un test unique en temps réel (déjà sur le marché mais à valider)
- Mieux analyser les ATI fonctionnels ou non
  - Impact péjoratif sur des ATI
- Mieux isoler les ATI si taux détectables d'anti-TNF

En ELISA:
Un ATI doit étre conclu comme non concluant si IFX positif
Une obligation

Quelles indications ?
Comment interpréter ces dosages?

Intérêt en cas de perte de réponse

Perte de réponse

Nouvelle recommandations ECCO 2014: prise en charge de la Maladie de Crohn (in press)

La mesure des taux résiduels d'anti-TNF et des Ac anti-drogues peuvent être utilisés pour guider la stratégie d'optimisation (NP4)

Résultats des dosages en cas de perte de réponse :

Seuil discutable en fonction de la technique		
	Ac négatifs	**Ac positifs**
Anti TNF élevé	50%	contrôler
Anti TNF bas ou indétectable	20%	30% si indétectable

Paul S et al. IBD 2013

Que faire en cas de perte de réponse ?

Seuil discutable en fonction de la technique

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	50%	contrôler
Anti TNF bas ou indétectable	20%	30% si indétectable

En cas de perte de réponse avec anti TNF indétectable et Ac positifs ?

ATI et réponse à l'optimisation: opposer ATI permanents vs transitoires

Table 2. Type of intervention and success rate at time of loss of response

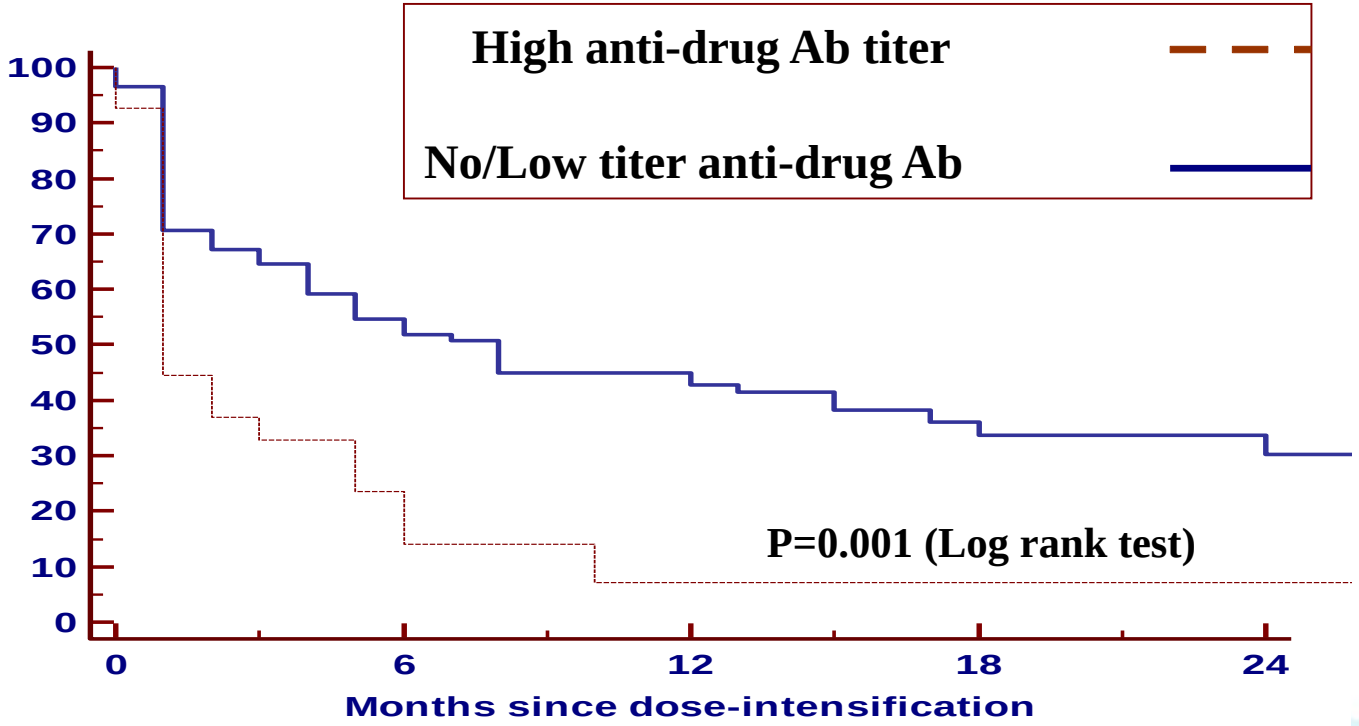
	ATI negative (n=37)	Transient ATI (n=15)	Sustained ATI (n=38)	P value
Loss of response rate during follow-up (%)	17 (46)	13 (87)	30 (79)	0.012 (neg. vs. trans.) 0.0042 (neg. vs. sust.) NS (trans. vs. sust.)
CD (%)	11 (65)	9 (69)	22 (73)	NS
Concomitant IMM at time of loss of response (%)	6 (35)	2 (15)	10 (33)	NS
Median (IQR) CRP at time of loss of response (mg/l)	3 (1–12)	26 (4–52)	11 (5–28)	0.035 (neg. vs. trans.) 0.049 (neg. vs. sust.) NS (trans. vs. sust.)
Therapeutic intervention at time of loss of response (%)	16 (94)	13 (100)	25 (83)	NS
Success rate of intervention (%)	15 (94)	9 (69)	4 (16)	NS (neg. vs. trans.) <0.0001 (neg. vs. sust 0.0028 (trans. vs. sust
Type of intervention (%)				
Interval shortening	14 (88)	11 (85)	15 (60)	NS
Dose increase (5 mg/kg–>10 mg/kg)	1 (6)	2 (15)	1 (4)	NS
Both interval shortening and dose escalation	1 (6)	0	9 (36)	NS (neg. vs. trans.) NS (neg. vs. sust.) 0.016 (trans. vs. sust.

ATI: antibodies to infliximab; CD: Crohn's disease; CRP: C-reactive protein; IMM: immunosuppressive; IQR: interquartile range; NS: non-significant.

Van de Casteele N et al. AJG 2013

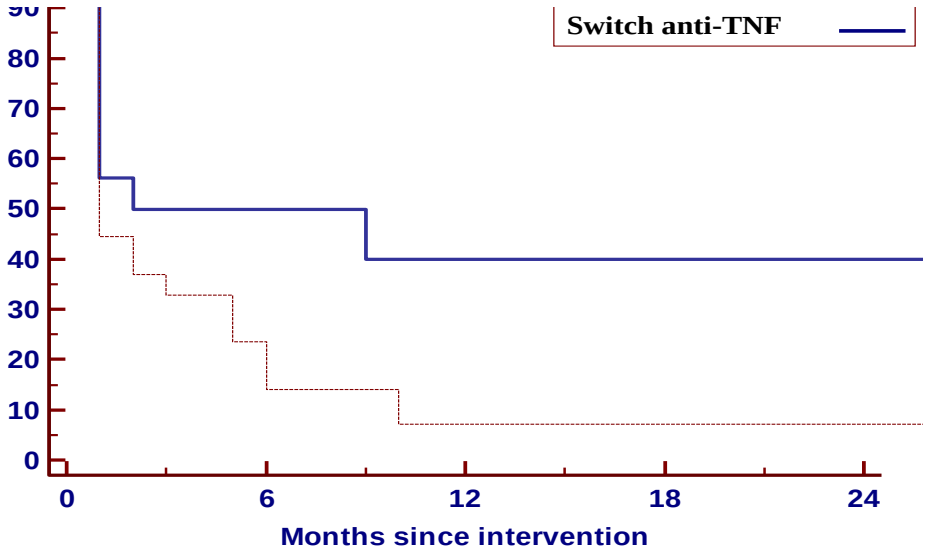
En cas de perte de réponse avec anti TNF indétectable et Ac positifs ?

ATI et réponse à l'optimisation: prend

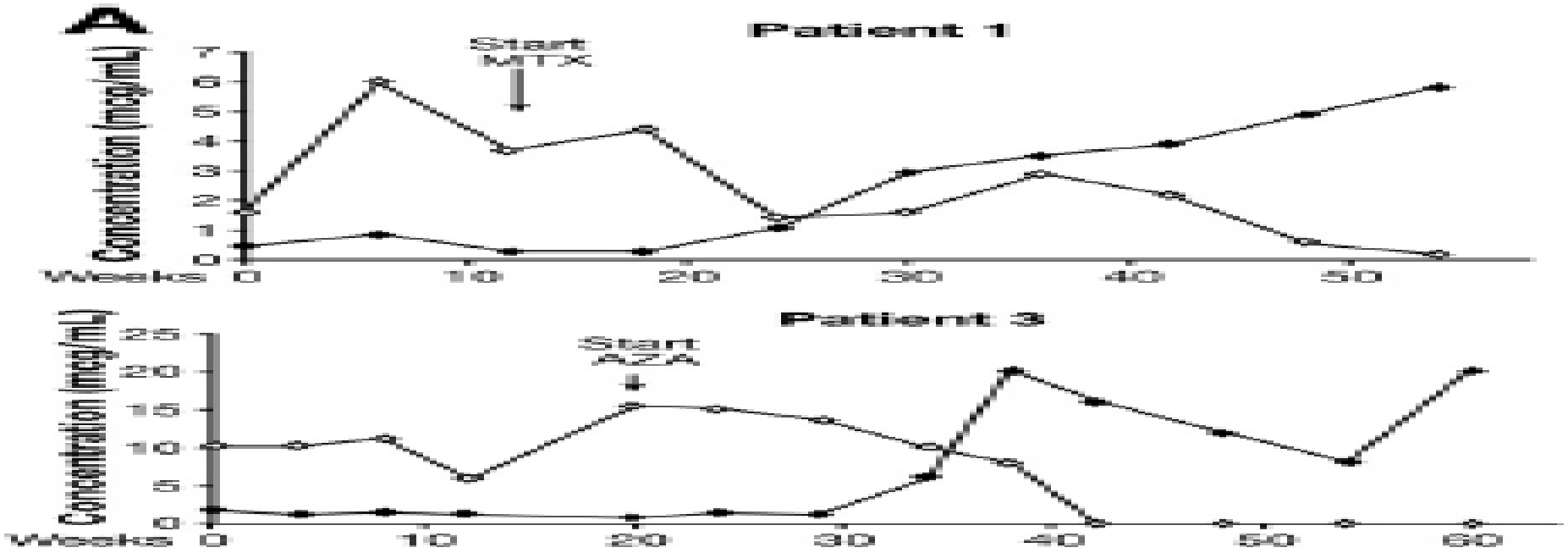


Yanai H, CGH 2015

Taux élevés d'anticorps anti TNF: > 4 µg/ml AAA ou > 9 µg/ml ATI



Intérêt d'un ajout d'IS en présence d'ATI : un proof to concept



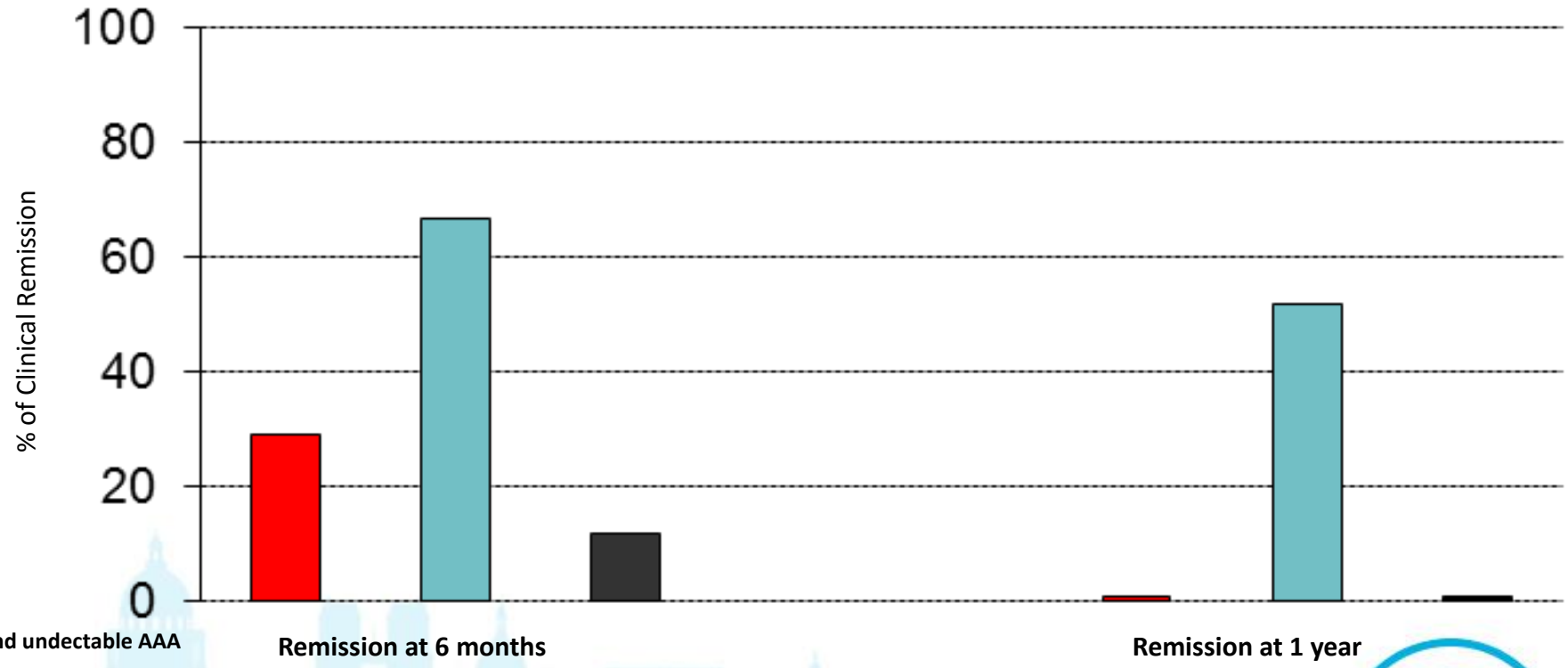
Ben Horin et al. CGH 2012

Que faire en cas de perte de réponse:

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	50%	contrôler
Anti TNF bas ou indétectable	20%	Switch vers un autre anti TNF Ou Ajout IS

Que faire en cas de perte de réponse avec anti TNF indétectable sans Ac ?

Réponse à optimisation de l'adalimumab



Group A: TRA > 4.9microg/mL

Group B : TRA <4.9 microg/mL and undectable AAA

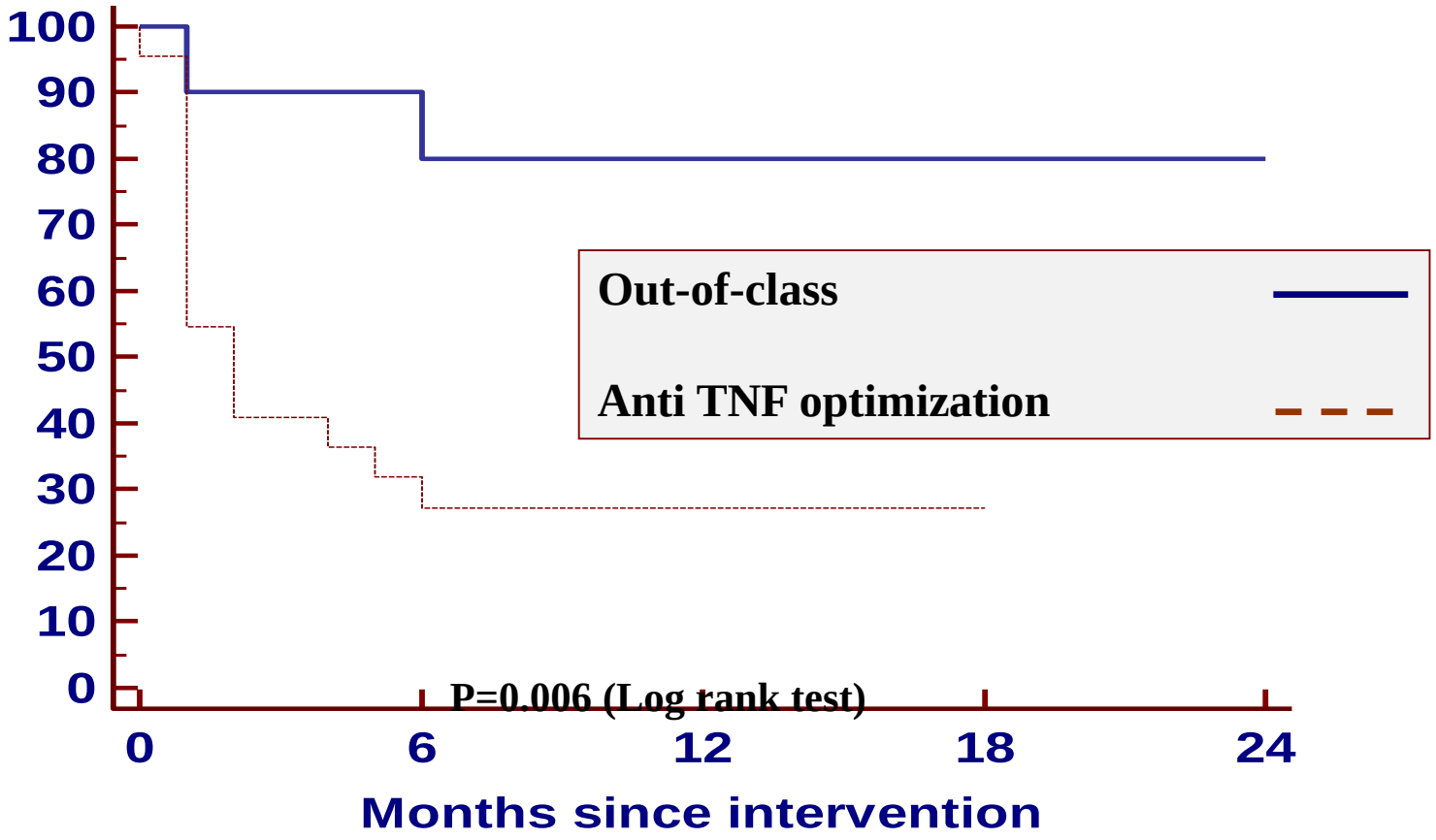
Group C : TRA < 4.9 microg/mL and AAA > 10ng/mL

Roblin X et al. AJG 2014

Que faire en cas de perte de réponse:

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	50%	contrôler
IFX bas ou indétectable	Optimisation anti TNF	Switch vers un autre anti TNF Ou ajout IS

En cas de perte de réponse avec taux thérapeutique d'anti TNF : Changer de classe!!

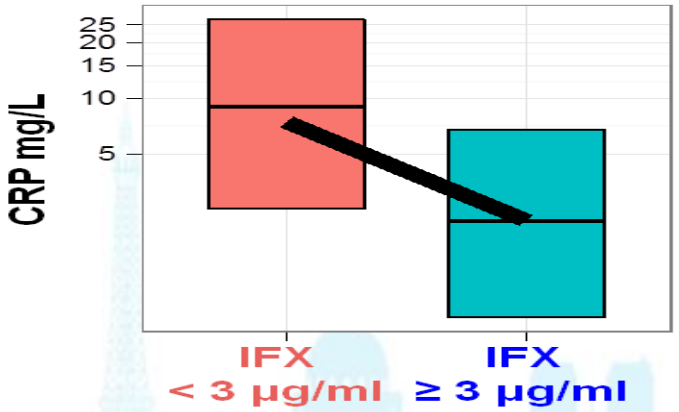


Adequate:
IFX > 3.8mcg/ml
ADA > 4.5mcg/ml

Yanai H, CGH in press

Importance des ATI quelques soit le taux d'IFX circulant (HMSA)

n = 1487	ATI−	ATI+
IFX−	3.7%	13.4%
IFX+	72.6%	10.4%



CRP	ATI-	ATI +	p
IFX < 3µg/ml	5.65 (1.68-16.11)	8.40(3.1-20.11)	< 0.05
IFX > 3 µg/ml	1.50(1.00-4.70)	8.90(5.82-20.23)	<0.05
p	< 0.05	NS	

Vande Casteele N et al. GUT 2015

Intérêt des dosages tissulaires ou HMSA

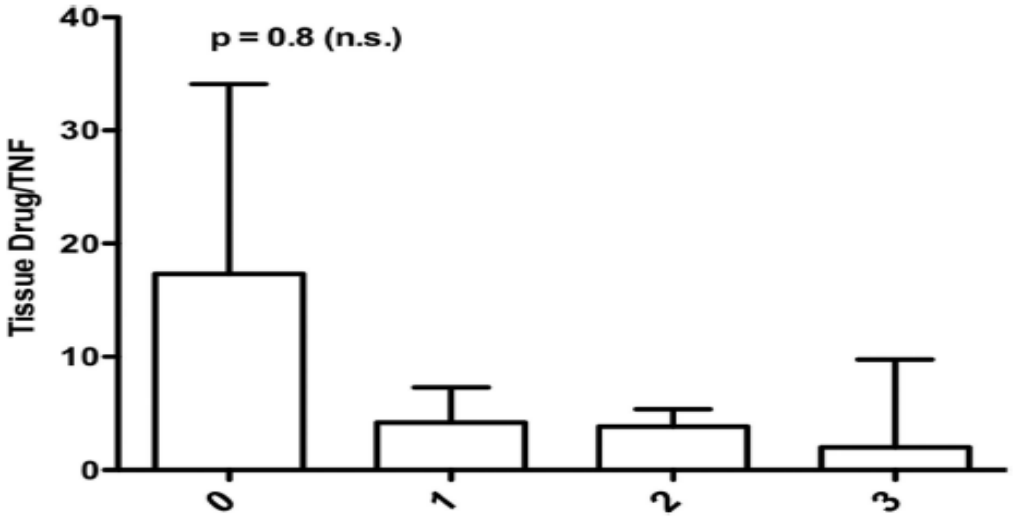
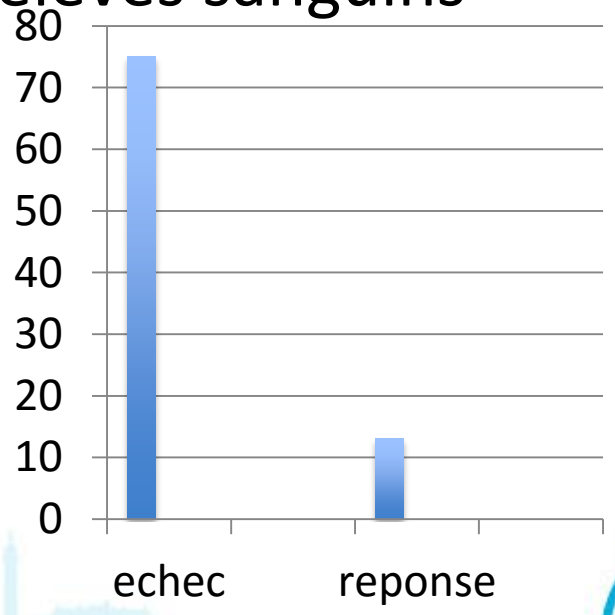


Figure 4 Mean drug to tumour necrosis factor (TNF) ratios in tissue with none, mild, moderate and severe inflammation (n.s., not significant).

- Discordance en cas de taux élevés sanguins



Yarur AJ et al GUT 2015

Que faire en cas de perte de réponse ?

Roblin X Curr Drugs targets 2014

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	Changer de classe thérapeutique IS si ATI + ? Optimisation si IFX tissu bas ?	contrôler
IFX bas ou indétectable	Optimisation anti TNF	Switch vers un autre anti TNF Ou ajout IS Combothérapie?

Intérêt dans la désescalade ou arrêt thérapeutique dans le futur ?

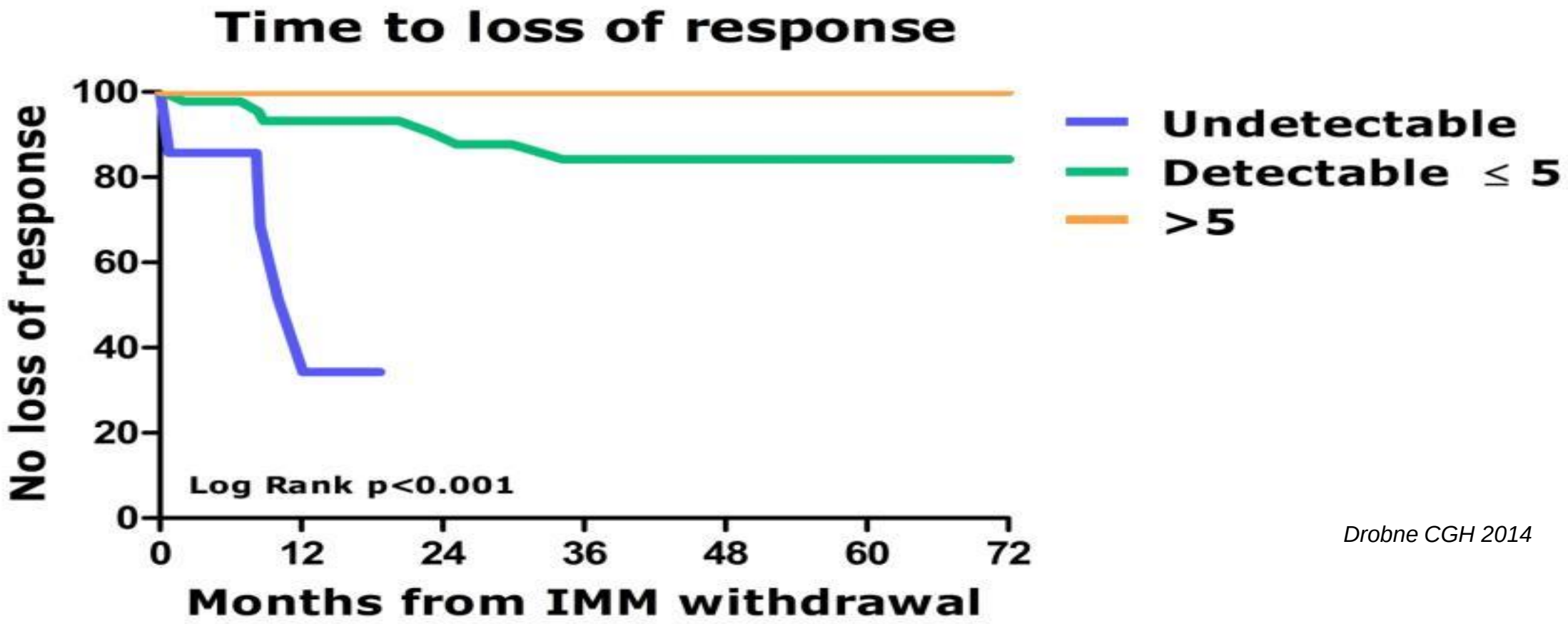
- **Arrêt des anti TNF est possible dans la MC en rémission clinique , endoscopique et des biomarqueurs (statement niveau 2b)**
  - World congress of gastroenterology (1)

1- D'Haens G et al; AJG 2011

Possibilités de résultats chez un patient en rémission clinique durable

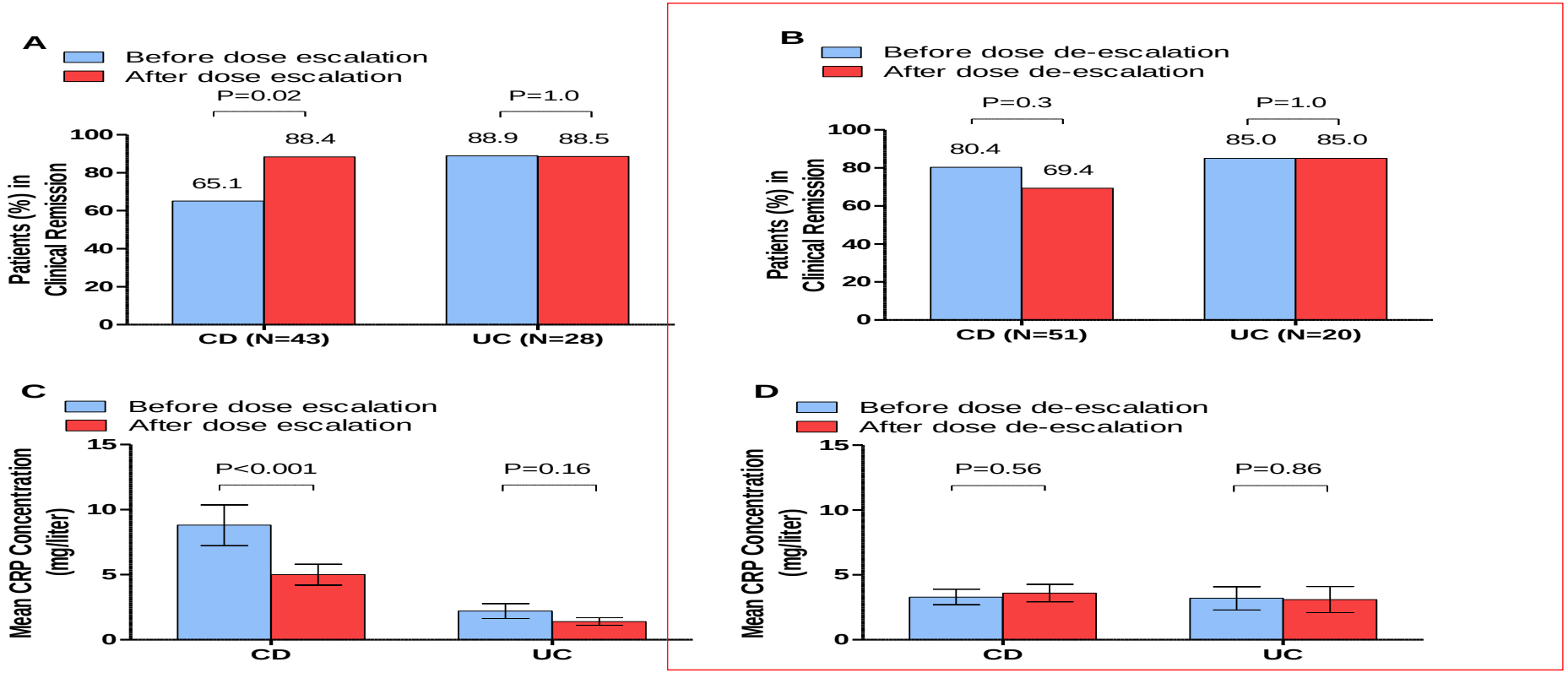
TRI suprathérapeuiques	TRI thérapeutiuques	TRI détectables	TRI indétectables
ATI non utiles	ATI non utiles	ATI à doser Seuil et permanence	ATI à doser Seuil et permanence

Niveau IFX lors de l'arrêt des IMM en cas de combothérapie : aide à la décision



Drobne CGH 2014

TAXIT: phase d'optimisation si TRI suprathérapeutiques



Vande Casteelle et al. Gastroenterology 2015

Etude désescalade de l'IFX

Fig. 1

Paul S et al. APT 2015

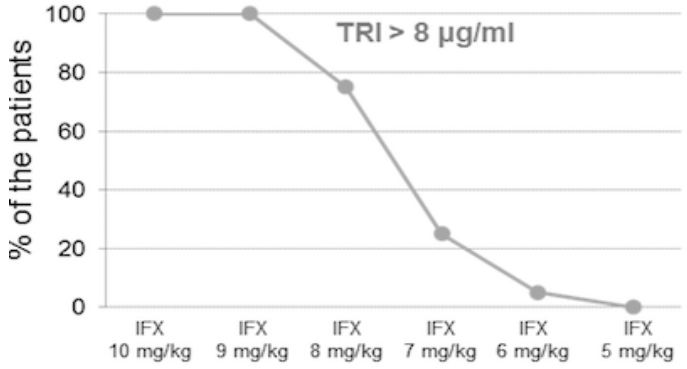


Fig. 1A

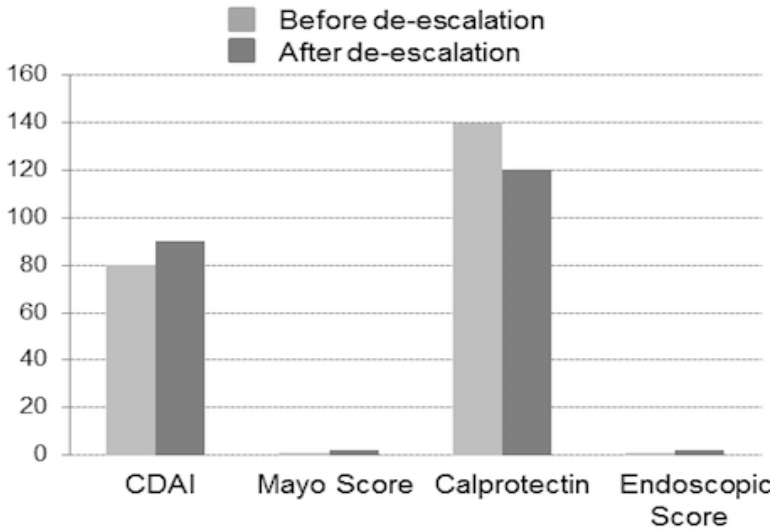
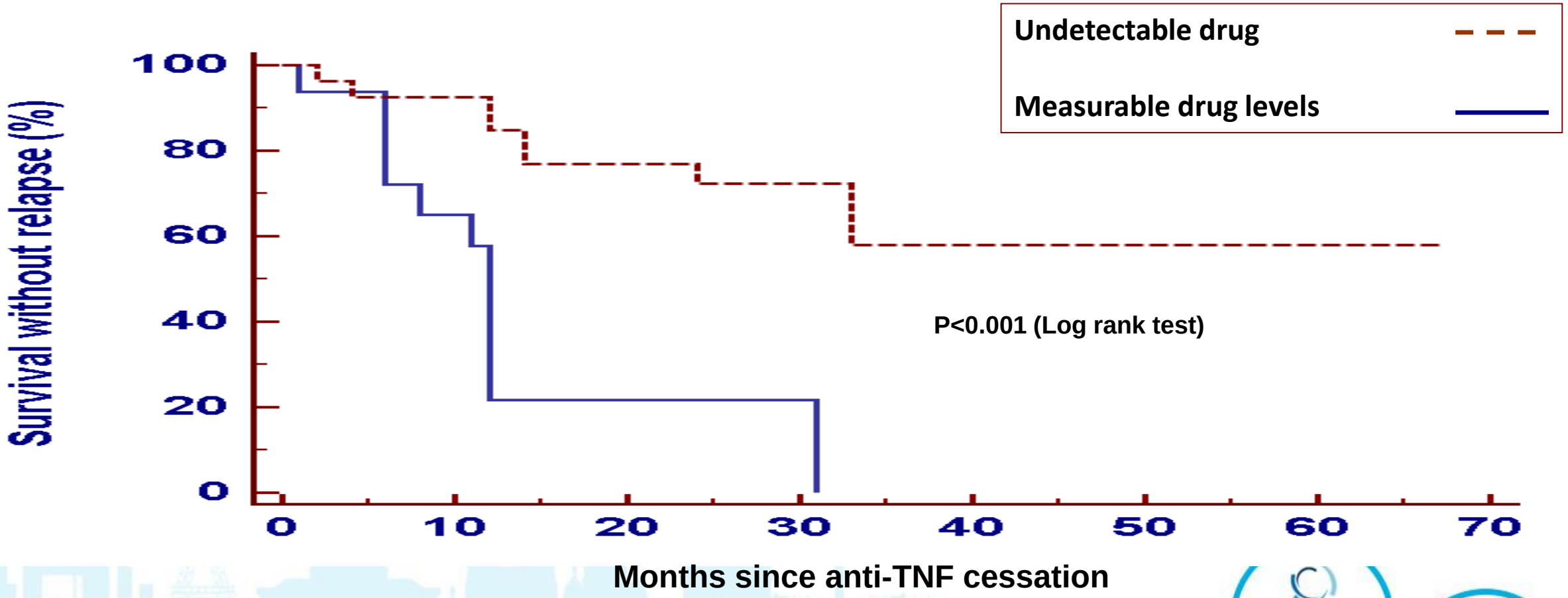


Fig. 1B

Possibilités de résultats

TRI suprathérapeuiques	TRI thérapeutiuques	TRI détectables	TRI indétectables
ATI non utiles	ATI non utiles	ATI à doser Seuil et permanence	ATI à doser Seuil et permanence

Peux t'on proposer un arrêt d'IFX ?

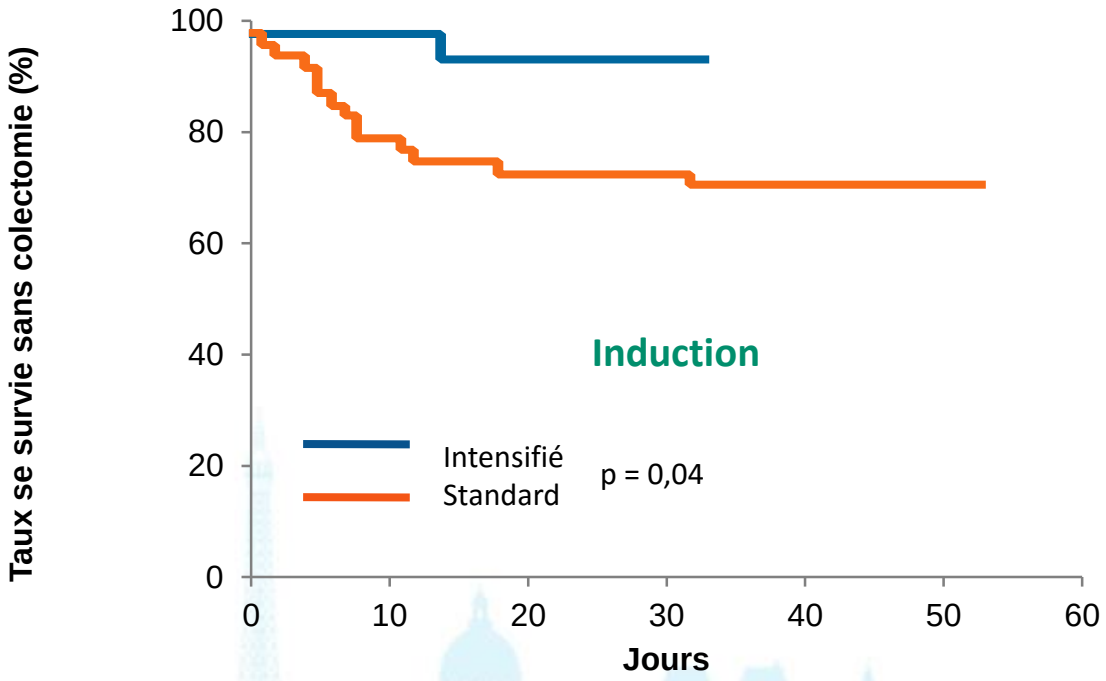


Ben Horin et al APT 2015

Intérêt des dosages en cas de non réponse primaire dans les MICI

Vers une définition prenant en compte des TRI

Traitement par infliximab (IFX) intensifié de la colite aiguë grave (CAG)

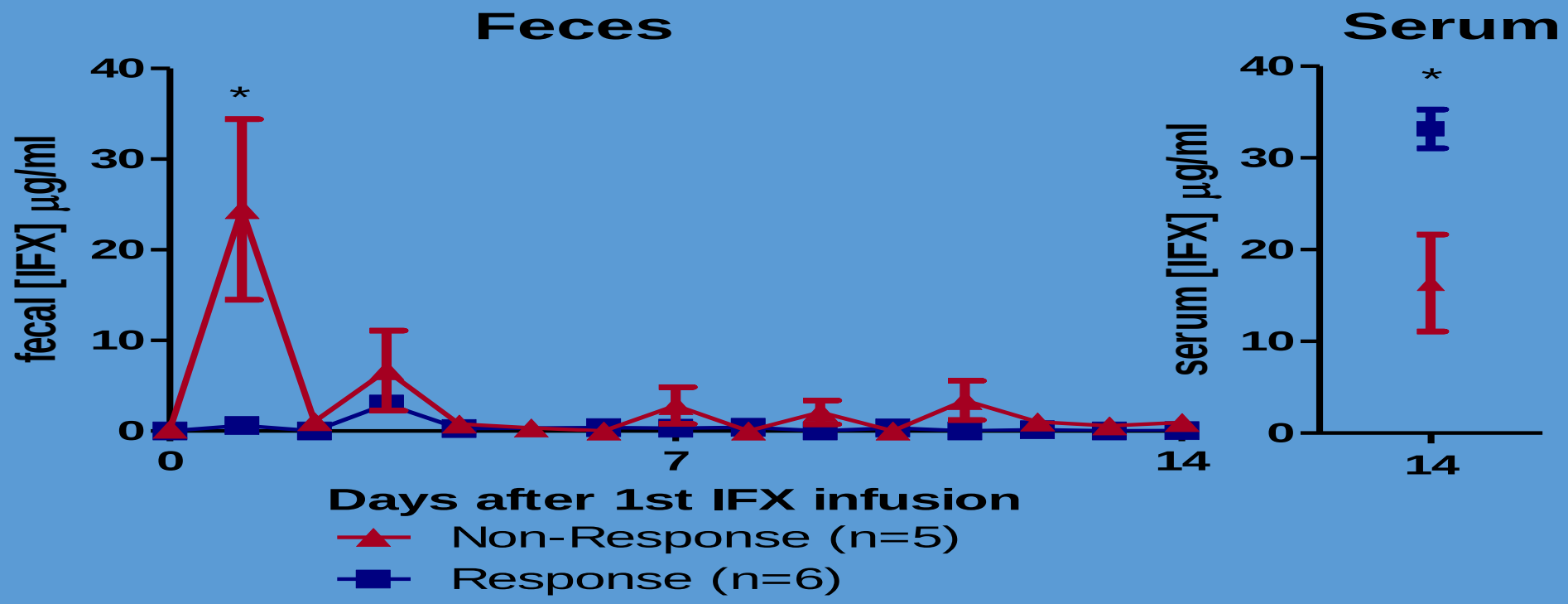


- Comparaison de 2 schémas d'IFX en induction suivis de 5 mg/kg/8 semaines :
  - Standard : 5 mg/kg aux semaines 0-2-6 (n = 35)
  - Intensifié : 5 mg/kg aux semaines 0-1-2 (n = 15)

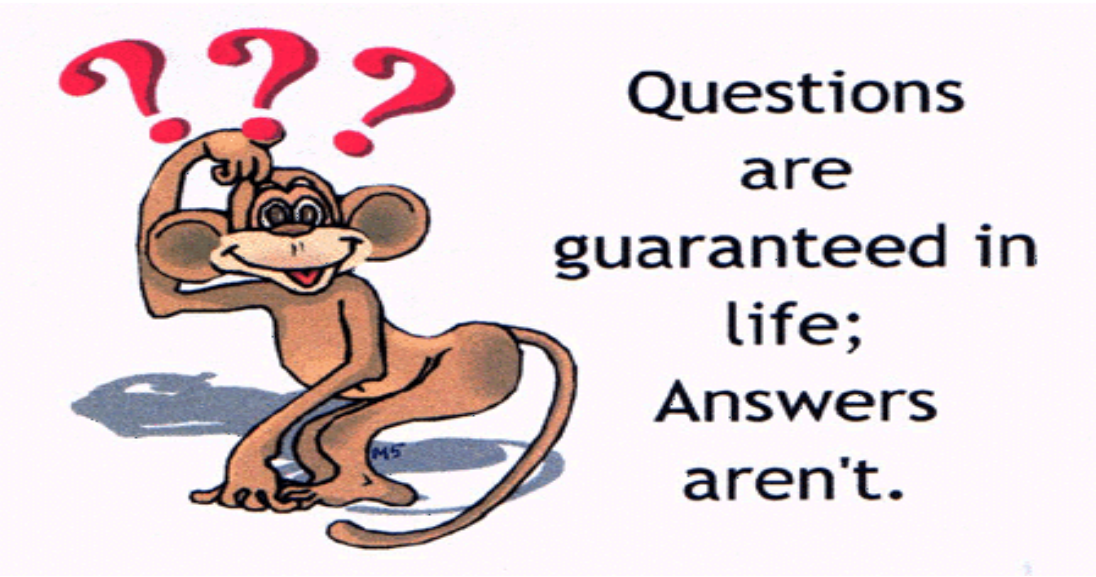
Gibson DJ et al. CGH 2015

Dosage anti-TNF selles

Taux d'IFX dans le sang et les selles en cas de RCH sévères

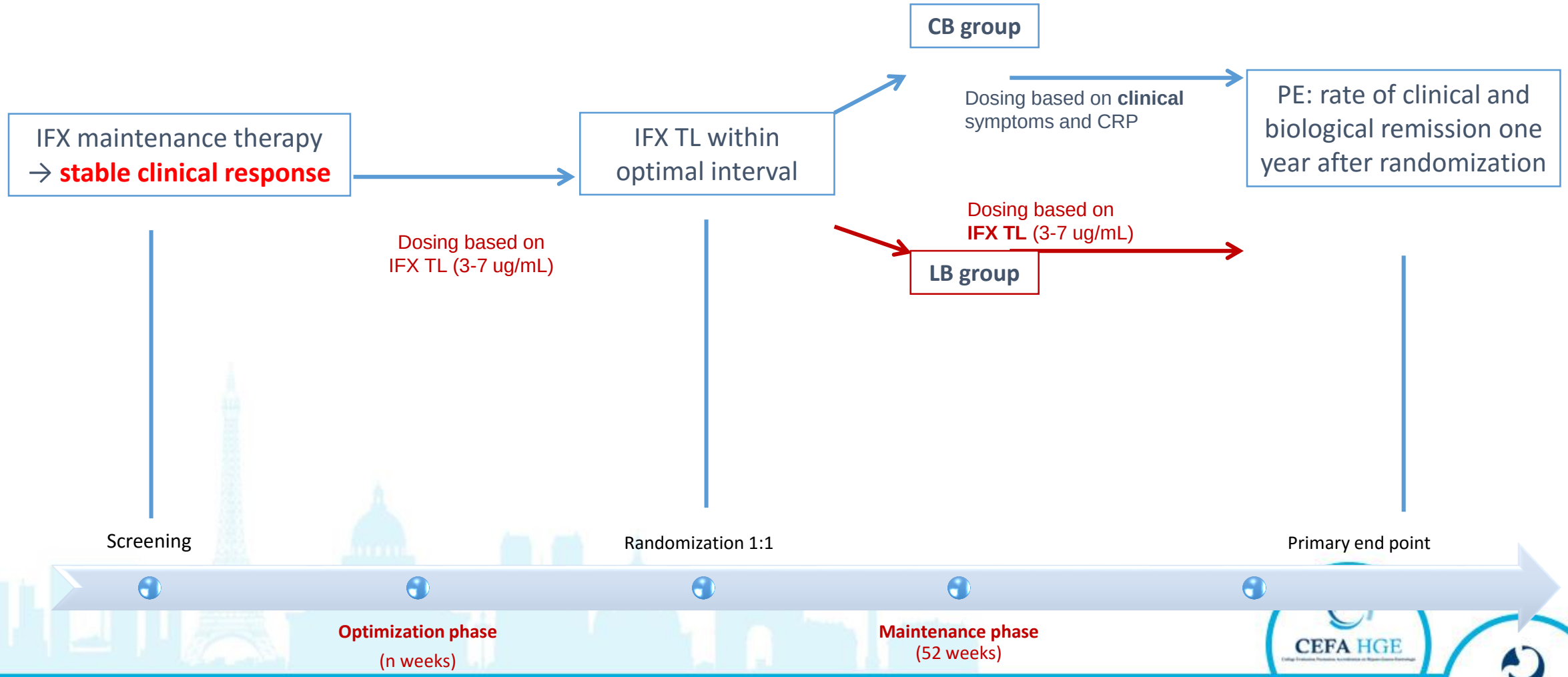


Brandse JF et al Gastroenterology 2015



Peut on monitorer ?

Etude TAXIT:

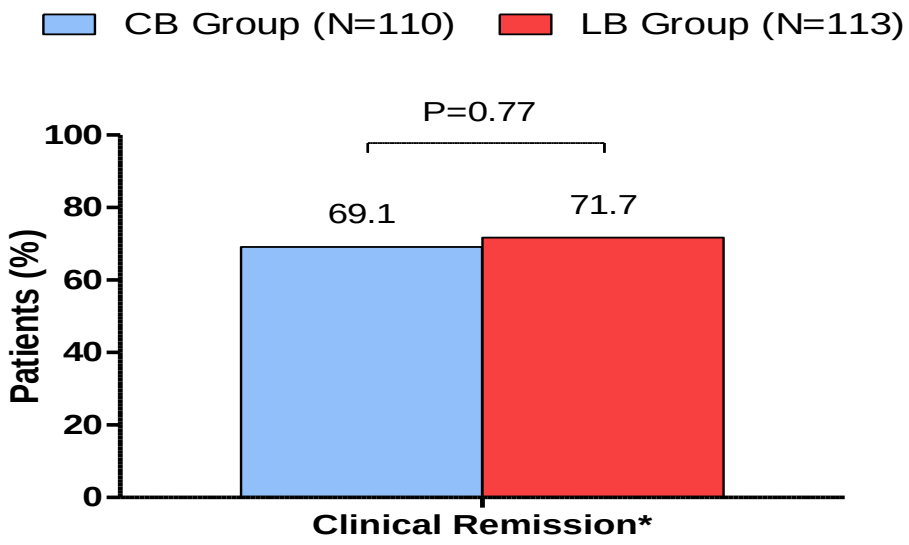


CB: clinically based group
LB: level based group
Clinical remission assessed by **Harvey-Bradshaw** for CD and **partial Mayo** score for UC
Biological remission criteria: CRP≤ 5 mg/l

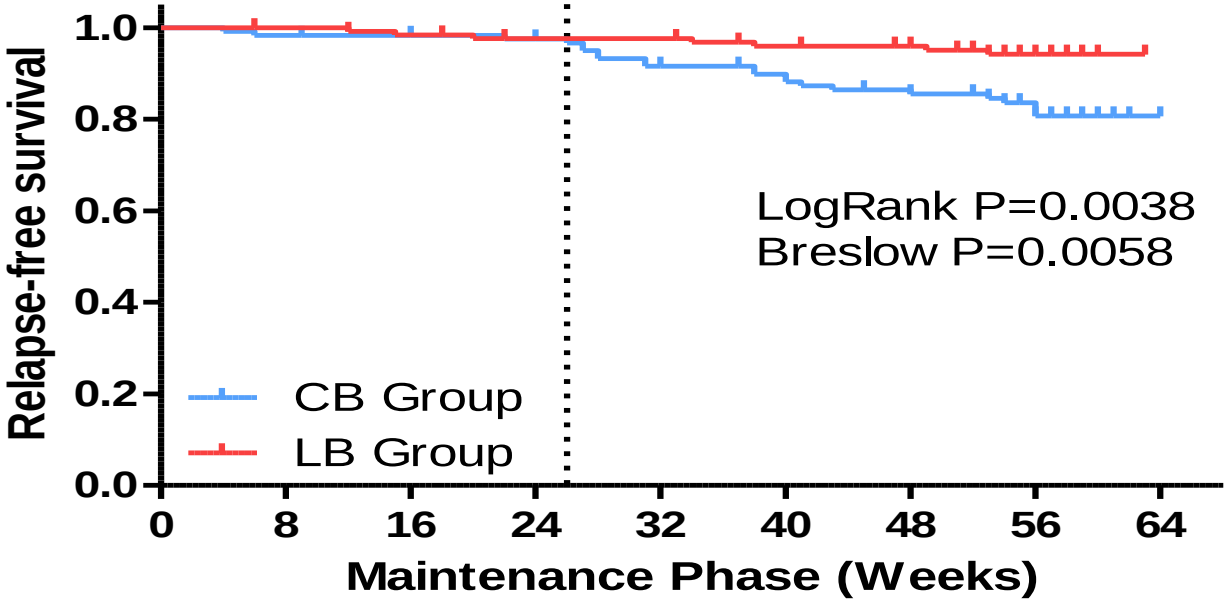
Vande Casteele N, UEGW 2013, OP001

Résultats:

Critére d'analyse principal: remission clinique



recours à la chirurgie



Vande-Casteele N et al Gastroenterology 2015

Conclusion

- Comment l'interpréter ?
  - **D'abord confirmer une poussée inflammatoire ++++**
- Comparer les techniques de dosage et le moment de leur réalisation ?
  - **Très comparables en terme d'interprétation**
  - **Juste avant IFX et quand on peut ADA**
  - **Avenir : taux en temps réel, Mieux cerner ATI si thérapeutique**
- Dans quelles situations ce dosage est il le plus utile ?
  - **En cas de perte de réponse**
  - **En cas de discussion d'une désescalade ou arrêt**
  - **Définir une non réponse primaire**
- Y a t'il une place pour un dosage systématique ?
  - **Attendre une confirmation ?**