

Inhibiteurs du TNF- α et inhibiteurs de l'anticorps anti-TNF- α Nouvelles possibilités de surveillance thérapeutique et de recherche des causes en cas d'inefficacité du traitement

■ Auteur

Dr Matthias Kaelin
Directeur médical adj., responsable Medical Services

■ Introduction

Depuis quelques années, une nouvelle classe de principes actifs est utilisée dans le traitement des affections inflammatoires chroniques dans les domaines de la rhumatologie, de la dermatologie et de la gastroentérologie. Il s'agit d'anticorps monoclonaux, qu'on appelle aussi "produits biologiques", dirigés contre différents médiateurs inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Parallèlement aux anti-inflammatoires à longue durée d'action et aux immunosuppresseurs traditionnels, ils sont utilisés comme alternative thérapeutique extrêmement efficace.

Les anticorps anti-TNF- α les plus courants aujourd'hui sont l'infliximab (Remicade®), l'adalimumab (Humira®), l'éta nercept (Enbrel®) et le certolizumab pégol (Cimzia®). D'autres substances aux mécanismes d'action différents telles que le rituximab (MabThera®) ou le tocilizumab (Actemra®) sont également utilisés en fonction de l'indication.

Bien que ces médicaments soient généralement très efficaces, il a rapidement été constaté qu'il existait également, parmi les patients traités par produits biologiques tels que les inhibiteurs du TNF- α , des "non-répondeurs". Comme pour tous les autres traitements médicamenteux, cette inefficacité peut être due à une observance insuffisante ou à des différences au niveau du métabolisme. Mais on a également découvert que les produits biologiques étaient nettement plus immunogènes que d'autres molécules pharmaceutiques, à cause de leur nature protéique et qu'ils déclenchent la production d'anticorps spécifiques. En se fixant sur le médicament les anticorps forment un complexe inefficace d'un point de vue thérapeutique. Ainsi, après un succès initial, il est typique que l'action de ces médicaments s'affaiblisse progressivement, contrairement à ce qui se passe chez les non-répondeurs primaires chez lesquels l'effet est souvent insatisfaisant dès le départ.

■ Diagnostic chez les patients présentant une perte d'efficacité secondaire sous l'effet des inhibiteurs du TNF- α

Il est par conséquent judicieux, également en raison des coûts thérapeutiques élevés, de clarifier à quoi est dû le manque d'efficacité: à une concentration trop faible de médicament ou à une neutralisation immunologique du principe actif. Il est ainsi possible d'éviter un traitement prolongé non judicieux et onéreux et de réévaluer le traitement ou de changer ce dernier plus tôt.

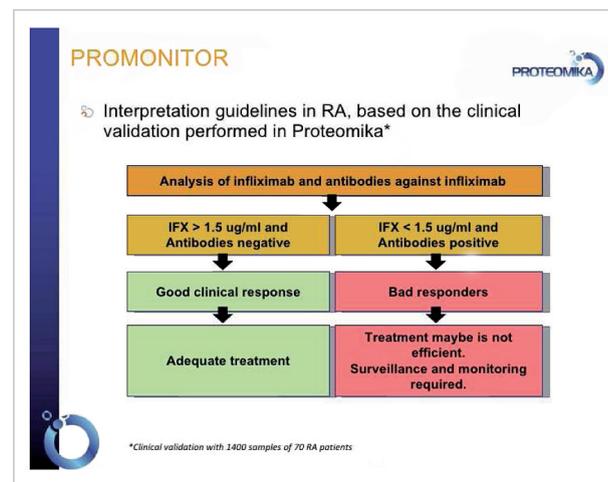
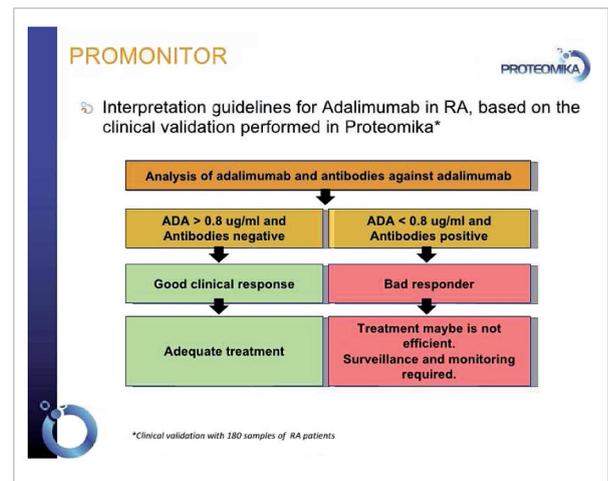
Unilabs a par conséquent introduit un test combiné permettant de déterminer à la fois la concentration en médicament (taux résiduel) et la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le médicament. Le test "Promonitor" de la société Progenika utilise la technologie ELISA et permet une différenciation rapide et fiable des différents états et causes.

Le test est actuellement disponible en routine pour l'infliximab et l'adalimumab.

■ Interprétation

Pour simplifier, un manque d'efficacité peut être dû à un taux trop faible ou à un blocage du médicament. En présence d'un taux trop faible sans détection d'anticorps, la posologie peut être adaptée. Une adaptation de la dose est envisagée pour certains produits. Un taux thérapeutique sans présence d'anticorps correspond à une situation adéquate.

Les critères d'interprétation en cas d'arthrite rhumatoïde concernant les deux médicaments infliximab et adalimumab peuvent servir d'exemple:



Source: Proteomika

Les taux thérapeutiques en gastroentérologie et dermatologie sont actuellement en cours de définition dans le cadre d'études cliniques.



■ Matériel

Sérum, 2 ml / prélèvement sanguin juste avant la prise de la dose suivante de médicament

■ Tarifs

Dosage du médicament pour l'infliximab et l'adalimumab CHF 99.00

Analyse du taux d'anticorps dirigés contre l'infliximab et l'adalimumab CHF 87.00

■ Informations

Dr Giuseppe Togni
Unilabs Coppet

022 716 20 14
giuseppe.togni@unilabs.com

■ Rédaction

Dr Matthias Kaelin, directeur médical adj., responsable Medical Services

IBDnet **SWISSIBD**
cohort study

Entretien avec le Professeur Gerhard Rogler
Membre du conseil d'administration d'IBDnet et responsable de Swiss IBD cohort
Service de gastroentérologie et d'hépatologie
Hôpital universitaire de Zurich
Zurich Center for Integrative Human Physiology (Centre zurichois de physiologie humaine intégrative ZIHP) -
Université de Zurich

Monsieur le Professeur, pourquoi est-il important pour vous de pouvoir avoir recours à ce test?
Ce test est important, car il nous permet d'atteindre un niveau médical compétitif au niveau international dans le traitement des patients atteints d'affections intestinales inflammatoires chroniques ou d'autres maladies inflammatoires chroniques dans les domaines de la rhumatologie et de la dermatologie et de mettre en pratique les dernières découvertes médicales. Lorsque des patients sont traités au moyen d'inhibiteurs du TNF, environ un quart d'entre eux présente une perte d'efficacité au cours d'une année. Une fois que le système immunitaire a développé des anticorps contre ces produits biologiques, il n'est pas judicieux de poursuivre le traitement. Il convient alors d'interrompre ce traitement relativement onéreux et/ou de changer d'anticorps. Mais lorsque le système immunitaire ne présente aucune réaction et que seuls les taux de produits biologiques présents dans le sang sont bas, le contraire s'applique: il faut augmenter la posologie. **Sans mesure des taux et analyse des anticorps, on tâtonne complètement et il faut alors deviner si l'on doit augmenter la posologie ou changer de médicament.** La plupart du temps, on commence par augmenter la dose. Cette manière de procéder retarde toutefois inutilement le changement nécessaire de médicament chez certains patients, peut engendrer des effets et faire exploser les coûts en raison de l'augmentation éventuellement non nécessaire de la posologie. Mais un changement de médicament ne doit être envisagé que si l'on est certain qu'il améliorera la situation. Sinon, en fin de compte, il reste de moins en moins d'options thérapeutiques.

Quelles sont les principales indications d'une telle analyse?
La détermination du taux sanguin de produits biologiques (anticorps anti-TNF) et la preuve de l'existence d'une réaction immunitaire contre ces produits biologiques sont judicieuses lorsqu'une perte d'efficacité est soupçonnée ou prouvée, ainsi que lorsqu'il y a un effet mais que celui-ci est insuffisant. Une autre indication pour prescrire ce test est lorsqu'un arrêt du traitement est envisagé.

Qu'attendez-vous concrètement de ce test en matière de gestion thérapeutique chez les patients sous produits biologiques?
Ce test nous permettra clairement d'améliorer la gestion thérapeutique chez les patients sous produits biologiques. Nous appliquerons ainsi une stratégie qui est largement répandue, voire devenue la norme, dans des pays comme les Pays-Bas, la Belgique ou encore les Etats-Unis. Les décisions thérapeutiques ne seront ainsi plus instinctives mais basées sur des tests et prises après une réflexion rationnelle dans l'intérêt du patient. Compte tenu des raisons susmentionnées, ce test est judicieux non seulement d'un point de vue médical mais aussi d'un point de vue économique.

Entretien
avec le Professeur
Gerhard Rogler