Comment se caractérise la pharmacovigilance thérapeutique de l'adalimumab dans le réseau public au Québec ?

Robert Robitaille[1], Louis-Charles Rioux[2] et Gilles Jobin[2]

[1]Service des laboratoires de la biochimie. [2]Service de gastroentérologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T2M4.
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Introduction

L'adalimumab (ADA) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 qui se lie au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) humain avec une grande affinité et le neutralise. Puisque le TNFα est un acteur central dans la pathogénèse de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes, l'ADA est indiqué pour le traitement des :

- Maladies inflammatoires de l'intestin (MII)
  - Maladie de Crohn (adulte et enfant)
  - Colite ulcéreuse
- Maladies rhumatoïdes et psoriasiques
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
  - Rhumatisme psoriasique
  - Spondylarthrite ankylosante
  - Hidradénite suppurée
  - Psoriasis

Cependant, certains patients ne répondent pas au traitement ou cessent d'y répondre correctement. Cette perte d'efficacité du traitement peut être due à plusieurs facteurs tels que l'augmentation de l'activité de la maladie, la présence d'autres conditions pathologiques, les niveaux élevés de TNFα et de protéine C réactive (CRP) ou même le développement d'anticorps réagissant contre l'ADA.

La pharmacovigilance thérapeutique (TDM) de l'ADA et la détection des anti-ADA s'avèrent être des outils indispensables au suivi des traitements.

L'hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) a lancé un projet pour mieux caractériser l'utilisation du TDM de l'ADA et la détection des anticorps anti-ADA dans la province de Québec.

Les analyses sont effectuées par une méthode ELISA à partir d'un prélèvement pré-dose. La méthode de dosage de l'ADA utilise un anticorps monoclonal anti-ADA immobilisé pour la capture et un anticorps monoclonal anti-ADA couplé à la peroxydase pour la détection. La méthode de dosage des anticorps anti-ADA ne permet que la détection des anti-ADA libres. Elle utilise l'ADA immobilisé pour la capture et l'ADA couplé à la peroxydase pour la détection.

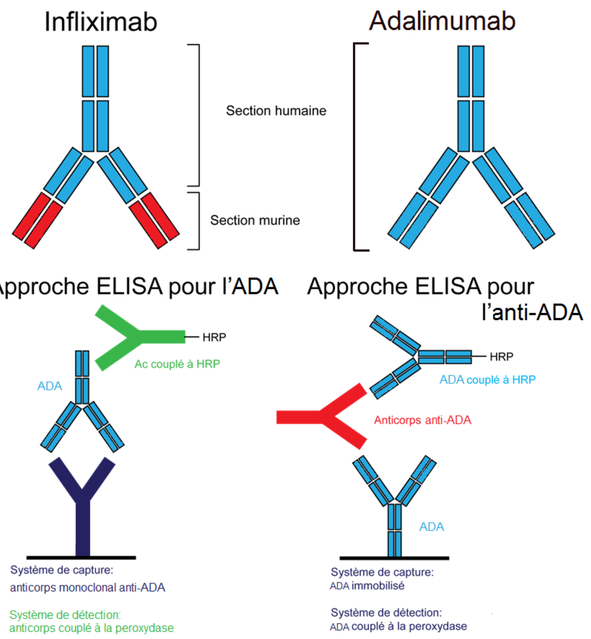
Une requête renfermant plusieurs informations cliniques doit accompagner chaque prélèvement.

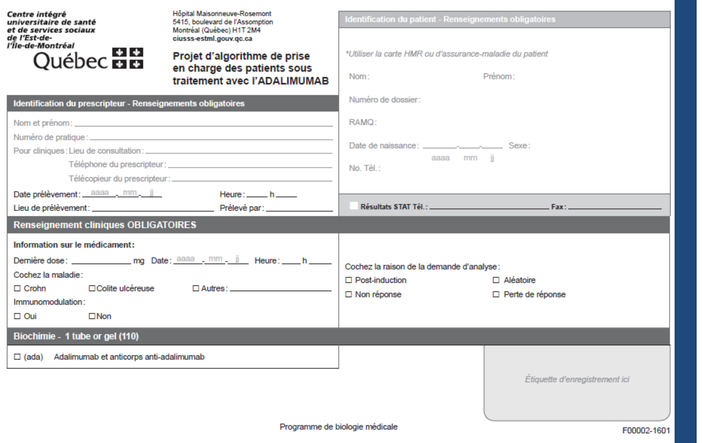
Afin d'établir le portrait de l'utilisation de ces analyses au Québec, nous avons fait l'exploration des données du système d'information pour les laboratoires de l'HMR pour la période du 1er janvier 2016 au 30 juin 2016.

Évolution de la demande pour l'analyse de l'ADA et des anti-ADA

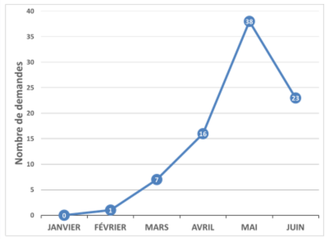
Sur une période de 6 mois, 85 analyses d'ADA ont été réalisées. Le nombre de requêtes d'analyses est en progression depuis l'implantation de ces tests à l'HMR en janvier 2016 pour atteindre un sommet de 38 demandes durant le mois de mai 2016.

Les analyses ont été effectuées en moyenne aux 14 jours et le temps de réponse médian entre la réception de l'échantillon au laboratoire et la disponibilité du résultat est de 8 jours avec un 90è centile de 16 jours.



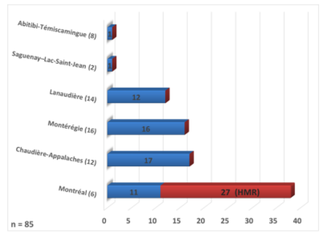


Évolution du nombre de demandes et de l'offre de service



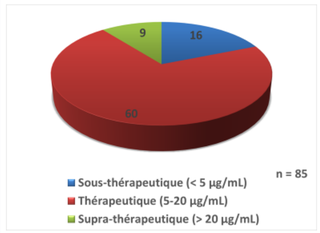
	TAT (jours)	
	Médiane	90è centile
Janvier	s/o	s/o
Février	25	25
Mars	8	25
Avril	10	16
Mai	8	16
Juin	9	15
TOTAL	8	16

De quelles régions sociosanitaires proviennent les demandes de TDM de l'adalimumab?



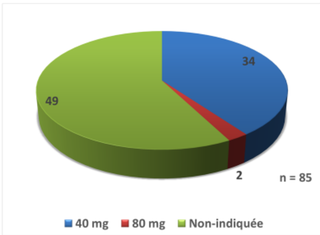
	Concentration (µg/mL)		
	Moyenne	Min	Max
8	9,7	9,7	9,7
2	26,2	26,2	26,2
14	8,4	< 0,5	16,4
16	11,5	< 0,5	21,2
12	10,2	3,1	24,5
6	12,2	< 0,5	30,5

Quelle est la distribution des résultats d'analyses du TDM de l'adalimumab?



	Concentration (µg/mL)		
	Moyenne	2,5è centile	97,5è centile
Sous-thérapeutique	2,4	< 0,5	4,5
Thérapeutique	11,9	5,5	18,6
Supra-thérapeutique	24,6	20,4	30,5

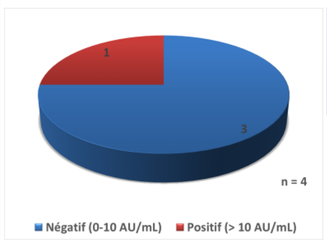
Quelle est la dose d'adalimumab administrée?



	Concentration (µg/mL)			
	n	Moyenne	Min	Max
40 mg (q1sem) (2 à 9 jours pré-dose)	13	12,1	< 0,5	26,2
40 mg (q2sem) (10 à 16 jours pré-dose)	18	10,5	< 0,5	24,5
40 mg (18 à 23 jours pré-dose)	3	7,4	4,4	9,7
80 mg (6 jours pré-dose)	1	15,1	s/o	s/o
80 mg (20 jours pré-dose)	1	5,1	s/o	s/o
Non-indiquée	49	11,6	< 0,5	30,5

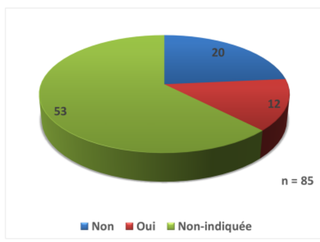
Quelle est la distribution des résultats d'analyses des anticorps libres anti-ADA?

(pour 4 patients avec des concentrations d'ADA < 0,5 µg/mL)



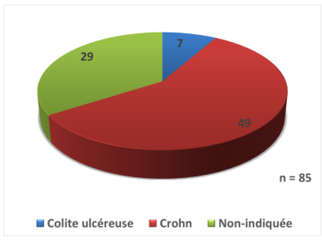
	Concentration (AU/mL)		
	Moyenne	Min	Max
Négatif	< 3	< 3	< 3
Positif	265	s/o	s/o

Est-ce que les patients reçoivent un traitement immunomodulateur (immunosuppresseur) en concomitance?



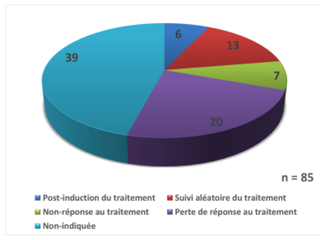
	Concentration (µg/mL)		
	Moyenne	Min	Max
Non	10,2	3,6	19,2
Oui	11,7	1,9	24,6
Non-indiquée	11,6	< 0,5	30,5

Pour quelles pathologies fait-on du TDM de l'adalimumab?



	Concentration (µg/mL)		
	Moyenne	Min	Max
Crohn	10,6	< 0,5	28,8
Colite ulcéreuse	11,5	4,1	24,6
Non-indiquée	12,3	< 0,5	30,5

Quelle est la raison qui justifie la demande du TDM de l'adalimumab?



	Concentration (µg/mL)		
	Moyenne	Min	Max
Post-induction	15,4	6,7	24,6
Suivi aléatoire	13,0	3,6	24,5
Non-réponse	9,3	< 0,5	15,9
Perte de réponse	8,4	1,9	15,1
Non-indiquée	11,9	< 0,5	30,5

Résultats du TDM de l'ADA et des anticorps anti-ADA

Dans le traitement des MII, les résultats du TDM peuvent être classés selon la concentration sérique d'ADA observée :

- Niveau sous-thérapeutique (< 5 µg/mL)
- Niveau thérapeutique (5-20 µg/mL)
- Niveau supra-thérapeutique (> 20 µg/mL)

Plus de 70% des résultats d'analyses d'ADA se retrouvent dans la zone thérapeutique alors que 10% des résultats d'analyses d'ADA se retrouvent dans la zone supra-thérapeutique, ce qui illustre un potentiel d'optimisation pharmaco-économique. Ces résultats démontrent la pertinence du TDM de l'ADA pour l'optimisation du traitement.

La méthode de détection des anticorps anti-ADA qui permet de détecter les anti-ADA libres n'est utilisé que lorsque les ADA sont absents. Les valeurs de référence sont :

- Négatif (0-10 AU/mL)
- Positif (> 10 AU/mL)

Seulement 4 patients présentaient des taux sériques d'ADA non-détectables et 1 seul patient présentait un résultat positif d'anticorps anti-ADA (265 AU/mL).

Des requêtes d'analyses ont été enregistrées pour 6 régions sociosanitaires du Québec (2, 6, 8, 12, 14 et 16). Les 4 plus grands demandeurs sont dans l'ordre : Montréal (n=38), avec 71% des requêtes provenant de l'HMR, Chaudière-Apalaches (n=17), Montérégie (n=16) et Lanaudière (n=12).

La pathologie a été indiquée sur 56 requêtes. L'ADA est utilisé plus fréquemment pour traiter la maladie de Crohn (n=49) que la colite ulcéreuse (n=7).

Sur les 36 requêtes qui incluent des informations sur la dose, on remarque que la dose de 40 mg est la plus fréquemment utilisée (n=34).

Sur les 32 requêtes renfermant l'information, on constate que 37,5% des patients reçoivent un traitement immunomodulateur concomitant (n=12).

La raison du TDM était indiquée sur 46 requêtes et la perte de réponse au traitement motive principalement l'utilisation du TDM (n=20). La concentration moyenne d'ADA en post-induction du traitement est de 15,4 µg/mL (n=6); de 13,0 µg/mL lors d'un suivi aléatoire du traitement (n=13); de 9,3 µg/mL lors d'une non-réponse (n=7) et de 8,4 µg/mL lors de la perte de réponse au traitement (n=20).

Conclusion

Les cliniciens semblent de plus en plus sensibilisés au TDM de l'ADA comme en témoigne l'augmentation des demandes d'analyses. Les résultats de cette étude démontrent la pertinence du TDM de l'ADA dans le suivi des traitements des MII.

Ces données, en combinaison avec une meilleure caractérisation des raisons de prescription, pourraient permettre l'élaboration d'un guide de pratique sur le TDM de l'ADA au Québec.

Remerciements

AbbVie.