

Suivi thérapeutique pharmacologique des patients sous infliximab

Evelyne Lapointe et Pierre-Olivier Héту

Département de biochimie, CHUM, Montréal

La découverte récente de l'infliximab (IFX), un anticorps monoclonal contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), a sans contredit été un avancement majeur dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Par contre, de par sa nature protéique, ce traitement est fréquemment perçu comme un intrus et déclenche alors une réaction immunitaire qui affecte lourdement le traitement ou qui provoque une réaction allergique chez le patient. Afin de pouvoir repérer et contourner ce problème, il est donc important de connaître les principes de cette réaction immunitaire inappropriée et les méthodes de détection qui y sont associées.

Les MICI et leurs traitements

La colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC) sont des MICI qui possèdent une prévalence considérable (3,6 à 246 cas par 100 000 personnes)¹. Chez les patients atteints, on retrouve communément une inflammation persistante du petit intestin (MC) ou du côlon (MC ou CU), ce qui mène à la formation de lésions ulcéreuses accompagnées de douleurs, de saignements rectaux et de diarrhées. Les MICI sont incurables et affectent grandement la qualité de vie des personnes touchées^{2,3}.

Les causes du développement de ces affections sont pour le moment très peu comprises. Plusieurs facteurs tels que l'hérédité, le stress, la nutrition, la cigarette, les antibiotiques et autres pourraient, de façon combinée, permettre le déclenchement de la maladie. Au niveau cellulaire, il a été suggéré que des cytokines pro-inflammatoires, particulièrement le TNF- α , seraient produites par les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale lors de l'activation de la maladie. Ces cytokines activeraient par la suite d'autres cellules immunitaires qui produiraient à leur tour des molécules toxiques telles que des ions superoxydes, des cytokines ou des protéinases. Ce sont ces molécules qui seraient conséquemment responsables des dommages cellulaires inhérents à la maladie ainsi que du maintien de l'état inflammatoire⁴.

Lorsqu'atteint de CU, un patient est d'abord traité par voie orale ou topique avec de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA, mésalazine) ou avec des glucocorticoïdes oraux qui ont des effets secondaires indésirables tels que la prise de poids, l'acné, l'hirsutisme et bien d'autres. Si les symptômes persistent malgré ces traitements, le patient pourra alors recevoir de la cyclosporine ou des agents biologiques tels que l'IFX. Malheureusement, si tous ces traitements échouent, le patient doit alors subir une colectomie afin d'enlever une partie ou la totalité du colon².

De façon similaire, les patients souffrant de la maladie de Crohn sont d'abord traités en utilisant du 5-ASA oral, des glucocorticoïdes, des antibiotiques, et plusieurs autres

médicaments. Lorsque ceux-ci ne fonctionnent pas, des traitements plus lourds avec de l'azathioprine, du 6-mercaptopurine, du méthotrexate ou de l'IFX peuvent être utilisés³.

L'utilité et les limites de l'infliximab

L'IFX a été le premier agent biologique à être approuvé par la « Food and Drug Administration » (FDA) pour le traitement de la CU et de la MC. Ce médicament, qui s'administre par perfusion, est une immunoglobuline G1 monoclonale chimérique souris/humain qui se lie au TNF- α . Le faible volume de distribution de l'IFX, soit d'environ 70 ml/kg, signifie qu'il est majoritairement distribué dans le compartiment sanguin. L'IFX possède une longue demi-vie de 19 jours et est éliminé, comme beaucoup de protéines, via le système réticulo-endothélial⁵. Grâce à la neutralisation de l'activité du TNF- α , l'IFX diminue la réponse inflammatoire et permet d'induire une rémission chez environ 50% des patients⁶.

Dernièrement, d'autres agents biologiques contre le TNF- α ont été développés et autorisés, dont l'anticorps monoclonal totalement humanisé adalimumab. Bien que son développement soit assez récent, les études suggèrent déjà que l'adalimumab aurait une activité neutralisante similaire à l'IFX⁷. Le présent article traitera néanmoins majoritairement de l'IFX qui est, pour le moment, l'agent le plus étudié et le plus utilisé.

Malgré le fait que l'IFX semble être un traitement très prometteur, plusieurs patients ne répondent pas à celui-ci 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 TNF- α et de protéine C réactive (CRP), les niveaux bas d'albumine ou même le développement d'anticorps réagissant contre l'IFX (ATI)⁸. Cette réponse immunologique, dirigée spécifiquement contre l'agent biologique, affecte l'efficacité du traitement en neutralisant l'activité de l'IFX et en diminuant sa demi-vie d'environ 35%⁵. En plus de nuire au traitement, la présence d'ATI est aussi très problématique puisqu'elle provoque parfois une réaction allergique lors de la perfusion qui peut se manifester par une éruption cutanée, de la dyspnée, des douleurs thoraciques et d'autres symptômes de gravité variable⁹.

Améliorer l'efficacité du traitement... mais comment?

Étant donné qu'une baisse de la réponse à l'IFX est fréquemment due à la présence d'ATI, plusieurs études ont tenté de comprendre les causes de la formation de ceux-ci afin de pouvoir prévenir leur apparition. Puisque l'IFX est un anticorps chimérique humain/souris, il serait premièrement pertinent de croire que l'utilisation d'un anti-TNF- α complètement humanisé devrait produire une moins forte réponse immunologique chez le patient. Cependant, des études n'ont pour le moment pas montré de différence substantielle quant à la formation d'anticorps anti-traitement entre les patients recevant de l'IFX ou de l'adalimumab¹⁰.

De plus, afin de contrer la formation d'ATI, certaines études suggèrent de combiner le traitement à l'IFX avec des immunomodulateurs tels que l'azathioprine, le 6-mercaptopurine ou le méthotrexate^{11, 12}. Cependant, puisque de nombreux articles

contradictoires ont été publiés à ce sujet, cette théorie demeure précaire et reste à être solidement vérifiée¹³.

Finalement, le modèle d'administration de l'IFX pourrait aussi avoir un rôle à jouer dans le développement d'ATI. Des données ont en effet démontré que l'administration épisodique d'IFX, c'est-à-dire lors de l'apparition de symptômes inflammatoires, provoquait le développement d'ATI dans 60% des cas. Cependant, lorsque l'IFX est administré de façon planifiée et constante, le taux de formation d'ATI serait sensiblement diminué¹⁴. Bien heureusement, cette façon d'administrer l'IFX tend à devenir la norme et permet de réduire les risques de déclenchement d'une réponse immunitaire contre le traitement.

Ainsi, à défaut de pouvoir prévenir complètement la formation d'ATI, la seule façon actuelle d'améliorer l'efficacité de l'IFX de façon non-empirique est par le dosage thérapeutique de l'IFX et des ATI. Plusieurs études semblent d'ailleurs être en faveur d'un algorithme de traitement basé sur ces analyses, dans le cas où un patient développerait des symptômes associés à sa MICI, et ce, malgré son traitement à l'IFX (Figure 1)¹⁴⁻¹⁶. Si l'origine inflammatoire des symptômes est confirmée, généralement par des tests tels que l'analyse sérique de CRP ou une colonoscopie, les niveaux sériques d'IFX et d'ATI deviennent utiles pour guider le médecin dans le choix de l'action thérapeutique à entreprendre pour rétablir la condition clinique du patient¹⁴.

Par exemple, la détection d'ATI chez un patient mènerait automatiquement à un changement de traitement pour une autre molécule anti-TNF- α . En effet, dans ce cas, l'origine de l'apparition des symptômes pourrait être due au manque d'activité de l'IFX causé par la présence d'ATI neutralisants. En utilisant un autre agent tel que l'adalimumab, pour lequel le patient ne possède pas encore d'anticorps, le TNF- α pourrait à nouveau être neutralisé et les symptômes pourraient se résorber. Par contre, s'il y avait persistance des symptômes malgré le changement d'anti-TNF- α , le patient pourrait alors être traité avec un agent qui cible une molécule autre que le TNF- α ou aurait recours à une chirurgie. Cet exemple démontre bien le fait que, dans certains contextes, la réponse inflammatoire intestinale chronique pourrait s'effectuer sous le contrôle d'une molécule-maîtresse autre que le TNF- α ¹⁶. De façon intéressante, il a récemment été suggéré que certains patients pourraient développer des ATI transitoires qui, s'ils sont en concentration faible, pourraient être éliminés en augmentant la dose d'IFX¹⁷. Toutefois, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer cette observation et pour mieux définir le seuil d'ATI au-delà duquel le renversement par l'IFX devient improbable.

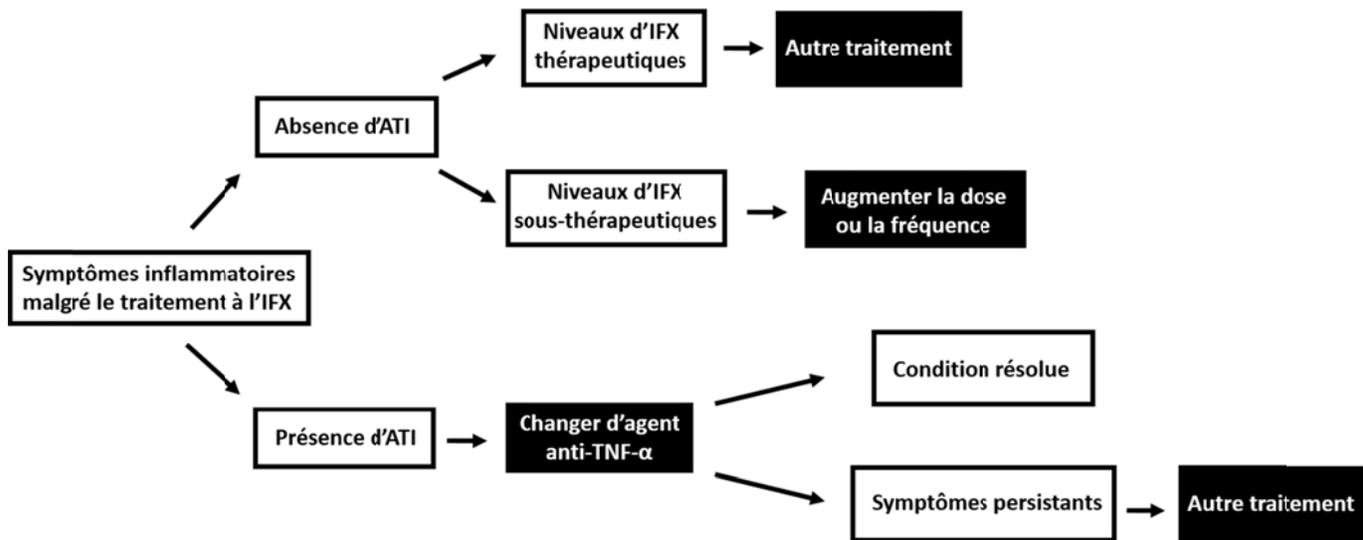


Figure 1. Algorithme des stratégies thérapeutiques utilisées en fonction des niveaux sériques d'IFX et d'ATI.

Le dosage thérapeutique est aussi utile lorsque des ATI ne sont pas détectés chez un patient symptomatique. Dans ce cas, c'est la mesure d'IFX qui sert à déterminer l'action clinique à prendre. En effet, si la quantité sérique d'IFX était sous-thérapeutique, le médecin pourrait augmenter les doses d'IFX ou la fréquence des perfusions. Par contre, si la quantité sérique d'IFX était thérapeutique, il serait probablement préférable pour le médecin d'orienter le patient vers un traitement qui ne cible pas le TNF- α puisqu'encore une fois, un autre mécanisme moléculaire pourrait être en cause.

Actuellement, l'ajustement des thérapies se fait majoritairement de façon empirique en augmentant la fréquence et/ou la dose de l'IFX ou en changeant tout simplement d'agent. Cette approche non-optimale augmente cependant les coûts du traitement et sera éventuellement remplacée par l'algorithme précédemment décrit¹⁶.

Les méthodes de dosage

L'algorithme présenté précédemment, bien qu'il soit simple, exige évidemment la disponibilité de deux analyses de laboratoire spécialisées. La disponibilité limitée combinée aux coûts relativement élevés des dosages d'IFX et d'ATI expliquent en partie pourquoi l'ajustement empirique du traitement à l'IFX est encore si répandu à ce jour.

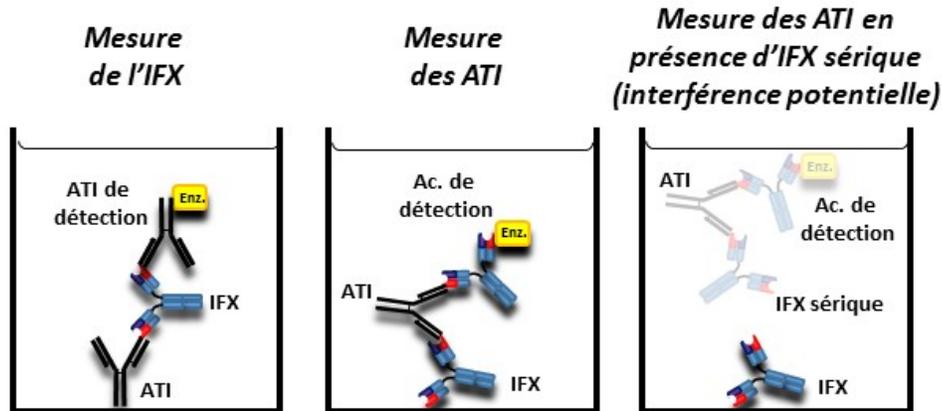
Les dosages de l'IFX et des ATI, comme pour beaucoup d'anticorps, ont longtemps été faits par la méthode immuno-enzymatique ELISA (Figure 2a) ou occasionnellement par radio-immunologie (RIA) en phase liquide. Cependant, ces méthodes possèdent plusieurs limites. Pour le dosage d'ATI par ELISA, la présence sérique d'IFX interfère potentiellement avec la réaction immunologique, menant conséquemment à la sous-estimation de la quantité d'ATI en circulation. Le RIA, quant à lui, présente des problèmes de biosécurité liés à l'utilisation de substances radioactives et devient ainsi

progressivement désuet. Une méthode nommée le « Homogeneous mobility shift assay » (HMSA) utilise plutôt les principes de chromatographie d'exclusion stérique pour mesurer les deux molécules d'intérêt (Figure 2b)¹⁸. Pour mesurer l'IFX, des molécules de TNF- α couplées à un fluorophore (TNF- α^*) sont ajoutées à l'échantillon sérique. Par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), il est ensuite possible de distinguer deux populations fluorescentes de tailles différentes. La première, qui a un temps de rétention plus court, est formée des complexes IFX/TNF- α^* . La deuxième population, qui a un temps de rétention plus long vu sa faible taille, correspond à la proportion de TNF- α^* non-lié. Les surfaces sous les courbes des deux populations sont mesurées et permettent de calculer la concentration d'IFX sérique. La mesure des ATI se fait d'une façon similaire en ajoutant, à l'échantillon sérique, des molécules d'IFX marquées avec un fluorophore. Par HPLC, il est alors possible de quantifier les populations d'IFX fluorescents libres ou liés à un ATI qui possèdent des temps de rétention distincts. Un avantage potentiel de la méthode HMSA est que le dosage des ATI pourrait être moins affecté en présence d'IFX circulants, et ce, grâce à un traitement préalable de l'échantillon.

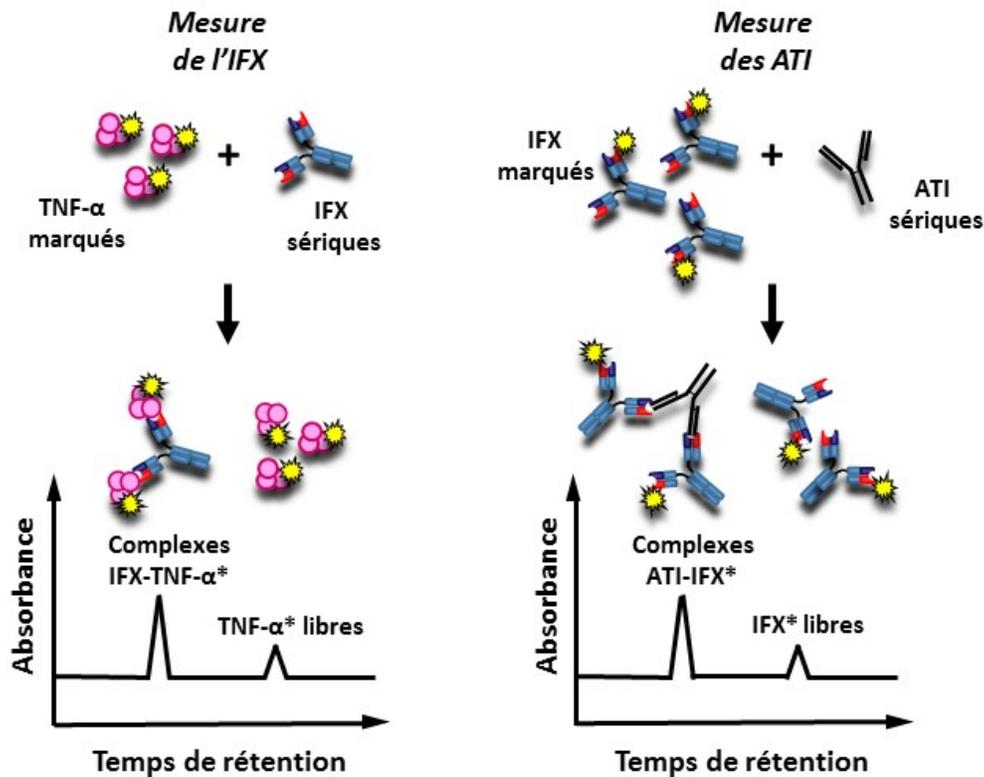
Finalement, une nouvelle méthode de dosage se distingue des techniques précédentes puisqu'elle quantifie plutôt l'activité biologique de l'IFX sérique¹⁹. Dans cette technique, des cellules exprimant le gène de la luciférase, sous le contrôle d'un promoteur induit par le TNF- α , sont d'abord traitées avec l'échantillon de sérum du patient. La présence d'IFX sérique parvient alors à neutraliser le TNF- α amenant ainsi une diminution plus ou moins grande de la mesure luminométrique de la luciférase. L'intérêt de cette méthode vient du fait que c'est l'activité inhibitrice de l'IFX qui est mesurée, et non simplement sa concentration, ce qui est évidemment d'une grande pertinence clinique.

Figure 2. Schémas représentant les méthodes de dosage par a) ELISA et b) HMSA.

a) Méthode ELISA



b) Méthode HMSA



Toutes les méthodes décrites ci-dessus n'ont pas formellement été comparées les unes aux autres et comportent chacune des avantages et désavantages (Tableau 1). Dans l'attente d'études comparatives exhaustives sur l'utilité clinique de celles-ci, il devient donc essentiel de comprendre leurs limites lors de la production et de l'interprétation des résultats.

Méthode	Avantages	Inconvénients
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Appareils accessibles ✓ Rapide 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Interférence potentielle par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI
RIA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peu d'interférence par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Manipulation de substances radioactives ✓ Longs temps d'incubation
HMSA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peu d'interférence par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Appareils couteux
Analyse de l'activité biologique de l'IFX	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Quantifie l'action biologique de l'IFX ✓ S'applique possiblement à d'autres agents anti-TNF-α 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Biométhode complexe exigeant beaucoup de manipulations ✓ Impossible de distinguer une absence d'IFX d'une présence d'IFX neutralisés par des ATI

Tableau 1. Avantages et désavantages des méthodes utilisées pour la détection de l'IFX et des ATI.

Conclusion

L'utilisation de l'IFX pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques est très efficace, mais comporte aussi ses limites. Des progrès seront nécessaires afin de diminuer la proportion de patients qui cessent de répondre à cet agent pour les diverses raisons discutées précédemment. Pour le moment, le dosage thérapeutique de l'IFX et des ATI permet malgré tout de détecter certaines des causes responsables de l'apparition de symptômes chez un patient activement traité à l'IFX. L'utilisation judicieuse de ces analyses permettra donc d'améliorer l'efficacité du traitement des MICI et, par conséquent, augmentera la qualité de vie des patients atteints.

Références

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1713-1725.
2. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *Bmj*. 2013;346:f432.
3. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(20):2150-2158.
4. Guo Y, Lu N, Bai A. Clinical use and mechanisms of infliximab treatment on inflammatory bowel disease: a recent update. *BioMed research international*. 2013;2013:581631.
5. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30(4):523-529.
6. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(1):40-47; quiz 48.
7. Choi GK, Collins SD, Greer DP, et al. Costs of adalimumab versus infliximab as first-line biological therapy for luminal Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013.
8. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;91(4):635-646.
9. Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2):181-187.
10. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(1):24-30.
11. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):601-608.
12. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(4):444-447.
13. Devlin SM, Cheifetz AS, Siegel CA, et al. Patient-specific approach to combination versus monotherapy with the use of antitumor necrosis factor alpha agents for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(2):411-428.
14. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(5):1133-1139.
15. Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(5):447-459.
16. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(6):654-666.
17. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(6):962-971.

18. Wang SL, Ohrmund L, Hauenstein S, et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum. *Journal of immunological methods*. 2012;382(1-2):177-188.
19. www.aruplab.com.