

Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)

La modélisation pharmacocinétique au service du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des anticorps : un modèle pour l'infliximab réalisé par le CePiBac

La mission première du Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps (CePiBac) est l'étude de la **relation dose-concentration-effet des anticorps thérapeutiques** chez l'homme. Cette mission concerne non seulement les projets de **recherche** mais également le STP des anticorps thérapeutiques et l'optimisation des traitements en **pratique clinique de routine**. Ainsi le CePiBac développe des **outils permettant l'optimisation individuelle de la posologie** des anticorps thérapeutiques. Ces outils, appelés **estimateurs Bayésiens**, sont basés sur des techniques de modélisation pharmacocinétique et pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD). Les estimateurs Bayésiens permettent de déterminer le profil pharmacocinétique et/ou PK-PD de chaque patient individuellement en minimisant le nombre de prélèvements sanguins nécessaires ([Passot et al. Ther Drug Monit 2017](#)).

L'infliximab, un anticorps monoclonal **anti-TNF** ayant révolutionné le traitement des **maladies inflammatoires chroniques** présente une grande variabilité interindividuelle des concentrations ([Passot et al. mAbs 2016](#)). Puisque l'efficacité clinique de l'infliximab dans certaines pathologies semble meilleure pour des concentrations sanguines élevées ([Wolbink et al. Ann Rheum Dis 2005](#), [Baert et al. N Eng J Med 2003](#)), la mesure de ces concentrations peut être nécessaire pour l'optimisation du traitement. A ce titre, les membres du CePiBac ont récemment développé un modèle Bayésien pour le STP de l'infliximab ([Ternant et al. Clin Pharmacokinet 2017](#)).

Ce modèle permet d'**estimer la posologie optimale de chaque patient** traité par infliximab et ce grâce à 5 données pour chaque patient :

- la **concentration résiduelle** par la réalisation d'un prélèvement sanguin à un moment quelconque dans le suivi du patient,
- la **pathologie** du patient (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde,...),
- le **poids** du patient,
- la **date et la dose** de la précédente perfusion d'infliximab.

Une fois le prélèvement réalisé et la concentration d'infliximab mesurée par le laboratoire de pharmacologie-toxicologie, le clinicien pourra choisir la fréquence des perfusions, la dose optimale lui sera fournie conditionnellement à cette fréquence.

A titre d'exemple, prenons le cas d'un patient atteint de maladie de Crohn traité par infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. La concentration résiduelle d'infliximab chez ce patient mesurée est 2,5 mg/L. Cette concentration est trop basse par rapport aux concentrations ayant été montrées efficaces pour obtenir une réponse clinique (concentration « cible »). Il y a donc non seulement un risque de perte d'efficacité, mais également un risque d'immunisation contre l'infliximab ce qui constituerait une perte de chance pour ce patient ([Brandse et al. Inflamm Bowel Dis 2017](#)). *A contrario*, une concentration trop élevée (>20 mg/L dans la spondylarthropathie dans une étude rétrospective) a été corrélée à un doublement du risque d'infections médicalement significatives ([Bejan-Angoulvant et al. Arthritis & Rheumatology 2017](#)). Basé sur le fait que la concentration cible d'infliximab dans la maladie de Crohn est 3,5 mg/L ([Cornillie et al. Gut 2014](#)), l'estimateur Bayésien nous indique la nécessité d'augmenter la posologie et/ou raccourcir l'intervalle entre deux perfusions ; dans ce cas précis l'estimateur indiquerait une dose optimale de 6 ou 11 mg/kg selon un intervalle entre les perfusions de 6 ou 8 semaines.

L'estimateur Bayésien pour le STP de l'infliximab développé par le CePiBac devrait devenir un outil essentiel dans la stratégie d'optimisation du traitement des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques traités par infliximab. Naturellement, cette stratégie d'individualisation posologique devrait être évaluée non seulement en termes d'efficacité clinique (bénéfice/risques) mais également en termes de coût.

Enquête PRIAMIGO : mise en ligne des questionnaires prochainement !

Priorisation des thèmes de recherche clinique dans le domaine des anticorps thérapeutiques monoclonaux dans le Grand Ouest

Nous allons très prochainement transmettre un **sondage en ligne concernant les besoins de recherche** dans le **domaine des AcMo** aux **cliniciens** (via le GIRCI), aux **para-médicaux** (via le Réseau Recherches et Innovations paramédicales) et aux **patients** (via les associations de patients) du Grand Ouest.

Ce questionnaire a pour objectifs de :

- Hiérarchiser tous les thèmes de recherche autour des AcMo,
- Déterminer dans quelles disciplines le besoin de protocoles de recherche clinique sur les AcMo en post AMM est le plus présent
- Faire remonter les besoins des cliniciens et les attentes des patients auprès du GIRCI-GO et des associations de patients.

Nous vous remercions par avance pour votre participation !

Autres Actualités

DEPOT DE NOUVEAU PROJETS

Si vous souhaitez déposer un projet portant sur les AcMo aux prochains appels d'offres, les plateformes MIAMIGO et CePiBac vous apportent conseils, expertise et aide au montage de dossier.

Contactez-nous !



Toutes les lettres d'intention (PHRCN, PRME, PREPS, PHRI, PRT cancer et PHRC cancer) seront à déposer **au plus tard le 13 mars 2018**

**CAMPAGNE
DGOS 2018**

FIN DES INCLUSIONS DANS L'ETUDE INTENT

16 patients ont été inclus par les services de rhumatologie des centres de Saint-Brieuc, Saint-Nazaire, La Roche-Sur-Yon et Tours dans cette étude académique européenne portant sur l'immunogénicité de patients en échec thérapeutique d'un premier anti-TNF.

INTENT →

SUIVEZ NOTRE EQUIPE DE RECHERCHE SUR TWITTER



PATCH research group @PATCH_research · 6 déc.

Thanks to @IATDMCT for their tweet on David Ternant's invited lecture.
cc @GICC_CNRS @UnivTours @CHRU_Tours @DR08_CNRS @CommSFPT



IATDMCT @IATDMCT

TDM of anti-TNF: « why ? What evidence ? how ? ». D. Ternant provides the @PATCH_research group experience at #Bolzano

Contacts

Céline Desvignes (CePiBac)

☎ 02 47 47 39 61

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Mélanie Rayez (MIAMIGO)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 01 84

✉ m.rayez@chu-tours.fr