

Comment optimiser une biothérapie avant de conclure à un échec dans la maladie de Crohn ?

Meriem SERGHINI

29^{ème} Congrès National de la STGE
Tunis, le 06/12/2025

Objectifs éducationnels

- Identifier les indications d'une optimisation d'une biothérapie
- Reconnaître les modalités et les délais d'évaluation d'une optimisation de biothérapie
- Préciser les résultats d'efficacité et le profil de tolérance d'une optimisation de biothérapie

Introduction

Enrichissement de l'arsenal thérapeutique de la M.Crohn par plusieurs biothérapies :

- ✓ *Les anti-TNF : Infliximab et Adalimumab*
- ✓ *Les anti-interleukines : Ustekinumab, Risankizumab ...*
- ✓ *Les anti-intégrines : Vedolizumab ...*

En Tunisie: arsenal thérapeutique reste limité (*disponibilité, accessibilité, couverture sociale, coût, remboursement !!!*)

Optimiser le traitement de la 1^{ère} biothérapie avant de passer à une 2^{ème} ligne: étape essentielle

Quand penser à optimiser une biothérapie ? les situations d'échec

- Echec primaire ou non réponse primaire :
absence de **réponse clinique** au traitement d'induction
- Echec secondaire ou perte de réponse secondaire :
rechute clinique au cours du traitement d'entretien après
obtention d'une réponse clinique primaire

Évaluation de l'efficacité des biothérapies basée
uniquement sur **la clinique !!**

Pour retenir l'échec d'une biothérapie

Evaluer l'efficacité sur les symptômes

- Abandonner les anciens scores : CDAI, HBI ...
(car ils incluent des items d'examen physique et de biologie)
- Utiliser les « **Patient-Reported-Outcomes** » (PRO2) qui évaluent **uniquement** les **symptômes rapportés par le patient**:
 - Douleurs abdominales
 - Nombre de selles / 24 H

- ✓ Réponse clinique : diminution ≥ 50 % des PRO2
- ✓ Rémission clinique :
douleurs abdominales absentes ou légères et ≤ 3 selles / 24H

Avant de retenir l'échec d'une biothérapie

Vérifier l'observance

Confirmer l'activité de la MC

Marqueurs objectifs de l'inflammation intestinale

→ bio-marqueurs (CRP, CF), endoscopie/imagerie selon la localisation de la MC

Éliminer d'autres causes aux symptômes

- ✓ Complications de la MC (sténose, abcès ...)
 - ✓ Surinfections intestinales (C Difficile ++, parasitaires, bactériennes, virales)
- Examens des selles ++

S'assurer du délai d'évaluation du ttt d'induction (variable selon la biothérapie)

Echec d'une biothérapie : les anti-TNF

Absence de réponse clinique
au traitement d'induction

IFX: à S14

ADA: à S8 - S12



Echec primaire
= Non réponse primaire (NRP)

Rechute clinique lors du
traitement d'entretien

IFX: après S14

ADA: après S8 - S12



Echec secondaire
= Perte de réponse secondaire

Non Réponse Primaire aux anti-TNF

Place de l'optimisation empirique ?

ACCENT I (Analyse post-Hoc)

IFX
5 mg/Kg
à S0

Réponse
à S2

IFX 5mg/Kg à S2, S6 puis 5mg/Kg/ 8 semaines

IFX 5 mg/Kg à S2, S6 **puis 10 mg/Kg/ 8 semaines**

Placebo

**Cross-over
dès S14
si NRP ou PDR**

Réponse clinique à l'optimisation : Résultats combinées (NRP et PDR)=80%
Pas de résultat spécifique à la NRP

Hanauer SB. Lancet 2002 ,
Rutgeerts P. Gastroenterology 2004

Avis d'experts:

NRP partielle: NRP à S14 après une réponse clinique à S2
→ Essayer d'optimiser à **10mg/Kg/8 semaines dès S14**

Non Réponse Primaire aux anti-TNF

Place des dosages pharmacologiques ?

ECCO 2024

Statement: There is **insufficient evidence** to recommend the use of therapeutic drug monitoring

Practice Point: Therapeutic drug monitoring **may be used** when optimising dose in patients with CD treated with anti-TNF therapy

Données factuelles insuffisantes

- Pas d'études en comparaison avec l'attitude empirique
- Taux sériques d'anti-TNF durant l'induction très variables selon les études (5 → 20 $\mu\text{g/ml}$) : *non établis*

Intérêt probable en pratique clinique

- Taux sériques à S2/S6/S14 corrélés à la réponse clinique à S14

Non Réponse Primaire aux anti-TNF

Propositions de PEC en pratique clinique

**Si dosages pharmacologiques disponibles:
Privilégier une attitude guidée**

- ➔ **Rechercher une immunisation précoce**
 - ✓ NRP sous IFX en monothérapie
 - ✓ NRP avec manifestations allergiques
- ➔ **Optimiser l'anti-TNF si taux sériques très bas/indétectables**

Si dosages pharmacologiques non disponibles:

- NRP partielle ➔ Optimiser l'anti-TNF
- NRP complète ➔ Switch ou Swap

Perte de réponse aux anti-TNF

Place validée des dosages pharmacologiques

- Etudes randomisée et rétrospectives en comparaison avec l'attitude empirique :
 - ✓ Plus de rémission clinique et endoscopique
 - ✓ Moins d'hospitalisation
 - ✓ Meilleur rapport cout-efficacité (↘coût de 10 %)
- Elucider le mécanisme de la PDR et proposer une prise en charge personnalisée

Perte de réponse aux anti-TNF

Dosages pharmacologiques: modalités et interprétation

Taux sériques résiduels d'anti-TNF:

- Dosage juste avant l'administration de l'anti-TNF
- Cibles exigées durant le ttt d'entretien

IFX	$\geq 5 \mu\text{g/mL}$
ADA	$\geq 7,5 \mu\text{g/mL}$

*Consensus d'experts: l'anti-TNF (IFX ou ADA) ne devrait pas être arrêté avant d'atteindre un **taux sérique cible de 10 - 15 $\mu\text{g/mL}$***

Taux sériques des anticorps:

Dosage possible à tout moment

< 10 ng/ml	Négatif
10 - 100 ng/ml	Positif faible
> 100 ng/ml	Positif fort

Perte de réponse aux anti-TNF

Taux sériques d'anti-TNF
infra-thérapeutiques

+

Taux d'Anticorps <10 ng/ml
négatif



Optimiser en intensifiant l'anti-TNF

- Augmenter la dose ou
- Réduire l'intervalle

PDR à l'IFX: Comment optimiser ?

Doubler la dose
10 mg/Kg
toutes les 8 semaines

Ou

Réduire l'intervalle des perfusions
5 mg/Kg
toutes les 6 à 4 semaines

Précoce \leq 4 semaines

Tardif $>$ 4 semaines

Délai d'apparition des symptômes
par rapport à la dernière perfusion

PDR à l'IFX: Comment optimiser ?

Doubler la dose
10 mg/Kg
toutes les 8 semaines

Ou

Réduire l'intervalle des perfusions
5 mg/Kg
toutes les 6 à 4 semaines

Réponse clinique précoce et à 1 an:

Pas de différences significatives

Kopylov U. Aliment Pharmacol Ther 2011

Katz L. Inflamm Bowel Dis 2012

PDR à l'IFX: Comment optimiser ?

Doubler la dose
10 mg/Kg
toutes les 8 semaines

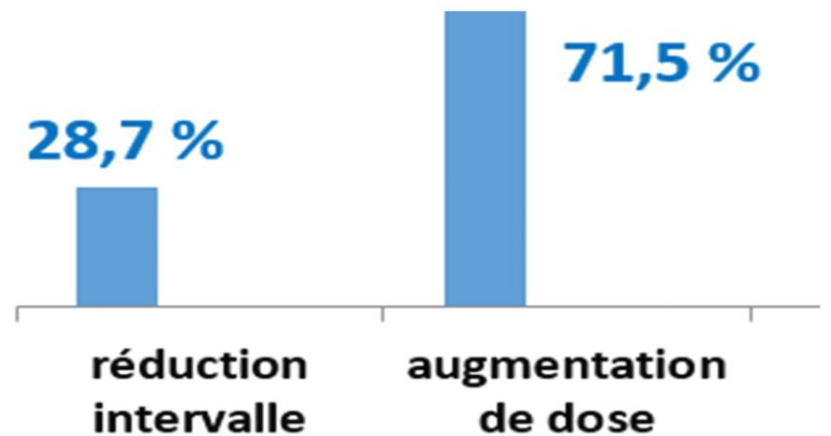


**Option à privilégier en
pratique clinique !!**

- Retour au schéma standard
après ≥ 3 perfusions d'optimisation :
**plus fréquemment possible si
optimisation par augmentation de dose**

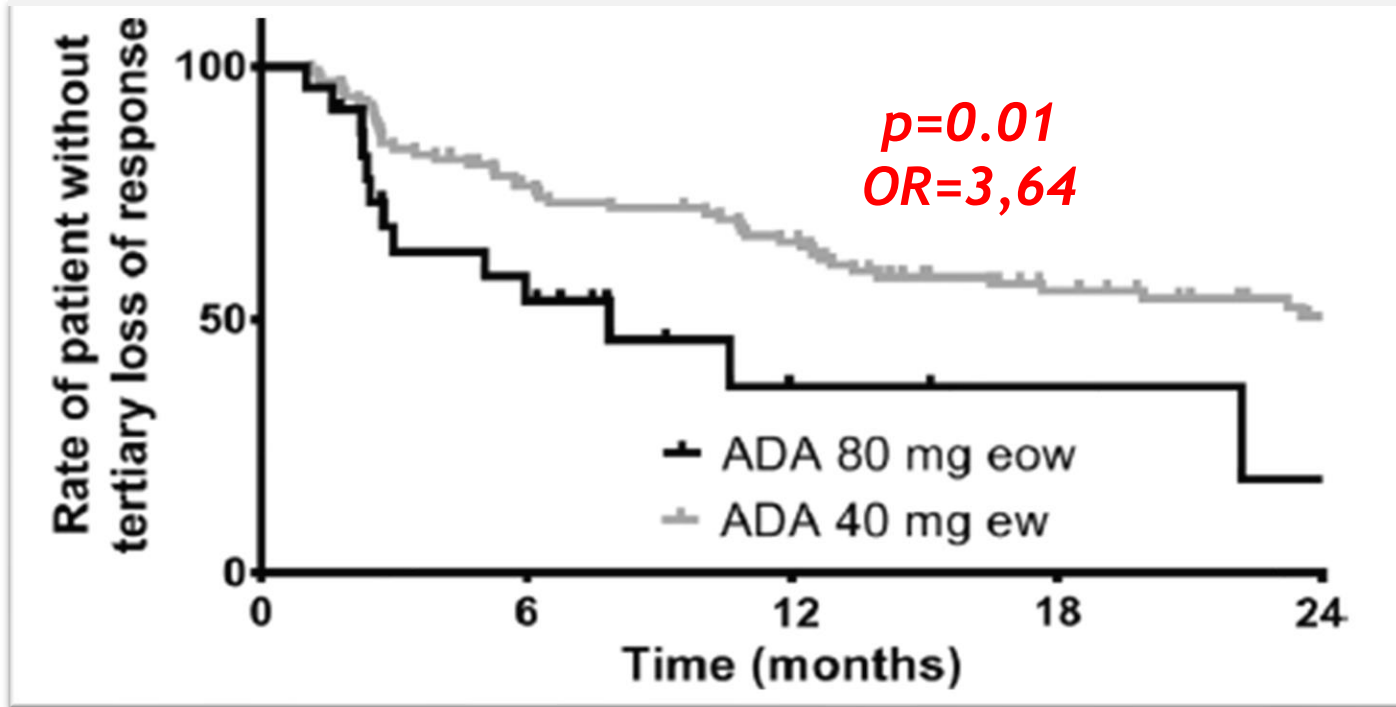
*Pour le patient: un rythme de perfusions
espacé est mieux accepté !!*

Retour au schéma standard



PDR à l'Adalimumab: Comment optimiser ?

M. Crohn en PDR sous ADA 40 mg/ 2 semaines
→ ADA 40 mg/semaine vs 80 mg/2 semaines



Réponse clinique à 1 an:

40mg / semaine = 61 %

80mg / 2 semaines = 30 %

Optimiser en réduisant l'intervalle des injections
ADA 40mg / semaine : 1^{ère} option à envisager

Optimisation des anti-TNF: innocuité

- ECR: comparaison des différents bras de randomisation

ACCENT I: IFX 5mg/Kg/8 semaines vs **IFX 10 mg/Kg/8 semaines**

CHARM : ADA 40mg/2 semaines vs **ADA 40 mg/semaine**

Effets secondaires : Pas de différences significatives

Hanauer SB. Lancet 2002

Colombel JF. Gastroenterology 2007

- Études rétrospectives de la « vraie vie »: innocuité confirmée

Chapparo M. J Crohn Colitis 2012;6:62

Kirk KL. Dig Dis Sci 2012;57:1013

Regueiro M. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1093

Suzuki Y. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2114

Duveau N. Dig Liver Dis 2016

Que faire après une 1^{ère} optimisation des anti-TNF ?

60 - 80 %

Oui

Réponse clinique précoce / immédiate
(après 1 - 3 doses d'optimisation)

Maintien du même
schéma optimisé

Retour au schéma standard
si rémission profonde

*Surtout si taux sériques d'anti-TNF
supra-thérapeutiques !!*

Non

PDR sous ttt optimisé
(PDR « tertiaire »)
40 - 70 %

Echec de
l'optimisation

Echec 1^{ère} optimisation des anti-TNF: que faire ?

Peu de données dans la littérature

En pratique : le principe d'épuiser toutes les possibilités avec le 1^{er} anti-TNF avant de switcher !!

- Refaire les dosages pharmacologiques
- **2^{ème} optimisation** si persistance de **taux sériques d'anti-TNF infra-thérapeutiques sans anticorps**
- Taux sérique cible d'anti-TNF = **10 - 15 µg/ml**

Optimisation des anti-TNF: jusqu'où peut-on aller ... ?

Fortes doses d'anti-TNF: majoration du risque d'effets secondaires surtout les infections sévères

Ne pas dépasser IFX 10 mg/Kg/ 4 semaines

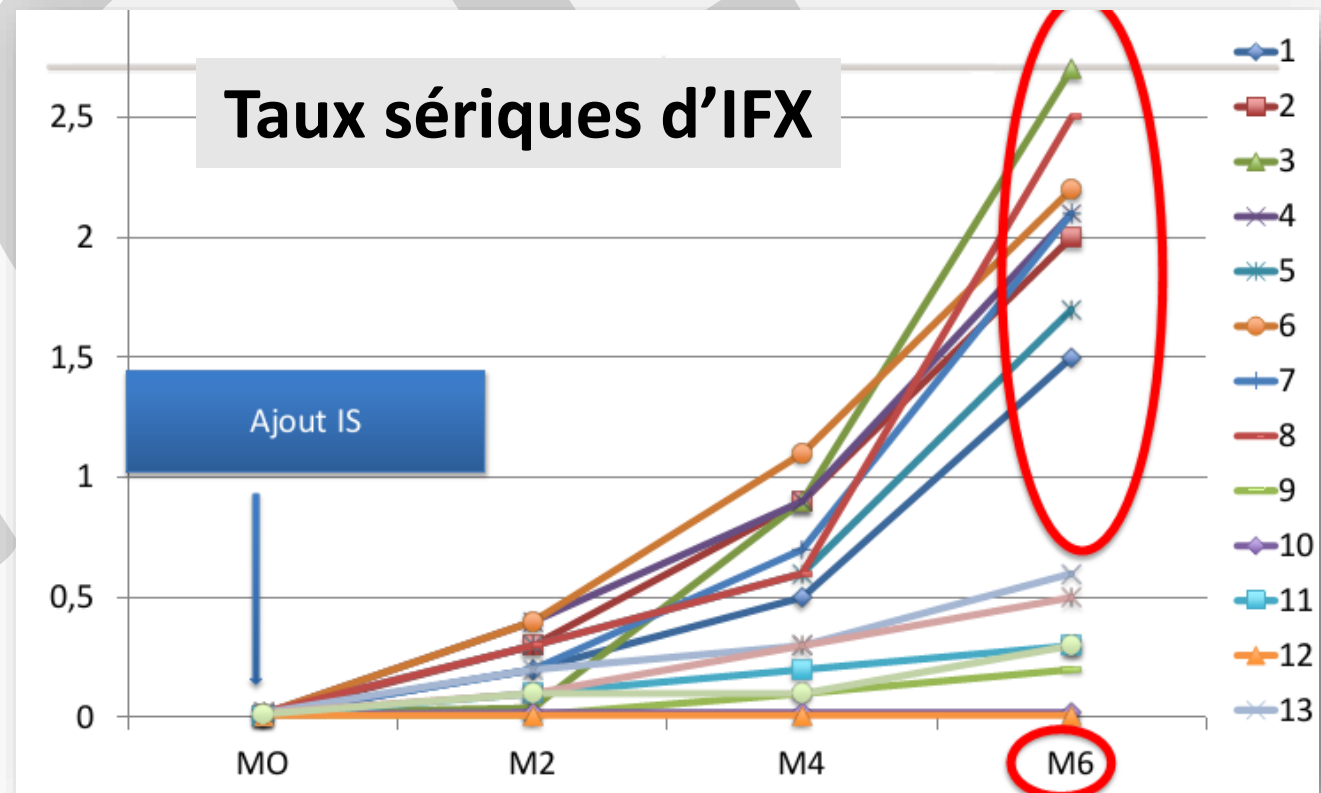
Ne pas dépasser ADA 80 mg/semaine

PDR aux anti-TNF: optimiser en ajoutant un immunosuppresseur

Taux sérique d'anti-TNF infra-thérapeutique
Anticorps = 10 – 100 ng/ml

- ✓ IFX ou ADA
- ✓ Thiopurines ou méthotrexate
- ✓ Réduire l'immunogénicité et restaurer les taux sériques d'anti-TNF
- ✓ Efficacité clinique : 50 - 75 %
- ✓ Réponse lente : 6 mois

À envisager si la situation clinique permet d'attendre !!



Ustekinumab : quand optimiser ?

Non réponse primaire: absence de réponse clinique **à S16**
(*tt d'induction: perfusion IV à S0 + injection S/C à S8*)

- Pas de place à l'optimisation
- Arrêt de l'Ustekinumab

Perte de réponse secondaire: Rechute clinique sous ttt d'entretien
à 90mg/12 semaines S/C (**après S16**)

 **Optimisation de l'ustekinumab**

Perte de réponse à l'Ustekinumab

Place des dosages pharmacologiques ?

- ✓ Taux sériques d'ustekinumab durant l'induction et l'entretien corrélés à la réponse clinique, biologique et endoscopique
- ✓ Immunogénicité faible (2 - 5 %)
- Pas d'étude d'intervention ayant évalué l'intérêt des dosages de l'ustekinumab ou de ses anticorps dans la décision thérapeutique

 **Place des dosages reste à déterminer**

Perte de réponse à l'Ustekinumab

Comment optimiser ?

- Réduire l'intervalle des injections :

90mg/12 semaines → 90 mg/8 semaines → 90 mg/ 6 - 4 semaines

Réponse clinique = 55 %
Rémission clinique = 44 %

Réponse clinique = 61 %
Rémission clinique = 31 %

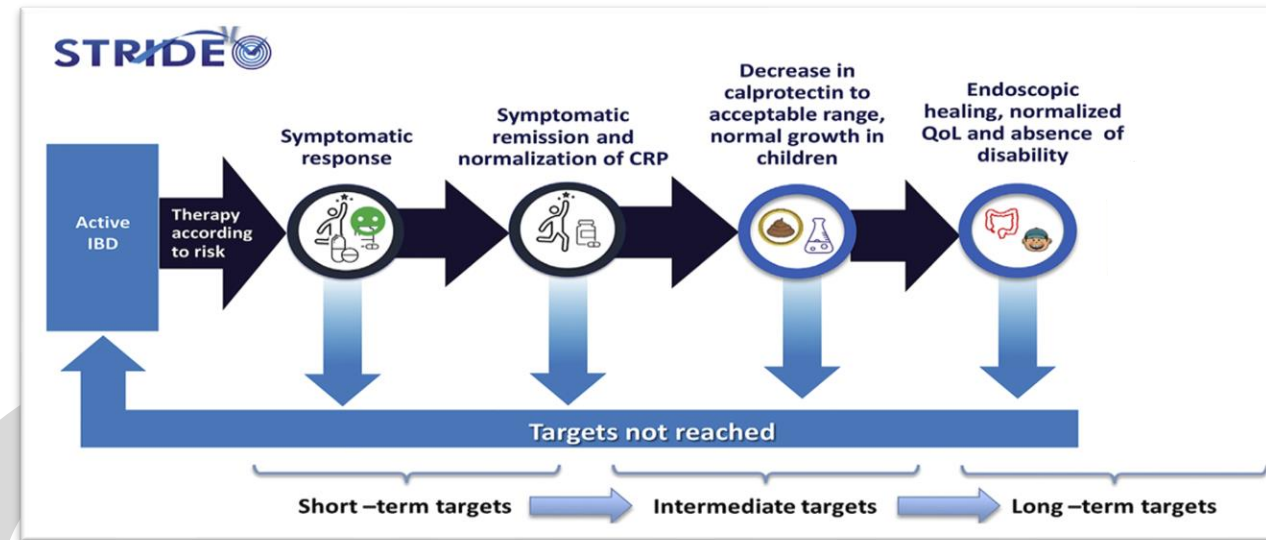
Stratégies efficaces avec bonne tolérance

- Réinduction IV 6mg/Kg: moins efficace

PEC actualisée de la MC STRIDE II

Nouveaux objectifs thérapeutiques :

- À moyen terme (3 - 4 mois): atteindre la **rémission biochimique** ($CF \leq 250 \mu\text{g/g}$)
- A long terme (9 - 12 mois): atteindre la **rémission endoscopique**

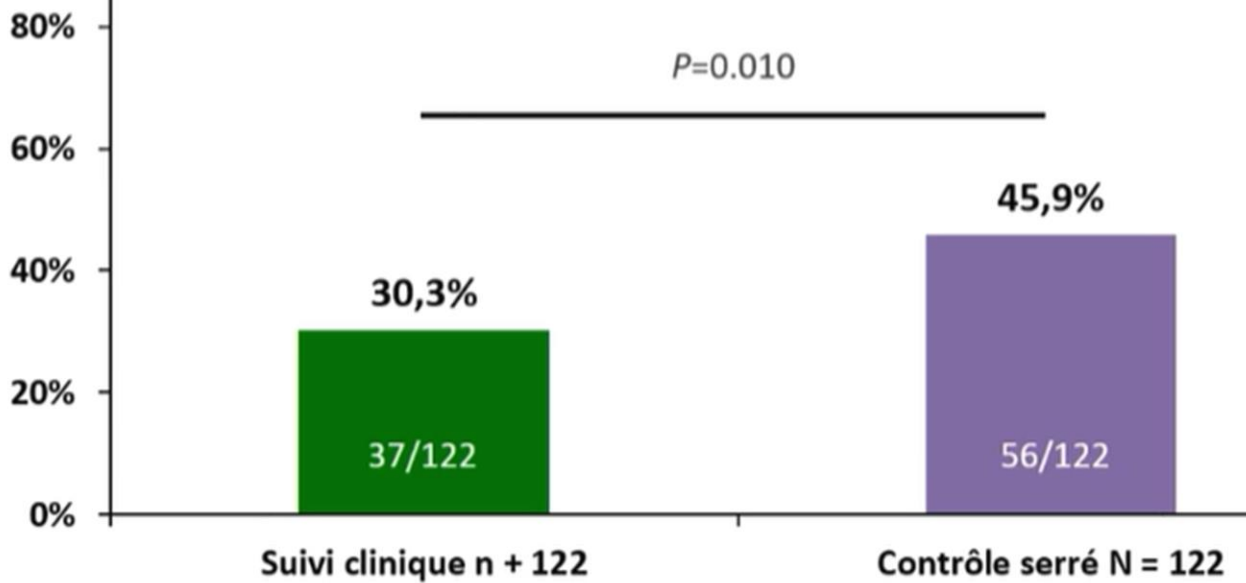


**AJUSTEMENT THÉRAPEUTIQUE À CHAQUE FOIS QUE LA CIBLE
N'EST PAS ATTEINTE**

Optimiser une biothérapie selon les marqueurs biochimiques

Étude CALM: 1^{ère} étude ayant démontré l'intérêt de l'optimisation de l'adalimumab basée sur la clinique + biomarqueurs vs clinique

Rémission endoscopique à S48



Calprotectine fécale > 250 µg/g:
paramètre biologique le plus souvent à l'origine d'une escalade thérapeutique

Peut-on optimiser une biothérapie en se basant sur la CF chez un patient en rémission clinique ?

Limites des biomarqueurs: manque de spécificité, variabilité inter-individuelle, inter laboratoire et selon la localisation et l'étendue de la MCI, faux positifs

→ Ne remplacent pas l'endoscopie pour évaluer l'étendue et la sévérité des lésions

En cas de MC en **rémission clinique** avec **CF > 150 µg/g**

AGA 2023

→ **Confirmer l'activité de la MCI par une nouvelle endoscopie avant tout ajustement thérapeutique**

Les alternatives:

- Rémission clinique soutenue et endoscopie récente < 3 ans → CF à 3 - 6 mois
- Rémission clinique obtenue récemment sans normalisation de la CF : un ajustement thérapeutique sans évaluation endoscopique pourrait être justifié

Conclusions: Optimiser une biothérapie dans la M. Crohn

- Optimisation dans les **situations d'échec clinique**
- **Non réponse primaire aux anti-TNF:** les dosages pharmacologiques pourraient être utilisés, à défaut tenter une optimisation empirique en cas de NRP partielle
- **Perte de réponse aux anti-TNF:** optimiser si taux sériques bas d'anti-TNF sans anticorps
 - Privilégier l'augmentation de dose pour l'IFX sans dépasser 10mg/Kg/4 semaines et la réduction d'intervalle pour l'ADA sans dépasser 80mg/semaine
 - Taux sérique cible théorique = 10 – 15 µg/ml
- **Ustekinumab:** optimisation indiquée en cas de PDR en réduisant l'intervalle
- L'évolution des objectifs thérapeutiques nous mènera à ***optimiser les biothérapies en dehors de l'échec clinique dans le but d'atteindre les nouvelles cibles biochimiques et endoscopiques ...***