

# Quel traitement après échec d'un premier anticorps anti-TNF ?

➔ **David Laharie**

✉ CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Hépatogastroentérologie - Univ. Bordeaux, Laboratoire de bactériologie, F-33000 Bordeaux, France  
Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, 33600 Pessac

E-mail : david.laharie@chu-bordeaux.fr

## Objectifs pédagogiques

- Connaître la définition de l'échec thérapeutique
- Connaître les médicaments disponibles selon le type de MICI
- Connaître les critères de choix de la seconde ligne thérapeutique selon la maladie, le patient et le traitement initial
- Connaître l'efficacité attendue selon le traitement choisi

## Conflits d'intérêt

Conseils, interventions et transports auprès d'Abbvie, Amgen, Biogaran, Biogen, Ferring, HAC-pharma, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sandoz, Takeda, Theradiag, Tillots.

## Mots-clés

Anti-TNF, MICI, deuxième ligne

## ABRÉVIATIONS

ADA : adalimumab  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AZA : azathioprine  
CRP : C-reactive protein  
HR : hazard ratio  
IFX : infliximab  
MC : maladie de Crohn  
RCH : rectocolite hémorragique  
TDM : therapeutic drug monitoring

L'utilisation des anticorps anti-TNF a révolutionné en 20 ans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ces molécules ont permis d'atteindre des objectifs thérapeutiques qui étaient jusqu'alors inaccessibles, tels que la rémission prolongée sans corticoïdes, la fermeture de fistules ou encore la rémission endoscopique. C'est naturellement qu'ils ont tout d'abord été envisagés chez les patients ayant les maladies les plus graves et les plus réfractaires pour maintenant être proposés de plus en plus précocement, dans l'espoir de modifier l'histoire naturelle de la maladie en prévenant la destruction intestinale (1,2). Selon des données récentes de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, la probabilité de recevoir un anticorps anti-TNF en France au cours des 5 premières années suivant le diagnostic est maintenant d'environ 50 % en cas de maladie de Crohn (MC) et de 20 % en cas de rectocolite hémorragique (RCH) (3). Ces dernières années ont également connu l'essor des biosimilaires, d'abord de l'infliximab (IFX) puis de l'adalimumab (ADA), ce qui a permis une baisse drastique du coût de ces traitements, dans l'espoir de pouvoir prescrire encore plus largement ces molécules aux malades qui les nécessitent.

Les anticorps anti-TNF sont les seules biothérapies remboursées par les caisses en traitement de première ligne des MICI en France, après échec des traitements conventionnels et/ou immunosuppresseurs (thiopurines ou methotrexate). Avec l'augmentation de leur prescription, le nombre de malades atteints de MICI en échec avec ces molécules, donc candidats à un traitement de deuxième ligne, augmente mécaniquement.

En effet, les motifs d'arrêt des anticorps anti-TNF sont nombreux : échec primaire ou secondaire, intolérance, situations particulières comme la grossesse ou encore à la demande du patient. En 2019, les options thérapeutiques en traitement de deuxième ligne des MICI se multiplient (tableau 1). Nous disposons désormais de quatre biothérapies en traitement de la MC réfractaire aux traitements conventionnels : l'IFX, l'ADA, le védolizumab (VDZ) et l'ustékinumab (UST). Les possibilités sont également nombreuses en ce qui concerne la RCH réfractaire puisque les biothérapies possibles sont l'IFX, l'ADA, un troisième anti-TNF, le golimumab (GLM), et enfin le VDZ en attendant de pouvoir disposer bientôt de l'UST et du tofacitinib. Les stratégies de traitement se compliquent avec le nombre d'options possibles. À l'image de ce qui s'est passé dans la polyarthrite rhumatoïde il y a une dizaine d'années, les gastroentérologues prenant en charge des malades atteints de MICI sont désormais confrontés à des choix thérapeutiques multiples et donc à de nouvelles interrogations. Nous verrons dans cette revue comment envisager une biothérapie en traitement de deuxième ligne après l'exposition à un premier traitement par anticorps anti-TNF.

## Quand et comment définir l'échec d'un traitement par anticorps anti-TNF ?

La principale cause d'arrêt d'un anticorps anti-TNF est l'échec du traitement soit par manque d'efficacité, soit du fait de la survenue d'un effet secondaire.

**Tableau 1. Remboursement CNAM des biothérapies et petites molécules en traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France en 2019 après échec, intolérance ou contre-indications aux immunosuppresseurs.**

Molécule	MC 1 <sup>re</sup> ligne	MC 2 <sup>e</sup> ligne	RCH 1 <sup>re</sup> ligne	RCH 2 <sup>e</sup> ligne
Infliximab	X	X	X	X
Adalimumab	X	X	X	X
Golimumab			X	X
Védolizumab		X		X
Ustékinumab		X		X*
Tofacitinib				X*

\* : l'ustékinumab et le tofacitinib devraient être remboursés courant 2019 en traitement de la RCH réfractaire après échec des anticorps anti-TNF (les négociations étaient en cours au moment de la rédaction du manuscrit).

### Défaut d'efficacité du traitement par anticorps anti-TNF

Il existe deux types d'échec d'un traitement par anticorps anti-TNF par défaut d'efficacité selon le délai de survenue de cet évènement au cours du traitement. Soit il survient dès l'induction, ce qui correspond alors à une non-réponse primaire, soit il survient pendant la phase d'entretien, après que le malade a initialement répondu, ce qu'on appelle une perte de réponse ou un échappement secondaire. Cette définition quelque peu schématique a pour but de décrire et surtout de déterminer le mécanisme de l'échec du traitement par anticorps anti-TNF, ce qui est capital avant d'envisager une deuxième ligne thérapeutique.

#### Non-réponse primaire

La non-réponse primaire, initialement décrite avec l'IFX, a longtemps été définie par des critères purement cliniques, à savoir l'absence d'un quelconque bénéfice et/ou l'impossibilité d'obtenir le sevrage des corticoïdes à l'issue du traitement d'induction. Cet effet est habituellement évalué dès les deux premières perfusions d'IFX et au bout de 4 semaines, maximum 8 semaines, avec les anti-TNF sous-cutanés (4). Dans le contexte très particulier de la colite aiguë grave cortico-résistante, ce délai est même réduit à 7 jours après la première perfusion d'IFX (5).

D'après l'expérience de grands centres experts tels que celui de Louvain (Belgique), les taux de non-réponse primaire sont de 11 % avec l'IFX et de 16 % avec l'ADA dans la MC (4,6). L'efficacité initiale des anticorps anti-TNF apparaît moins bonne dans la RCH avec des taux d'échec primaire de 29 % avec l'IFX et de 56 % avec l'ADA (7,8).

Plus récemment, avec l'essor des dosages plasmatiques des anticorps anti-TNF, l'intégration de critères pharmacologiques pour définir la non-réponse primaire a été proposée. En effet, il est possible que l'absence d'efficacité initiale du traitement soit, pour partie, liée à une posologie insuffisante de médicament (et donc à une concentration plasmatique insuffisante). Pour certaines équipes, la non-réponse primaire est donc désormais définie par l'absence de bénéfice clinique du traitement objectivée par la persistance de signes inflammatoires associée à une concentration plasmatique de médicament adéquate sans anticorps anti-médicament détectable (9). Des essais testant des schémas d'induction renforcés avec l'IFX ou avec l'ADA dans la RCH sont d'ailleurs en cours dans l'objectif de réduire le taux de non-répondeurs primaires.

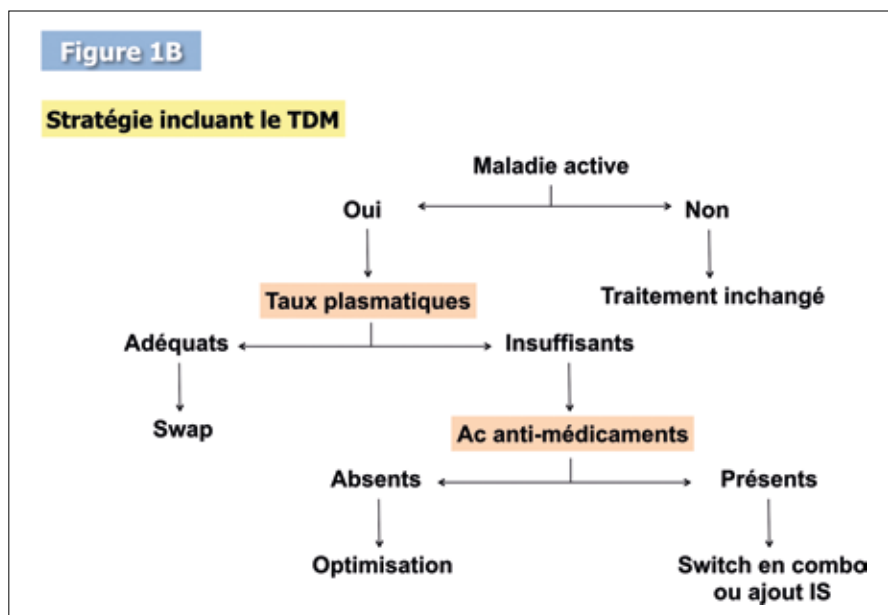
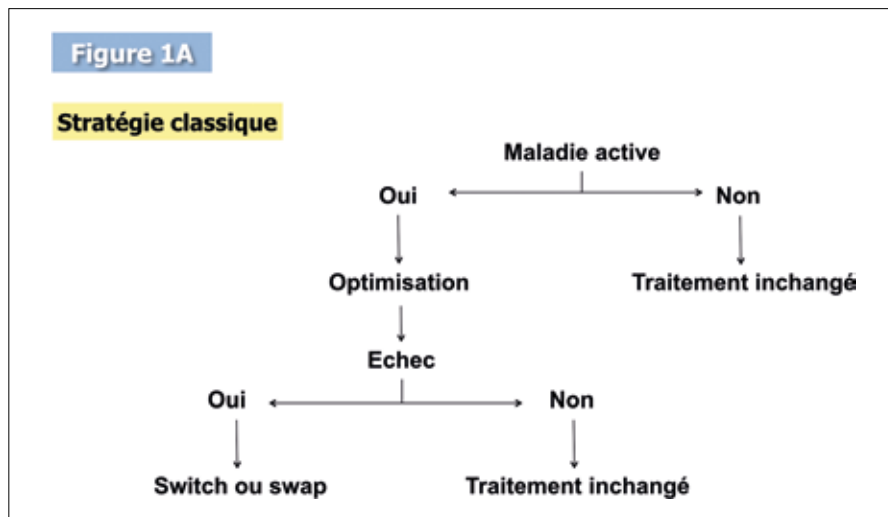
#### Perte de réponse

Par définition, la perte de réponse ne concerne que des malades ayant initialement répondu au traitement par anticorps anti-TNF lors de la phase d'induction. Elle correspond à la réapparition de signes cliniques pendant la phase d'entretien. Au sein de la cohorte de Louvain, 21,6 % des 547 malades traités en entretien par l'IFX (suivi médian de 4,6 ans) étaient concernés (6).

En cas de perte de réponse, la première décision à prendre est d'optimiser le traitement par anticorps anti-TNF (augmentation de la posologie et/ou raccourcissement de l'intervalle entre deux administrations, voire (ré)introduction d'un immunosuppresseur conventionnel chez les malades en monothérapie), soit sur les seuls éléments cliniques,

soit en prenant en compte la mesure des concentrations plasmatiques de l'anticorps anti-TNF (figures 1A et 1B – d'après 10,11,12). En pratique courante, le délai d'obtention des résultats pharmacologiques ne permet cependant pas d'ajuster la dose de traitement immédiatement et ces dosages permettent surtout de valider *a posteriori* la stratégie d'optimisation. Des tests rapides réalisés au chevet du patient – dits *point-of-care* –, seront bientôt disponibles et devraient permettre d'ajuster la dose d'anticorps anti-TNF au fur et à mesure.

L'optimisation du traitement est un évènement très fréquent puisqu'elle concernera plus d'un malade sur deux, quelle que soit la nature de l'anticorps anti-TNF prescrit (8,13). Chez un malade en perte de réponse malgré une première optimisation du traitement par anticorps anti-TNF, la mesure des concentrations de médicament associée à la recherche d'anticorps anti-médicament est souhaitable (14). Une telle mesure permet alors de mieux comprendre le mécanisme de la perte de réponse, qui peut-être immunogène ou non (12), et d'envisager soit une nouvelle étape d'optimisation du traitement par anticorps anti-TNF, soit le passage à un traitement de deuxième ligne. Il est important de rappeler que même si l'arsenal thérapeutique pour traiter les MICI s'est étoffé au cours des dernières années, un traitement par anticorps anti-TNF de première ligne est précieux si bien qu'il ne faut pas l'abandonner avant d'être totalement convaincu de son échec. Comme en oncologie, un traitement de deuxième ligne sera *a priori* moins efficace qu'une première ligne.



**Figures 1. Algorithmes de prise en charge d'une perte de réponse à traitement par anticorps anti-TNF de première ligne**

1A : stratégie classique basée sur les signes cliniques.

1B : stratégie basée sur les concentrations plasmatiques de médicament et d'anticorps anti-médicament (d'après 10-12)

## Intolérance

L'arrêt d'un traitement par anticorps anti-TNF pour intolérance concernait 12,8 % des malades traités par IFX en entretien dans la cohorte historique de Louvain (6). Le premier motif était la survenue d'une réaction d'hypersensibilité. Celle-ci pouvait être immédiate ou retardée selon son délai de survenue par rapport à la perfusion. En pratique, une réaction d'hypersensibilité immédiate n'empêche habituellement pas de poursuivre le traitement à condition qu'elle ne soit pas sévère et que des mesures correctives soient prises (préparation antiallergique, administration à débit progressif). L'IFX n'était alors interrompu que chez 16 % des malades

ayant développé une réaction d'hypersensibilité immédiate. En revanche, les réactions retardées définies par une survenue 1 à 14 jours après l'administration du traitement sont plus péjoratives car elles conduisent à l'interruption du traitement dans plus de 90 % des cas (15).

Les dermatoses paradoxales peuvent être observées avec tous les anticorps anti-TNF. Si elles ne sont jamais graves, elles sont parfois excessivement invalidantes pour les patients et peuvent alors conduire dans les formes les plus sévères à interrompre le traitement. Dans la série belge, 11 % des 264 malades ayant développé des lésions dermatologiques induites

ont dû arrêter le traitement pour ce motif (16). D'autres manifestations dysimmunitaires moins fréquentes, au premier rang desquelles figurent les affections démyélinisantes et le lupus induit, conduisent parfois à interrompre le traitement par anticorps anti-TNF. De telles situations sont rares car elles ne concernaient que 4 % des motifs d'arrêt dans le travail de Schnitzler *et al.* (6).

Plus rarement encore, une infection sévère comme une tuberculose ou une infection opportuniste grave peut faire suspendre le traitement par anticorps anti-TNF. Il s'agit alors plus d'une pause thérapeutique le temps que l'infection soit résolue, que d'une véritable interruption du traitement (17).

Les anticorps anti-TNF sont à la disposition des gastroentérologues dans le traitement des MICI depuis maintenant 20 ans. Il est évident que les prescripteurs utilisent aujourd'hui beaucoup mieux ces molécules que par le passé. Des mesures telles que la systématisation du bilan pré-thérapeutique, le recours à la combothérapie ou l'optimisation des posologies ont réduit les taux d'échec à ces traitements. Cependant, même dans les centres les plus expérimentés, le taux d'arrêt en entretien d'un anticorps anti-TNF en première ligne est d'environ 6-7 % par an (6,18). La réflexion quant au choix du traitement à administrer en deuxième ligne devient donc une situation de plus en plus fréquente.

## Quels sont les éléments à recueillir avant d'instaurer un traitement de deuxième ligne ?

Avant d'envisager une deuxième ligne thérapeutique, il est important de s'assurer que les symptômes du patient sont bien la conséquence d'une inflammation digestive liée à la MICI. À ce stade, il est aussi nécessaire de vérifier l'observance du traitement par anticorps anti-TNF. À titre indicatif, une bonne observance de l'ADA n'est obtenue que chez 80 % des malades et celle de l'IFX est voisine (19). Il est également important d'objectiver l'inflammation à l'aide de critères biologiques (CRP, calprotectine fécale)

**Tableau 2 : Questions à résoudre avant de passer à un traitement de deuxième ligne chez un malade en perte de réponse à un premier anticorps anti-TNF**

Question posée	Mesure à prendre
Les symptômes sont-ils liés à une infection ?	- Examen copro-parasitologique des selles - Recherche de la toxine de <i>C. difficile</i>
Les symptômes sont-ils de nature inflammatoire ? *	- Biomarqueurs (CRP, calprotectine fécale) - Endoscopie, imagerie
L'observance du traitement est-elle correcte ?	- Anamnèse - Dosage des taux plasmatiques d'anticorps anti-TNF
La topographie de l'inflammation remet-elle en question le traitement actuel ? **	- Rectosigmoïdoscopie (RCH)
La dose de traitement est-elle suffisante ?	- Augmentation de dose dans la cadre de l'AMM, avec ou sans dosages plasmatiques
Quel est le mécanisme de la perte de réponse ?	- Dosage des taux plasmatiques d'anticorps anti-TNF - Dosage des anticorps anti-médicament

\* : diagnostics différentiels possibles : symptômes fonctionnels associés, séquelles postopératoire, sténose, cancer.

\*\* : cas spécifique de la persistance d'une inflammation résiduelle limitée au rectum chez des malades traités initialement pour des formes plus étendues de RCH.

ou morphologiques (endoscopie, radiologie). Parmi les diagnostics différentiels à évoquer, il faut penser à une infection, en particulier à *Clostridium difficile*, à des symptômes fonctionnels intriqués, à des séquelles postopératoire chez des malades ayant eu une ou plusieurs résections intestinales, à une sténose symptomatique ou encore à un cancer.

L'optimisation du traitement par anticorps anti-TNF est l'autre point clé, en particulier chez les malades en cas de perte de réponse. Dans l'attente de mesures pharmacologiques en temps réel qui pourront être réalisées au lit du patient, les dosages plasmatiques de médicament sont déjà plus faciles d'accès que par le passé. Ils constituent dans cette situation une aide à la compréhension de la cause de l'échec de l'anticorps anti-TNF ainsi qu'une aide à la prise de décision comme nous allons le voir.

Les principaux points de la prise en charge en cas de perte de réponse à un traitement par anticorps anti-TNF sont résumés dans le tableau 2.

## Quel traitement choisir en deuxième ligne ?

Après confirmation de l'échec d'un anticorps anti-TNF en première ligne, la première question est de décider s'il faut envisager un traitement par un deuxième anticorps anti-TNF – autrement dit rester dans la même famille thérapeutique et faire ce qui est

appelé un *switch* – ou bien changer de classe thérapeutique en faisant appel à une biothérapie ayant un mode d'action différent – autrement dit faire un *swap*. Ce choix est difficile car il n'existe à ce jour aucun essai randomisé ayant comparé ces deux stratégies pour guider notre décision que ce soit dans la MC ou dans la RCH. C'est à l'aide d'éléments scientifiques indirects et donc avec un niveau de preuve encore assez faible que nous pouvons répondre aujourd'hui à cette question.

Lorsqu'un changement de classe thérapeutique est envisagé, il faudra choisir parmi les options disponibles entrant dans le cadre du remboursement par la Sécurité Sociale. Le nombre de possibilités s'est accru au cours des dernières années, mais ici encore, nous ne disposons d'aucune donnée comparative. En 2019, la question pratique pourrait être formulée ainsi : faut-il prescrire un anticorps anti-intégrine intraveineux – le VDZ –, un anticorps anti-interleukine-12/23 sous-cutané – l'UST – ou une petite molécule orale – le tofacitinib ?

### Quand les dosages pharmacologiques peuvent aider à la décision

La situation la mieux étudiée est la perte de réponse à un premier anticorps anti-TNF quand l'optimisation a échoué. Dans cette situation, les données pharmacocinétiques sont utiles pour comprendre le mécanisme de l'échappement thérapeutique et pourraient guider la suite du traitement. Il faut néanmoins rappeler que

l'algorithme proposé dans la figure 1B n'a été validé à ce jour par aucun essai d'intervention. Le seul essai randomisé dont nous disposons n'a montré aucune différence selon que l'optimisation était basée sur les seuls symptômes ou reposait sur cet algorithme : les taux de réponse clinique à 8 semaines étaient respectivement de 53 % et de 58 % ;  $p = 0,81$  (20). Comme les dernières recommandations américaines sur le *therapeutic drug monitoring* (TDM) l'ont souligné, le niveau de preuve est encore très faible pour ne baser la prise de décisions que sur les dosages de médicament (14).

Des données rétrospectives convergentes issues des équipes ayant exploré la pharmacocinétique des anticorps anti-TNF sous toutes ses facettes semblent toutefois valider peu ou prou le TDM réactif. Il apparaît en effet que les malades en échappement thérapeutique répondront mieux (i) à un *swap* qu'à une nouvelle étape d'optimisation quand ils ont des concentrations de médicament suffisantes (figure 2A), (ii) à une nouvelle optimisation qu'à un *switch* quand ils ne se sont pas immunisés contre le premier anticorps anti-TNF (figure 2B), ou enfin (iii) à un *switch* plutôt qu'à une optimisation quand ils ont des anticorps anti-médicaments détectables (figure 2C) (21). Pour autant et quel que soit le cas de figure, les taux de succès de la stratégie en théorie la moins efficace d'après l'algorithme ne sont jamais nuls. Ils sont alors à mettre en balance avec les chances de succès à court et surtout à plus long terme de l'alternative thérapeutique envisagée.

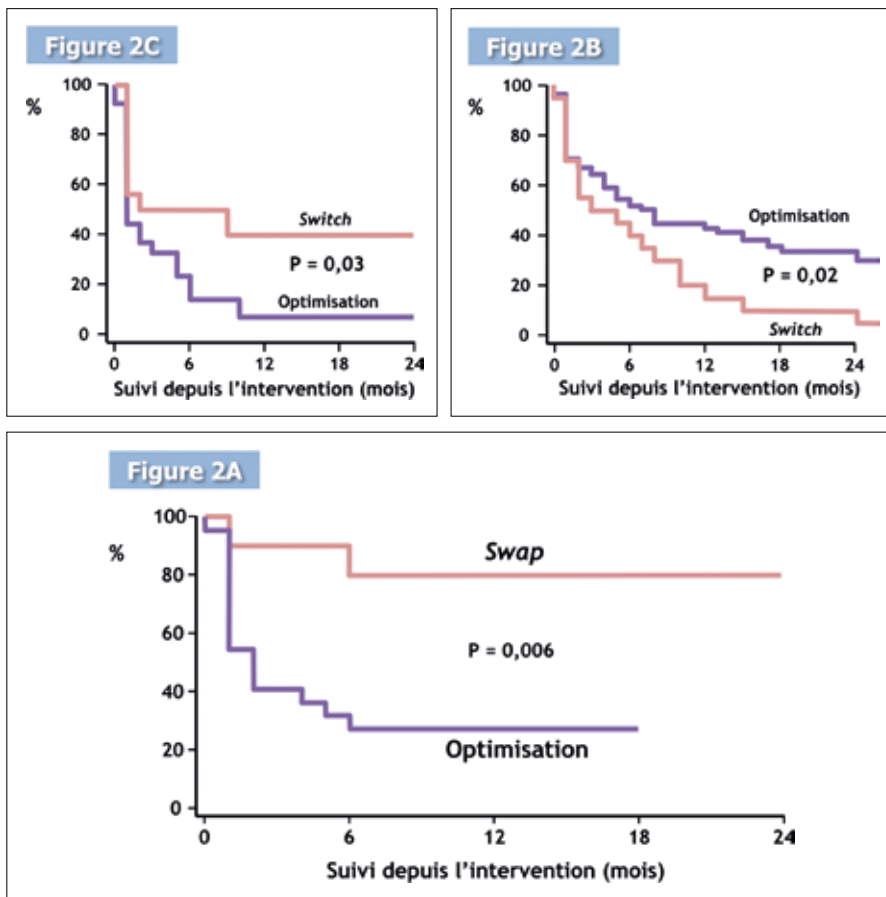


## Faudra-t-il prescrire une mono- ou une combothérapie ?

Avant de se lancer dans une deuxième ligne thérapeutique, il est important de savoir si celle-ci sera une monothérapie ou bien une combothérapie. En effet, le risque d'effet indésirable sera *de facto* plus élevé en cas d'association thérapeutique.

En ce qui concerne les anticorps anti-TNF, l'association à un immunosuppresseur conventionnel est à privilégier au départ, à la fois pour améliorer l'efficacité du traitement et en réduire l'immunogénicité. Très récemment, un essai randomisé conduit par les équipes de Saint-Étienne et Lyon chez des malades s'étant immunisés contre un premier anticorps anti-TNF a clairement démontré l'avantage à associer systématiquement un immunosuppresseur, l'azathioprine, à l'anticorps anti-TNF de deuxième ligne, que ce soit de l'IFX ou de l'ADA (24) (figure 3). Selon d'autres travaux récents, il semble d'ailleurs exister une prédisposition génétique liée au système HLA qui favorise ces phénomènes d'immunisation contre les anticorps monoclonaux (25). Le risque de s'immuniser contre un deuxième anticorps anti-TNF serait ainsi plus élevé chez les malades qui se sont déjà immunisés contre le premier.

Bien que le VDZ et l'UST soient des anticorps monoclonaux, présentant donc un risque théorique d'immunogénicité, il n'existe à ce jour aucune preuve justifiant d'y associer systématiquement un immunosuppresseur (26).



**Figures 2. Taux de survie sans rechute selon les différentes options thérapeutiques choisies dans une cohorte multicentrique rétrospective de 247 patients atteints de MICI ayant décrit 330 épisodes de perte de réponse aux anticorps anti-TNF (21)**

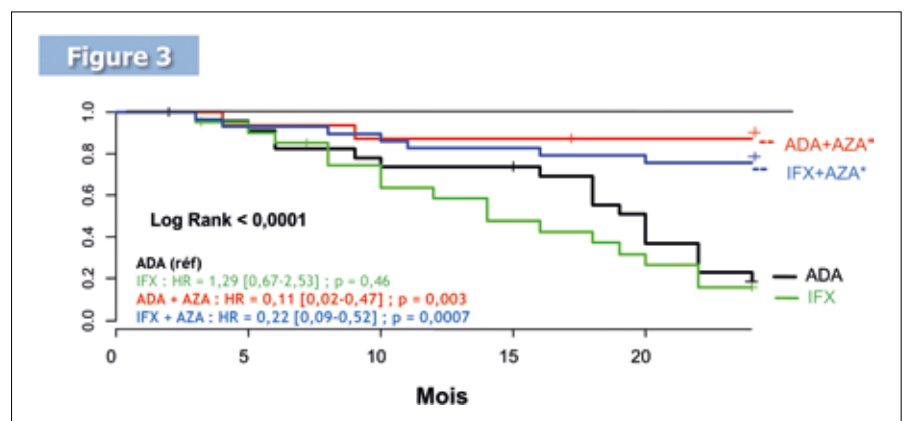
- 2A : chez les malades ayant une activité clinique et des concentrations adéquates d'anticorps anti-TNF (supérieures à 3,8 µg/mL pour l'infliximab et à 4,5 µg/mL pour l'adalimumab).  
 2B : chez les malades ayant des concentrations basses et des anticorps anti-médicaments indétectables.  
 2C : chez les malades ayant des concentrations basses et des anticorps anti-médicaments élevés.

## Quand les dosages pharmacologiques sont peu utiles

La non-réponse primaire est avant tout définie par des critères cliniques. La place des dosages plasmatiques d'anticorps anti-TNF dans cette situation n'est pas totalement établie. Même les centres les plus en pointe dans le TDM dans le monde n'ont pu définir quelles étaient les concentrations cibles à atteindre et le moment où les malades devaient être prélevés.

À l'exception des réactions d'hypersensibilité à l'IFX qui sont le témoin de la formation d'anticorps anti-médicament (22), la plupart des phénomènes d'intolérance qui conduisent à l'arrêt du traitement par anticorps anti-TNF (infections, réactions paradoxales) sont indépen-

dants de la pharmacocinétique (16,23). Il n'y a donc aucun intérêt à mesurer les concentrations plasmatiques dans cette situation.



**Figure 3. Survie sans échec d'un anticorps anti-TNF en deuxième ligne après immunisation contre un premier, selon qu'il soit administré en mono- ou en combothérapie (d'après 24)**

Le tofacitinib est une petite molécule orale qui n'occasionne aucun problème d'immunisation. Dans les essais OCTAVE qui ont démontré son efficacité en traitement de la RCH réfractaire, il était administré en monothérapie et les malades devaient avoir interrompu tout traitement immunosuppresseur conventionnel au moins deux semaines avant l'inclusion (27). De par son mécanisme d'action et son profil de tolérance, le tofacitinib sera donc à envisager en monothérapie.

### Quel est le niveau d'efficacité des traitements en deuxième ligne ?

Pour des raisons historiques, nous disposons surtout de données concernant l'efficacité d'un deuxième anticorps anti-TNF après l'échec d'un premier dans la MC. C'est surtout la séquence IFX/ADA qui a fait l'objet de plusieurs séries rétrospectives dans les MICI et même d'un essai randomisé. Il s'agissait de l'essai GAIN qui comparait l'efficacité de l'ADA au placebo en traitement d'induction de la MC après échec de l'IFX. Les taux de rémission à la semaine 4 étaient respectivement de 21 % et 4 % ( $p = 0,001$ ) (28) et la supériorité de l'ADA était constatée quel que soit le motif d'arrêt de l'IFX. Plus récemment, une méta-analyse a repris les données disponibles évaluant l'efficacité d'un deuxième anticorps anti-TNF, qui était alors presque toujours l'ADA, après échec d'un premier, qui était toujours l'IFX (29). En cas de non-réponse primaire, les taux de rémission et de réponse étaient respectivement de 18 % et 35 % à 3 mois et de 28 % et 42 % à 12 mois. Chez les malades en perte de réponse avec l'IFX, les taux de rémission et de réponse à long terme de l'ADA étaient de 41 % et de 60 %.

Il existe beaucoup moins de données en ce qui concerne la RCH. Il n'y avait pas de supériorité de l'ADA sur le placebo selon l'analyse du sous-groupe des malades en échec de l'IFX inclus dans l'essai pivot de phase III, avec des taux de rémission de 9,2 % et 6,9 % à la semaine 8 (30). Dans une série rétrospective belge de 73 patients, les taux de réponse initiale à l'ADA étaient avant tout conditionnés par la nature de l'échec à l'IFX administré en première ligne (36 % en cas de non réponse primaire et 83 % en cas d'autres motifs) (31). Les données quant à l'efficacité de l'IFX après échec d'un anticorps anti-TNF sous-cutané sont lacunaires.

L'efficacité du VDZ a d'emblée été évaluée en première et en deuxième ligne dans les essais GEMINI de phase III qui ont montré à chaque fois que ce traitement était moins efficace après échec d'un anticorps anti-TNF. Dans l'essai conduit dans la MC, l'analyse portait sur 315 malades en échec d'un premier anti-TNF. Les taux de rémission sous VDZ étaient de 15,2 % et 26,6 % aux semaines 6 et 10 pour des taux de 12,1 % ( $p = 0,433$ ) et de 12,1 % ( $p = 0,001$ ) sous placebo (32). Au cours de la RCH, les taux de rémission aux semaines 6 et 52 étaient respectivement de 9,8 % et 36,1 % sous VDZ et de 3,2 % et 5,3 % sous placebo (33).

L'UST a lui aussi été évalué chez des malades en échec d'au moins un anticorps anti-TNF au sein de la cohorte UNITI-1. Le critère de jugement principal de l'essai, qui était le taux de rémission à la semaine 6, était atteint chez 18,5 % des malades traités par UST et chez 8,9 % de ceux ayant reçu le placebo ( $p = 0,002$ ) (34).

Dans les essais OCTAVE 1 et 2 évaluant l'efficacité du tofacitinib en traitement d'induction de la RCH, environ la moitié des malades avaient déjà été exposés aux anticorps anti-TNF. À la dose de tofacitinib de 10 mg deux fois par jour, les taux de rémission endoscopique à la semaine 8 étaient de 24,0 % et 21,8 % chez les malades traités dans OCTAVE 1 et 2, et de 6,2 % ( $p = 0,001$ ) et 6,2 % ( $p = 0,004$ ) sous placebo (27).

En l'absence d'essai en face à face entre les différentes options possibles en traitement de deuxième ligne, des comparaisons indirectes de leur efficacité à partir des données des grands essais de phase III ont été réalisées. Ces travaux qui n'auront jamais la valeur d'un véritable essai comparatif suggèrent que les anticorps anti-TNF et l'UST seraient les plus efficaces en deuxième ligne du traitement de la MC (35) et que le tofacitinib serait l'option de choix dans la RCH après échec d'un premier anticorps anti-TNF, le VDZ étant cependant le traitement ayant le meilleur profil de tolérance (36).

### Comment choisir le traitement de deuxième ligne ?

En l'absence de comparaison directe entre les différentes classes thérapeutiques, c'est sur la base d'un faisceau d'éléments qu'il faudra choisir la nature du traitement de deuxième ligne. Il faudra prendre en compte les caractéristiques du patient et celles de la MICI, les raisons de l'échec du traitement de première ligne par anticorps anti-TNF et les avantages et inconvénients des options envisagées en deuxième ligne. Ces éléments sont synthétisés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Critères à prendre en compte pour décider de la nature du traitement de deuxième ligne**

Caractéristique	Critères
Patient	- Age, sexe - Comorbidités (antécédent de cancer, risque infectieux et cardio-vasculaire) - Désir de grossesse
Maladie	- MC, RCH, formes frontières - Manifestations extra-intestinales - Lésions ano-périnéales associées
Échec de l'anti-TNF de première ligne	- Échec primaire - Perte de réponse - Intolérance
Traitement de deuxième ligne	- Association avec un immunosuppresseur - Délai d'action - Voie d'administration - Fréquence d'administration - Profil de tolérance - Prix

Avec la multiplicité des options thérapeutiques, la prise en charge des MICI évolue vers une personnalisation des traitements prenant en compte les caractéristiques individuelles de chaque patient. Il est évident que des facteurs simples comme l'âge ou le sexe seront des critères à prendre en compte dans la décision d'un traitement de deuxième ligne. Par exemple, chez une femme en âge de procréer en échec d'un premier anticorps anti-TNF, il vaudra mieux privilégier une option pour laquelle les risques tératogènes sont connus, les anticorps anti-TNF en l'occurrence, plutôt qu'une molécule dont l'impact sur la grossesse est plus incertain.

Les caractéristiques liées à la MICI sont également des critères décisionnels majeurs. Ainsi, si on reste dans le périmètre du remboursement de chaque traitement, il ne sera pas possible d'envisager un traitement par GLM ou par tofacitinib en cas de MC. L'existence de manifestations extra-intestinales associées aux MICI guidera la conduite à tenir, faisant privilégier des molécules ayant un effet systémique plutôt que local (37). De la même manière, des lésions ano-périnéales de MC inciteront plutôt à proposer un deuxième anticorps anti-TNF plutôt qu'un traitement dont l'impact sur cette localisation de la maladie demeure mal connu.

Comme nous l'avons vu précédemment, la cause de l'échec d'un anticorps anti-TNF administré en première ligne est également un critère décisionnel important. De façon simplifiée, il vaudra mieux envisager un *swap* en cas d'échec primaire et un *switch* en association avec un immunosuppresseur conventionnel en cas d'immunisation contre un premier anticorps anti-TNF (38). Des données toutes récentes d'une cohorte multicentrique espagnole de 1 022 malades valident d'ailleurs cette approche (39). Aussi, le recours à une molécule ayant un autre mode d'action sera préférable à un deuxième anticorps anti-TNF en cas de dermatose paradoxale, qui est un effet classe et à haut risque de récurrence en cas de *switch* (40).

Le choix du traitement de deuxième ligne devra également tenir compte des propriétés et de la praticité de chacune des options envisagées :

association avec un immunosuppresseur conventionnel, délai d'action, profil de tolérance, voie et fréquence d'administration. La capacité d'accueil des centres spécialisés et en particulier celle de leurs hôpitaux de jour seront également un facteur à prendre en compte, notamment dans l'hypothèse d'un traitement intraveineux. Dernier point qui n'est pas le moindre dans la période actuelle, les prescripteurs doivent être informés et prendre potentiellement en compte le prix de chacune des options envisagées, sachant qu'au-delà du coût direct du médicament, il faudra aussi prendre en compte les autres frais médicaux que sont les examens, les consultations et hospitalisations en rapport direct avec cette prescription.

## Conclusion

Après des années où le choix de la biothérapie était binaire – IFX ou ADA – la prise en charge des MICI est entrée dans une nouvelle ère où les options se multiplient et où les stratégies thérapeutiques se compliquent. La France fait figure d'exception puisque nous sommes un des seuls pays où le traitement de première ligne est cantonné aux anticorps anti-TNF. Ce n'est donc qu'après l'échec d'un premier anticorps anti-TNF que les prescripteurs et les patients français sont confrontés à un choix difficile qui doit prendre en compte de nombreux paramètres.

Les perspectives thérapeutiques à un horizon de 5 à 10 ans dans les MICI sont florissantes et les options thérapeutiques vont donc encore se multiplier. Si on veut optimiser la prise en charge de ces maladies complexes chez des patients souvent jeunes et très bien informés et ainsi leur offrir une qualité de soin équivalente partout sur le territoire, il est évident qu'il faudra très vite structurer des réseaux et des parcours de soins dédiés. À l'image de ce qui se fait en oncologie, une prise en charge des MICI articulée autour des centres de référence par le biais de réunions de concertation multidisciplinaire s'annonce indispensable pour que tous les malades puissent bénéficier des meilleures options thérapeutiques possibles.

## Références

1. Pariente B, Mary JY, Danese S, *et al*. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:52-63.
2. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, *et al*. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389:1710-1718.
3. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, *et al*. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:37-49.
4. Baert F, Glorieux E, Reenaers C, *et al*. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis*. 2013;7:154-60.
5. Laharie D, Bourrille A, Branche J, *et al*. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1909-15.
6. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, *et al*. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58:492-500.
7. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, *et al*. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:531-538.
8. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, *et al*. Incidence and predictors of success of adalimumab dose escalation and de-escalation in ulcerative colitis: a real-world Belgian cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1099-1105.
9. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, *et al*. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182-197.
10. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, *et al*. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133-1139.
11. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, *et al*. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1250-1256.
12. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, *et al*. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of Therapeutic Drug Monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835-857.

13. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1093-1099.
14. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, *et al*. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-834.
15. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M, *et al*. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort study. *Gut* 2009;58:501-508.
16. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, *et al*. Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164:10-22.
17. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al*. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3: 47-91.
18. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, *et al*. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1102-1113.
19. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, *et al*. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-1533.
20. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, *et al*. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919-927.
21. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, *et al*. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:522-530.
22. Baert F, Noman M, Vermeire S, *et al*. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-608.
23. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, *et al*. Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:982-987.
24. Roblin X, Paul S, Nancey S, *et al*. Interest in the addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in IBD patients in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomized trial. OP 345. DDW 2018.
25. Kennedy NA, Heap GA, Hamilton B, *et al*. Clinical effectiveness, safety and immunogenicity of anti-TNF therapy in Crohn's disease: 12 month data from the PANTS study. OP 159. DDW 2018.
26. Laharie D. Risques et avantages de la combi-thérapie. Post'U FMC-HGE 2018.
27. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, *et al*. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-1736.
28. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, *et al*. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-838.
29. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, *et al*. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613-623.
30. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-265.
31. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, *et al*. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1324-1332.
32. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al*. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-627.
33. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, *et al*. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:229-239.
34. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, *et al*. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-1960.
35. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 [Epub ahead of print].
36. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:162-175.
37. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, *et al*. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multi-centre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:485-493.
38. Singh S, George J, Boland BS, *et al*. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 25;12:635-643.
39. Casanova MJ, Chaparro M, Minguez M, *et al*. Efficacy and safety of the sequential use of a second and third anti-TNF drug in patients with inflammatory bowel disease. OPO10. UEGW 2018.
40. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1048-1055.



## LES CINQ POINTS FORTS

Chez un patient symptomatique, il faut avoir écarté les diagnostics différentiels de la poussée de MICI et optimisé le premier anticorps anti-TNF avant de conclure à l'échec du traitement.

Les dosages pharmacologiques permettent de comprendre le mécanisme de la perte de réponse et ainsi de guider le choix du traitement de deuxième ligne.

Le choix entre changement intra-classe (*switch*) et changement de classe thérapeutique (*swap*) constitue la première étape pour déterminer le traitement de deuxième ligne.

En cas d'immunisation contre un premier anti TNF, une combothérapie est conseillée lors de l'utilisation d'un anti TNF différent.

Les caractéristiques liées au patient (âge, désir de grossesse, statut EBV...) et à la maladie (topographie, sévérité, présence de manifestations extra-digestives...) sont à prendre en compte pour choisir la nature du traitement de deuxième ligne.

### Questions à choix unique

#### Question 1

Parmi les molécules suivantes, laquelle n'est pas envisageable en traitement de deuxième ligne chez un patient atteint de maladie de Crohn ?

- A. Infliximab
- B. Adalimumab
- C. Védolizumab
- D. Ustékinumab
- E. Tofacitinib

#### Question 2

Parmi les mécanismes suivants conduisant à l'abandon d'un traitement de première ligne, lequel permet d'envisager favorablement un deuxième anticorps anti-TNF ?

- A. Non-réponse primaire
- B. Perte de réponse
- C. Infection
- D. Maladie démyélinisante
- E. Dermatose paradoxale

#### Question 3

Dans quelle situation la mesure des concentrations plasmatiques d'anticorps anti-TNF est la plus à même de guider le choix de la deuxième ligne ?

- A. Non-réponse primaire
- B. Perte de réponse
- C. Infection
- D. Maladie démyélinisante
- E. Dermatose paradoxale

---

## Notes

---