

# Faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF ?

➔ **Guillaume Bouguen, Pierre-Nicolas d'Halluin, Jean-François Bretagne, Laurent Siproudhis**

(✉) Guillaume Bouguen, Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, 2, rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex.

Tél.: 02 99 28 43 17 - Fax: 02 99 28 41 89

E-mail: guillaume.bouguen@chu-rennes.fr

## Introduction

Le développement et l'utilisation des thérapies ciblées que sont les anti-TNF $\alpha$ , ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) – maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH) – en échec des traitements conventionnels. Cependant dès les premiers essais pivots, certaines limites inhérentes à ces traitements ont été soulignées, comme le risque de perte de réponse au cours du temps ou la survenue de réactions allergiques. De plus, les objectifs thérapeutiques dans les MICI qui sont devenus plus ambitieux ont modifié nos stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte, l'intérêt de l'association d'un traitement immunosuppresseur aux anti-TNF $\alpha$ , encore dénommée « combothérapie », a fait l'objet de nombreux travaux avec des résultats controversés. Les indications respectives des traitements ne seront pas abordées dans cette revue qui se concentrera sur l'intérêt et les risques de l'association anti-TNF $\alpha$  plus immunosuppresseur et sur la stratégie préférentielle à adopter avec les deux anti-TNF $\alpha$  dont nous disposons en France, l'infliximab et l'adalimumab.

## Intérêt théorique d'une association thérapeutique

Il est important de saisir les enjeux d'une telle association thérapeutique. De nouvelles perspectives dans la pharmacocinétique des biothérapies ont permis de mieux appréhender le potentiel d'une combothérapie. L'association médicamenteuse a en théorie pour objectif d'augmenter l'efficacité et la durée de la réponse thérapeutique aux anti-TNF $\alpha$ . Les raisons d'une synergie de l'association théra-

peutique d'un immunosuppresseur à un anti-TNF $\alpha$  ne sont pas toutes complètement élucidées, mais pourraient à la fois impliquer l'effet additif de cibles thérapeutiques différentes et une interaction médicamenteuse conduisant à une amélioration des profils pharmacocinétiques.

Les deux classes thérapeutiques ont des modes d'action différents. Les immunosuppresseurs ont un effet essentiellement antiprolifératif par inhibition compétitive de la synthèse de l'ADN nécessaire à la division cellulaire avec un certain degré de cytotoxicité en particulier sur les cellules de l'immunité responsable de son effet immunosuppresseur [1]. Quant aux anti-TNF $\alpha$ , ils neutralisent l'action pro-inflammatoire d'une cytokine homotrimérique, le TNF $\alpha$ , et induisent l'apoptose des cellules activées par cette cytokine. Ainsi, en raison de modes d'action différents, l'addition de leurs effets en cas de combothérapie pourrait faire espérer en théorie une efficacité accrue [2].

En pratique, le principal intérêt démontré d'une combothérapie réside dans l'interaction médicamenteuse entre les deux classes thérapeutiques, en particulier sur la pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  [3]. De plus en plus d'études ont observé l'existence d'une relation étroite entre les concentrations sériques des anti-TNF $\alpha$  (pharmacocinétique) et l'efficacité du traitement (pharmacodynamique). Dans la majorité des essais réalisés aussi bien chez les patients atteints de MICI que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde, les taux de réponses cliniques sont positivement corrélés aux taux sériques d'anti-TNF $\alpha$ . À l'inverse, l'absence de détection ou des faibles concentrations sériques d'anti-TNF $\alpha$  sont associées à des résultats cliniques médiocres. Ainsi, il existe une relation

## Objectifs pédagogiques

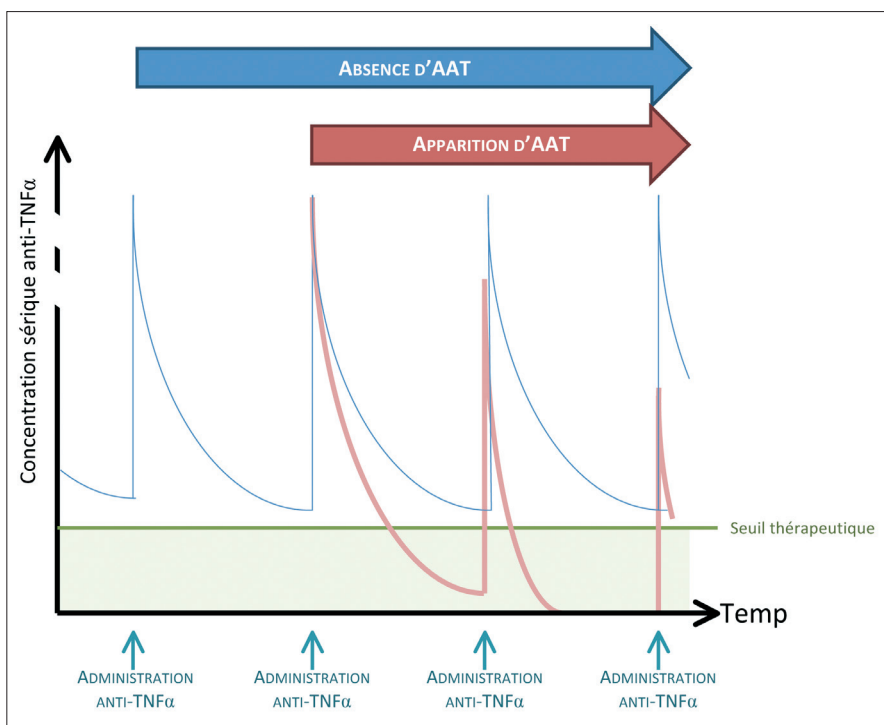
- Connaître les éléments en faveur de l'association d'un immunosuppresseur à un anti-TNF chez le malade naïf et celui déjà sous immunosuppresseur
- Quel immunosuppresseur choisir pour quel anti-TNF et sur quelle durée ?
- Connaître les inconvénients et risques de cette association

**Tableau I. Résumé des facteurs clinico-biologiques influençant la clairance des anti-TNF $\alpha$**

Facteurs	Clairance des anti-TNF $\alpha$
AAT présent*	Augmentée
IS concomitant	Diminuée
Concentration sanguine TNF $\alpha$ élevée	Augmentée
Albuminémie basse	Augmentée
CRP élevée	Augmentée
Sexe masculin	Augmentée
Poids	Augmentée
RCH vs MC	Augmentée dans la RCH
Traitement anti-TNF $\alpha$ épisodique	Augmentée*

\* par le biais d'une augmentation de l'apparition des AAT.

Abréviation : AAT, anticorps anti-anti-TNF $\alpha$  ; MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; TNF, Tumor Necrosis Factor.



**Figure 1. Représentation schématique de la pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  en l'absence (bleu) et en présence d'anticorps anti-anti-TNF $\alpha$  (AAT : anticorps anti-anti-TNF $\alpha$ ). L'apparition des AAT est associée à l'absence de traitement immunosuppresseur concomitant. L'augmentation de la clairance (élimination) des anti-TNF $\alpha$  entraîne une concentration infra-thérapeutique de l'anti-TNF $\alpha$  et une perte de son efficacité clinique**

étroite entre la concentration sérique de l'anti-TNF $\alpha$  et les résultats cliniques (réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation muqueuse). Plusieurs équipes se sont intéressées aux facteurs impliqués dans l'augmentation de la clairance des anti-TNF $\alpha$ , c'est-à-dire les mécanismes participant à l'augmentation de leur élimination et par conséquent à la diminution de leur concentration sérique. Si les facteurs individuels qui influencent la clairance des anti-TNF $\alpha$  sont bien connus et principalement représentés

par le taux d'albumine, le poids, le sexe, le degré d'inflammation systémique, le schéma de prescription épisodique (arrêt prolongé et reprise du même anti-TNF), l'importance des concentrations sanguines en TNF $\alpha$ , et le type de MICI (RCH *versus* MC), le facteur majeur est la présence d'anticorps anti-TNF $\alpha$  (AAT) (Tableau I). Ces AAT fixent les anti-TNF $\alpha$  et sont responsables d'une accélération de l'élimination des traitements anti-TNF $\alpha$  et par conséquent d'une diminution de leur concentration sanguine et de leur efficacité (Fig. 1).

L'apparition de ces AAT est fortement corrélée à l'absence de traitement d'immunosuppresseur concomitant [3]. Dès 2003, l'équipe belge de Louvain démontrait que les concentrations d'infliximab (infliximabémie) étaient corrélées à la présence d'anticorps anti-infliximab. En présence d'AAT, l'infliximabémie était plus basse [4]. La combothérapie avait pour conséquence de diminuer l'apparition d'AAT et de fait était associée à des infliximabémies plus élevées.

## Efficacité d'une combothérapie en cas de traitement par infliximab

### Patient naïf d'immunosuppresseur

L'essai SONIC a récemment démontré l'intérêt d'une combothérapie dans la MC. Dans cet essai contrôlé en double aveugle, 508 patients naïfs d'immunosuppresseurs ou de biothérapie ont été randomisés en trois groupes pour recevoir de l'azathioprine en monothérapie, de l'infliximab en monothérapie, ou l'association des deux [5]. L'azathioprine était prescrit à la dose habituelle de 2-2,5 mg/kg et le traitement par infliximab administré selon le schéma habituel d'induction et d'entretien à la dose de 5 mg/kg/perfusion aux semaines 0-2-6 puis toutes les 8 semaines. À la semaine 26, 56,8 % des patients traités par combothérapie étaient en rémission sans corticoïde *versus* 44,4 % et 30 % des patients des groupes traités par infliximab et azathioprine en monothérapie ( $p = 0,02$  pour la combothérapie *versus* IFX monothérapie,  $p < 0,001$  pour la combothérapie *versus* azathioprine monothérapie) [5]. La différence entre les groupes persistait à 1 an.

Dans l'essai SONIC, les taux de cicatrisation muqueuse définis par l'absence d'ulcération sur l'ensemble des segments digestifs à la semaine 26 parmi les patients ayant des ulcérations à l'inclusion, étaient plus élevés dans le groupe combothérapie (43,9 %) par rapport au groupe infliximab seul (30,1 %,  $p = 0,06$ ) et au groupe azathioprine seul (16,5 %,  $p < 0,001$ ) [5]. Mais le nombre de patients non évalués endoscopiquement à S26 et considérés comme des échecs de cicatrisation était plus important dans le groupe azathioprine (46 % *versus* 31 % pour l'infliximab et 29 % pour la combothé-

rapie). Par ailleurs, il est important de préciser que les patients avaient été inclus dans l'essai en SONIC en fonction du CDAI indépendamment de tout marqueur objectif d'inflammation. Les taux de réponses cliniques étaient similaires dans les trois groupes chez les patients sans ulcération endoscopique à l'inclusion soulignant l'importance des indications thérapeutiques. Il était confirmé dans cette étude que les patients traités par combothérapie développaient significativement moins d'anticorps anti-infliximab et présentaient une infliximabémie résiduelle plus élevée [5].

Le pendant de l'essai SONIC dans la RCH est l'étude SUCCESS. Au cours de cet essai, des patients atteints de RCH réfractaire naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et majoritairement naïfs d'immunosuppresseurs (près de 10 % des patients avaient été exposés dans le passé à une thiopurine) ont été randomisés en 3 bras, azathioprine monothérapie, infliximab monothérapie ou combothérapie [6]. La proportion de malades ayant une RCH en rémission sans corticoïdes à la semaine 16 était significativement plus importante chez les patients traités par combothérapie (40 %) en comparaison aux deux autres groupes (22 % sous infliximab en monothérapie et 24 % sous azathioprine en monothérapie) [6]. Une cicatrisation muqueuse à la semaine 16, définie par un Mayo score endoscopique de 0 ou 1, était obtenue chez 63 % des patients dans le groupe combothérapie contre 55 % dans le groupe infliximab monothérapie ( $p = 0,295$ ) et 37 % ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe azathioprine [6]. Il faut néanmoins souligner que le choix d'évaluer la cicatrisation endoscopique dès la semaine 16 – et non à la semaine 26 dans l'essai SONIC – a pu pénaliser les résultats du groupe azathioprine.

Dans l'ensemble, chez des malades jamais traités par anti-TNF ou immunosuppresseurs, que ce soit dans la MC comme dans la RCH, l'association infliximab et azathioprine est la stratégie la plus efficace.

### **Patient en échec des thérapies conventionnelles**

La situation clinique d'un patient nécessitant un traitement anti-TNF $\alpha$  après échec des immunosuppresseurs traditionnels est plus fréquente et pose la question de l'intérêt de la poursuite de l'immunosuppresseur après intro-

duction de l'infliximab. Comme décrit précédemment, l'intérêt pharmacocinétique a été démontré en cas de traitement par infliximab. Dans l'étude belge, 125 patients consécutifs ont été inclus et suivis avec un monitoring sanguin de l'infliximabémie et des anticorps anti-infliximab [4]. Il est important de souligner que le traitement par infliximab n'était pas systématiquement poursuivi dans les suites du schéma d'induction par une perfusion toutes les 8 semaines, mais selon un schéma dit « à la demande », où le retraitement était guidé par les symptômes. Ce type de traitement épisodique expose particulièrement le patient au développement d'AAT [3]. Dans cette étude, respectivement 43 % et 75 % ( $p < 0,01$ ) des patients ont développé des AAT avec et sans immunosuppresseur [4]. Par ailleurs, la présence d'AAT ou l'association à un traitement immunosuppresseur étaient les facteurs indépendants associés à la survenue d'une réaction allergique, d'une perte de réponse définie par une rechute symptomatique et d'une augmentation des AAT.

Au cours de l'essai ACCENT II évaluant l'efficacité à un an d'un traitement d'entretien par infliximab pour le traitement de la maladie de Crohn fistulante principalement ano-périnéale, 195 des 282 patients inclus et présentant une réponse clinique (diminution d'au moins 50 % du nombre de fistules actives) à la semaine 14 après un traitement d'induction par infliximab ont été assignés pour recevoir soit un placebo, soit de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines [7]. La perte de réponse survenait plus précocement dans le groupe placebo (14 semaines) par rapport au groupe infliximab (40 semaines),  $p < 0,001$  [7]. La combothérapie n'offrait pas un bénéfice clinique supérieur à la monothérapie, en dépit d'un intérêt pharmacocinétique marqué par la diminution du taux anticorps anti-infliximab au cours du suivi. Dans une série bicentrique française rétrospective, la combothérapie augmentait de 2,6 fois la probabilité d'observer une fermeture des fistules anopérinéales [8].

Dans la maladie luminale, plusieurs études de cohorte ou rétrospective ont observé cette augmentation de l'efficacité clinique en cas de combothérapie chez le patient en échec des immunosuppresseurs [9]. Une récente méta-analyse à partir des données indivi-

duelles des essais randomisés a évalué l'impact de la poursuite d'un traitement immunosuppresseur concomitant sur l'efficacité et la tolérance des anti-TNF dans la maladie de Crohn (MC). Les patients traités par infliximab en association à un immunosuppresseur étaient significativement plus souvent en rémission à 6 mois (OR = 1,79 ; IC 95 % [1,06-3,01]) [10].

Enfin, une série de 5 cas a soulevé l'intérêt de la réintroduction d'un traitement immunosuppresseur chez les patients ayant une perte de réponse à l'infliximab en monothérapie avec infliximabémie indétectable et présence d'AAT. Tous les patients ont restauré une réponse clinique corrélée à une diminution, voire une disparition des AAT et augmentation de l'infliximabémie après la reprise de l'immunosuppresseur [11].

Au total, concernant le traitement par infliximab, quelle que soit la situation clinique dans laquelle cet anti-TNF $\alpha$  est introduit, il semble exister un intérêt à l'associer à un immunosuppresseur pour en augmenter et en prolonger l'efficacité.

---

### **Efficacité d'une combothérapie en cas de traitement par adalimumab**

---

Il n'existe pas d'essai randomisé de type SONIC ayant pour anti-TNF $\alpha$  l'adalimumab. Il n'existe pas non plus de données de cohortes sur la combothérapie avec adalimumab chez le patient naïf d'anti-TNF ou d'immunosuppresseur. Les données disponibles proviennent essentiellement des cohortes de patients en échec préalable des immunosuppresseurs et les patients naïfs dans ces études n'ont pas fait l'objet d'analyse de sous-groupe. En termes d'augmentation de l'efficacité clinique, il n'existe pas de preuve notable de l'intérêt à associer un immunosuppresseur à l'adalimumab au cours de la MC en dehors d'une étude rétrospective limitant principalement l'intérêt de la combothérapie au premier semestre de traitement par adalimumab [12]. Dans cette étude bicentrique sur 207 patients atteints d'une MC, une combothérapie pendant les 6 premiers mois de traitement par adalimumab était associée à une diminution du risque de perte de réponse à l'adalimumab et au-delà de 6 mois à

une diminution du nombre de poussées de la MC [12]. Une analyse post-hoc de l'essai CHARM randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité d'un traitement d'entretien par adalimumab (40 mg toutes les deux semaines ou toutes les semaines) chez les patients répondeurs à un traitement d'induction par adalimumab n'a pas observé d'augmentation de la réponse ou de la rémission clinique chez les patients traités à l'inclusion par une combothérapie [13]. La méta-analyse ayant évalué à partir de données individuelles l'impact de la poursuite d'un traitement immunosuppresseur concomitant a inclus les patients des essais pivots CHARM et CLASSIC 2 (évaluation de l'efficacité d'un traitement d'entretien par adalimumab) [10]. Il n'existait pas à 6 mois de bénéfice clinique à la combothérapie (OR = 0,93 ; IC 95 % [0,65-1,34]).

Il n'existe pas d'étude ayant comparé la combothérapie à l'adalimumab seul au cours de la rectocolite hémorragique.

En dépit d'une absence de preuve de l'augmentation de l'efficacité de la combothérapie avec l'adalimumab, deux facteurs sont à prendre en compte dans l'analyse de ces données : l'absence d'essai dédié de bonne qualité d'une part et l'effet pharmacocinétique d'autre part. En effet, les études réalisées sont soit rétrospectives, soit des analyses *a posteriori* et n'ont pas été conçues pour répondre à cette question. De plus, une des difficultés d'interprétation de la combothérapie en cas de traitement par adalimumab au cours des MICI réside dans les effectifs souvent réduits de patients sous combothérapie, responsable d'un poids faible de l'immunosuppresseur dans l'analyse statistique. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une large étude prospective a observé une diminution de l'activité inflammatoire de l'arthrite en cas de bithérapie méthotrexate-adalimumab et retrouvait une augmentation plus fréquente et importante des anticorps anti-adalimumab en l'absence d'immunosuppresseur [14]. Au total, près de 28 % des patients avaient développé ces AAT [14]. Au cours des MICI, de la même manière qu'au cours d'un traitement par infliximab, des concentrations sériques élevées d'adalimumab (adalimumabémie) ont été associées à des taux plus élevés de rémission clinique et de cicatrisation

muqueuse [15–17]. Ces résultats sont à mettre en parallèle du risque de perte de réponse de 20 % par patients-année observé au cours du traitement par adalimumab [18]. Ainsi dans deux études rétrospectives monocentrique et multicentrique belges, l'absence de traitement immunosuppresseur concomitant a été associée à une perte de réponse précoce et la nécessité d'une optimisation thérapeutique plus fréquente du traitement par adalimumab [19, 20].

Au total et à la différence des données rhumatologiques, il n'existe pas de preuve formelle au cours des MICI d'un bénéfice clinique à associer l'adalimumab à un immunosuppresseur classique. Son intérêt ne serait alors que de limiter la perte de réponse à l'adalimumab au cours du temps.

---

## Quels sont les risques de la combothérapie ?

---

Indépendamment des risques spécifiques liés à chaque molécule, deux effets indésirables sont craints en cas de combothérapie : l'infection sévère et le lymphome.

### Infections

Les essais randomisés contrôlés au cours des MICI n'ont pas observé de différences significatives entre le placebo et les anti-TNF $\alpha$ , que ce soit l'infliximab ou l'adalimumab, sur la survenue d'un effet indésirable infectieux. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse (49,1 % vs. 45,3 % ;  $p = 0,402$ ) [21]. Cependant, il existerait une augmentation du risque d'infection opportuniste sous traitement anti-TNF $\alpha$  (OR = 2,05 ; IC 95 % [1,10-3,85]) [22].

En cas de combothérapie, une première étude rétrospective monocentrique de la Mayo Clinic avait attiré l'attention sur une augmentation de 14 fois du risque d'infection opportuniste en cas de bithérapie [23]. Mais, cette étude trop souvent citée a de nombreuses limites méthodologiques : son effectif est limité, le nombre d'événement restreint, mélangeant des infections sévères et bénignes, et seuls 11 des 200 malades inclus recevaient une combothérapie. Plus récemment, le registre prospectif américain TREAT qui a évalué la sécurité de l'emploi à long terme de l'infliximab chez des

patients atteints de MICI, observait une légère augmentation du risque d'infection sévère sous infliximab (HT = 1,43 ; IC 95 % [1,11, 1,84],  $p = 0,006$ ) [24]. Le risque n'était pas plus important en cas d'association à un immunosuppresseur. Il faut souligner que la mortalité et le risque d'infection sévère étaient principalement associés à la corticothérapie ainsi que la prise de narcotiques. Une analyse combinée des essais randomisés ayant évalué un traitement par infliximab dans la MC et la RCH aboutit aux mêmes conclusions [25]. Le risque infectieux, en particulier d'infection opportuniste, est ainsi augmenté en cas de combothérapie par rapport à l'absence de traitement mais n'est pas augmenté par rapport à l'utilisation d'une monothérapie par immunosuppresseur ou anti-TNF $\alpha$ .

## Cancer et lymphome

L'imputabilité des anti-TNF $\alpha$  et/ou des immunosuppresseurs dans la survenue de lymphomes est une crainte majeure. Une augmentation du risque de développer un lymphome sous anti-TNF $\alpha$  a été rapporté dans une méta-analyse récente (SIR = 3,23 ; IC 95 % [1,5-6,9]) bien que le risque absolu reste faible (6,1/10 000 patient-années) [26]. En outre, la plupart des patients inclus dans cette méta-analyse étaient ou avaient été exposés aux thiopurines dont le risque accru de lymphome est clairement établi par la cohorte française CESAME [27]. Il est important de noter que dans la cohorte CESAME cette augmentation du risque était âge-dépendante. Un rapport récent de la Food & Drug Administration (FDA) confirme l'augmentation du risque de lymphome en cas de combothérapie en lien principalement avec la prise d'une thiopurine [28]. Par ailleurs, une étude sur le registre national américain des vétérans observait que le sur-risque de lymphome sous azathioprine était temps-dépendant, augmentant en particulier après 2-3 ans de traitement au cours de la RCH [29]. Chez le sujet jeune de sexe masculin, en dépit d'un risque absolu faible, le risque de développer un lymphome T hépatosplénique est plus important [28]. Ce type de lymphome peut cependant survenir à tout âge, les cas recensés allant de 12 à 74 ans. La survenue de cette entité mortelle a été principalement décrite après un minimum de 1 an, mais le plus souvent après 4 ans de combothérapie.

Le méthotrexate n'a pas été impliqué en dehors de cas isolés dans la survenue d'un lymphome. Enfin, seuls 2 cas de lymphome T hépatosplénique ont été déclarés à la FDA chez des patients traités par méthotrexate et anti-TNF âgés de plus de 60 ans [28]. Il ne semble pas exister d'augmentation du risque de cancer solide, outre ceux favorisés par l'un ou l'autre des traitements.

En résumé, le risque de lymphome en cas de combothérapie est celui observé sous azathioprine, à l'exception du rarissime lymphome T hépato-splénique.

## Quel immunosuppresseur choisir en cas de combothérapie ?

La plupart des essais rapportés ci-dessus concernent une combothérapie associant un anti-TNF $\alpha$  à une thiopurine, l'azathioprine ou la mercaptopurine. Il n'existe pas d'étude ayant spécifiquement étudié la relation dose-efficacité des thiopurines en cas de combothérapie, c'est-à-dire la relation entre, d'une part, l'augmentation de l'efficacité de la combothérapie ou la prévention de l'apparition d'AAT et, d'autre part, la posologie de la thiopurine ou les taux sanguins des 6-TGN. Dans l'essai SONIC dont les malades ayant un déficit en TPMT étaient exclus, l'azathioprine était prescrit à la dose de 2-2,5 mg/kg/jour [5].

Concernant le méthotrexate, quelques études ont étudié son intérêt en association avec les anti-TNF $\alpha$  au cours de la MC. Dans la MC à localisation anale et fistulisante, l'intérêt de l'association méthotrexate/infliximab a été évalué dans une série de prospective ouverte de 34 patients. Le méthotrexate était utilisé en continu alors que seul le schéma d'induction par infliximab était administré. À la semaine 14, 85 % des patients étaient répondeurs et une fermeture des orifices fistuleux survenait chez 74 % des patients [30].

Au cours de la MC luminale cortico-dépendante, l'essai randomisé COMMIT a comparé chez 126 patients l'efficacité d'un traitement par infliximab, soit en monothérapie, soit associé au méthotrexate [31]. L'infliximab était prescrit selon les schémas habituels d'induction et d'entretien et le méthotrexate à 25 mg hebdomadaire en sous-cutané après deux premières injections à

10 mg [31]. À la semaine 14, les taux de rémission clinique étaient similaires dans les deux groupes (76 % et 78 %), de même qu'à un an (56 % et 57 %), ces taux très élevés de rémission sans corticoïdes dans les deux bras rendent difficile la démonstration d'un bénéfice clinique de la combothérapie. Les données pharmacocinétiques ont été étudiées chez 63 des patients inclus et 4 % des patients traités par méthotrexate ont développé des AAT contre 20 % en cas de monothérapie par infliximab ( $p = 0,01$ ). Enfin, l'infliximabémie moyenne résiduelle était plus élevée en cas de combothérapie (6,35  $\mu\text{g/mL}$  versus 3,75  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p = 0,08$ ) [31]. Ces données rejoignent celles d'une cohorte prospective multicentrique belge où des effets pharmacocinétiques similaires étaient observés pour le méthotrexate et l'azathioprine [32].

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate est l'immunosuppresseur de choix pour les rhumatologues. Plusieurs essais ont démontré la supériorité de la combothérapie quel que soit l'anti-TNF utilisé, à la fois en termes d'efficacité clinique et de pharmacocinétique. Son intérêt clinique a ainsi été démontré pour des doses variant de 7,5 mg à 25 mg hebdomadaire [14, 33]. Il faut rappeler que si le méthotrexate est utilisé dans la MC par voie injectable, les rhumatologues l'utilisent essentiellement *per os*. Une étude récente au cours de la polyarthrite rhumatoïde a observé une biodisponibilité orale du MTX similaire à la forme injectable pour des doses inférieures à 15 mg/semaine [34]. Aux doses de 20 et 25 mg, la biodisponibilité du MTX oral était inférieure [34]. L'essai CONCERTO mené dans la polyarthrite rhumatoïde a comparé 4 doses différentes de MTX oral (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) en association avec un traitement par adalimumab [35]. À la semaine 26, le pourcentage de patients sans progression était supérieur dans les groupes MTX 10 et 20 mg. Concernant la pharmacocinétique, les concentrations d'adalimumab étaient associées à la réponse clinique et dépendaient de la dose de MTX, inférieures dans les groupes 2,5 et 5 mg [35]. Il y avait une relation dose-dépendante entre la présence d'AAT et le MTX : les taux d'AAT étaient respectivement de 13 % et 21,4 % dans les groupes traités par MTX 5 mg et 2,5 mg et de 6,1 % dans les groupes MTX 10 et 20 mg [35]. Dans un souci de transfert des données de la rhumato-

logie à la gastroentérologie et si l'intérêt pharmacocinétique est privilégié avec la combothérapie, l'amélioration des dosages résiduels des anti-TNF $\alpha$  et l'apparition des AAT est efficace dès 10 mg par voie orale.

## Durée optimale de la combothérapie

Sur la base des essais randomisés et notamment de l'essai SONIC, l'efficacité de la combothérapie a été observée sur une durée de un an. Ensuite, si l'objectif est la désescalade thérapeutique, deux options sont envisageables : arrêter l'anti-TNF $\alpha$  ou bien arrêter l'azathioprine.

Un premier essai randomisé contre placebo du GETAID a évalué l'intérêt chez 115 patients naïfs ou en échec d'immunosuppresseur d'un traitement d'induction seul par infliximab avec poursuite en monothérapie de la thiopurine [36]. L'adjonction de l'infliximab était plus efficace que le placebo pour l'obtention d'une rémission sans corticoïde. Au cours de l'année de suivi, il existait plus de 30 % de perte de réponse suite au retrait de l'infliximab que le patient soit naïf ou en échec de l'azathioprine à l'inclusion : à la semaine 12, 75 % des patients dans le groupe infliximab étaient en rémission sans corticoïde contre 40 % à la semaine 52 [36]. Ces données suggèrent l'inefficacité d'une combothérapie de courte durée (6 semaines) pour une rémission soutenue. Dans un second essai du GETAID, l'infliximab était interrompu chez 115 patients en rémission sans corticoïde depuis au moins 6 mois et traités par combothérapie depuis au moins 1 an. L'azathioprine était poursuivie en monothérapie [37]. La durée médiane de la combothérapie était de 2,2 ans. Les taux de rechute étaient de 43,9 % à 1 an et de 52,5 % à 2 ans. Un sous-groupe de patients, dits « en rémission profonde » (absence de signes d'activité clinique, biologique et endoscopique) avait un taux de rechute minime et bénéficiait d'une rémission clinique prolongée sous azathioprine [37]. En cas de reprise de l'administration d'infliximab, 93 % des patients retrouvaient une rémission clinique [37].

Une seconde option est de poursuivre le traitement anti-TNF $\alpha$  en monothérapie. L'équipe de Louvain a mené un essai randomisé contrôlé du devenir

des patients après arrêt ou non de l'immunosuppresseur parmi 80 patients traités par combothérapie et présentant une maladie en rémission depuis au moins 6 mois [38]. La durée médiane de la combothérapie était de 34 mois (extrême 6-112) dans le groupe qui poursuivait la combothérapie et de 24 mois (extrême 6-90) dans le groupe infliximab monothérapie [38]. La nécessité d'optimiser le traitement au cours du suivi de 104 semaines était identique dans les 2 groupes. Les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 104 définie par l'absence d'ulcération étaient identiques dans les 2 groupes de 61-64 %. Les patients ayant poursuivi la combothérapie présentaient à la fin du suivi une CRP plus basse et une infliximabémie résiduelle plus élevée [38]. Une étude monocentrique observationnelle française a également recherché les facteurs prédictifs de perte de réponse à l'infliximab après arrêt de l'azathioprine. Dans cette série, 58 patients ont été inclus avec des probabilités cumulées de perte de réponse à 1 an et 2 ans respectivement de 25 % et 59 %. Une durée de moins de 2,2 ans de la combothérapie augmentait indépendamment de 7,56 fois le risque de rechute à l'arrêt de l'azathioprine [39].

Enfin concernant l'adalimumab, un essai prospectif ouvert chez 272 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde observait une diminution de l'apparition d'anticorps anti-adalimumab et en conséquence plus de patients en rémission en cas de combothérapie avec le méthotrexate [14]. Parmi 76 des 272 patients (28 %) ayant développé des AAT, les AAT apparaissaient dans 2/3 des cas (67 %) dans les 28 premières semaines de traitements [14]. Ces données soulignent l'intérêt de la combothérapie à l'initiation du traitement par adalimumab observé dans une série rétrospective pour prévenir la perte de réponse probablement en diminuant la formation précoce d'AAT [12].

En résumé, l'intérêt de la poursuite d'une combothérapie pendant au moins 2 à 3 ans semble être une durée optimale.

---

## Synthèse et conclusion

---

En 2014, les objectifs thérapeutiques des MICI sont plus ambitieux et visent à modifier l'histoire naturelle de ces maladies. Dans l'objectif d'augmenter

la réponse clinique sans corticoïde et de cicatrifier les lésions endoscopiques, la combothérapie est la stratégie la plus efficace. Il existe cependant de nombreuses situations dans lesquelles la place de la combothérapie reste à préciser. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  semble nécessaire, mais devra être associée à des données cliniques convaincantes.

En cas de traitement par infliximab, il existe actuellement de nombreuses preuves pour l'associer à un immunosuppresseur quelle que soit la situation clinique, pour en augmenter l'efficacité et prolonger la réponse. Le traitement immunosuppresseur de choix reste les thiopurines. En cas d'intolérance ou d'effets secondaires, le méthotrexate semblerait avoir un intérêt pour limiter la formation d'AAT et limiter la perte de réponse au long cours.

Concernant l'adalimumab, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la combothérapie en termes d'augmentation de réponse clinique, mais de nombreux arguments soulignent son intérêt dans le maintien de la réponse au long cours. En cas d'utilisation d'adalimumab en première ligne, chez un patient naïf d'immunosuppresseur, il ne semble pas licite aujourd'hui de recourir systématiquement à une combothérapie. Cependant, en cas de seconde ligne thérapeutique où les choix thérapeutiques ultérieurs seront plus limités, il est nécessaire de mettre toutes les chances de son côté pour éviter une perte de réponse au cours du temps. Dans la situation d'introduction de l'adalimumab en cas d'échec des immunosuppresseurs, ceux-ci peuvent être poursuivis pendant quelques temps pour limiter la formation des AAT.

Le choix d'un traitement est toujours la résultante d'une balance entre les risques et les bénéfices. Le risque infectieux est similaire en cas de mono- ou combothérapie et ne pèse que peu dans la balance. Le risque de lymphome préoccupe beaucoup les patients. Cependant, ce risque est essentiellement dû aux thiopurines et survient essentiellement après 2-3 ans de traitement par azathioprine, durée qui semble correspondre à la durée optimale de la combothérapie en terme de pharmacodynamique et de pharmacocinétique. Ainsi une durée de 2 à 3 ans de combothérapie présente le meilleur

rapport bénéfice/risque. Chez le garçon jeune, en cas de crainte vis-à-vis du lymphome T hépatosplénique (qui survient préférentiellement après 4 ans de combothérapie), un traitement par méthotrexate est une alternative thérapeutique.

---

## Références

---

1. Roblin X, et al. Use of thiopurine testing in the management of inflammatory bowel diseases in clinical practice: a worldwide survey of experts. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12):2480-7.
2. Bouguen G, Chevaux J-B, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17(5): 547-56.
3. Ordás I, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(4):635-46.
4. Baert F, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7): 601-8.
5. Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
6. Pancione R, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;in press.
7. Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876-85.
8. Bouguen G, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):975-81.
9. Sokol H, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363-8.
10. Jones J, et al. Impact of Concomitant Immunomodulator Treatment on Efficacy and Safety of Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Placebo Controlled Trials With Individual Patient-Level Data. *Gastroenterology* 2013;144(5): S-179.
11. Ben-Horin S, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444-7.
12. Reenaers C, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(11-12):1040-8.
13. Colombel J-F, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.

14. Bartelds GM, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA J Am Med Assoc* 2011;305(14):1460-8.
15. Chiu YL, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;19:1112-22.
16. Karmiris K, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.
17. Roblin X, et al. Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;in press.
18. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):674-84.
19. Baert F, 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.
20. Karmiris K, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.
21. Lichtenstein GR, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1051-63.
22. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):1268-76.
23. Toruner M, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
24. Lichtenstein GR, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATM registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409-22.
25. Ford AC, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644-59.
26. Siegel CA, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(8):874-81.
27. Beaugerie L, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374(9701):1617-25.
28. Deepak P, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):99-105.
29. Khan N, et al. Risk of Lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:1007-15.
30. Roumeguère P, et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):69-76.
31. Feagan B, et al. Methotrexate in Combination with Infliximab is no more Effective than Infliximab Alone in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2014;accepted pour publication.
32. Vermeire S, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56(9):1226-31.
33. Maini RN, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
34. Schiff MH, et al. Drug Exposure Limitations of Oral Methotrexate (MTX) at Doses > 15 mgs May be Overcome By Using a Subcutaneous MTX Auto-Injector in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 65(S10):S337.
35. Burmester GR, et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Different Doses of Methotrexate in Combination With Adalimumab: Results from the Concerto Trial. *Arthritis Rheum* 65(S10):S183.
36. Lémann M, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130(4):1054-61.
37. Louis E, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(1):63-70.
38. Van Assche G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861-8.
39. Oussalah A, et al. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1142-9.

## LES QUATRE POINTS FORTS

La combothérapie diminue la formation d'anticorps anti-anti-TNF $\alpha$ .

La combothérapie azathioprine-infliximab est plus efficace que la monothérapie par infliximab au cours des MICI.

Les données sont insuffisantes concernant l'adalimumab pour trancher entre monothérapie et combothérapie.

Une combothérapie sur 2 ans ne semble pas majorer les risques d'infection et de lymphome par rapport à une monothérapie.

## Questions à choix unique

### Question 1

Chez le patient naïf d'immunosuppresseur ou de traitement anti-TNF $\alpha$

- A. L'infliximab en monothérapie est plus efficace qu'une combothérapie
- B. La combothérapie azathioprine/infliximab est plus efficace qu'une monothérapie par azathioprine
- C. La combothérapie méthotrexate/infliximab induit plus de rémission clinique sans corticoïde qu'une monothérapie par infliximab
- D. La monothérapie par adalimumab est plus efficace qu'une combothérapie
- E. La combothérapie adalimumab/azathioprine induit plus de cicatrisation muqueuse que la monothérapie par adalimumab

### Question 2

Un patient sous combothérapie azathioprine/anti-TNF

- A. Est plus à risque d'infection qu'un patient traité par thiopurine en monothérapie
- B. Est plus à risque d'infection qu'un patient sous monothérapie anti-TNF $\alpha$
- C. Présente un risque d'infection similaire au patient sous monothérapie anti-TNF $\alpha$
- D. Ne prévient pas l'apparition d'anticorps anti-TNF $\alpha$
- E. Augmente le risque de lymphome principalement dans la première année de traitement

### Question 3

Les anticorps anti-anti-TNF $\alpha$

- A. N'augmentent pas le risque de réaction allergique à la perfusion d'infliximab
- B. Sont associés à l'absence de traitement immunosuppresseur concomitant
- C. Ne sont pas prévenus par l'association avec le méthotrexate
- D. Ne sont pas responsables d'une perte de réponse de l'anti-TNF $\alpha$
- E. Surviennent uniquement après 2 ans de traitement par anti-TNF $\alpha$