

Faut-il interrompre un traitement par anti-TNF ?

↩ Édouard Louis

(✉) Département de gastroentérologie, CHU Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège et GIGA research, Université de Liège, Belgique.

Tél. : 003243667256 - Fax : 003243667889.

E-mail : edouard.louis @ ulg.ac.be

Introduction

À la question « faut-il interrompre un traitement par anti-TNF ? », une réponse facile serait qu'il ne faut jamais arrêter un médicament qui est efficace et bien toléré dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En effet, des données récentes provenant de la pratique de routine dans les centres expérimentés et de registres internationaux ont montré à la fois un bénéfice soutenu du traitement chez près de 2/3 des patients et une assez bonne sécurité d'utilisation sans augmentation majeure des infections graves, de cancers ou de la mortalité après plus de 5 ans de traitement anti-TNF [1, 2]. Néanmoins, un arrêt du traitement peut être envisagé pour plusieurs raisons comprenant le coût du traitement, les incertitudes qui subsistent sur la sécurité à long terme, des intolérances légères à modérées n'imposant pas à elles seules l'arrêt du traitement et des situations particulières, notamment la grossesse. Dans la maladie de Crohn (MC), des données récentes donnent des outils pour évaluer ces rapports bénéfice/risque et bénéfice/coût et peuvent aider à prendre une décision appropriée. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), les données sont plus limitées mais permettent également de proposer une stratégie.

lisée. Les effets secondaires les mieux documentés sont le risque accru de tuberculose [3] et d'autres infections, principalement par des agents pathogènes intracellulaires (mycobactéries, lysteria, histoplasme...), ainsi qu'une légère augmentation probable du risque de lymphome [4].

Les études de coûts dans la MC ont essentiellement porté sur des modèles théoriques et n'ont envisagé que les coûts médicaux directs. Ces études ont suggéré qu'une stratégie thérapeutique qui diminuerait le nombre d'hospitalisations et/ou d'interventions chirurgicales pour la MC pourrait avoir un impact important sur les coûts médicaux directs [5]. Des études prospectives avec l'infliximab et l'adalimumab donné pour l'induction de la rémission et le traitement d'entretien ont montré une diminution significative à la fois des hospitalisations et des chirurgies avec ces médicaments [6], suggérant un bon rapport coût-efficacité potentiel pour des traitements d'une durée d'un an. Cependant, au-delà de cette durée, le rapport coût-efficacité d'un traitement anti-TNF n'est pas démontré.

Les patients atteints de MICI sont souvent des jeunes adultes. Par conséquent, l'impact de ce traitement sur le déroulement d'une grossesse est une question importante. Les données disponibles concernant la grossesse et les nouveau-nés chez les femmes exposées à des anticorps thérapeutiques anti-TNF sont limitées (revu en [7]). Plusieurs centaines de grossesses sous anti-TNF sont maintenant rapportées dans la littérature, en provenance de différents registres, des séries ou de cas rapportés. Globalement, aucun signal fort pour une augmentation du risque de malformation ou de mauvaise évolution de la grossesse n'a été détecté. Néanmoins, il existe un transport actif par le placenta des immunoglobu-

Objectifs pédagogiques

- Connaître les conditions prérequis avant d'envisager l'interruption d'un anti-TNF chez un malade cliniquement asymptomatique
- Peut-on arrêter un anti-TNF chez un patient en monothérapie ?
- Peut-on reprendre un traitement anti-TNF après l'arrêt ?

Conflits d'intérêt

Édouard Louis a reçu de l'argent sous les formes suivantes :

- Fonds de recherche : AstraZeneca, Schering-Plough, Abbott.
- Honoraires d'orateur : Abbott, Abbvie, AstraZeneca, Ferring, Schering-Plough, MSD, Chiesi, Menarini, Nycomed, Falk, UCB.
- Advisory board : Abbott, Abbvie, Ferring, UCB, MSD, Millenium, Mitsubishi Pharma, Takeda.
- Consultant : Abbvie.

Motifs de l'arrêt de l'anti-TNF

Alors que la sécurité à court et moyen terme et la tolérance aux anti-TNF est généralement très bonne, la crainte de complications à long terme est généralement la raison pour laquelle les patients et les médecins aimeraient arrêter ce type de médicament lorsque la maladie a été complètement stabi-

lines G, y compris des anticorps thérapeutiques à partir de la 20^e semaine de grossesse. L'infliximab et l'adalimumab ont pu être détectés dans le sang des nouveau-nés et pouvaient persister jusqu'à 6 mois après la naissance. Dans ce contexte un nouveau-né est décédé d'une infection systémique dans les suites d'une vaccination par le BCG. Même si aucune autre complication n'a été rapportée à ce jour chez ces enfants, un suivi plus long d'un plus grand nombre d'enfants est nécessaire avant de pouvoir être pleinement rassuré.

Près de 20 % des MICI traitées par anti-TNF présentent des lésions cutanées de différents types (psoriasiformes, eczématiformes, alopecie, peau sèche...). Bien que ces lésions justifient rarement l'arrêt du traitement à elles seules et que certaines d'entre elles puissent s'estomper avec le temps, elles peuvent être invalidantes pour le patient et faire discuter un arrêt de traitement lorsque la maladie a été bien stabilisée.

Études disponibles sur l'arrêt des anti-TNF chez les patients atteints de MICI en rémission

Les premières données concernant l'arrêt de l'infliximab dans la MC concernent des patients ayant seulement reçu un traitement d'induction avec ce médicament. Dans certains cas, une perfusion unique avait même été réalisée, il est frappant de constater que certains patients ont présenté une réponse clinique, voire une rémission très prolongée après une telle perfusion isolée [8]. Ces données suggèrent donc déjà que le traitement prolongé n'était probablement pas nécessaire pour tous les patients. Depuis lors, toutefois, il est devenu évident qu'un tel traitement isolé d'induction, sans traitement de maintenance, n'était pas une bonne option pour la majorité des patients parce que le délai médian de rechute était de 10 semaines, et parce que la réutilisation de l'infliximab plus de 4 mois après une seule perfusion était associée à un haut risque de réaction allergique. Plus récemment, une étude contrôlée du GETAID a exploré l'idée d'une induction par 3 perfusions successives d'infliximab données en parallèle avec un immunosuppresseur poursuivi comme traitement de maintenance dans la MC cortico-dépen-

dante [9]. Les résultats de cette étude ont été plutôt décevants. Bien que le bénéfice à court terme de l'infliximab fût très prononcé, l'effet de l'entretien avec un immunosuppresseur était globalement assez faible. Après un an, le taux de rémission soutenue globale chez ces patients était assez proche de celui observé chez les patients recevant une induction par placebo. Seul chez les patients qui étaient naïfs d'immunosuppresseur au moment de l'induction par l'infliximab, l'avantage était significatif avec un taux de rémission de l'ordre de 40 % après un an. Par contre, cette étude montre clairement que chez les patients en échec d'un traitement immunosuppresseur, une période prolongée de traitement anti-TNF est nécessaire pour obtenir une rémission stable et permettre d'envisager un arrêt du traitement. Les résultats à long terme de la large cohorte de Leuven portant sur des patients traités par infliximab indiquent que, dans la pratique de routine, une proportion significative de patients (environ 20 %) sont en rémission soutenue en dépit de la cessation de l'infliximab [1]. Dans une étude multicentrique rétrospective espagnole de petite taille, si l'arrêt de l'infliximab pour une MC péri-anale était suivie dans la majorité des cas d'une rechute dans l'année qui suivait l'arrêt du traitement, la situation semblait différente pour les formes luminales de la MC, avec plus de la moitié des malades qui restaient en rémission. Cette possibilité de maintien de la rémission après arrêt de l'infliximab dans la MC luminale a été explorée de manière prospective dans une étude récente du GETAID, l'étude STORI [10]. Dans cette étude prospective de cohorte, 115 patients avec une rémission stable sous traitement combiné par immunosuppresseur – infliximab depuis plus d'un an ont eu leur infliximab arrêté, tout en poursuivant le traitement immunosuppresseur. Après un an, plus de la moitié des patients étaient encore en rémission. Les facteurs associés à un faible risque de rechute comprenaient une cicatrisation endoscopique, un taux d'hémoglobine élevé, une normalisation de la CRP et une calprotectine fécale basse. Ces caractéristiques indiquent que les patients avec un faible risque de rechute sont ceux qui sont en rémission profonde, non seulement clinique, mais aussi endoscopique et biologiques. Dans ce sous-groupe de malades, le taux de rechute à un an était de l'ordre de 10 %.

Une notion intéressante mais qui n'a pas pu être explorée dans l'étude STORI, dans laquelle la durée médiane de la maladie avant mise sous anti-TNF était supérieure à 5 ans, est de savoir si la mise en route très précoce d'un anti-TNF dans le décours de la maladie était associée à un moindre risque de rechute à l'arrêt du traitement. Cette notion est suggérée dans la polyarthrite rhumatoïde et de façon moins claire dans la MC. Dans la MC, c'est l'étude « Step-up Top-down » qui a montré chez des malades traités précocement par un immunosuppresseur qu'une rémission prolongée pouvait être atteinte par une simple induction avec 3 perfusions d'infliximab [11]. Les malades inclus dans cette étude n'étaient toutefois pas sélectionnés sur la base de critères de gravité et auraient donc pu tout aussi bien être en rémission soutenue sans traitement ou simplement sous mesalazine comme le montre les études de population chez 40 à 50 % des patients. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une proportion significative de patients présentant cette fois des facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic et traités dès le début avec traitement combiné associant l'infliximab et le méthotrexate, est restée en rémission malgré l'arrêt de l'infliximab après un an [12].

Les patients de la cohorte STORI étaient des patients porteurs d'une MC colique et iléo-colique et ont été évalués par coloscopie. Bien qu'il existe une corrélation significative entre l'activité de la maladie iléo-colique évaluée par iléocoloscopie et celle évaluée par entero-RMN [13], l'évaluation spécifique du risque de rechute à l'arrêt d'un anti-TNF dans des formes de MC du grêle évaluées par entero-RMN devrait faire l'objet d'une étude spécifique. Les critères morphologiques associés à un faible risque de rechute dans ces formes de MC du grêle inaccessibles à l'évaluation endoscopique ne sont pas actuellement connus.

Nous ne disposons pas non plus de donnée sur le risque de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF chez des patients traités en monothérapie anti-TNF. Vu l'augmentation croissante de patients traités par monothérapie anti-TNF, notamment avec l'adalimumab, cette question nécessiterait une étude prospective.

Les données dans la RCUH sont encore très limitées, mais un suivi prospectif d'une cohorte hongroise portant sur 22 patients ayant stoppé le traitement

anti-TNF après un an et dont le traitement de maintenance consistait soit en mesalazine, soit en un analogue de purine, a montré un taux de rechute à un an de l'ordre de 50 % [14]. De plus, parmi les patients qui avaient rechuté, 2 ont dû subir une colectomie totale, ce qui rend le pronostic plus sévère que dans la maladie de Crohn. Enfin, dans cette étude l'existence d'une cicatrisation muqueuse ne semblait pas diminuer le risque de rechute puisque les 7 patients en cicatrisation muqueuse à l'arrêt du traitement ont rechuté dans l'année.

Efficacité et sécurité du retraitement par anti-TNF après arrêt prolongé

Les premières études avec l'infliximab avaient révélé un taux d'échec et de réaction perfusionnelle de l'ordre de 20 à 25 % après un arrêt de traitement de plus de 4 mois. Ces résultats concernaient toutefois des patients n'ayant reçu qu'une ou quelques perfusions de infliximab avant l'arrêt. L'hypothèse était que l'arrêt du traitement entraînait une disparition de l'infiximab de l'organisme avec un risque d'immunisation lors des injections ultérieures. Ce concept a toutefois été remis en question par des résultats plus récents portant sur des malades traités de façon plus prolongée avant l'arrêt de l'infiximab et qui, d'autre part, recevaient un co-traitement par immunosuppresseur [10, 15]. Dans ces conditions, la majorité des patients retrouvait une réponse clinique et même une rémission, sans développer de réaction perfusionnelle aiguë ou retardée. Trois mécanismes pourraient ici intervenir : le rôle protecteur du co-traitement immunosuppresseur, le rôle tolérogène d'un traitement prolongé, un biais de sélection lié au fait que les malades traités au long cours par infliximab sont aussi les meilleurs répondeurs à ce traitement et que ces patients pourraient représenter un sous-groupe de malades peu enclins à s'immuniser contre cette molécule, comme en atteste la négativité des anticorps anti-infliximab chez les patients de la cohorte STORI [10]. Il n'y a pas de donnée disponible publiée sur le retraitement de la RCUH ni sur d'autres anti-TNF, en particulier l'adalimumab. Globalement néanmoins, les données sur le retraitement dans la cohorte STORI [10] et

dans l'expérience monocentrique de Leuven [15] sont encourageantes et permettent d'entrevoir la possibilité de cycles de traitement avec les anti-TNF. Dans la cohorte de Leuven, les facteurs prédictifs d'une bonne réponse et tolérance à la reprise du traitement étaient le co-traitement par immunosuppresseur à la reprise et une raison d'arrêt antérieur de l'anti-TNF autre que la perte de réponse ou la réaction perfusionnelle [15].

Conclusions

Globalement, la décision de mettre fin à un traitement anti-TNF dans les MICI doit être fondée sur une évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque et bénéfice/coût de la prolongation du traitement. Dans la MC, chez les patients présentant déjà un dommage tissulaire cumulé important, présentant une maladie récemment instable ou ne présentant qu'une rémission clinique mais avec toujours des signes biologiques ou anatomiques d'activité de la maladie, l'arrêt du traitement anti-TNF met les patients à risque d'aggravation et de développement de complications et ne devrait pas être tenté. Chez les autres patients, une évaluation minutieuse de la situation clinique, biologique et endoscopique peut aider à prendre une décision réfléchie en collaboration avec le patient lui-même. Ceci, d'autant plus que le retraitement avec le même anti-TNF, chez ce type de patient, semble possible, efficace et bien toléré. Dans la RCUH, un arrêt d'anti-TNF semble à ce stade plus risqué dans la mesure où il existe un risque de colectomie dans l'année qui suit l'arrêt et que ni la cicatrisation muqueuse, ni un autre facteur pronostique établi ne semble prémunir le patient contre ce risque.

Références

1. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, 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.
2. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
3. Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al.

Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.

4. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. 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;7:874-81.
5. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57.
6. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.
7. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Inflam Bowel Dis* 2009;Nov 2. Epub ahead of print.
8. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
9. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
10. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M; Groupe d'Études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
11. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
12. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
13. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113-20.
14. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, Palatka K, Bálint A, Bor R,

Wittmann T, Molnár T. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. Scand J Gastroenterol 2013 Oct 16. [Epub ahead of print].

15. Filip J. Baert, David Drobne, Vera Ballet, Ann Gils, Niels Vande Castele, Scott Hauenstein, Sharat Singh, Steven Lockton, Paul J. Rutgeerts, Severine Vermeire. Trough Levels and Antidrug Antibodies Predict Safety and

Success of Restarting Infliximab After a Long Drug Holiday. DDW2013. Abstract 492.

LES CINQ POINTS FORTS

Les anti-TNF sont associés à une bonne tolérance et à une efficacité soutenue au long cours chez plus de la moitié des patients atteints de MICI répondant au traitement d'induction.

Les raisons d'envisager une interruption de traitement chez un malade en rémission comprennent : le coût de ces médicaments, les effets secondaires potentiels à long terme, les intolérances légères à modérées, le choix des patients.

Le taux de rechute à un an après l'arrêt d'un anti-TNF est de l'ordre de 50 %.

Il n'existe pas de facteur prédictif de la rechute dans la RCH, tandis que les facteurs principaux dans la MC sont l'absence de cicatrisation muqueuse et la persistance d'une élévation de la CRP et de la calprotectine fécale.

Le retraitement par le même anti-TNF semble efficace et bien toléré chez la grande majorité de ces patients.

Questions à choix unique

Question 1

Le risque de rechute à un an après l'arrêt d'un anti-TNF dans une MICI en rémission est proche de :

- A. 10 %
- B. 30 %
- C. 50 %
- D. 70 %
- E. 90 %

Question 2

Les facteurs prédictifs d'une absence de rechute de MICI après arrêt d'un anti-TNF comprennent :

- A. La durée du traitement anti-TNF préalable à son arrêt
- B. L'âge du patient
- C. La cicatrisation muqueuse dans la RCH
- D. Une calprotectine fécale basse dans la MC
- E. La localisation de la maladie

Question 3

Dans la MC, le retraitement par infliximab après une période prolongée d'arrêt chez un malade ayant été préalablement traité efficacement durant plus d'un an est :

- A. Efficace dans près de 50 % des cas
- B. Associé à un risque élevé de réaction allergique
- C. Associé à une réponse soutenue dans la grande majorité des cas
- D. Moins efficace en cas de co-traitement par immunosuppresseur
- E. Dangereux et requiert un changement d'anti-TNF de principe