

Jean Frederic COLOMBEL Yoram BOUHNİK

Du bon usage des anti-TNF

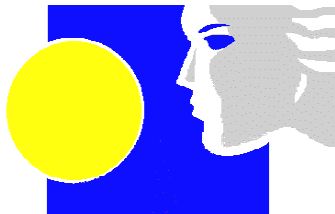
- - Connaître les indications
- - Connaître les modalités d'utilisation
- - Connaître les risques

Du bon usage des anti-TNF α

Cas clinique

G. Vernier- Massouille

JF. Colombel



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
UNIVERSITAIRE DE LILLE

Y. Bouhnik

Hôpital Beaujon

Clichy



Mme Bel..., 32 ans

Assistante dans une crèche, pas d'enfant, pas d'antécédents familiaux, tabac: 15c/j depuis l'âge de 20 ans.

- 09/04 : Maladie de Crohn (MC) iléo-pancolique. Corticothérapie orale efficace. Corticodépendance à 20 mg/jour.
- 03/05 : Introduction d'un traitement par azathioprine.
- 04/05 : Pancréatite aiguë. Arrêt de l'azathioprine.
Introduction du méthotrexate 25mg/semaine IM.
- 11/05 : Echec du méthotrexate, plusieurs poussées nécessitant une corticothérapie.

Question 1

Quel traitement proposez-vous ?

1. Ciclosporine
2. 6-thioguanine (Lanvis^R)
3. Infliximab (Remicade^R)
4. Chirurgie

Réponse 1

Quel traitement proposez-vous ?

1. Ciclosporine
2. 6-thioguanine (Lanvis^R)
3. **Infliximab (Remicade^R)**
4. Chirurgie

Réponse 1 : Remicade

- A.M.M. de l'Infliximab (Remicade^R) dans la maladie de Crohn : Maladie de Crohn active sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde **et/ou** un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré

Question 2

Vous décidez de débiter un traitement par l'Infliximab...

Parmi les situations suivantes, la ou lesquelles est (sont) une contre- indication absolue au traitement par Remicade ?

- A. Abscès dentaire
- B. Antécédent familial de sclérose en plaque
- C. Néoplasie (<10 ans)
- D. Sténose symptomatique

Réponse 2

Parmi les situations suivantes, la ou lesquelles est (sont) une contre- indication absolue au traitement par Remicade ?

- A. Abscès dentaire**
- B. Antécédent familial de sclérose en plaque
- C. Néoplasie (<10 ans)
- D. Sténose symptomatique

ANTI-TNF α : Contre-indications

- **Absolues**

- Tuberculose
- Infection sévère, abcès
 - Examen clinique complet (y compris les dents !)
 - TDM abdominal (abcès péri-iléal)
 - IRM périnéale (formes fistulisantes)
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA III/IV)
- Pathologie démyélinisante (SEP)
- Néoplasie récente (<5 ans)

- **Relatives**

- Sténoses symptomatiques
- Patients âgés avec co-morbidités



Prudence

Question 3

Quels examens complémentaires sont recommandés avant de débuter un traitement par Remicade ?

- A. Sérologies VHB, VHC, HIV
- B. Sérologies CMV, VZV
- C. ECBU si antécédents d'infections urinaires
- D. Examen gynécologique avec frottis

Réponse 3

Quels examens complémentaires sont recommandés avant de débuter un traitement par Remicade ?

- A. Sérologies VHB, VHC, HIV
- B. Sérologies CMV, VZV
- C. ECBU si antécédents d'infections urinaire
- D. Examen gynécologique avec frottis

Examens complémentaires recommandés avant de débuter un traitement anti-TNF

- NFS avec compte des neutrophiles et des lymphocytes
- Sérologies
 - VHB, VHC, HIV: Recommandées, risques liés à infection virale évolutive, prise en charge particulière
 - CMV: Risque de réactivation CMV (risque de rétinite, colite, pneumonie...)
 - HSV, VZV: Risque de récurrence herpétique, statut VZV si pas d'ATCD d'infection clinique
- Anticorps anti-nucléaires et si + Ac anti ADN natifs
- Radiographie du thorax et intradermoréaction à la tuberculine à 5 UI
- Bilan Urinaire +/- ECBU si ATCD
- Examen gynécologique: dysplasie, lésions PV, grossesse, désir de grossesse

Question 4

L'intradermoréaction à la tuberculine est positive à 22 mm, avec une radiographie de thorax normale chez cette patiente vaccinée en 1973

Quelle attitude adopter ?

- A. Bithérapie anti BK 3 mois et anti-TNF à partir de S3 ?**
- B. Bithérapie anti BK 6 mois et anti-TNF à partir de M3 ?**
- C. Trithérapie anti BK 2 mois puis anti-TNF à partir de S3 ?**
- D. Trithérapie anti BK 6 mois et anti-TNF à partir de S0 ?**

Réponse 4

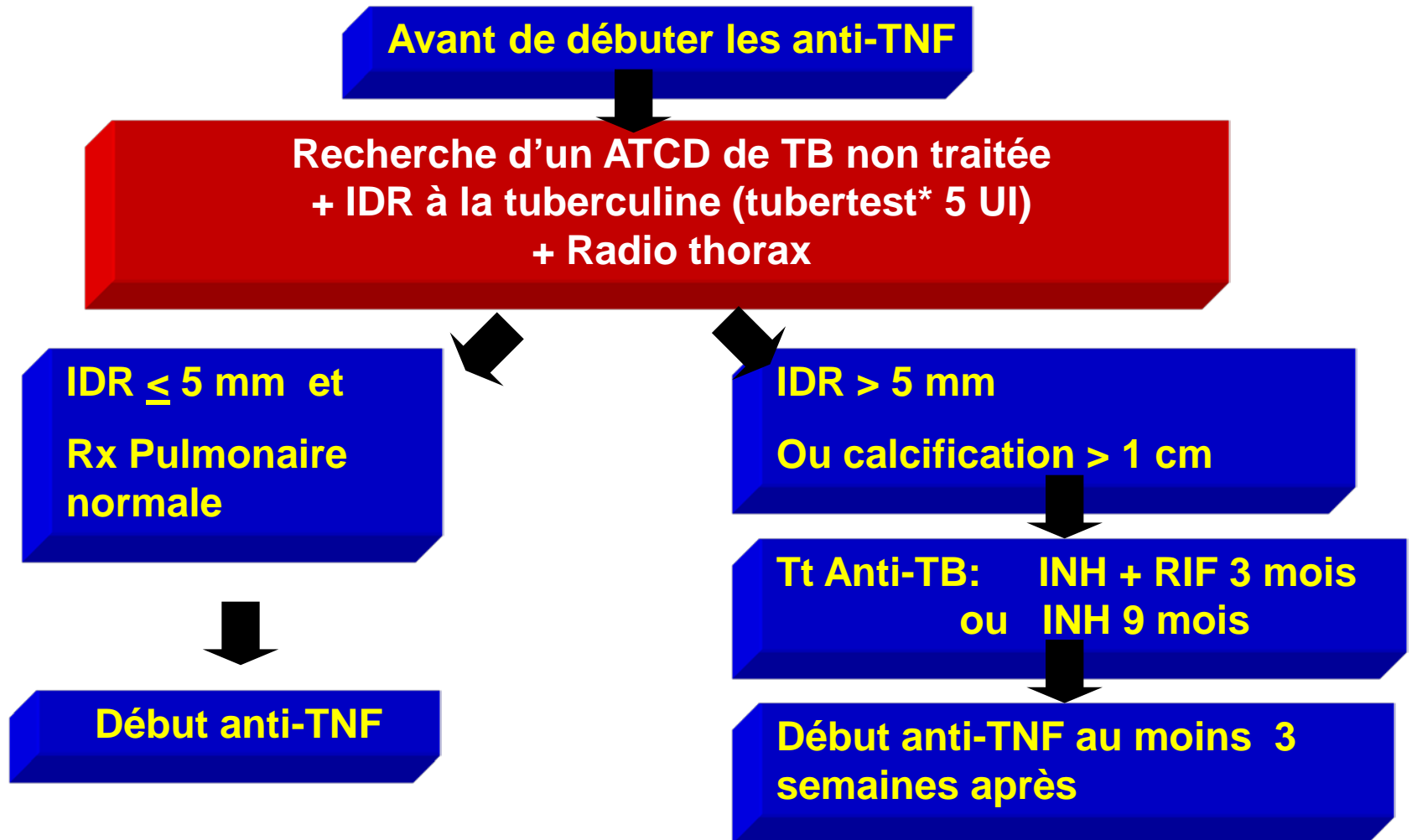
L'intradermoréaction à la tuberculine est positive à 22 mm, avec une radiographie de thorax normale chez cette patiente vaccinée en 1973

Quelle attitude adopter ?

- A. **Bithérapie anti BK 3 mois et anti-TNF à partir de S3 ?**
- B. Bithérapie anti BK 6 mois et anti-TNF à partir de M3 ?
- C. Trithérapie anti BK 2 mois puis anti-TNF à partir de S3 ?
- D. Trithérapie anti BK 6 mois et anti-TNF à partir de S0 ?

Prévention des tuberculoses survenant sous anti-TNF

AFSSAPS



Question 5

Vous poursuivez le méthotrexate en association à un traitement d'induction par Rémicade (3 perfusions à 5mg/kg à S0, S2 et S6). Mme Bel...est rapidement en rémission sans corticoïdes

Quel schéma thérapeutique d'entretien vous paraît le plus adapté ?

- A. Méthotrexate seul ?
- B. Méthotrexate + Rémicade toutes les 8 semaines ?
- C. Méthotrexate + Rémicade en cas de rechute ?
- D. Arrêt méthotrexate + Rémicade toutes les 8 semaines ?

Réponse 5

Vous poursuivez le méthotrexate en association à un traitement d'induction par Remicade (3 perfusions à 5mg/kg à S0, S2 et S6). Mme Bel...est rapidement en rémission sans corticoïdes

Quel schéma thérapeutique d'entretien vous paraît le plus adapté

- A. Méthotrexate seul ?
- B. Méthotrexate + Remicade toutes les 8 semaines
- C. Méthotrexate + Remicade en cas de rechute ?
- D. Arrêt méthotrexate + Remicade toutes les 8 semaines ?

Question 6

Vous poursuivez le méthotrexate en association à un traitement d'entretien par Remicade (1 perfusion à 5mg/kg/8 semaines). Mme Bel. vous questionne à propos du risque de complications sérieuses liée à cette double immunosuppression.

Que pouvez vous lui répondre ?

- A. Le risque de lymphome existe, mais il est très faible
- B. Le risque de lymphome est accru par l'association Remicade-méthotrexate (vs Remicade seul)
- C. Le risque d'infections opportunistes est accru par l'association Remicade-méthotrexate (vs Remicade seul)
- D. Des cas mortels de leucoencéphalite multifocale progressive ont été décrits sous Remicade

Réponse 6

Vous poursuivez le méthotrexate en association à un traitement d'entretien par Remicade (1 perfusion à 5mg/kg/8 semaines).

Mme Bel. vous questionne à propos du risque de complications sérieuses liée à cette double immunosuppression.

Que pouvez vous lui répondre ?

- A. Le risque de lymphome existe, mais il est très faible
- B. Le risque de lymphome est accru par l'association Rémicade-méthotrexate (vs Remicade seul)
- C. **Le risque d'infections opportunistes est accru par l'association Rémicade-méthotrexate (vs Remicade seul)**
- D. Des cas mortels de leucoencéphalite multifocale progressive ont été décrits sous Rémicade

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs augmentent le risque d'infections opportunistes au cours des MICI

- **Étude cas-contrôle rétrospective**

- 100 cas atteints de la MC (n = 59), RCH (n = 37) ou colite indéterminée (n = 4)
- 200 sujets contrôles appariés
- 102 cas d'infections déclarées : virus (n = 67), *candida* (n = 26), tuberculose (n = 3), autres (n = 6)

	Odds-ratio (IC ₉₅)	p
Corticoïdes	3,4 (1,8-6,2)	< 0,0001
Azathioprine/6-mercaptopurine	3,1 (1,7-5,5)	0,0001
Infliximab	4,4 (1,2 -17,1)	0,03
Deux molécules associées	9,7 (3,3- 28,2)	< 0,0001

Lymphomes T hépatospléniques au cours d'un traitement par l'Infliximab + AZA pour MC (n=7) et RCH (n=1)

TABLE 1. Select demographic data of AERS cases of α/β and γ/δ T cell lymphoma associated with infliximab use from marketing in 1998 to October 6, 2006 (n = 8)

Patient no.	Age, y/sex (indication for use)	Tumor subtype/ report of hepatosplenomegaly	Infliximab dosing* and duration of use before tumor onset	Concomitant immunosuppressant therapy	Outcome/time to death after lymphoma diagnosis (if applicable)
1	31/M (CD)	γ/δ /not specified in report	1 or 2 doses total (strength, frequency not specified; patient developed lymphoma \approx 3 y later)	Mercaptopurine, mesalamine, prednisone	Death/12 mo
2	15/M (CD)	γ/δ /yes	150 mg for 3 infusions increased to 200 mg for 10 infusions (total 13 infusions over 16 mo)	Azathioprine, mesalamine, prednisone	Death/5 d
3	12/M (CD)	γ/δ /yes	300 mg every 8 wk for \approx 58 mo	Azathioprine, mesalamine	Life threatening/ not applicable
4	17/F (CD)	α/β /yes	5 mg/kg (total of 20 infusions over 29 mo)	Mercaptopurine, prednisone, mesalamine	Death/3 mo
5	19/M (CD)	α/β /yes	550 to 600 mg every 6 to 8 wk (total of 11 infusions over 36 mo)	Azathioprine, mercaptopurine, prednisone	Death/10.5 mo
6	18/M (CD)	γ/δ /yes	5 mg/kg (total of 3 infusions over 7 mo)	Azathioprine, prednisone	Death/ \approx 12 mo
7 [†]	19/M (CD)	γ/δ /yes	5 mg/kg (total of 3 infusions over 2 mo; patient developed lymphoma 31 mo later)	Azathioprine	Death/8 mo
8	22/M (UC)	γ/δ /yes	5 mg/kg (1 infusion only; patient developed lymphoma \approx 56 mo later)	Azathioprine, mesalamine, unspecified steroid	Life threatening/ Not applicable

* The labeled dose of infliximab for children with moderately to severely active CD is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 wk followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 wk.

[†] Case reported by source outside the US.

Question 7

Vos réponses ne convainquent pas totalement Mme Bel... , mais elle accepte de poursuivre le traitement. Cependant, 4 mois plus tard (soit après 6 mois de traitement), elle revient à la charge et, bien qu'étant en pleine forme, vous assaille de questions concernant l'arrêt possible des traitements.

Que lui proposez vous ?

- A. Arrêt des 2 traitements immunosuppresseurs
- B. Arrêt du traitement par méthotrexate
- C. Arrêt du traitement par Remicade
- D. Poursuite du traitement par méthotrexate – Remicade

Réponse 7

Vos réponses ne convainquent pas totalement Mme Bel... , mais elle accepte de poursuivre le traitement. Cependant, 4 mois plus tard (soit après 6 mois de traitement), elle revient à la charge et, bien qu'étant en pleine forme, vous assaille de questions concernant l'arrêt possible des traitements.

Que lui proposez vous ?

- A. Arrêt des 2 traitements immunosuppresseurs
- B. Arrêt du traitement par méthotrexate
- C. Arrêt du traitement par Remicade
- D. Poursuite du traitement par méthotrexate – Remicade

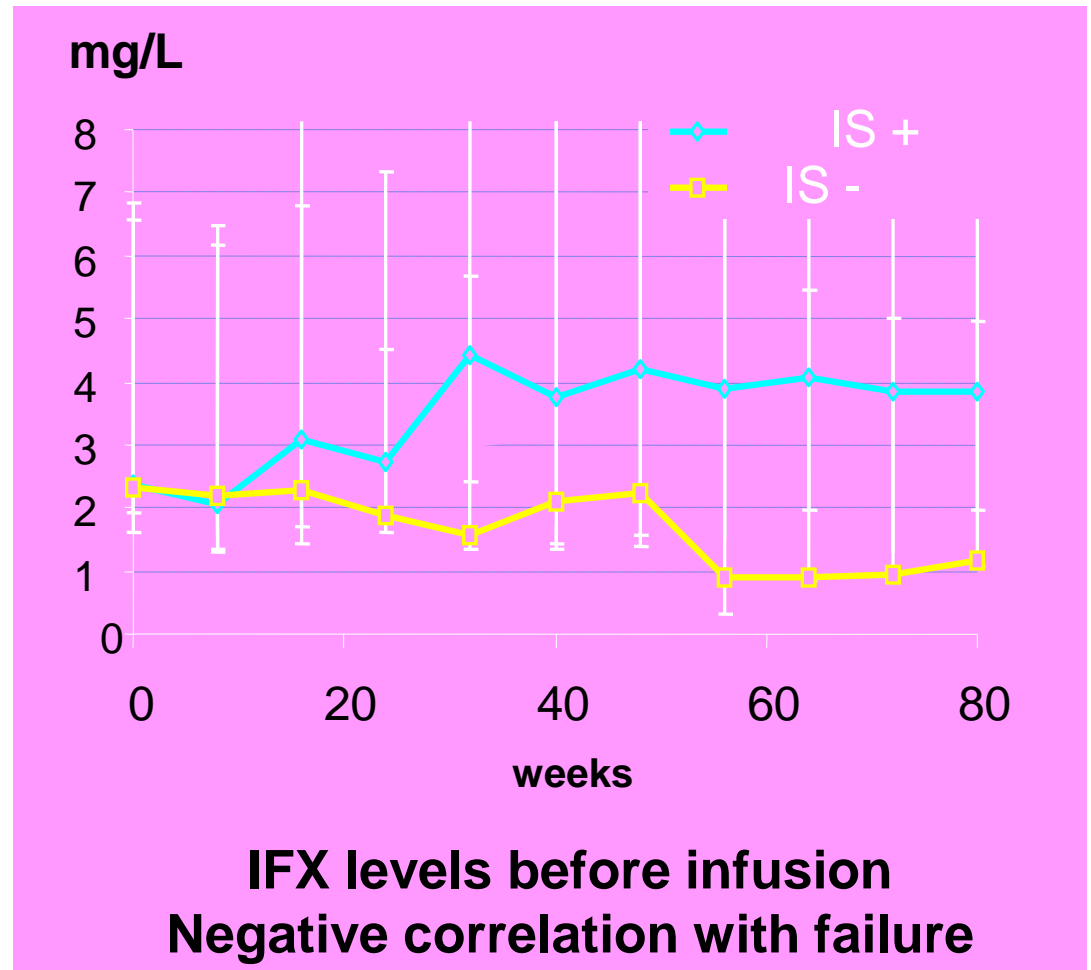


Essai Stori

- **Objectif:** déterminer les facteurs associés à un faible risque de rechute après arrêt du Remicade chez des malades en rémission sous traitement d'entretien systématique depuis au moins un an.
- **Patients:** sous Infliximab depuis au moins un an, associé à un immunomodulateur, en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois.
- **Design:** Etude ouverte; Suivi des malades tous les 2 mois pendant au moins 18 mois.

Faut-il continuer un traitement immunomodulateur au cours d'un traitement d'entretien par le Remicade ?

- N=80
- IFX + AZA/6MP or MTX stable depuis plus de 6 mois
- Etude ouverte randomisée



Question 8

Finally, it is decided to interrupt the treatment with methotrexate and to continue with Remicade alone. Her day care director asks her to update her vaccinations.

Which vaccines is she eligible to receive under this treatment ?

- A. Rougeole- Oreillons- Rubéole (ROR)
- B. Varicelle
- C. Hépatite A
- D. Grippe

Réponse 8

Finally, it is decided to interrupt the treatment with methotrexate and to continue with Remicade alone.

Her day care director asks her to update her vaccinations.

Which vaccines is she able to receive under this treatment ?

- A. Rougeole- Oreillons- Rubéole (ROR)
- B. Varicelle
- C. Hépatite A
- D. Grippe

Vaccinations et anti-TNFa

- **Contre-indication : vaccins “vivants”**
 - BCG
 - Rougeole- Oreillons- Rubéole (ROR)
 - Varicelle
 - Fièvre jaune
 - Polio par voie buccale
- **Vaccins autorisés: vaccins “inactivés”**
 - Hépatite A et B
 - Pentacoq : diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche/haemophilus influenza b
 - méningocoque
 - Fièvre typhoïde
 - Polio par voie injectable
- **Vaccins recommandés:**
 - Grippe (/an)
 - Anti-pneumocoque (/5ans)

Question 9

Quatre mois après l'arrêt du méthotrexate, Mme Bel. se pose la question d'une éventuelle grossesse.

Quelles réponses êtes vous en mesure de lui apporter ?

- A. Le Remicade est tératogène et toute grossesse est strictement interdite sous ce traitement
- B. Le risque d'avortement spontané est augmenté sous Remicade
- C. La grossesse est possible mais l'inocuité du Remicade n'est pas encore parfaitement établie
- D. L'allaitement est formellement contre indiqué

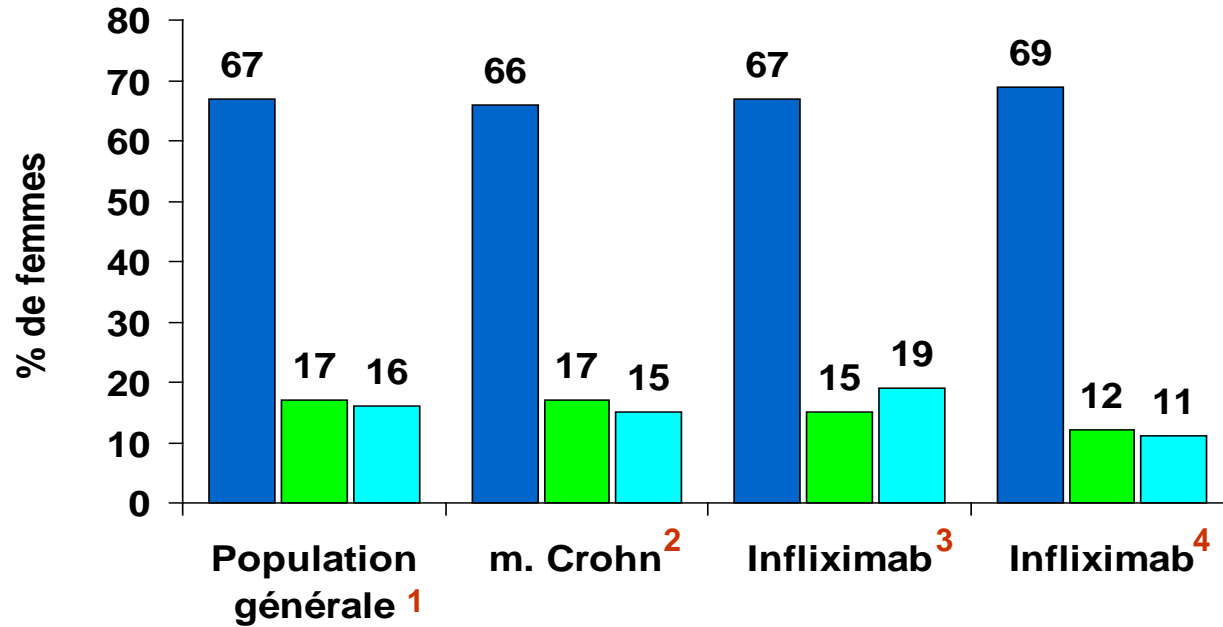
Réponse 9

Quatre mois après l'arrêt du méthotrexate, Mme Bel. se pose la question d'une éventuelle grossesse.

Quelles réponses êtes vous en mesure de lui apporter ?

- A. Le Remicade est tératogène et toute grossesse est strictement interdite sous ce traitement
- B. Le risque d'avortement spontané est augmenté sous Remicade
- C. La grossesse est possible mais l'inocuité du Remicade n'est pas encore parfaitement établie
- D. L'allaitement est formellement contre indiqué

Devenir des grossesses attendues *versus* observées sous IFX



■ Naissances normales ■ Avortements provoqués ■ Avortements spontanés

¹ National Center for Health Statistic, Vital Health Stat. 2000

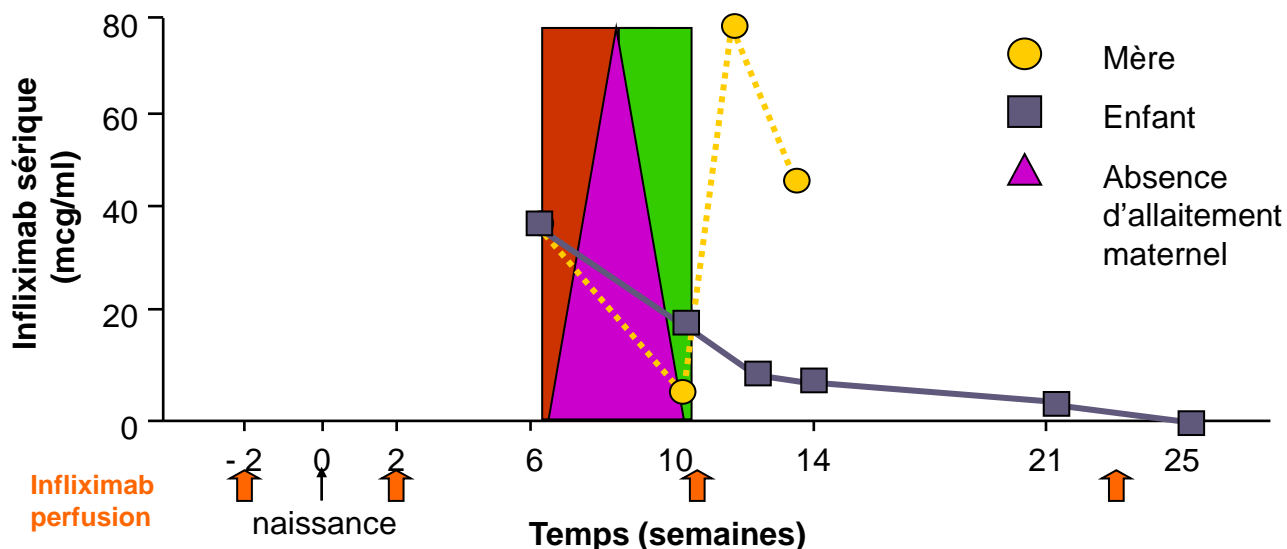
² Hudson et al. *Int J Gyn Ob.*1997

³ Katz JA, et al. *Am J Gastro.* 2004

⁴ PSUR 12 cumulative data about 324 known outcome from 489 pregnancies

Présence d'infliximab dans le sang d'un nouveau-né de mère traitée par infliximab pendant la grossesse

- Mère sous infliximab pendant et après la grossesse
- Dosages d'infliximab réalisés dans le lait maternel et le sang de la mère et de l'enfant



• Résultats

- L'infliximab n'est pas retrouvé dans le lait maternel
- Reprise de l'allaitement maternel non suivie d'une ré-ascension de l'infliximab sérique chez l'enfant

Question 10

Le projet de grossesse est reporté pour raisons personnelles. Lors de la 9ème perfusion d'infliximab, une éruption urticarienne survient. Il n'y a ni dyspnée, ni hypotension artérielle, ni oedème laryngé.

Quelle attitude thérapeutique proposez vous ?

- A. Arrêt immédiat et définitif du Remicade
- B. Arrêt immédiat et reprise 8 semaines plus tard du Remicade avec ralentissement du débit
- C. Ralentissement du débit de perfusion
- D. Ralentissement du débit de perfusion + traitement anti-histaminique

Réponse 10

Le projet de grossesse est reporté pour raisons personnelles. Lors de la 9^{ème} perfusion d'infliximab, une éruption urticarienne survient. Il n'y a ni dyspnée, ni hypotension artérielle, ni oedème laryngé.

Quelle attitude thérapeutique proposez vous ?

- A. Arrêt immédiat et définitif du Remicade
- B. Arrêt immédiat et reprise 8 semaines plus tard du Remicade avec ralentissement du débit
- C. Ralentissement du débit de perfusion
- D. Ralentissement du débit de perfusion + traitement anti-histaminique**

Réaction à la perfusion: prise en charge

Réaction légère à modérée



Stopper ou ralentir la perfusion
Diphenylhydramine 25-50 mg PO/IV et paracétamol 650 mg PO



Reprendre la perfusion à 10 mL/hr et suivre le schéma
d'augmentation progressive du débit



Résolution de la réaction



Mener la perfusion à son terme



Réaction non résolue ou plus
sévère



Arrêter la perfusion et administrer
un traitement adéquat

Question 11

Le traitement d'entretien est repris. Progressivement l'efficacité du traitement est plus longue à obtenir et sa durée plus courte. Malgré l'augmentation de la dose de Rémicade à 10 mg/kg, les symptômes digestifs réapparaissent dès la 3^{ème} semaine après la perfusion.

Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

- A. Adalimumab (Humira®)
- B. Certolizumab (Cimzia ®)
- C. Etanercept (Enbrel ®)
- D. Natalizumab (Tysabri ®)

Réponse 11

Le traitement d'entretien est repris. Progressivement l'efficacité du traitement est plus longue à obtenir et sa durée plus courte. Malgré l'augmentation de la dose de Rémicade à 10 mg/kg, les symptômes digestifs réapparaissent dès la 3^{ème} semaine après la perfusion.

Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

- A. Adalimumab (Humira®)
- B. Certolizumab (Cimzia ®)
- C. Etanercept (Embrel ®)
- D. Natalizumab (Tysabri ®)

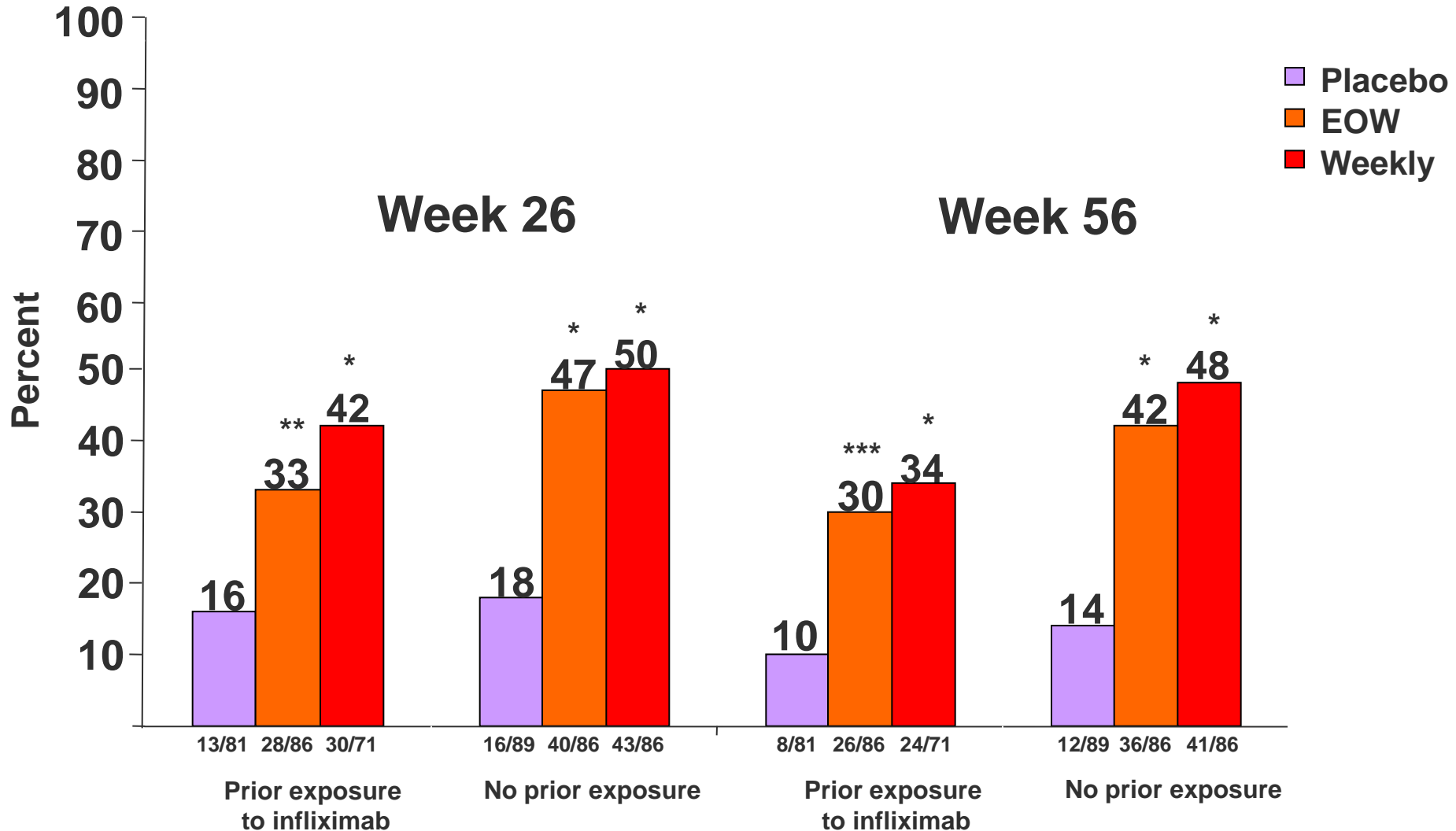
De l'Infliximab à l'adalimumab

Etudes contrôlées

- Adalimumab chez malades **avec ou sans exposition préalable à l'IFX**
(CHARM)
- Adalimumab chez malades **intolérants ou avec perte de réponse à l'IFX**
(GAIN)

CHARM

Réponse chez les malades exposés ou non antérieurement à l'infliximab

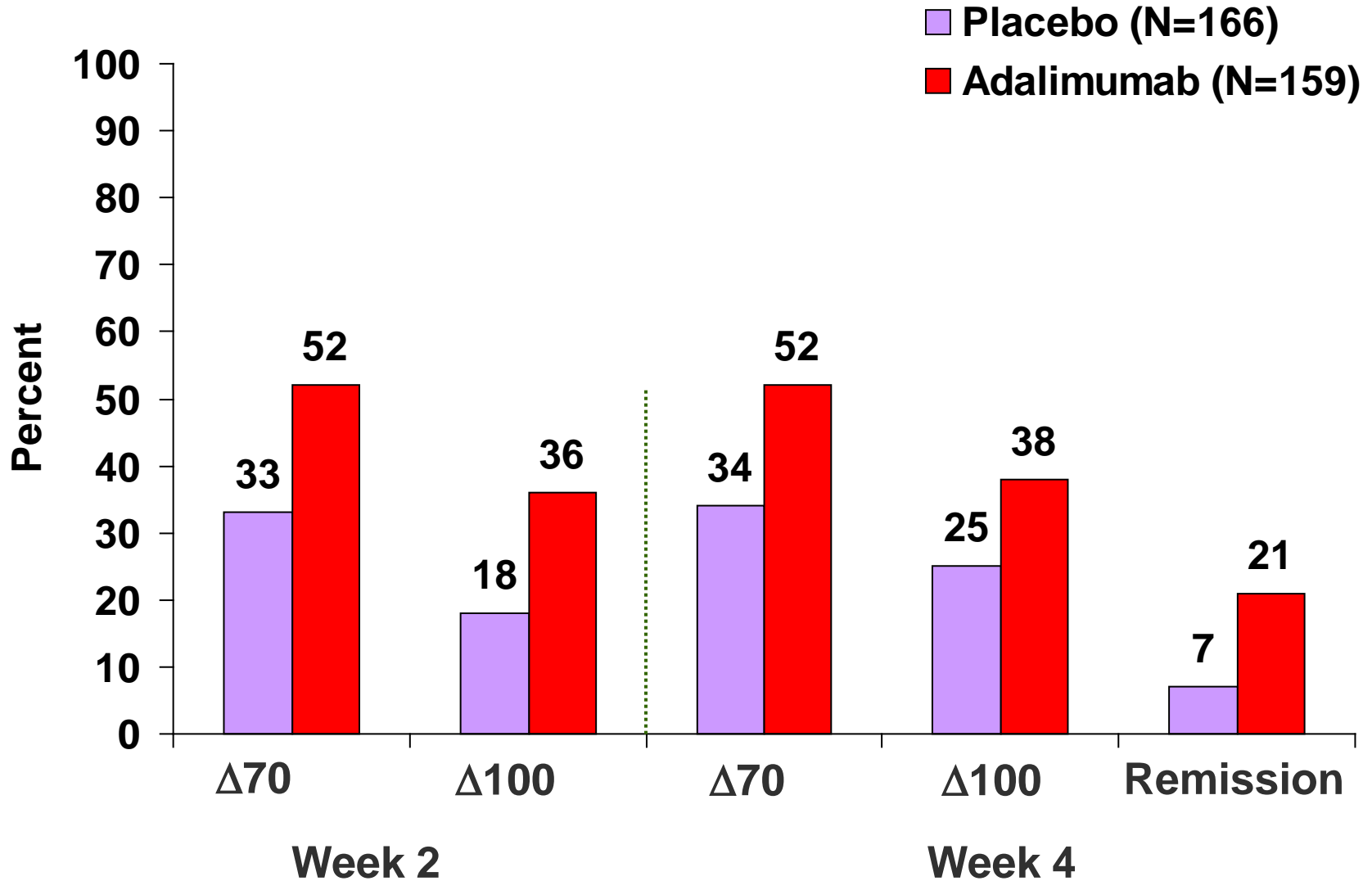


* $P < 0.001$; ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$

GAIN

- Phase III, double aveugle, contre placebo
- Patients avec MC modérée à sévère (CDAI 220-450) ayant **perdu la réponse ou étant devenus intolérants à l'IFX**
 - Non répondeurs d'emblée exclus
- Randomisation entre adalimumab 160 mg à S0 et 80 mg à S2 ou placebo
- Critère principal de jugement: induction d'une rémission clinique (CDAI<150) à **S4**

GAIN



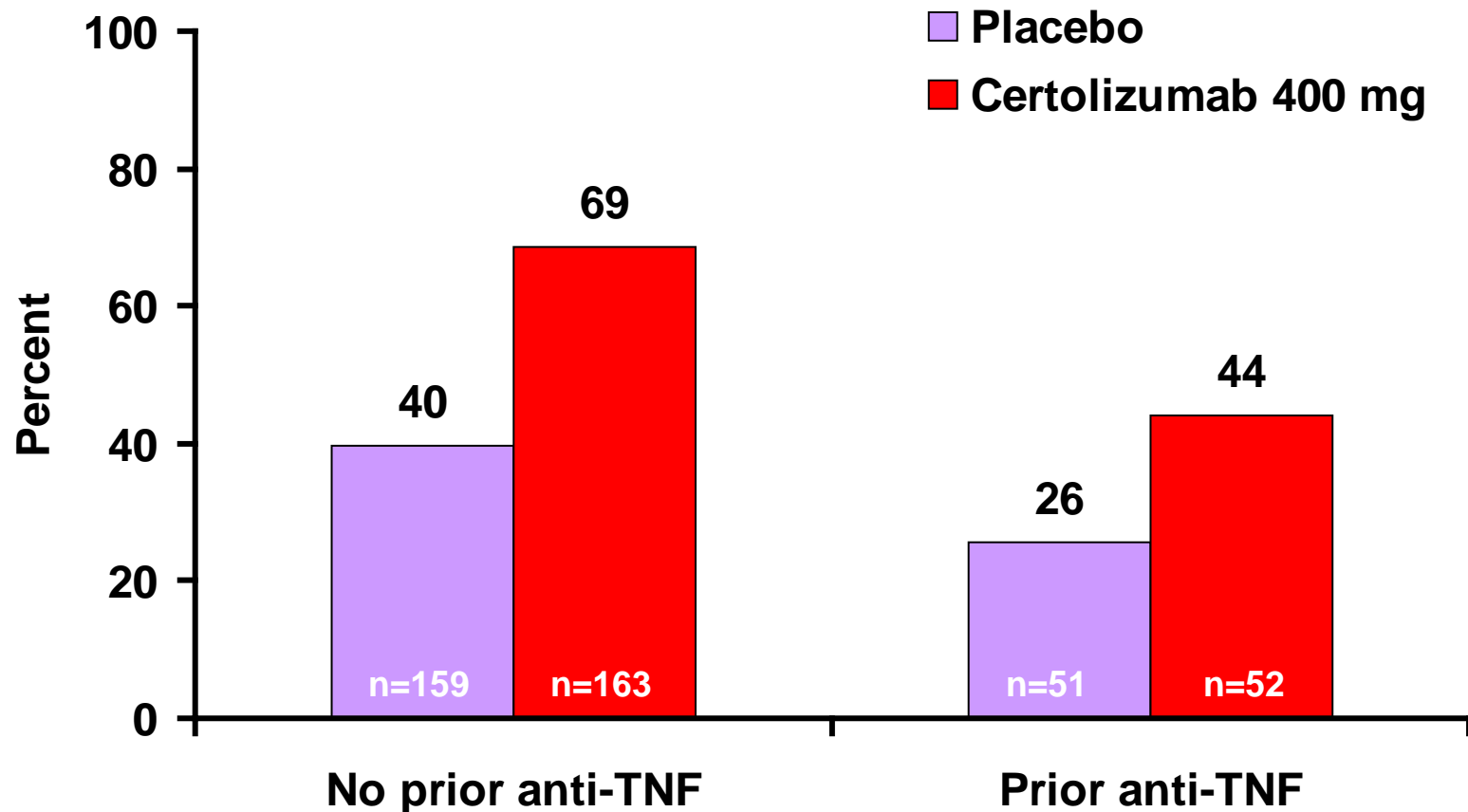
De l'Infliximab au certolizumab

Etudes contrôlées

- Certolizumab chez malades **avec ou sans exposition préalable à l'IFX**
(**Precise 2 – UEGW 2005**)
- Certolizumab chez malades **intolérants ou avec perte de réponse à l'IFX**
(**Wellcome – en cours**)

Precise 2

Réponse à S26 chez les répondants à S6 en fonction de l'exposition antérieure à l'IFX



Epilogue

- Aucun de ces traitements n'a cependant actuellement l'AMM en France pour la maladie de Crohn.
- Il est à nouveau demandé à Mme Bel. de cesser son intoxication tabagique...



ECCO



Inflammatory Bowel Diseases 2008

3rd Congress of ECCO – the European Crohn's and Colitis Organization

In collaboration with GETAID – Groupe
d'Etude Thérapeutique des Affections
Inflammatoires du Tube Digestif



Cité – Centre de Congrès Lyon, France
February 28 – March 1, 2008

ECCO website: www.ecco-ibd.eu



FMC
HGE