

Le choix et le bon usage des anti-TNF

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différents anti-TNF;
- Connaître leurs indications respectives;
- Savoir quel bilan réaliser avant la mise sous anti-TNF;
- Savoir suivre un patient sous anti-TNF.

Les anti-TNF, une révolution thérapeutique dans les MICI

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie de la maladie de Crohn (MC) qui est caractérisée par un phénotype Th1. Au début des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs). Le premier patient souffrant de MC traité par anti-TNF (influximab) le fut en 1995 [1]. Il a depuis été démontré que les anti-TNF diminuaient le recours à la chirurgie, réduisaient le nombre d'hospitali-

sations, permettaient un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique, et amélioreraient la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie qui persiste chez environ un tiers des malades après un an de traitement [2].

Le CDP571, l'étanercept (Enbrel®) et l'onercept sont inefficaces dans la MC et ne sont plus développés dans cette indication. Trois anti-TNF se sont révélés efficaces dans la maladie de Crohn luminale : infliximab/Rémicade® (développé par la société de biotechnologie américaine Centocor et commercialisé en Europe par Schering Plough), adalimumab/Humira® (Laboratoire Abbott) et certolizumab pegol/Cimzia® (Laboratoire UCB-Pharma) résistante au traitement médical conventionnel [3]. A ce jour, seul l'influximab a clairement démontré son efficacité dans la maladie de Crohn fistulissante ainsi que dans la rectocolite hémorragique [4].

Influximab, adalimumab et certolizumab : qui est quoi? (Fig. 1)

Parmi les trois anti-TNF qui ont démontré leur efficacité dans la maladie de Crohn luminale, c'est

 L. PEYRIN-BIROULET
(Vandœuvre-lès-Nancy)

l'influximab qui a été le premier à être utilisé au cours de la MC. L'influximab est un anticorps monoclonal IgG1k chimérique produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (75% de la molécule) et de régions variables murines (25% de la molécule). Il neutralise l'activité biologique du TNF- α soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. L'influximab ne neutralise toutefois pas le TNF- β (lymphotoxine bêta), une cytokine reliée qui utilise les mêmes récepteurs que le TNF- α . La demi-vie d'élimination est de 8 à 9,5 jours à une dose de 3 mg/kg, posologie utilisée notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. À des doses supérieures (5 à 20 mg/kg), la demi-vie d'élimination est d'environ 8,8 à 12,3 jours. Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruite; c'est la raison pour laquelle des perfusions toutes les 8 semaines sont réalisées en traitement d'entretien. Il est administré par voie intra-veineuse. L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain recombinant de type IgG1. Cette immunoglobuline a été produite par la technologie d'expression des phages « Phage display », ce qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes

Tirés à part : Laurent Peyrin-Biroulet - Service HGE - CHU Brabois, Allée du Morvan - 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.

Abréviations :

TNF : Tumour Necrosis Factor

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

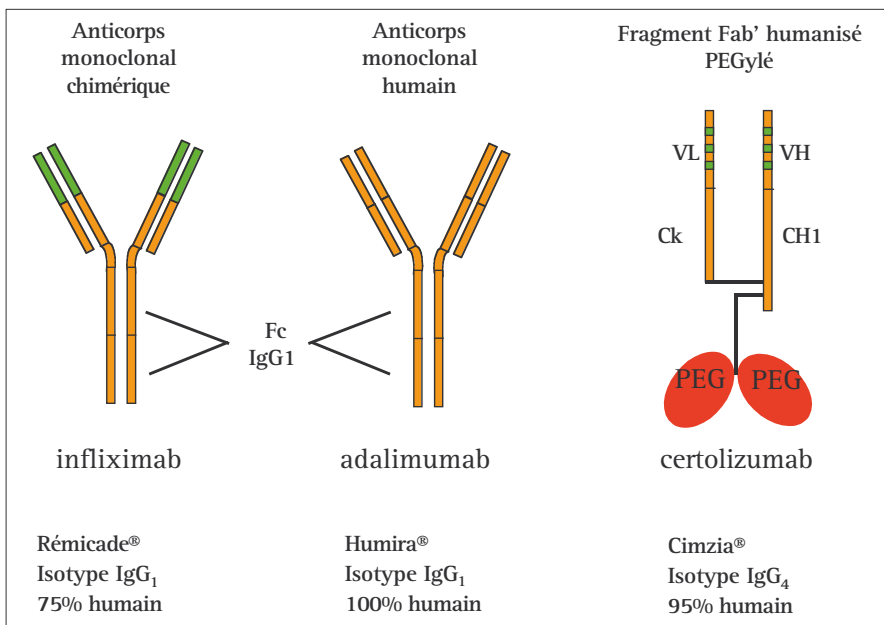


Figure 1. - Structure des 3 anti-TNF (infliximab, adalimumab et certolizumab pegol) efficaces dans la maladie de Crohn réfractaire.

lourdes et légères de l'IgG1. Il a une grande affinité pour le TNF- α soluble mais pas pour le TNF- β (lymphotoxine bêta). La demi-vie terminale moyenne est de 2 semaines et varie de 10 à 20 jours selon les études ; ces données de pharmacocinétique expliquent le schéma d'administration avec des injections sous-cutanées toutes les 2 semaines.

Le certolizumab pegol (CDP 870) est quant à lui un fragment Fab' (sans fragment constant d'Ig) d'Ac humanisé (mais non humain), chimiquement conjugué au polyéthylène glycol (PEG, c'est-à-dire PEGylé). Cette PEGylation permet d'allonger sa demi-vie à 14 jours. Il est administré par voie sous-cutanée comme l'adalimumab.

La propriété qu'a l'infliximab d'entraîner une apoptose des lymphocytes et des monocytes a été proposée initialement pour expliquer son efficacité clinique dans la MC qui est caractérisée entre autres par une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la *lamina propria* [5]. Toutefois, ce mécanisme d'action qu'il partage avec l'adalimumab n'est probablement pas indispensable pour observer une efficacité clinique au cours de la MC puisque

le certolizumab qui n'induit pas d'apoptose est également efficace chez ces malades [6]. D'autres mécanismes d'action comme le blocage de la voie CD40/CD40L [7], la cytotoxicité dépendante des anticorps ou la cytotoxicité dépendante du complément ont également été décrits pour les inhibiteurs des anti-TNF. Globalement, il faut retenir que les mécanismes d'action des anti-TNF restent mal connus et que ce sont les résultats issus des essais cliniques, plus que la connaissance même de ces molécules, qui ont débouché sur leur utilisation au cours des MICI. L'efficacité de l'infliximab dans la rectocolite hémorragique, une maladie classiquement

considérée de phénotype Th2, en est la parfaite illustration [4].

Indications au cours des MICI (Tableau I)

Huit larges essais cliniques randomisés contre placebo ont débouché sur une AMM au cours des MICI : 4 pour la MC luminale (2 pour l'infliximab et 2 pour l'adalimumab), 2 pour la MC fistulisante (infliximab) et 2 pour la rectocolite hémorragique (infliximab).

Maladie de Crohn luminale

Chronologiquement, c'est l'infliximab qui a été le premier à obtenir une A.M.M. dans la MC réfractaire en traitement d'induction avec une perfusion unique de 5 mg/kg et ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent. Cette AMM du 13 août 1999 était basée sur les résultats de Targan *et al.* [8]. Dans cet essai d'induction qui a inclus 108 patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère, réfractaire au traitement médical standard, 33% des malades étaient en rémission clinique (définie par un score Crohn's Disease Activity Index/CDAI inférieur à 150) à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab 5 mg/kg contre seulement 4% dans le groupe placebo (P=0,005) [8]. L'essai ACCENT 1 de maintien de la rémission a inclus 573 patients avec une MC active (220 < CDAI < 400) malgré un traitement médical comprenant amino-

TABLEAU I
RÉSUMÉ DE L'EFFICACITÉ ET DES AMM DES 3 ANTI-TNF (INFLIXIMAB, ADALIMUMAB ET CERTOLIZUMAB PEGOL) DANS LES MICI.

Molécule anti-TNF	Efficacité			AMM		
	MC luminale	MC fistulisante	RCH	MC luminale	MC fistulisante	RCH
Infliximab (Rémicade®)	+	+	+	oui	oui	oui
Adalimumab (Humira®)	+	+/-	?	oui	non	non
Certolizumab pegol (Cimzia®)	+	?	?	non	non	non

MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique

salicylés ou antibiotiques, analogues des prunes (azathioprine, 6-mercaptopurine) et/ou méthotrexate [9]. Tous les malades inclus ont reçu une perfusion d'infliximab 5 mg/kg. Les 335 patients avec une réponse clinique (chutes du CDAI d'au moins 70 points et de 25% du score total par rapport à l'entrée dans l'étude) 2 semaines après cette première perfusion étaient randomisés en 3 bras : perfusions aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, de placebo (n = 110), infliximab 5 mg/kg (n = 113) ou infliximab 10 mg/kg (n = 112). Les deux objectifs principaux de cette étude étaient la proportion de malades en rémission clinique à la semaine 30 et la durée avant d'observer une perte de réponse parmi les répondeurs à la deuxième semaine. Les patients étaient suivis régulièrement jusqu'à la semaine 54. Au-delà de la semaine 14, les patients initialement répondeurs et en perte de réponse (nécessité par exemple d'instaurer un nouveau traitement pour mettre à nouveau la maladie en rémission clinique) pouvaient soit reprendre l'infliximab à la posologie de 5 mg/kg pour le groupe placebo soit augmenter la dose d'infliximab de 5 mg/kg (pour passer par exemple de 5 à 10 mg/kg). A un an, les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés sous infliximab 5 ou 10 mg/kg (35%) que sous placebo (15%) parmi les répondeurs à la semaine 2. La durée médiane avant perte de réponse était également significativement plus courte sous placebo (38 semaines) que dans les groupes infliximab (> 54 semaines). Par ailleurs, trois fois plus de malades ont pu arrêter leur traitement par corticoïdes sous infliximab que sous placebo (P = 0,004), et la qualité de vie mesurée par l'IBDQ (pour Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) était significativement meilleure sous infliximab que sous placebo. Il faut noter que l'efficacité de l'infliximab ne différait pas selon la dose (5 ou 10 mg/kg) administrée [9]. L'infliximab a obtenu une AMM le 15 mai 2003 dans la MC active sévère réfractaire, en

traitement d'entretien par perfusions toutes les 8 semaines.

Pour l'adalimumab, un essai d'induction appelé CLASSIC-I et un essai de maintien de la rémission intitulé CHARM ont démontré que cette molécule était efficace dans la MC luminale. Dans l'essai CLASSIC-I qui a inclus 299 patients avec une MC modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard mais naïfs pour l'infliximab, les sujets étaient randomisés en 4 groupes : adalimumab 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg, 160 mg/80 mg ou placebo, avec des injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2 [10]. A la semaine 4, les taux de rémission clinique étaient significativement supérieurs au placebo uniquement dans le groupe adalimumab 160 mg/80 (36% *vs* 12% sous placebo, P = 0,001) [10]. Plus récemment, l'essai CHARM de maintien de la rémission a inclus 854 sujets avec une MC modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard [11]. Les patients recevaient en ouvert un traitement d'induction par adalimumab 80 mg aux semaines 0 et 2, puis les sujets répondeurs étaient randomisés à la semaine 4 en 3 groupes : placebo, adalimumab 40 mg toutes les semaines ou adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines. A la semaine 56, les taux de rémission clinique (score CDAI < 150) étaient significativement plus élevés dans les groupes adalimumab (36-41%) que sous placebo (12%, P < 0,001). Il faut noter que l'efficacité de l'adalimumab ne différait pas selon le rythme d'administration des injections (40 mg toutes les semaines *versus* 40 mg toutes les 2 semaines) [11].

C'est ainsi qu'en 2008, l'infliximab et l'adalimumab sont « indiqués dans la maladie de Crohn luminale 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 ».

Pour l'infliximab, le schéma d'administration recommandé est un traitement d'induction par perfusions de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, et

chez les sujets répondeurs à ce traitement d'induction, un traitement d'entretien par perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent. En 2008, un traitement d'entretien par perfusions d'infliximab systématiques toutes les 8 semaines doit être préféré au traitement épisodique (aussi appelé au « coup par coup », à la demande), ce dernier étant moins efficace en termes de réponse clinique et de cicatrisation endoscopique mais aussi plus immunogène [12-14].

Pour l'adalimumab, le schéma posologique d'induction recommandé est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les 2 semaines. Dans l'essai CLASSIC-I, les résultats étaient meilleurs chez les patients traités de façon concomitante par corticoïdes [10]. Il est donc mentionné dans le libellé de l'AMM que pour le traitement d'induction, HUMIRA doit être administré en association avec des corticoïdes. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. Toutefois, il est souvent administré en monothérapie même en dehors de ces situations (avis d'expert).

Pour le certolizumab, un essai d'induction a inclus 292 patients avec une MC modérée à sévère qui étaient randomisés en 4 groupes : certolizumab 100, 200, ou 400 mg ou placebo aux semaines 0, 4 et 8 [15]. A la semaine 12 (objectif principal), il n'existait pas de différence entre les groupes certolizumab et placebo. Une analyse *post hoc* a cependant

montré que les taux de réponse clinique étaient significativement plus élevés sous certolizumab 400 mg que sous placebo chez les sujets avec une protéine C-réactive ≥ 10 mg/L (respectivement 53,1 et 17,9% ; $P = 0,005$) [15]. L'absence d'efficacité observée dans cet essai lorsque l'on considère la population globale de l'étude pourrait donc s'expliquer par un fort effet placebo chez les sujets avec une protéine C-réactive < 10 mg/L qui ont souvent une MC inactive. Les essais PRECISE 1 et 2 ont inclus respectivement 662 et 668 malades avec une maladie de Crohn active réfractaire [16, 17]. Le schéma des 2 essais était très différent, avec une randomisation d'emblée dans PRECISE 1 (essai d'induction et de maintien de la rémission), alors que seuls les malades répondeurs à la semaine 6 après un essai ouvert (injections de certolizumab 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) étaient randomisés dans l'essai PRECISE 2 (essai de maintien de la rémission). Dans les 2 études, les 2 bras étaient identiques pour le traitement d'entretien, avec des injections de placebo ou de certolizumab 400 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 26. Dans l'essai PRECISE 1, les taux de réponse clinique aux semaines 6 et 26 étaient supérieurs sous certolizumab que sous placebo (35 vs 27% respectivement, $p < 0,05$ à la semaine 6 ; 37,2 vs 26,6% respectivement, $p < 0,05$ à la semaine 26). Les taux de rémission clinique étaient également supérieurs dans le groupe certolizumab que sous placebo mais uniquement à la semaine 26 (22 vs 17% respectivement, $p > 0,05$ à la semaine 6 ; 29,5 vs 18,3% respectivement, $p < 0,05$ à la semaine 26) [17]. Dans l'essai PRECISE 2, Les taux de rémission clinique étaient également supérieurs dans le groupe certolizumab que sous placebo à la semaine 26 (47,9 vs 28,6% respectivement, $p < 0,05$) [16]. Les essais PRECISE 1 et 2 ont permis d'établir l'efficacité du certolizumab en injections mensuelles de 400 mg en traitement d'entretien dans la MC active [16, 17]. Le certolizumab n'est pour l'instant disponible qu'en ATU nominative dans cette indication. La demande

d'AMM dans la MC luminale réfractaire est actuellement en cours de réévaluation par l'agence européenne du médicament.

Maladie de Crohn fistulisante

Seul l'infliximab a une AMM (13 août 1999 et 20 octobre 2003) dans la «MC active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs)». Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats de l'essai d'induction de Present *et al.* [18]. Dans cet essai randomisé multicentrique contrôlé ayant inclus 94 sujets atteints d'une forme fistulisante de la maladie de Crohn (fistules péri-anales dans 90% des cas), l'infliximab à la posologie de 5 mg/kg administré aux semaines 0, 2 et 6 entraînait une fermeture de toutes les fistules chez 55% des patients contre 13% dans le groupe placebo ($p = 0,001$) ; il n'existait pas de différence significative en fonction de la dose administrée (5 versus 10 mg/kg). Le délai d'action est rapide, avec une fermeture des fistules préalablement drainées par un séton non serré qui survient habituellement dans un délai de 2 semaines. La récurrence des fistules est cependant fréquente après un délai de 3 mois, d'où la mise en place d'un large essai de maintien de la rémission ACCENT II mené chez 282 patients avec une maladie de Crohn fistulisante (83% de fistules ano-périnéales) [19] ; les 195 (69%) patients ayant répondu au protocole d'attaque (injection à J0 renouvelée 2 et 6 semaines plus tard : S0, S2 et S6) recevaient soit des perfusions de placebo soit un traitement d'entretien par perfusions d'infliximab de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, avec un suivi de 54 semaines. Une perte de réponse survenait après 14 semaines de traitement dans le groupe placebo, alors qu'il fallait attendre plus de 40 semaines de traitement par infliximab avant d'observer une perte de réponse. Au terme de l'étude, une perte de réponse était notée chez 62% des malades dans le

groupe placebo contre 42% sous perfusions d'infliximab toutes les 8 semaines [19]. Le schéma d'administration de l'infliximab est le même que pour la MC luminale.

Pour l'adalimumab, une analyse de sous-groupe de l'essai CHARM a suggéré l'efficacité de cette molécule dans la MC fistulisante réfractaire [11], mais des essais similaires à ceux disponibles avec l'infliximab (essais de Present *et al.* et ACCENT II [18, 19]) sont désormais attendus avant d'envisager une AMM pour l'adalimumab dans cette indication. Pour le certolizumab, les analyses de sous-groupe des essais PRECISE 1 et 2 n'ont pas retrouvé d'efficacité de cette molécule dans la MC fistulisante [16, 17], mais là encore, des essais dont l'objectif principal est la fermeture des fistules sont nécessaires.

Rectocolite hémorragique

Comme dans la MC fistulisée, seul l'infliximab a une AMM (28 février 2006) dans la «RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué». Cette AMM a été obtenue suite à la publication des essais ACT 1 et 2 qui ont inclus chacun 364 malades avec une RCH modérée à sévère active sur le plan clinique (score Mayo entre 6 et 12) et endoscopique (sous-score Mayo endoscopique > 2) malgré un traitement par corticoïdes (dose quotidienne orale > 40 mg/j de prednisolone ou équivalent durant au minimum 2 semaines ou une semaine par voie i.v.) et/ou azathioprine/6-mercaptopurine (ACT 1 et 2) et/ou aminosalicylés (ACT 2 uniquement) [4]. A la 8^e semaine, les taux de rémission clinique étaient également significativement plus élevés dans les groupes infliximab 5 mg/kg (36,4%) et infliximab 10 mg/kg (29,8%) que dans le groupe placebo (10,2% ; $p < 0,001$ versus placebo). Ces chiffres étaient respectivement de 29,8%, 36,4% et 13,1%

à la semaine 30 ($p < 0,001$ versus placebo). L'infliximab était également plus efficace en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique, de qualité de vie et du nombre d'hospitalisations [4].

Seules des données préliminaires sont disponibles pour l'adalimumab dans la RCH [20] alors que le certolizumab n'a jamais été évalué chez ces malades.

Quel bilan réaliser avant la mise en route d'un traitement anti-TNF?

Aucun consensus n'a été publié concernant le bilan à réaliser avant de débiter un traitement anti-TNF et les recommandations reposent donc la plupart du temps sur l'avis des experts (Fig. 3). L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a émis des recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous infliximab en février 2002 (mises à jour en juillet 2005) (Fig. 4). Un interrogatoire (vaccination par le BCG, résultats des IDR anciennes, notion de contagion y compris dans l'enfance, notion d'exposition et notamment séjours prolongés dans un pays de forte endémie, antécédents personnels et familiaux de tuberculose, notion de traitement anti-tuberculeux antérieur...), un examen clinique, une radiographie pulmonaire (scanner thoracique en cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses et avis spécialisé), et une IDR à la tuberculine doivent être pratiqués avant de débiter un traitement par anti-TNF α [21]²¹. Dans les recommandations émises en juillet 2005, l'IDR à 5UI de tuberculine (0,1 mL) de la spécialité Tubertest[®] a remplacé les 10 UI (0,1 mL) de l'ancienne spécialité. L'autre modification majeure est la diminution du diamètre de l'IDR à partir duquel une prophylaxie doit être initiée. Ce diamètre passe de 10 à 5 mm.

En cas de tuberculose latente (ou tuberculose infection), un traitement prophylactique est indiqué et 3 schémas thérapeutiques sont possibles

(les posologies exactes et le détail des schémas thérapeutiques sont disponibles sur le site internet : www.afssaps.sante.fr) : association

rifampicine-isoniazide pendant 3 mois (en première intention), ou isoniazide seul pendant 9 mois (en cas de toxicité de l'association rifampicine-

	Mode d'action			Mode d'administration	Demi-vie (jours)	Intervalle entre injections (semaines)
	Neutralisation TNF	Apoptose	Autres*			
Infliximab (Remicade [®])	+	+	CD40/CD40L*, CDA, CDC**	i.v.	8-9,5	8
Adalimumab (Humira [®])	+	+	CDA, CDC**	sc	12-14	2
Certolizumab (Cimzia [®])	+	Non (?)	No	sc	14	4

Figure 2. – Principales caractéristiques des 3 anti-TNF (infliximab, adalimumab et certolizumab pegol) efficaces dans la maladie de Crohn réfractaire.

- Vérifier l'absence de contre-indications absolues :
 - IDR à tuberculine et radio pulmonaire
 - Infection sévère évolutive (abcès...)
 - Insuffisance cardiaque congestive (NYHA III/IV)
 - Pathologie démyélinisante (SEP notamment)
- Vérifier l'absence de contre-indications relatives :
 - Grossesse évolutive (β -HCG)
 - Néoplasie récente
 - Foyer infectieux (dentaire, urinaire, cutané, ORL)
- Biologie :
 - NFS +/- électrophorèse des protéines sériques
 - Bilan hépatique
 - Sérologies VHB, VHC et HIV (après accord du patient)
- Contrôle et mise à jour des vaccinations
- A discuter :
 - Consultation gynécologie avec frottis
 - Sérologies CMV, VZV
 - Anticorps antinucléaires et si significativement positifs, anticorps anti-ADN natifs

Figure 3. – Proposition d'un bilan à effectuer avant la mise sous anti-TNF.



Figure 4. – Conduite à tenir en fonction du résultat du bilan pré-thérapeutique à la recherche d'une tuberculose latente.

isoniazide, chez les sujets très âgés, ou chez les sujets cirrhotiques), voire association rifampicine-pyrazinamide pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases (en cas de contre-indication à l'isoniazide ou de résistance à l'association isoniazide/rifampicine); ce dernier schéma thérapeutique doit être évité chez les patients porteurs d'une hépatopathie, alcooliques ou recevant un autre traitement hépatotoxique. Ce traitement prophylactique doit être mis en route au minimum 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF α .

Les sujets suspects de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet. Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNF α doit être différé. Une tuberculose peut survenir pendant et jusqu'à 6 mois après la dernière injection d'anti-TNF α . Le traitement curatif d'une tuberculose active, qui doit être pris en charge par un pneumologue, est le suivant : quadrithérapie par rifampicine-isoniazide-pyrazinamide-éthambutol pendant 2 mois suivie d'une bithérapie rifampicine-isoniazide pour une durée totale de traitement qui dépend de la localisation de la tuberculose (6-9 mois pour les atteintes pulmonaires ou monoganglionnaires, 9 mois pour les formes disséminées ou pluriganglionnaires, et 12 mois au minimum pour les tuberculoses osseuses ou neuro-méningées). Une question subsiste : quand reprendre le traitement par anti-TNF α ? En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement avant la fin du traitement anti-tuberculeux. Si l'intérêt de l'anti-TNF α est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai ≥ 2 mois de traitement antituberculeux et après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité de la recherche des BK crachats). Il n'est par contre pas recommandé de poursuivre le traitement anti-tuberculeux en cas de reprise du traitement par anti-TNF α .

Il faut noter que les tests sanguins de détection de l'interféron-gamma récemment commercialisés, le QuantiFERON-TB $^{\text{®}}$ (test ELISA) et le T-SPOT. TB $^{\text{®}}$ (test ELISPOT), devraient remplacer très prochainement et définitivement l'IDR à la tuberculine dans cette indication (décision de la Haute Autorité de Santé, 2006); ils ont comme principaux avantages de faire la différence entre infection par *M. tuberculosis* et vaccination par le BCG, et d'être validés même chez le sujet immunodéprimé (lymphocytes T CD4+ < 200 cellule/uL) pour le test ELISPOT.

Il faut également rechercher des contre-indications absolues que sont une infection sévère évolutive, une insuffisance cardiaque congestive (stade III ou IV de la NYHA), une pathologie démyélinisante comme une sclérose en plaques, ou encore une néoplasie récente qui représente une contre-indication relative. D'autres examens complémentaires sont conseillés, notamment par les firmes commercialisant les anti-TNF, avant la mise en route d'un traitement anti-TNF : hémogramme (risque de thrombopénie, leucopénie), électrophorèse des protéines sériques (recherche d'une pathologie lymphoproliférative), enzymes hépatiques (cas de toxicité hépatique rapportés), sérologies des hépatites B et C (risque de réactivation virale), sérologie VIH après accord du patient (risque d'infections opportunistes), anticorps antinucléaires et si significativement positifs, anticorps anti-ADN natifs (risque de maladies auto-immunes et notamment de lupus), et bêta-HCG. Un contrôle et mise à jour des vaccinations avant de débiter l'anti-TNF, avec vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique chez les sujets à risque (les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous anti-TNF contrairement aux vaccins inactivés), et la recherche d'un foyer infectieux (urinaire, ORL, dentaire, cutané) sont conseillés avant de débiter un traitement anti-TNF. Une consultation de gynécologie avec frottis (augmentation du risque de cancer du col utérin par réactivation du virus HPV?) et des sérologies des

virus du groupe herpès (VZV, CMV) sont également prescrites par certaines équipes, des cas de réactivation virale sous immunosuppresseurs ayant été rapportés [22].

Suivi d'un patient traité par anti-TNF

Quelle surveillance?

Là encore, il n'existe pas de consensus international sur la surveillance à effectuer chez un sujet traité par anti-TNF. Une meilleure connaissance de la tolérance à long terme de ces molécules est indispensable avant de pouvoir proposer une attitude précise. Récemment, une méta-analyse a repris les données des 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, qui ont inclus au total 5356 malades et qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF au cours de la MC [3]. Il n'existait pas de sur risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Ces résultats doivent être confirmés chez des malades traités en pratique clinique pendant plusieurs années.

La surveillance repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la NFS voire le bilan hépatique (avis d'expert). Un suivi gynécologique annuel avec frottis et un suivi dermatologique annuel (surtout si antécédents de naevi), est proposé par certaines équipes. Le dosage de la protéine C-réactive peut être utile pour confirmer l'efficacité clinique des anti-TNF au cours de la MC (moins d'intérêt au cours de la rectocolite hémorragique). Concernant les interventions chirurgicales, le traitement peut parfois être suspendu avant et après le geste en tenant compte de la demi-vie de chaque agent (avis d'expert). Toutefois, il faut rappeler que les anti-TNF ne semblent pas augmenter le risque de complications post-opératoires [23].

Concernant le rythme des visites de surveillance, il est conseillé de revoir le malade 15 jours puis un mois

après le début du traitement anti-TNF, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois au long cours (avis d'expert). Cette surveillance sera d'autant plus importante avec les anti-TNF administrés par voie sous-cutanée que les injections pourront se faire au domicile du malade, comme cela est le cas depuis début 2008 avec l'adalimumab. Pour l'infliximab, les perfusions intra-veineuses lors d'hospitalisations toutes les 8 semaines permettent de revoir régulièrement le malade et de faire le point sur l'efficacité et la tolérance des anti-TNF.

Que faire en cas de perte de réponse ou d'intolérance aux anti-TNF ?

Lorsqu'un traitement par infliximab est débuté, en cas de perte de réponse, il faut d'abord optimiser le traitement avant de changer d'anti-TNF (avis d'experts). En effet, seuls l'infliximab (autorisation de mise sur le marché/A.M.M. dans la maladie de Crohn luminale et fistulisante et la RCH) et l'adalimumab (A.M.M. seulement dans la maladie de Crohn luminale) sont actuellement disponibles dans les MICI [24], ce qui n'autorise donc pas plus d'une rotation (contrairement aux morphiniques par exemple). On peut soit raccourcir l'intervalle entre les injections, soit augmenter la posologie de l'anti-TNF. Aucune étude n'a, à ce jour, pu démontrer la supériorité d'une stratégie sur l'autre, que ce soit pour l'infliximab ou l'adalimumab. La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, on raccourcisse l'intervalle entre les injections d'infliximab à 6 semaines. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux injections, et notamment en dehors des 2 semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Récemment, une étude nord-américaine utilisant une modélisation a montré qu'une augmentation de la dose d'influxi-

mab à 10 mg/kg était plus efficace en terme de qualité de vie mais avait un coût plus élevé [25]. Pour l'adalimumab, en cas de perte de réponse, on réduit en général l'intervalle entre les injections à une semaine (avis d'expert). Lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes (plaintes à type de douleurs abdominales, diarrhée, ...) et la biologie (protéine C-réactive normale), une évaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être utile pour adapter le traitement anti-TNF (avis d'expert); en effet, des troubles fonctionnels intestinaux sont fréquents chez ces malades et ne doivent pas être considérés comme une perte de réponse. En dehors de ce cas, il n'est pas nécessaire de confirmer l'efficacité des anti-TNF par une coloscopie (avis d'expert).

En cas d'intolérance, il faut généralement changer d'anti-TNF (avis d'expert). En effet, une prémédication par perfusion intra-veineuse d'hydrocortisone réduit le formation d'anticorps anti-infliximab [26], mais le risque de réactions à la perfusion n'est pas diminué avec ce protocole [26]. Un large essai randomisé contre placebo intitulé GAIN (pour Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Non-responders) a inclus 325 patients avec une maladie de Crohn présentant une intolérance ou une perte de réponse à l'infliximab [27]. L'arrêt de l'infliximab et son remplacement par l'adalimumab permettait d'obtenir une rémission clinique définie par un score de Best < 150 chez environ un malade sur 5 (contre seulement 7% dans le bras placebo) [27]. Dans notre expérience, le remplacement de l'infliximab par l'adalimumab est plus efficace en cas d'intolérance à l'infliximab qu'en cas de perte de réponse [20, 28]. Les sujets devenus réfractaires à l'infliximab pourraient avoir un risque plus élevé d'être résistants aux autres anti-TNF, alors que les sujets ayant développé une intolérance à l'infliximab pourraient tolérer un autre anti-TNF de structure moléculaire et de pouvoir immunogène différents (pourcentage d'humanisation de la molécule notamment).

Quand arrêter le traitement anti-TNF ?

Tous les larges essais cliniques randomisés contre placebo qui ont conduit à l'obtention d'une AMM pour les anti-TNF dans les MICI avaient une durée maximale d'un an [9, 11, 19]. Il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de répondre à cette question en s'appuyant sur des preuves scientifiques formelles. Les experts s'accordent pour dire que le traitement d'entretien doit être poursuivi au-delà d'un an, sans pour autant donner de date limite.

Plusieurs arguments sont en faveur de la poursuite des anti-TNF au-delà d'un an :

Une large étude rétrospective belge portant sur 603 malades souffrant de MICI, traités par infliximab entre 1995 et mars 1997, a montré qu'il existait un bénéfice clinique soutenu (correspondant probablement dans les essais cliniques à une réponse clinique avec une baisse du score de Best de 70 ou 100 points par rapport à l'inclusion) chez 65% des malades après un suivi médian de 4 ans [29]. Un sevrage en corticoïdes était possible chez 72% des malades traités par corticothérapie au moment de l'initiation du traitement anti-TNF. Seuls 9,3% des malades étaient non répondeurs après un traitement d'induction (perfusions aux semaines 0, 2 et 6). A long terme, 19% des malades qui avaient répondu au traitement d'induction étaient considérés en échec thérapeutique et devaient soit recourir à la chirurgie soit changer d'anti-TNF [29]. Concernant le certolizumab, l'essai PRECISE 3 qui correspondait au traitement en ouvert des malades répondeurs dans les essais PRECISE 1 et 2 [16] a montré qu'une réponse clinique se maintenait chez environ 8 malades sur 10 après un suivi d'une durée totale de 80 semaines [30].

Par ailleurs, on peut penser que les données montrant qu'un traitement par anti-TNF diminue le recours le chirurgie, réduit le nombre d'hospitalisations et améliore la qualité de vie des malades [31] sont probablement extrapolables au-delà d'un an.

L'étude du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID) nommée STORI devrait permettre de répondre à ces questions, en identifiant les facteurs prédictifs de maintien en rémission de la maladie de Crohn à l'arrêt du Remicade®.

Faut-il systématiquement associer un immunosuppresseur aux anti-TNF?

Deux études provenant de la même équipe belge ont clairement démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'infliximab appelé « infliximabémie » [32, 33], l'azathioprine et le méthotrexate étant aussi efficaces [33]. L'apparition d'anticorps anti-infliximab était associée à un risque accru de réactions à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée [32]. Ces résultats avaient conduit de nombreux experts à conseiller l'association systématique d'un immunosuppresseur à l'infliximab, alors que ces 2 études ne permettaient pas de répondre à une question majeure : l'association d'un immunosuppresseur à l'infliximab améliore-t-elle réellement l'efficacité de cet anti-TNF? Un essai prospectif multicentrique, randomisé non contrôlé, a inclus 80 malades traités tout d'abord pendant 6 mois par une association infliximab-immunosuppresseurs (azathioprine principalement), les patients étant alors randomisés en 2 bras à l'issue de cette période : infliximab seul ou association infliximab-immunosuppresseur [34]. Les résultats de cette étude, qui n'ont pas encore été publiés, montrent qu'en termes de rémission clinique et cicatrisation endoscopique, les 2 stratégies sont identiques [34].

Récemment, l'analyse *post hoc* des principaux essais randomisés contre placebo sur l'infliximab dans la maladie de Crohn (essais ACCENT 1 et 2 [9, 19]) et la rectocolite hémorragique (essais ACT 1 et 2 [4]) a montré que les taux de réponse et

de rémission cliniques, de fermeture des fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les sujets recevant ou non un immunosuppresseur en plus de l'infliximab [35]. Dans la maladie de Crohn luminale, l'association d'un immunosuppresseur à l'adalimumab [11] ou au certolizumab [17] n'augmente pas l'efficacité clinique de ces molécules.

D'autres arguments vont à l'encontre de la prescription systématique d'un immunosuppresseur en association aux anti-TNF. La survenue de 12 cas de lymphome T hépato-splénique, d'évolution le plus souvent mortelle, survenant chez des sujets jeunes atteints de MICI traités par l'association infliximab-azathioprine [36], ainsi que le risque d'infections qui augmentent parallèlement au nombre d'immunosuppresseurs administrés [37] font que les experts recommandent désormais de prescrire les anti-TNF au long cours en monothérapie, surtout chez le sujet jeune. L'adalimumab et le certolizumab sont habituellement prescrits d'emblée en monothérapie, alors que pour l'infliximab, la tendance actuelle est de prescrire durant les 6 premiers mois de traitement un immunosuppresseur en association (avis d'expert), ceci afin de diminuer le risque de développement d'anticorps anti-infliximab et donc peut-être d'améliorer les profils de tolérance et d'efficacité de l'infliximab. L'étude internationale SONIC qui compare l'infliximab seul à l'azathioprine seule et à l'association azathioprine-infliximab devrait permettre de trancher définitivement en faveur de telle ou telle attitude.

Questions non résolues

Dans un futur proche, deux questions vont se poser à nous : Un traitement agressif précoce par les anti-TNF peut-il modifier l'histoire naturelle de la maladie? Quel anti-TNF choisir en première intention?

Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down)?

Une seule étude a évalué l'intérêt d'un stratégie thérapeutique agres-

sive précoce dans la maladie de Crohn [38]. La stratégie ascendante classique (« step-up » en anglais), reposant sur l'introduction d'une corticothérapie, puis de l'azathioprine en cas d'échec, et enfin, de l'infliximab en cas de résistance à l'azathioprine, était comparée à la stratégie descendante (« top-down » en anglais) consistant en un traitement maximal d'emblée par l'association azathioprine-infliximab ; cette étude a inclus 129 malades naïfs pour les corticoïdes, l'azathioprine et l'infliximab et avait une durée de deux ans [38]. A un an, le taux de rémission clinique sans corticoïdes (objectif principal) était significativement plus élevé dans le bras « top-down » que dans le groupe « step-up » (61,5 *versus* 42,2%, respectivement, $P=0,03$). Cette différence n'était toutefois plus significative au-delà d'un an de traitement. De plus, la qualité de vie était identique dans les deux groupes [38]. Un élément qui pourrait être en faveur de la stratégie « top-down » est le fait que pour le sous-groupe de 26 malades chez qui a été réalisée une coloscopie à l'entrée dans l'étude et à deux ans, le pourcentage d'ulcères était plus bas dans le groupe « top-down » que dans le bras « step-up » (30 *versus* 73%, respectivement, $P=0,003$) [38]. Au total, cette étude n'est pas en faveur d'un traitement agressif précoce pour tous les patients avec une maladie de Crohn. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette étude car une fois encore, le schéma thérapeutique utilisé pour l'infliximab, avec des perfusions aux semaines 0, 2 et 6 puis un traitement épisodique, à la demande, pourrait avoir une efficacité inférieure à celle de perfusions systématiques toutes les 8 semaines [38].

Par ailleurs, la stratégie « top-down » présente plusieurs inconvénients parmi lesquels : le risque de traiter d'emblée avec une association azathioprine-infliximab des patients qui auraient eu une évolution peu sévère de leur maladie, mais aussi la tolérance à long terme (risques d'infections et de cancers après deux ans de traitement?) qui pourrait être moins bonne avec la stratégie

descendante «top-down», même si dans l'étude citée ci-dessus, la tolérance était identique dans les deux bras [38].

En résumé, en l'état actuel des connaissances, une escalade thérapeutique progressive reste la référence, même si l'avenir est probablement à un traitement «à la carte»; la stratégie «top-down» pourrait alors être réservée à un groupe sélectionné de malades avec des facteurs pronostiques évolutifs péjoratifs tels qu'un âge < 40 ans, une atteinte ano-périnéale ou un recours à la corticothérapie dès la première poussée, comme suggéré récemment par l'étude de Beaugerie *et al.* [39]. L'intérêt d'utiliser des marqueurs sérologiques tels que les ASCA ou des marqueurs génétiques tels que *NOD2* pour identifier les patients qui évolueront vers une maladie sévère présente une piste intéressante mais qui mérite confirmation [40]. Par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, le développement de scores permettant d'évaluer les «dégâts» causés par l'histoire naturelle de la maladie, à savoir un index de destruction de l'intestin et un index de handicap fonctionnel (disability en anglais) sont devenus indispensables.

Quel anti-TNF choisir en première intention?

Les anti-TNF ont-ils tous la même efficacité? Après 6 mois de traitement, le taux de rémission clinique (défini par un score de Best < 150) est de 20 à 30% pour l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab [2]. Ces trois molécules semblent donc avoir une efficacité assez proche pour le maintien d'une rémission clinique. Cependant, une comparaison directe entre ces molécules reste impossible en raison notamment du pourcentage de patients sous immunosuppresseurs, de l'exposition au préalable ou non aux anti-TNF, ou encore de la définition de la réponse clinique, qui varient selon les études.

Les anti-TNF ont-ils tous le même pouvoir immunogène? L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (75% humain et 25% murin) pour lequel un risque d'immunisa-

tion a été clairement mis en évidence, avec des anticorps-anti infliximab se développant chez 7 à 10% des malades [12]. L'adalimumab étant un anticorps totalement humain et le certolizumab étant humanisé, ces molécules sont théoriquement moins immunogènes. Les essais cliniques ont toutefois démontré que des anticorps anti-adalimumab (3% [41]) et anti-certolizumab (7% [16, 17]) pouvaient apparaître chez les sujets atteints de maladie de Crohn. Les méthodes de dosage de ces anticorps et leur seuil de détection variant d'un laboratoire et d'un anti-TNF à l'autre, ces pourcentages d'anticorps ne sont pas comparables; il faut seulement retenir que tous les anti-TNF sont immunogènes.

Dans les essais cliniques, le risque d'effets secondaires sévères était quant à lui identique quel que soit l'anti-TNF considéré puisqu'il s'agit généralement d'effets liés à la classe du médicament. D'autres paramètres tels que la voie d'administration (intra-veineuse pour l'infliximab *versus* sous-cutanée pour le certolizumab et l'adalimumab), mais aussi le coût de chaque molécule devront être pris en compte à l'avenir dans le choix de l'anti-TNF. Actuellement, aucune donnée de la littérature ne permet de préconiser l'infliximab plutôt que l'adalimumab (et inversement) en première intention dans la maladie de Crohn luminale active, réfractaire. Pour la MC fistulisante et la rectocolite hémorragique, l'infliximab est le seul anti-TNF à posséder une AMM dans ses indications. Seuls des essais ayant pour but de comparer ces molécules pourraient répondre à cette question. Il n'est pas sûr que les laboratoires pharmaceutiques souhaitent se lancer dans cette aventure...

RÉFÉRENCES

1. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-35.
2. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Stalgis C, Sandborn WJ, Colombel JF. Achieving long-term maintenance of remission in Crohn's disease: are all anti-TNF created equal? *Gut* 2006;55 (Suppl): A131.
3. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and Safety of Anti-tumour Necrosis Factor Agents in Crohn's Disease: a Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Sous presse 2008.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
5. Sturm A, Fiocchi C. Life and death in the gut: more killing, less Crohn's. *Gut* 2002;50:148-9.
6. Fossati G, Nesbitt A. Effect of the anti-TNF agents, adalimumab, etanercept, infliximab and certolizumab PEGOL (CDP870) on the induction of apoptosis in activated peripheral blood lymphocytes and monocytes Am J Gastroenterol 2005;100:(Suppl 9):S298.
7. Danese S, Sans M, Scaldaferrri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, Pique JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617-24.
8. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R,

- Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
12. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
 13. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
 14. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
 15. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OO, Innes A. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.
 16. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
 17. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
 18. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
 19. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
 20. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 2007;13:2328-32.
 21. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
 22. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2503-4.
 23. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, Harmsen WS, Schleck CD, Sandborn WJ. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-83.
 24. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
 25. Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1509-20.
 26. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
 27. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
 28. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:675-80.
 29. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, van Assche G, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-Term Outcome of Treatment with Infliximab in 440 Crohn's Disease Patients: Results from a Single Center Cohort. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A145.
 30. Schreiber S, Hanauer SB, Feagan BG, Bloomfield R, Rutgeerts P, Sandborn WJ. Long-Term Treatment with Certolizumab Pegol for Up to 18 Months in Patients with Active Crohn's Disease: Precise 3 Efficacy Results. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A504.
 31. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9.
 32. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 33. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
 34. van Assche G, Paintaud G, Magdelaine C, D'haens G, Baert F, Vermeire S, Noman M, Ternant D, Watier H, Rutgeerts P. Concomitant Immunosuppression Does Not Impact On the Outcome of Maintenance Infliximab Therapy in Crohn's Disease: Final Results of the Imid Trial. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A103.
 35. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner C, Olson A, Hegedus R, Bala M, Sandborn WJ. Infliximab Administered As 3-Dose Induction Followed By Scheduled Maintenance Therapy in IBD: Comparable Clinical Outcomes with Or Without Concomitant Immunomodulators. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A146.
 36. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T



- cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:265-7.
37. Toruner M, Loftus JE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. A case control study to identify risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Soumis*.
38. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, et al. A Randomized Comparison of Early Combined Immunosuppression with Conventional Management in Patients with Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Soumis*.
39. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
40. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: Facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007.
41. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.

5 points forts :

- L'infliximab (Rémicade®) a une AMM dans la maladie de Crohn luminale et fistulisante ainsi que la rectocolite hémorragique réfractaires.
- L'adalimumab (Humira®) a une AMM dans la maladie de Crohn luminale réfractaire.
- Le certolizumab pegol (Cimzia®) n'a pas d'AMM au cours des MICI.
- Une IDR à la tuberculine et une radiographie pulmonaire sont indispensables avant la mise sous anti-TNF.
- Le suivi des malades sous anti-TNF repose essentiellement sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la NFS.

Le choix et le bon usage des anti-TNF



Laurent Peyrin-Biroulet

8 mars 2008



FMC-HGE
JEPD 2008

Efficacité et AMM des anti-TNF dans les MICI

Molécule anti-TNF	Efficacité			AMM		
	MC luminale	MC fistulisante	RCH	MC luminale	MC fistulisante	RCH
Infliximab (Rémicade®)	+	+	+	oui	oui	oui
Adalimumab (Humira®)	+	+/-	?	oui	non	non
Certolizumab (Cimzia®)	+	?	?	non	non	non

L'infliximab (Rémicade), une révolution thérapeutique dans les MICI

1995 Avant Après IFX

1999 Maladie de Crohn active sévère réfractaire et fistulisée réfractaire : traitement d'induction (S0, 2 et 6) puis perfusions à la demande

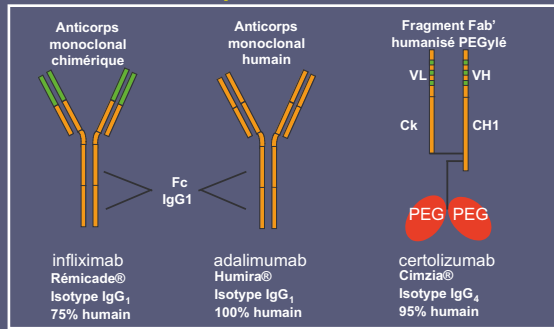
2003 Maladie de Crohn active sévère réfractaire et fistulisée réfractaire : traitement d'induction (S0, 2 et 6) puis traitement d'entretien (perfusions toutes les 8 semaines)

2006 Rectocolite Hémorragique (RCH) active, modérée à sévère réfractaire

Bilan pré-thérapeutique: pas de consensus...

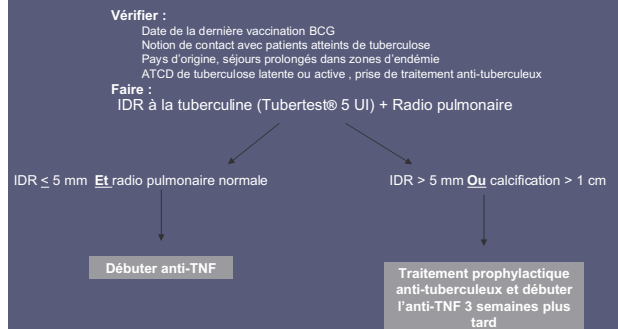
- ✓ Vérifier l'absence de contre-indications **absolues**:
 - ✓ IDR à tuberculine (dosage sanguin interféron-gamma) et radio pulmonaire
 - ✓ Infection sévère évolutive (abcès...)
 - ✓ Insuffisance cardiaque congestive (NYHA III/IV)
 - ✓ Pathologie démyélinisante (SEP notamment)
- ✓ Vérifier l'absence de contre-indications **relatives**:
 - ✓ Grossesse évolutive (β-HCG)
 - ✓ Néoplasie récente
 - ✓ Foyer infectieux (dentaire, urinaire, cutané, ORL)
- **Biologie** :
 - ✓ NFS +/- électrophorèse des protéines sériques
 - ✓ Bilan hépatique
 - ✓ Sérologies VHB, VHC et HIV (après accord du patient)
- ✓ **Contrôle et mise à jour des vaccinations** +++
- ✓ **A discuter**:
 - ✓ Consultation gynécologie avec frotis
 - ✓ Sérologies CMV, VZV
 - ✓ Anticorps antinucléaires et si significativement positifs, anticorps anti-ADN natifs

21 essais randomisés contrôlés contre placebo plus tard...



... 3 anti-TNF sont efficaces dans la maladie de Crohn

Recommandations de l'Afssaps (juillet 2005) avant de débuter un anti-TNF



www.afssaps.sante.fr

Caractéristiques des anti-TNF

Molécule anti-TNF	Modes d'action			Mode administrati on	Demi-vie (jours)	Intervalle entre injections (semaines)
	Neutralisation TNF	Apoptose	Autres*			
Infliximab (Rémicade®)	+	+	CD40/CD40L ⁺ , ADCC, CDC**	i.v.	8-9.5	8
Adalimumab (Humira®)	+	+	ADCC, CDC**	sc	12-14	2
Certolizumab (Cimzia®)	+	Non (?)	No	sc	14	4

ADCC, cytotoxicité dépendante des anticorps
CDC, cytotoxicité dépendante du complément

Quelle surveillance ???

Méta-analyse sur la tolérance des 6 anti-TNF à long terme:

	Patients traités par anti-TNF (n=3341)	Contrôles (n=2015)
Infections sévères, n (%)	70 (2,09)	43 (2,13)
Cancers, n (%)	10 (0,24)	8 (0,39)
Décès, n (%)	7 (0,21)	1 (0,05)

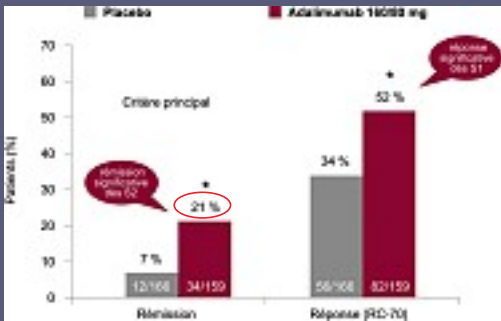
P = NS

→ Tolérance au-delà d'un ??? En pratique clinique ???

Peyrin-Biroulet et al. Clin Gastroenterol Hepatol (Sous presse)



Arrêt de l'infliximab et mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®): Traitement d'induction (essai GAIN)



Sandborn WJ, et al. Ann Intern Med 2007; 146: 829-38

Arrêt de l'infliximab et mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®): Traitement d'entretien (expérience CHU Nancy)

Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study

Variable	n (%)
Clinical remission (KIDAI score < 150)	
Week 0	8/24 (33%)
Week 4	16/24 (67%)
Week 12	14/24 (58%)
Week 26	16/24 (67%)
Week 52	14/24 (58%)
Severely adverse (serious) discontinuation after week 4	3/4 (75%)
Complete failure (discontinuation at any visit)	2/7 (28.6%)
Failure of all failures that were draining at baseline	

+ 25 %
p = 0,043

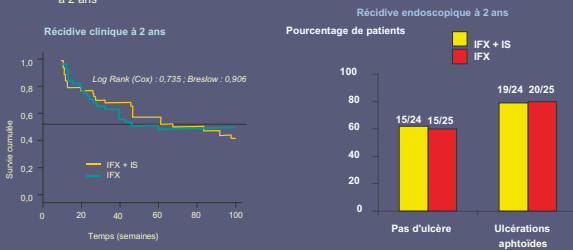
Quand arrêter le traitement anti-TNF ?

- Pas de données au delà d'un an dans les 21 essais randomisés contre placebo disponibles
- Pas d'arrêt (avis d'experts)
- Etude STORI

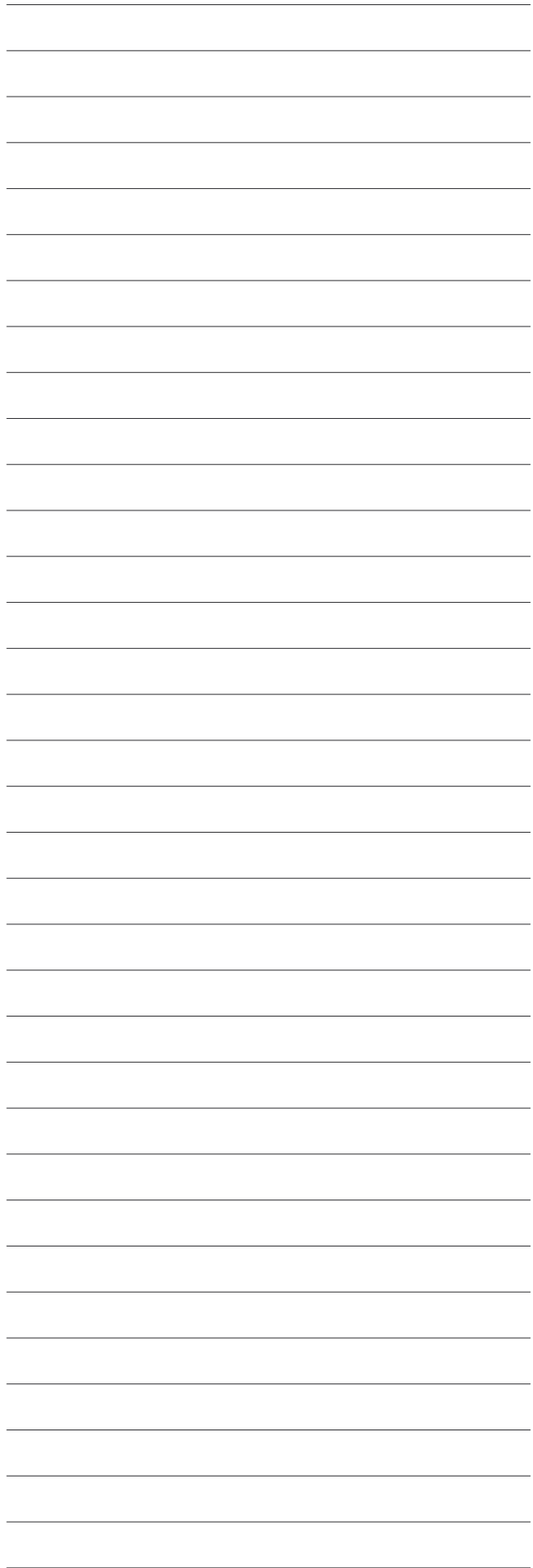


Faut-il associer systématiquement un immunosuppresseur aux anti-TNF ?

- Essai prospectif, multicentrique, randomisé non contrôlé
- 80 patients atteints de maladie de Crohn (MC) traités depuis au moins 6 mois par infliximab (IFX) et immunosuppresseurs (IS), randomisés en deux groupes : IFX + IS versus IFX seul en traitement continu
- critères de jugement : maintien de la rémission, cicatrisation endoscopique à 2 ans



AGA 2007 - Van Assche G et al. Gastroenterology 2007;132(Suppl.2):A103



Faut-il associer systématiquement un immunosuppresseur aux anti-TNF ?

- Il n'existe aucun bénéfice clinique et endoscopique à poursuivre les immunosuppresseurs associés à l'infliximab en traitement d'entretien (après 6 mois d'association immunosuppresseurs-infliximab)
- Dans la maladie de Crohn luminale, l'association d'un immunosuppresseur à l'adalimumab ou au certolizumab n'augmente pas leur efficacité clinique

Hanauer et al. Gastroenterology 2006 (CLASSIC-I)
Sandborn et al. NEJM 2007 (Precise 1)

Faut-il associer systématiquement un immunosuppresseur aux anti-TNF ?

CLINICAL REVIEW

Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults with Crohn's Disease: A Cautionary Tale?

Joel R. Park, MD,* Thomas Gross, MD,† Peter Marsala, MD,† Anne Gallich, MD,† and Jeffrey Hyon, MD,†

12 cas reportés à ce jour

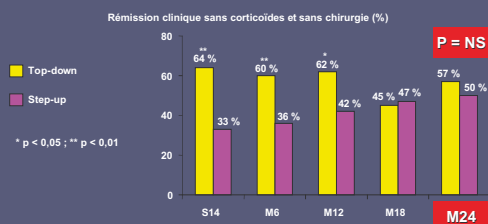
Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

- Critères d'inclusion
 - 129 maladies de Crohn (MC) actives (CDAI > 220)
 - diagnostic depuis moins de 4 ans
 - naïfs pour les stéroïdes, l'azathioprine (AZA) le méthotrexate (MTX) et l'infliximab
- Randomisation
 - Step-up : stéroïdes d'emblée, puis en cas de rechute AZA/MTX puis infliximab épisodique
 - Top-down : infliximab (0, 2, 6 semaines) + AZA d'emblée, puis, en cas de rechute, infliximab épisodique puis stéroïdes
- Évaluation endoscopique dans un sous-groupe
 - coloscopie initiale et à 24 mois

D'Haens et al. Lancet (Sous presse)

Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

- Résultats cliniques à 24 mois (n = 129):



- Résultats endoscopiques à 24 mois (n = 49) : cicatrisation complète
 - Top-down : 19/26 (73%)
 - Step-up : 7/23 (30%)

p = 0,003

D'Haens et al. Lancet (Sous presse)

Variables	1 Year clinical scores after diagnosis		Statistical comparison (p*)
	Non-responding (n (n, %))	Responding (n (n, %))	
Sex			
Male	48 (6)	11 (9)	NS
Female	59 (9)	42 (7)	
Ethnic origin			
White	52 (8)	46 (9)	NS
Nonwhite	5 (0)	13 (1)	
Age at onset (years)	70.4	43.7	P < .0004
Age at diagnosis	44.9	44.4	
Location of the disease			
Small bowel only	44 (6)	19 (8)	P = .007
Small bowel and colon	25 (3)	18 (4)	
Colon only	29 (5)	27 (6)	
Previous operations			
Yes	33 (5)	11 (1)	NS
No	63 (8)	68 (6)	
Smoking status			
Smoker	52 (8)	17 (1)	P = .03
Ex. or nonsmoker	44 (7)	44 (6)	
Smokers			
Male	44 (6)	44 (6)	NS
Female	55 (4)	31 (4)	
Medical history at diagnosis			
Yes	17 (3)	26 (4)	P = .35
No	62 (9)	74 (6)	
Management for diagnosis, by treating the first flare			
Yes	37 (5)	47 (5)	P = .0003
No	42 (7)	34 (6)	

Baugerie et al. *Gastroenterology* 2008

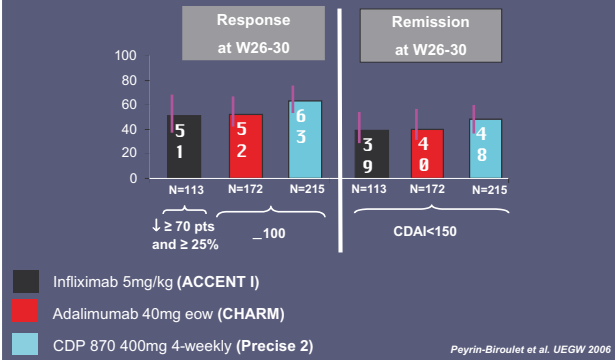
Quel anti-TNF en première intention ?

- Respect des AMM +++
- Infliximab ou adalimumab dans la maladie de Crohn réfractaire ?
 - Pas de comparaison directe disponible
 - Comparaison indirecte = efficacité proche pour le maintien d'une rémission clinique à 6 mois dans la maladie de Crohn luminale
 - Tolérance = probablement similaire
 - Immunogénéicité ? Implications en pratique clinique ???

➔ Coût, voie d'administration ... à prendre en compte

Peyrin-Biroulet et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* (Sous presse)

Comparaison indirecte = efficacité proche pour le maintien d'une rémission clinique à 6 mois dans la maladie de Crohn luminale



Perspectives

- Un tiers des malades ne répondent pas initialement
- Un tiers des malades ont seulement une réponse clinique à un an
- Un tiers des malades sont en rémission clinique à un an

Quid après les anti-TNF ???



Peyrin-Biroulet et al. *Lancet* 2008 (sous presse)