



# Dr Laurent PEYRIN-BIROULET

## **Le choix et le bon usage des anti-TNF**

- 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



# Conflits d'intérêts

- Dr Laurent PEYRIN-BIROULET
  - Laboratoires UCB
  - Laboratoires SCHERING PLOUGH
  - Laboratoires ABBOTT

# Le choix et le bon usage des anti-TNF

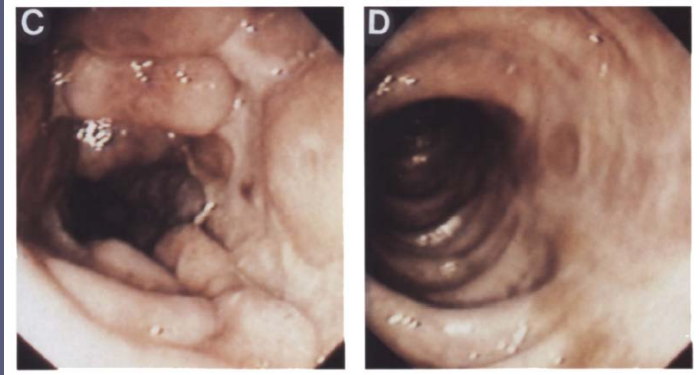


Laurent Peyrin-Biroulet

8 mars 2008



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



Avant

Après IFX

## Treatment of Crohn's Disease With Anti-Tumor Necrosis Factor Chimeric Monoclonal Antibody (cA2)

HENDRIK M. VAN DULLEMEN,\* SANDER J. H. VAN DEVENTER,\*† DAAN W. HOMMES,\*  
HANNIE A. BIJL,<sup>§</sup> JAAP JANSEN,<sup>†</sup> GUIDO N. J. TYTGAT,\* and JAMES WOODY<sup>§</sup>

**GASTROENTEROLOGY 1995;109:129-135**

1995

1999

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

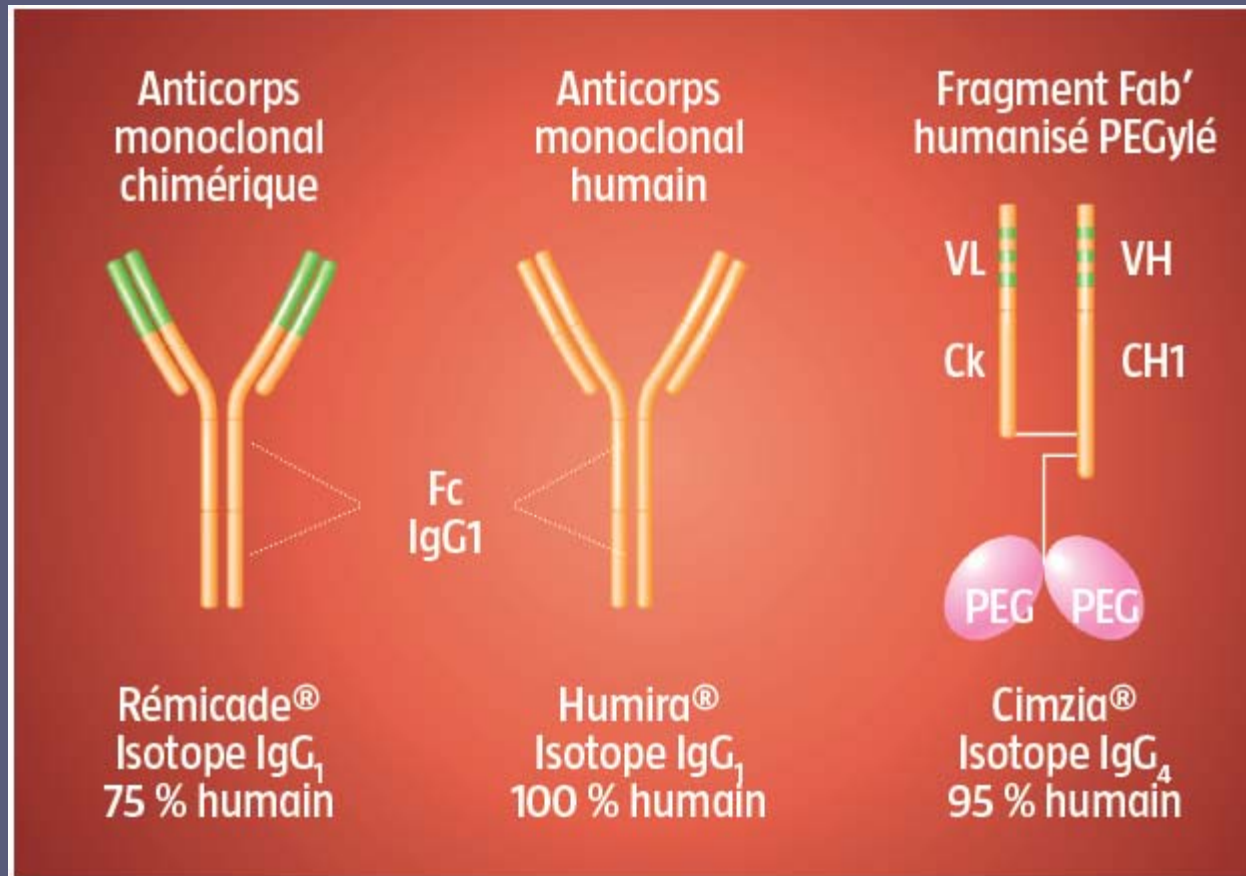
2003

**Maladie de Crohn** active sévère 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

# 21 essais randomisés contrôlés contre placebo plus tard...



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

# 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*

# 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®)	+	+	+	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
Adalimumab (Humira®)	+	+ /-	?	<b>oui</b>	non	non
Certolizumab (Cimzia®)	+	?	?	non	non	non

# 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 ( $\beta$ -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



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

## Vérifier :

Date de la dernière vaccination BCG

Notion de contact avec patients atteints de tuberculose

Pays d'origine, séjours prolongés dans zones d'endémie

ATCD de tuberculose latente ou active, prise de traitement anti-tuberculeux

## Faire :

IDR à la tuberculine (Tubertest® 5 UI) + Radio pulmonaire

IDR  $\leq$  5 mm Et radio pulmonaire normale

IDR  $>$  5 mm Ou calcification  $>$  1 cm

Débuter anti-TNF

Traitement prophylactique  
anti-tuberculeux et débuter  
l'anti-TNF 3 semaines plus  
tard

# 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 (2,00)	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 ???

# Quelle surveillance ??? Clinique avant tout

**Infliximab (i.v.)**



→ Hospitalisations toutes les 8 semaines

**Adalimumab (s/c)**



→ Disponible en ville depuis le 01/01/08  
(administré par le patient à domicile)

→ Consultations tous les 3 mois

## Que faire en cas de perte de réponse ou intolérance à l'infliximab ? 3 possibilités

- ✓ **Augmentation de la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines**
- ✓ **Perfusions d'infliximab 5 mg/kg toutes les 6 semaines**
- ✓ **Arrêt de l'infliximab et mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®)**

# Augmentation de la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines

GASTROENTEROLOGY 2004;126:402-413

## CLINICAL-ALIMENTARY TRACT

---

Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn's Disease

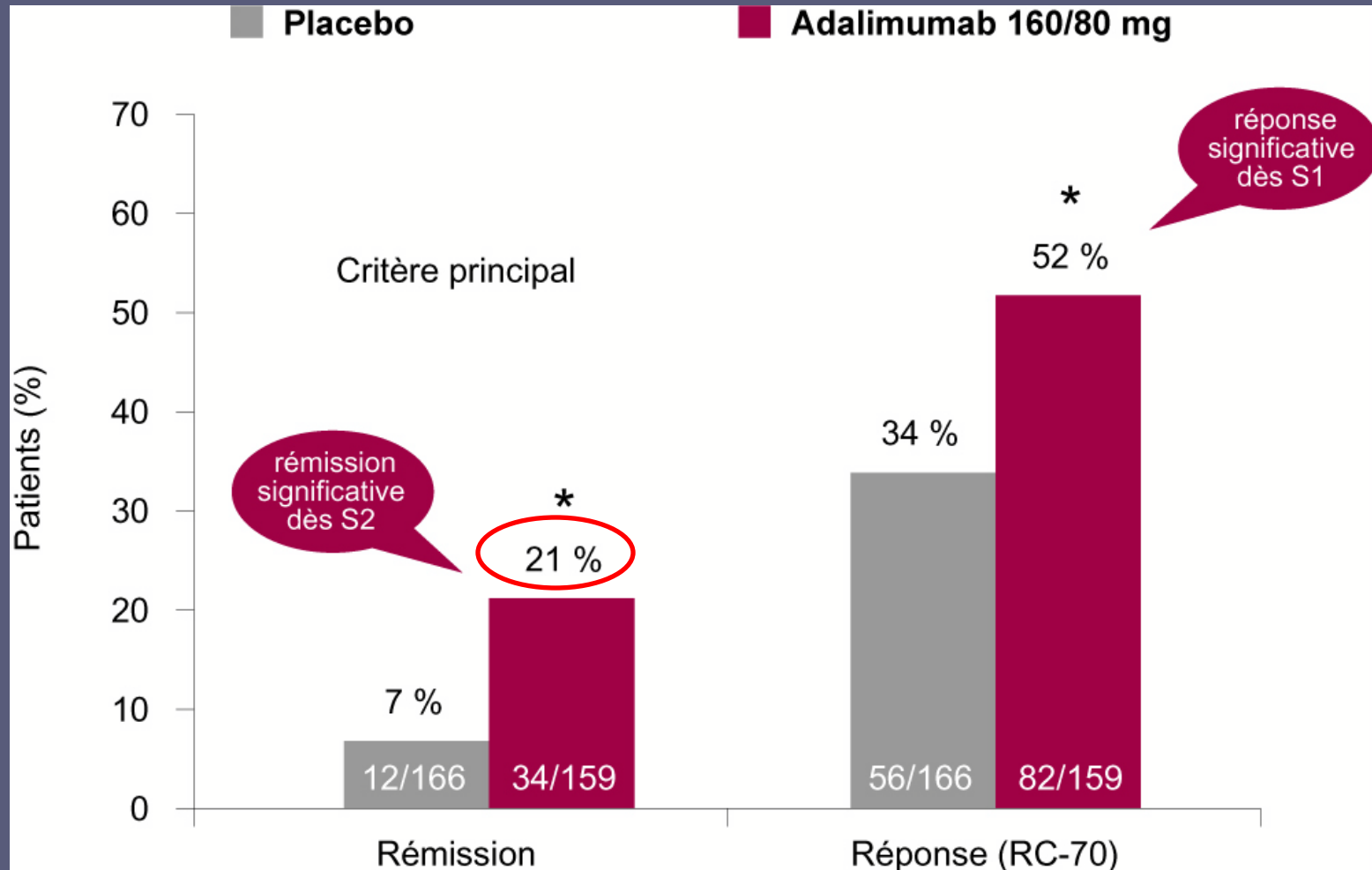
« Pour les patients répondeurs initiaux qui ont eu une perte de réponse sous infliximab 5 mg/kg, l'augmentation de la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg a permis l'obtention d'une réponse clinique dans 90 % des cas »

(dans 2/3 des cas en cas de maladie fistulisante)

# Perfusions d'infliximab 5 mg/kg toutes les 6 semaines

- Pas d'étude sur l'efficacité de ce schéma dans la maladie de Crohn...  
  
... Attitude reposant sur la pratique courante (avis d'experts)
- A privilégier quand réapparition des symptômes durant les 15 jours précédant l'injection suivante

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



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

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

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

L. PEYRIN-BIROULET, C. LACLOTTE & M.-A. BIGARD

Table 3. Clinical efficacy (ITT population)

Variable	<i>n</i> (%)
Clinical remission (CDAI 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)
Steroid sparing (successful discontinuation after week 4)	3/4 (75)
Complete fistula closure at any visit (closure of all fistulas that were draining at baseline)	2/3 (66.7)

+ 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

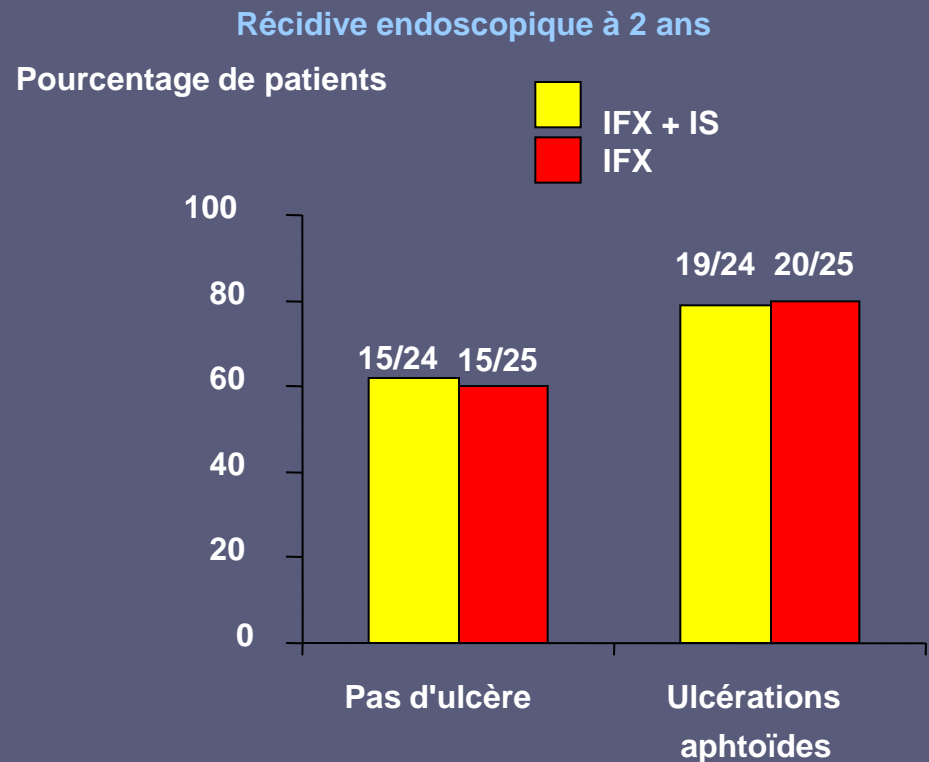
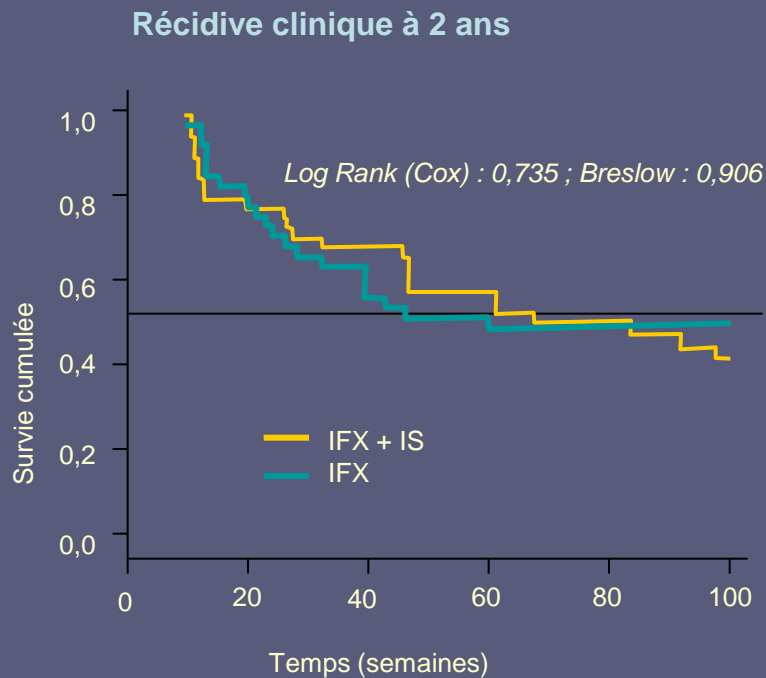
➤ Pas d'arrêt (avis d'experts)

➤ 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



# 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. Rosh, MD,\* Thomas Gross, MD,<sup>†</sup> Petar Mamula, MD,<sup>‡</sup> Anne Griffiths, MD,<sup>§</sup> and Jeffrey Hyams, MD<sup>||</sup>*

**13 cas reportés à ce jour**

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

ARTICLE IN PRESS

GASTROENTEROLOGY 2008;xx:xx

## Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease

MURAT TORUNER,\* EDWARD V. LOFTUS Jr,\* W. SCOTT HARMSSEN,‡ ALAN R. ZINSMEISTER,‡ ROBERT ORENSTEIN,§ WILLIAM J. SANDBORN,\* JEAN-FREDERIC COLOMBEL,|| LAURENCE J. EGAN\*,¶

**Risque infectieux augmente avec le nombre d'immunosuppresseurs**

# 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

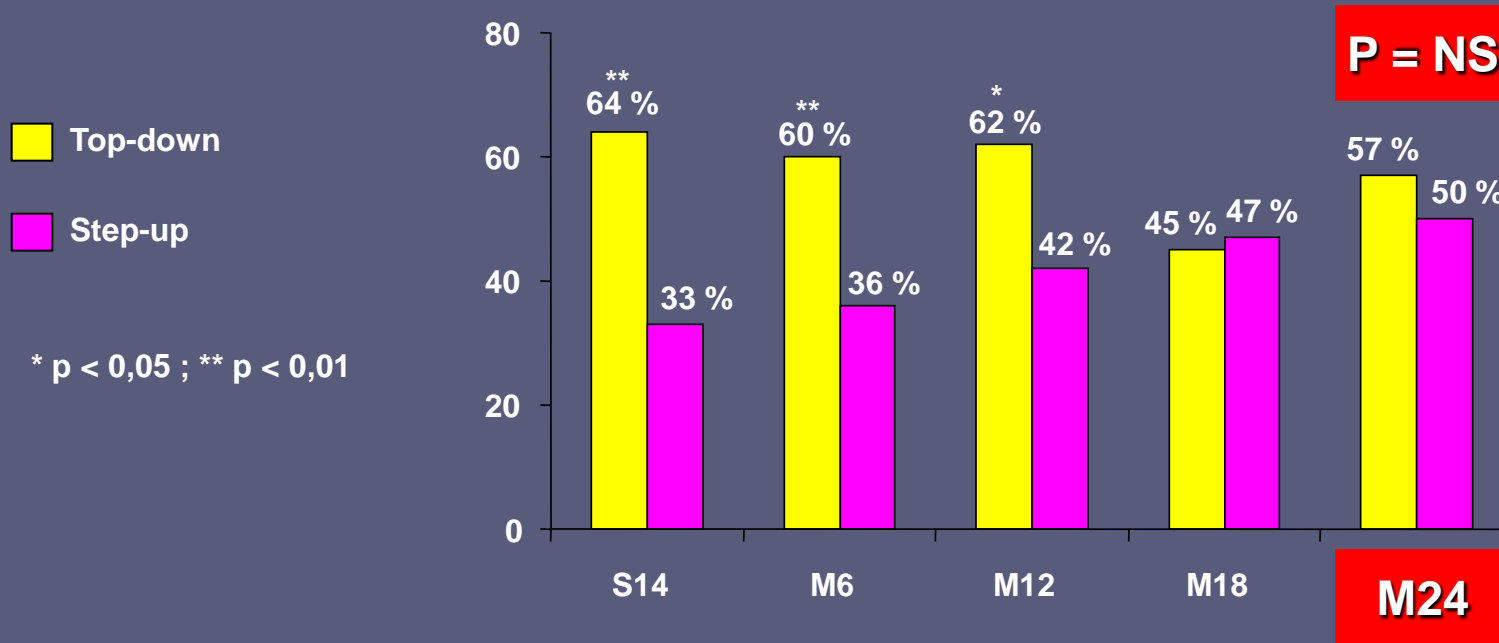
- **Évaluation endoscopique dans un sous-groupe**

- coloscopie initiale et à 24 mois

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

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

Rémission clinique sans corticoïdes et sans chirurgie (%)



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

p = 0,003

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

- **Conclusions:**

Pas à titre systématique +++

A réserver aux patients avec facteurs pronostiques évolutifs péjoratifs ?

- Age < 40 ans au diagnostic
- Recours aux corticoïdes dès la première poussée
- Lésions ano-périnéales au diagnostic

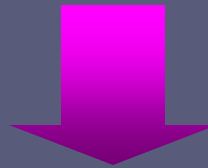


# Quel anti-TNF en première intention ?

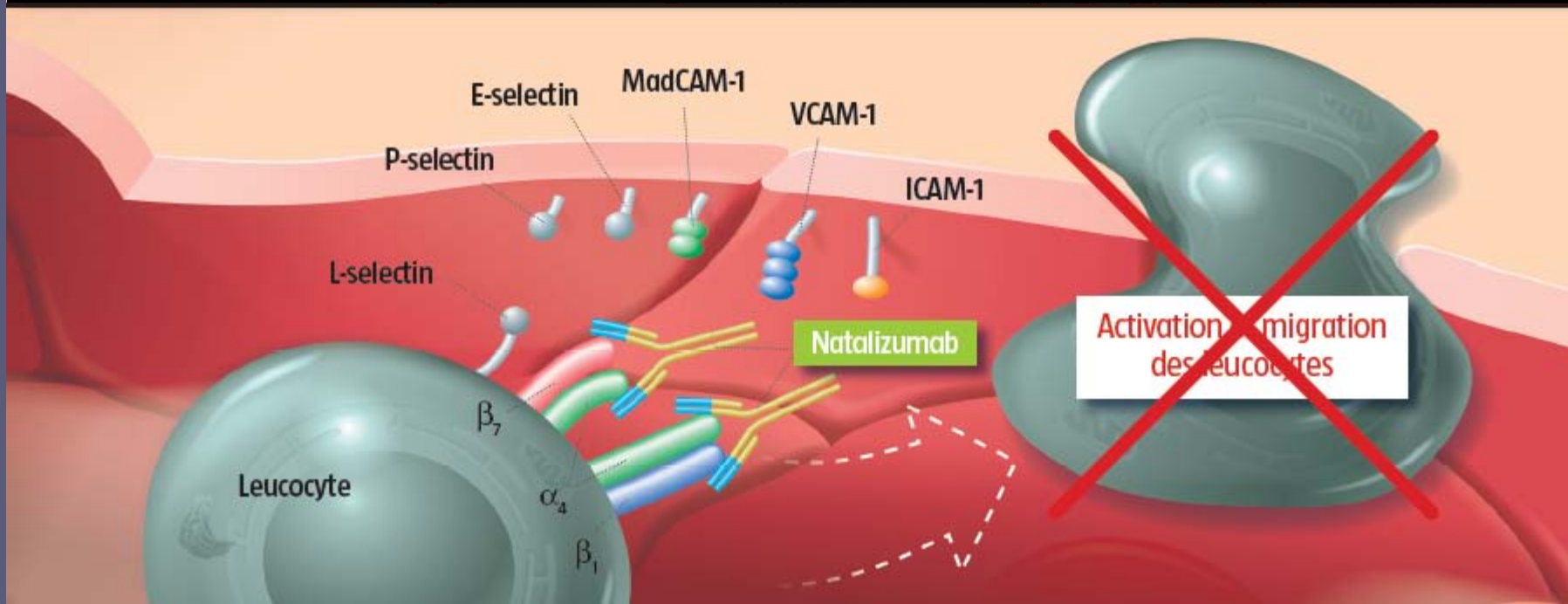
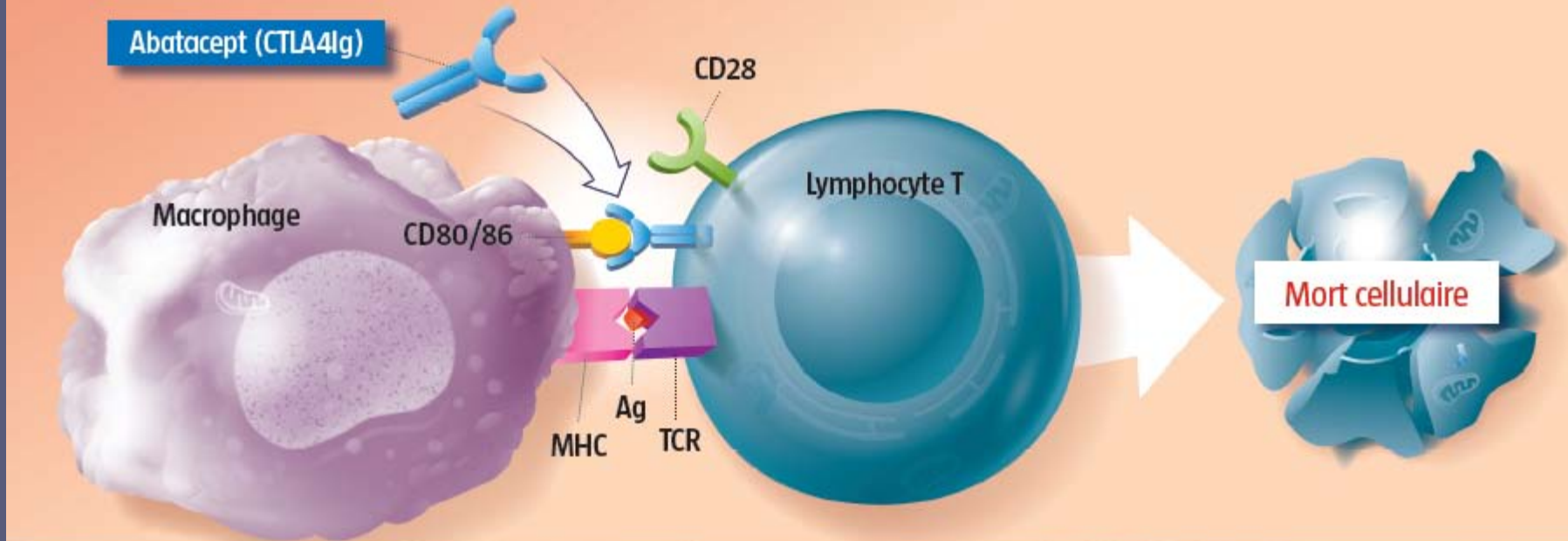
- Respect des AMM +++
  - Infliximab ou adalimumab dans la maladie de Crohn  
luminale réfractaire ?
    - Efficacité
      - Pas de comparaison directe disponible
      - Comparaison indirecte = efficacité proche pour le maintien d'une rémission clinique à 6 mois dans la maladie de Crohn luminale
    - Tolérance = probablement similaire (effets classe)
    - Immunogénicité ? Implications en pratique clinique ???
- Coût, voie d'administration ... à prendre en compte

## Quid après les anti-TNF ?

- 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



**Nouvelles cibles**



**MERCI !**





# Les Points forts

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