

Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance et/ou une perte d'effet thérapeutique au cours d'un traitement d'entretien par infliximab

Cécile Laclotte

▶ **To cite this version:**

Cécile Laclotte. Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance et/ou une perte d'effet thérapeutique au cours d'un traitement d'entretien par infliximab. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732394

HAL Id: hal-01732394

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732394

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2007 N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Cécile LACLOTTE

Le 8 Juin 2007

Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance et/ou une perte d'effet thérapeutique au cours d'un traitement d'entretien par infliximab.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur M-A. BIGARD	Professeur	Président
Monsieur P. GILLET	Professeur	Juge
Monsieur J-P. BRONOWICKI	Professeur	Juge
Monsieur L. PEYRIN-BIROULET	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1er Cycle :	**M. le Docteur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Marc BRAUN**
de la Vie Facultaire :	**M. le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Anne KENNEL

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

ofesseur Norman SHUMWAY (1972)
iversité de Stanford, Californie (U.S.A)
ofesseur Paul MICHIELSEN (1979)
iversité Catholique, Louvain (Belgique)
ofesseur Charles A. BERRY (1982)
ntre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
ofesseur Pierre-Marie GALETTI (1982)
own University, Providence (U.S.A)
ofesseur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
assachusetts Institute of Technology (U.S.A)
ofesseur Mildred T. STAHLMAN (1982)
nderbilt University, Nashville (U.S.A)
rry J. BUNCKE (1989)
iversité de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur M-A. BIGARD,

Professeur d'Hépato-gastroentérologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

L'étendue de vos connaissances est immense.

Merci pour l'enseignement que vous nous prodiguez.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur J-P. BRONOWICKI,

Professeur d'Hépato-gastroentérologie

Un grand merci pour ta disponibilité et ton accessibilité.

Tu as bien voulu juger mon travail,

Je te remercie du grand honneur que tu me fais aujourd'hui en siégeant à mon jury.

Sois assuré de ma considération.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur P. GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger mon travail,

Soyez-en remercié et recevez l'assurance de notre plus profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur L. PEYRIN-BIROULET,

Docteur en Hépato-gastroentérologie

Je te remercie vivement de l'intérêt que tu as porté à mon travail.

Ta disponibilité et tes conseils m'ont été d'une aide précieuse.

J'espère que tu trouveras dans ce travail dont tu as suivi l'élaboration pas à pas, l'assurance de mon amitié et de mon plus profond respect.

Mes remerciements s'adressent aussi à :

Madame le Docteur L. CHONÉ dont les qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité mon admiration.

Madame le Docteur H. BARRAUD pour sa disponibilité. Travailler à ses côtés a été un grand plaisir.

Monsieur le Docteur F. DARFEUIL pour ses précieux conseils et sa bonne humeur.

Monsieur le Docteur M. LEFEBVRE pour son soutien et sa gentillesse.

Monsieur le Docteur H. HUDZIAK pour la rigueur qu'il m'a enseignée.

Monsieur le Docteur J. WATELET pour sa disponibilité.

Messieurs les Docteurs COURRIER et KULL, d'une infinie patience dans leur enseignement pour l'endoscopie digestive.

A Fabrice,
Toujours à mes côtés. Reçois là tout mon amour.

A mes parents,
A qui je voue une grande admiration. Nos liens inébranlables sont ma force.
Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de l'amour que je vous porte.
Je vous dédie ma thèse.

A ma sœur Aude,
Ton parcours suscite ma fierté. A nos liens si forts et si précieux.

A mes grands-parents, Joséphine, Anne-Marie, Adrien et Pierre
Trouvez ici l'expression de l'affection et de la tendresse que je vous porte.
Papy Pierre, je te dédie cette thèse. Tu restes à jamais dans mon cœur.

A Madeleine et Michel,
Votre présence m'honore. Trouvez ici l'expression de mon plus grand respect.

A mes amis,

Emmanuelle,

Vincent et Julie,

Xavier, Karine et Louis,

Fabien, Stéphanie et Axel,

Pierre, Séverine et Thomas,

Jean-Philippe, Tifenn, Paul et Raphaël,

A mes co-internes et copains,

Anne-Laure, Carole, Laurence, Caroline, Alexandre, Fannie, Laura, Peggy, Bérengère, Edouard.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

1. INTRODUCTION **p18**
2. RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE CROHN **p19**
3.BASES DES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS L'INFLAMMATION **p20**
3.1. Activation des voies de transduction p22
3.2. Production de cytokines et de chimiokines p22
3.3. Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion p24
3.4. Inhibition des mécanismes d'apoptose p25
3.5. Rupture de tolérance p25
3.6. Implication du gène *NOD2/CARD15* p26
4. TNFα : UN RÔLE FONDAMENTAL DANS LA MALADIE DE CROHN **p28**
4.1. Synthèse du TNFα p28
4.2. Interactions entre polynucléaires neutrophiles et cellules endothéliales p29
4.3. Activités biologiques du TNFα p29
5. INTÉRÊTS DES ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN **p31**
6.PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES MOLÉCULES ANTI-TNFα DANS LA MALADIE DE CROHN **p33**
6.1. Infliximab p33
6.1.1. Composition de l'infliximab p33
6.1.2. Mécanismes d'action de l'infliximab p33
6.1.2.1. Cellules cibles : monocytes et lymphocytes circulants p33
6.1.2.2. Action sur les cellules inflammatoires de la lamina propria p34
6.1.2.3. Induction de la lyse cellulaire p34
6.2. Adalimumab p35
6.2.1. Structure et mécanismes d'action p35
6.2.2. Pharmacocinétique p35
6.3. Certolizumab p36
6.3.1. Structure et mécanismes d'action p36
6.3.2. Pharmacocinétique p37
7. EFFICACITÉ DES TROIS ANTI-TNFα DANS LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES **p37**
7.1. Infliximab dans les essais p37
7.1.1. Dans les études ouvertes non contrôlées p37
7.1.2. Dans les essais randomisés en double aveugle p37
7.2. Adalimumab dans les essais p39
7.2.1. CLASSIC- I et II p39
7.2.2. CHARM p40
7.2.3. GAIN p42
7.3. Certolizumab dans la maladie de Crohn : résultats des essais PRECISE 1 et 2 p43
8.EFFICACITÉ COMPARÉE DES ANTI-TNFα **p45**
9.IMMUNOGÉNICITÉ ET PERTE DE RÉPONSE :
Des situations auxquelles le clinicien doit de plus en plus faire face **p46**
9.1. Rôle des anticorps anti-infliximab dans la survenue des réactions aux perfusions p46
9.2. Définitions des réactions à l'infliximab p50
9.3. Fréquence des réactions p51
9.4. Classification des réactions p52
9.5. Cas particulier du psoriasis p54

10. EFFETS SECONDAIRES GRAVES DES ANTI-TNF **p55**
11. MALADIE DE CROHN : VERS UN TRAITEMENT À LA CARTE **p58**
12. ÉTUDE **p62**
12.1. Méthodes p62
12.1.1. Sélection des patients p62
12.1.2. Traitements concomitants p63
12.1.3. Schéma de l'étude p63
12.1.4. Evaluations de l'efficacité et de la tolérance p64
12.1.5. Devenir et analyses statistiques p64
12.2. Résultats p65
12.2.1. Caractéristiques des patients p65
12.2.2. Efficacité p65
12.2.3. Tolérance p66
12.3. Discussion p67
13. CONCLUSION **p70**

Table des figures et des tableaux

Figure 1 : Cascades impliquées au cours de l'inflammation p80
Figure 2 : Principales voies de transduction du signal p81
Figure 3 : Gène *NOD2/CARD15* p82
Figure 4 : Rôle du TNFα dans la maladie de Crohn p83
Figure 5 : Interaction entre polynucléaires neutrophiles et cellules endothéliales p84
Figure 6 : Rôle du TNFα dans la formation des granulomes p85
Figure 7 : Structure des anti-TNF p86
Figure 8 : Caractéristiques des anti-TNF p87
Figure 9 : Rôle de l'infliximab dans la lyse cellulaire p88
Figure 10 : Anti-TNF et maladie de Crohn : essais randomisés et contrôlés p89
Figure 11 : Résultats de l'étude : Score de Best moyen à chaque visite p90
Figure 12 : Résultats de l'étude : Concentration moyenne de la PCR à chaque visite p90

Tableau 1 : Caractéristiques des 24 patients p91
Tableau 2 : Evolution des patients inclus dans l'étude p92
Tableau 3 : Efficacité clinique (population en intention de traiter) p93
Tableau 4 : Effets secondaires survenus chez les 24 patients p94

Annexe 1 : Classification des réactions aux perfusions d'infliximab p95
Annexe 2 : Classification de Geels-Coombs p96

1. INTRODUCTION

Les progrès récents du traitement de la maladie de Crohn sont la conséquence, d'une part d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie de Crohn, et notamment des médiateurs impliqués dans l'inflammation intestinale et d'autre part, d'une meilleure compréhension de l'action des médicaments. L'année 1999 a marqué une nouvelle ère thérapeutique avec l'autorisation de mise sur le marché de l'infliximab, premier anticorps anti-TNFα utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

En effet, l'utilisation de l'infliximab (Rémicade®) a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn devenus réfractaires aux traitements jusque là proposés. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique constitué de 25% de séquences murines à l'origine de la production des anticorps anti-infliximab. Bien que l'infliximab soit bien toléré chez la majorité des patients, l'immunogénicité de cette molécule peut être parfois à l'origine d'une intolérance avec développement de réactions d'hypersensibilité à la fois immédiate et retardée, obligeant à l'interruption du traitement. D'autres patients, après une réponse certaine à l'infliximab, présentent une perte de réponse secondaire à la production d'anticorps.

C'est pourquoi, la recherche de molécules moins immunogènes a abouti à la mise au point de l'adalimumab (Humira®), anti-corps anti-TNFα entièrement humanisé et du certolizumab (Cimzia®), fragment Fab humanisé à 95% associé à une molécule de polyéthylène-glycol. L'adalimumab a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique et son extension dans le traitement de la maladie de Crohn est en cours.

Le but de notre travail a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn devenus intolérants à l'infliximab et/ou en perte de réponse.

2. RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE CROHN

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique atteignant tout le tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-caecale.

Initialement décrite en Europe du Nord et aux Etats-Unis, la maladie de Crohn est maintenant présente dans le monde entier et augmente de fréquence dans de nombreuses parties de la planète.

En Europe, l'incidence de la maladie de Crohn varie de 0,7 à 9,8 pour 100 000 habitants alors que la prévalence varie de 8,3 à 214.[1] Une étude multicentrique européenne a identifié les plus fortes incidences aux Pays-bas et dans la Somme, la plus basse en Grèce.[2] Globalement, il y avait 80% de maladie de Crohn en plus dans les centres du nord de l'Europe que dans les centres du sud.

En France, les premières données d'incidence des MICI datent de la fin des années 1980.[3] La France se caractérise en Europe par une incidence élevée de maladie de Crohn (6,0) et basse de rectocolite hémorragique (4,0) alors que c'est l'inverse dans la plupart des autres pays européens.[1,4] A partir des chiffres d'incidence, on peut estimer la prévalence de la maladie de Crohn en France autour de 100. Au total, environ 100 000 personnes seraient atteintes de MICI dans notre pays.

En Amérique du Nord, l'incidence de la maladie de Crohn varie de 3,1 à 14,6 alors que la prévalence varie de 26 à 199.[1] Le nombre de personnes atteintes serait de 630 000.

Dans les autres régions du monde, les MICI étaient considérées comme rares, à l'exception d'Israël, de l'Australie et de l'Afrique du Sud. Cependant, une augmentation a été observée ces dernières années au Japon, en Corée du Sud, en Inde du Nord et en Amérique latine.[1]

L'augmentation des chiffres d'incidence des MICI dans les pays en développement semble parallèle à une occidentalisation du mode de vie. En Europe, le gradient Nord (forte incidence)-Sud (faible incidence) semble s'effacer au profit d'un gradient Ouest-Est.[5]

Cette évolution reste à confirmer du fait du peu de données épidémiologiques encore disponibles en Europe de l'Est.

L'épidémiologie fournit également des pistes essentielles sur l'origine et la physiopathologie de la maladie de Crohn. L'hypothèse la plus courante est que la maladie de Crohn résulte d'une réponse inappropriée du système immunitaire muqueux à des composants de la flore intestinale.[6] La concordance de 50 à 60% observée chez des jumeaux monozygotes illustre l'importance des facteurs génétiques.[7] Des progrès considérables ont été faits avec l'identification, en 2001, du premier gène de susceptibilité de la maladie de Crohn : *NOD2/CARD15*.[8,9] Les variations de l'incidence et de la prévalence de la maladie de Crohn dans le temps et dans l'espace suggèrent d'autre part un rôle majeur de l'environnement. Dans ce domaine, les avancées ont été moins décisives et seul le rôle du tabac est à ce jour bien établi.[1]

3. BASE DES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS L'INFLAMMATION

La maladie de Crohn est caractérisée par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement déterminés.

Cette dysrégulation du système immunitaire muqueux est caractérisée par des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique.

Pour la réponse immunitaire innée, une cascade de mécanismes est mise en jeu. Le premier est la stimulation anormale des cellules résidentes dans la muqueuse intestinale, à l'origine de l'activation de voies de transduction (voies de NFκB et des kinases de stress). Cette activation permet la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines) qui sont également impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans

la paroi intestinale via la surexpression de molécules d'adhésion (figure 1). Ces deux premiers mécanismes aboutissent à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées. Un dernier mécanisme pathologique, caractérisé par une inhibition des mécanismes de mort naturelle des cellules (apoptose), entraîne une augmentation de la survie de ces cellules pro-inflammatoires et donc la chronicité de l'inflammation.

Pour la réponse immunitaire spécifique, une rupture de la tolérance vis-à-vis de sa propre flore intestinale semble être impliquée, faisant intervenir des lymphocytes T particuliers appelés lymphocytes T régulateurs.

En ce qui concerne le terrain génétique, trois gènes candidats ont été identifiés au cours de la maladie de Crohn.[10,11,12] Le gène *NOD2/CARD15* est le plus connu. Trois mutations principales et une trentaine de mutations mineures de ce gène ont été observées chez les patients atteints de maladie de Crohn. Environ 50% des patients ont une de ces mutations sur un chromosome (sujets hétérozygotes) et 15% ont la même mutation (sujets homozygotes) ou deux mutations différentes (hétérozygotes composites) sur leurs deux chromosomes. A partir de ces chiffres, on peut estimer que le risque d'avoir une maladie de Crohn est 1,5 à 3 fois plus important chez les hétérozygotes simples que chez les sujets n'ayant pas de mutation, et environ 40 fois plus important chez les homozygotes ou hétérozygotes composites, ce qui représente le plus important facteur de risque de maladie de Crohn connu à ce jour.[13] Les premières études phénotypiques réalisées à partir des trois principales mutations permettent de définir un sous-groupe de patients qui développent une maladie plus précoce, localisée plus fréquemment dans l'iléon et d'évolution plus volontiers sténosante.[13]

3. 1. ACTIVATION DES VOIES DE TRANSDUCTION

Les deux principales voies de transduction du signal impliquées dans les phénomènes inflammatoires sont les voies de NFκB/IκB et des kinases de stress ou protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK). (figure 2)

NFκB se fixe sur l'ADN et induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la production de cytokines inflammatoires, de facteurs de croissance, de chimiokines, de molécules d'adhésion, d'enzymes...[14]

La voie des MAPK est constituée d'une cinquantaine de facteurs de transcription cytoplasmiques à l'origine de trois facteurs (p38, JUNK et ERK) qui passent dans le noyau de la cellule et activent des gènes impliqués dans la réaction inflammatoire. (figure 2)

Dans les MICI, plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation dans la muqueuse intestinale de l'activation des voies de NFκB/IκB et des MAPK. Le rôle pathologique de cette activation locale a surtout été démontré dans les modèles de colite expérimentale où des inhibiteurs de la voie de NFκB (oligonucléotide anti-sens codant la p65 de NFκB ou inhibiteur enzymatique (OXIS)) ou des MAPK (anti-p38) ont été utilisés avec succès pour le traitement des animaux. Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation chez des patients atteints de MICI.[15]

3. 2. PRODUCTION DE CYTOKINES ET DE CHIMIOKINES

Les cytokines inflammatoires TNFα (*tumour necrosis factor α*), IL6 (interleukine 6) et IL1β sont impliquées dans les lésions inflammatoires intestinales chroniques de patients atteints de MICI. Dans la maladie de Crohn, l'expression de TNFα est présente notamment dans la graisse mésentérique[16] et pourrait expliquer en partie la localisation préférentielle des lésions muqueuses intestinales le long du bord mésentérique et la fréquence des adhérences des anses intestinales. Bien que des résultats contradictoires aient été publiés, il ne semble pas exister

d'anomalie primitive de la synthèse des cytokines inflammatoires ou du TGFβ (*transforming growth factor β*) dans la muqueuse saine de patients ayant une maladie de Crohn.

En conclusion, les lésions intestinales des MICI sont associées à une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires et probablement à un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires. Cette anomalie de la balance des cytokines inflammatoires/anti-inflammatoires paraît secondaire à l'inflammation et n'existe pas dans la muqueuse saine de patients atteints de MICI.

Comme dans les modèles animaux, les profils de synthèse de cytokines immunorégulatrices varient au cours de l'évolution de la maladie de Crohn.[17] Les lésions iléales aiguës survenant trois mois après chirurgie sont associées à un profil de synthèse de cytokines de type 2 et notamment d'IL4 ainsi qu'à une augmentation de l'expression d'ARNm productif codant l'IgE (immunoglobuline E). Ces cytokines sont synthétisées essentiellement par les lymphocytes T, les mastocytes et les éosinophiles. Chez ces mêmes patients, un profil de cytokines de type 1 est associé aux lésions chroniques. Ce profil de type 1 pourrait être induit par l'IL12 et l'IL18 synthétisées par les macrophages de la lamina propria. Ces résultats suggèrent que des mécanismes immunologiques différents sont à l'origine de l'induction et de la chronicité des lésions. Des protocoles thérapeutiques différents pourraient ainsi être nécessaires pour éviter la récidive de la maladie après chirurgie ou pour traiter des lésions chroniques.

L'IL8 est la chimiokine la mieux étudiée dans les MICI. Plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation de l'IL8, tant au niveau de l'ARNm qu'au niveau protéique, dans la muqueuse colique inflammatoire des patients. Cette augmentation de synthèse est secondaire à l'inflammation, puisque les quantités d'IL8 sont comparables dans les muqueuses saines de patients avec MICI ou témoins. La synthèse des autres chimiokines impliquées dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles, mais aussi des

macrophages dans la muqueuse intestinale telles que GRO, MCP1, MIP1α et β est également augmentée dans les MICI. La synthèse de C-C chimiokines impliquées dans l'activation et le recrutement des éosinophiles dans la muqueuse intestinale a été peu étudiée. Trois travaux ont mis en évidence une augmentation de la synthèse de RANTES dans la maladie de Crohn et une augmentation de l'éotaxine plus importante dans la rectocolite hémorragique (RCH) que dans la maladie de Crohn. Ces résultats expliquent la nature pléïotrope des cellules qui constituent l'infiltrat inflammatoire de patients atteints de MICI. D'autres travaux sont nécessaires pour déterminer la cascade d'événements impliquée dans la réaction inflammatoire au cours de l'évolution de la maladie.

3. 3. AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DES MOLÉCULES D'ADHÉSION

Au cours de la maladie de Crohn, les lésions intestinales sont caractérisées par une infiltration de la muqueuse par des leucocytes périphériques. Ces leucocytes circulants, essentiellement des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, adhèrent aux cellules endothéliales intestinales *via* différents récepteurs de surface cellulaires appelés molécules d'adhésion. L'expression de ces molécules est régulée en partie par les cytokines. On distingue deux grandes familles de molécules d'adhésion : les molécules apparentées aux immunoglobulines et les sélectines. La découverte de ces molécules d'adhésion et de leurs ligands a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le recrutement des cellules dans la paroi intestinale et de développer des molécules capables de bloquer la constitution de l'infiltrat cellulaire. Ces molécules (anti-ICAM1 (*intercellular adhesion molecule)* ou anti-α4β7) sont en cours d'évaluation thérapeutique chez les patients atteints de maladie de Crohn.

3. 4. INHIBITION DES MÉCANISMES D'APOPTOSE

L'apoptose est la mort cellulaire programmée. A la différence de la nécrose cellulaire, l'apoptose est un processus actif qui requiert de l'énergie. Elle se traduit morphologiquement par une réduction du volume cellulaire et une condensation nucléaire avec fragmentation de l'ADN. L'apoptose est un mécanisme physiologique qui permet d'éliminer rapidement des cellules en cours de destruction et de protéger les tissus environnants, notamment de l'inflammation produite par les enzymes protéolytiques cytoplasmiques.

Au cours de la maladie de Crohn, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la lamina propria et responsables de mécanismes inflammatoires.[18] Cette diminution de l'apoptose est probablement multifactorielle, mettant en jeu l'IL6 produite essentiellement par les macrophages et les lymphocytes T. Récemment, une nouvelle étude a montré que l'azathioprine/6-mercaptopurine a un effet anti-NFκB sur le lymphocyte T et une activité pro-apoptotique en transformant, au niveau cellulaire, un signal essentiel à l'induction de la réponse immunitaire en une mort cellulaire par apoptose. Cette nouvelle propriété de l'azathioprine/6-mercaptopurine pourrait expliquer en partie l'efficacité de ce traitement au cours de la maladie de Crohn.[19]

3. 5. RUPTURE DE TOLÉRANCE

Au cours des MICI, il existe une sensibilisation anormale des lymphocytes T de la muqueuse, à l'origine d'une réponse immunitaire active dirigée contre des antigènes de sa propre flore bactérienne.[20] Les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle crucial dans les modèles de colite expérimentale chez l'animal peuvent avoir un phénotype CD4+ ou CD8+ ou CD4-CD8- Parmi les lymphocytes T régulateurs CD4+, on distingue essentiellement les cellules Tr1, caractérisées par leur capacité à produire de fortes quantités d'IL-10. Ces cellules sont présentes chez l'homme et la souris. Elles ont une activité anti-inflammatoire et plus

généralement immunorégulatrice, proliférant et migrant d'un tissu à un autre en fonction des besoins, et notamment de l'existence d'une inflammation. Deux autres populations de lymphocytes T CD4+ régulateurs sont également importantes : les lymphocytes TH3 caractérisés par une forte proportion de TGFβ et les lymphocytes T CD4+CD25+ exprimant un facteur appelé FoxP3. Parmi les lymphocytes T CD8+, on distingue essentiellement chez l'homme les lymphocytes T CD28-.

Une dernière population de lymphocytes T régulateurs n'exprimant ni CD4 ni CD8 appelée NKT a été récemment décrite et impliquée dans la physiopathologie de la maladie de Crohn.[21]

Ainsi, une rupture de la tolérance à l'origine d'une réponse immunitaire spécifique anormale, secondaire à un défaut d'activation ou d'expansion de lymphocytes T régulateurs pourrait jouer un rôle important dans l'inflammation non contrôlée observée au cours des MICI. La mise en évidence de ces anomalies est actuellement à l'origine du développement de nouveaux traitements « thérapie cellulaire », où l'injection de ces lymphocytes T régulateurs pourrait avoir un effet thérapeutique chez les patients atteints de MICI.

3. 6. IMPLICATION DU GÈNE *NOD2/CARD15*

NOD2/CARD15 est formé d'un domaine C-terminal composé de motifs répétés riches en leucines (leucin-rich repeats [LRR]). Le rôle fonctionnel des LRR n'est actuellement pas encore totalement élucidé, mais l'hypothèse avancée est qu'ils interviendraient dans la reconnaissance de composants bactériens dans le cytoplasme de la cellule capable de recruter un facteur de transcription appelé RICK qui, grâce à une interaction *CARD-CARD*, entraîne des phosphorylations et l'activation de la voie de transduction du signal NFκB.[22] (figure 3)

Le rôle de ce récepteur a été apprécié initialement sur des études *in vitro* réalisées à partir de cellules embryonnaires de reins transfectées. Cette transfection transitoire permet d'introduire artificiellement dans la cellule des quantités très importantes du gène sauvage et muté. Il

s'agit d'une étape simple et rapide qui permet d'évaluer sans beaucoup de précisions les fonctions d'une protéine. Les inconvénients de cette technique sont le manque de signification clinique due à la nature de la cellule transfectée (cellule non différenciée) et surtout à la quantité anormalement élevée de gène introduit dans la cellule. Chronologiquement, au cours des années 2001-2002, il était pressenti que *NOD2/CARD15* était spécifiquement exprimé par les monocytes/macrophages notamment intestinaux et qu'une délétion ou une mutation d'une partie de *CARD15* diminuait l'activation de la voie NFκB après stimulation des cellules embryonnaires de reins avec le lipopolysaccharide des bactériens à Gram négatif.[9] Plus récemment, de nouvelles études ont mis en évidence une expression relativement ubiquitaire de *NOD2/CARD15* dans de nombreuses cellules telles que les monocytes/macrophages, mais aussi les cellules épithéliales, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les cellules de Paneth. Les travaux de S. Girardin *et al.* ont également permis de franchir une étape importante dans la fonction de ce gène en montrant que le ligand de ce récepteur n'était pas le lipopolysaccharide mais le muramyl dipeptide présent dans le peptidoglycane des parois des bactéries à Gram positif et négatif.[23] Sur ces bases et par analogie avec des souris invalidées pour NFκB ou RICK (partenaire de *NOD2/CARD15*) susceptibles aux infections bactériennes, il a été suggéré que les mutations de *NOD2/CARD15* intervenaient probablement dans la susceptibilité des cellules et des organismes aux infections bactériennes.

Le développement de souris invalidées pour le gène *NOD2/CARD15* (souris $Nod2^{-/-}$) n'exprimant pas ce récepteur ou de souris knockin (souris $Nod^{22939ic}$) comportant la principale mutation du gène (3020insC) observée chez les patients atteints de maladie de Crohn n'a pas permis de clarifier la fonction de *NOD2/CARD15* au niveau intestinal.[24,25,26] Si les souris $Nod2^{-/-}$ et $Nod^{22939ic}$ ont un phénotype normal et ne développent pas d'inflammation intestinale spontanée tant sur le plan macroscopique qu'histologique, une susceptibilité à l'inflammation colique induite par un agent chimique est détectée spécifiquement chez les

souris $Nod^{22939ic}$ mais pas $Nod2^{-/-}$. Les réponses de ces animaux à une stimulation par le MDP (muramyl dipeptide) sont aussi totalement différentes avec, respectivement, une diminution ou une activation de la production de cytokines inflammatoires, de la voie de NFκB et des kinases de stress chez la souris $Nod2^{-/-}$ et $Nod^{22939ic}$. Concernant la susceptibilité aux infections bactériennes, seules les souris $Nod2^{-/-}$ ont pour le moment été analysées. Ces animaux sont susceptibles à une infection orale par *Listeria monocytogenes*, à l'origine d'une augmentation du nombre de bactéries dans le foie et la rate des animaux invalidés par rapport aux souris contrôles. Cette augmentation de la translocation bactérienne chez les animaux Nod $2^{-/-}$ pourrait être secondaire à l'absence de production d'α-défensines du type cryptidines 4 et 10 par les cellules de Paneth.

4. TNFα : UN RÔLE FONDAMENTAL DANS LA MALADIE DE CROHN

La production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires est augmentée dans les MICI. Des modèles expérimentaux de MICI ont permis de mieux définir l'importance de cytokines dans l'inflammation de la muqueuse intestinale et notamment le TNFα dont le rôle est central dans la pathogénie de l'inflammation muqueuse. (figure 4)

4. 1. SYNTHÈSE DU TNFα

Le TNFα est d'abord synthétisé sous forme d'une protéine transmembranaire de 26 kD, dont la partie intracellulaire est clivée par une métalloprotéase. Une protéine soluble de 17kD est ainsi obtenue. Trois monomères s'associent pour se fixer à deux récepteurs transmembranaires spécifiques : les protéines p55 et p75 (TNF R1 et TNF R2 respectivement). Le TNFα est notamment synthétisé par les macrophages activés, les

monocytes et les lymphocytes T. La synthèse du TNFα est provoquée par de nombreux stimuli comme des endotoxines, des superantigènes, le stress oxydatif, des irradiations.[27]

4.2. INTERACTIONS ENTRE POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES ET CELLULES ENDOTHÉLIALES

Le recrutement des polynucléaires neutrophiles vers le site de l'inflammation est la conséquence d'une série d'interactions entre les polynucléaires circulants et les cellules endothéliales, conduisant au phénomène de diapédèse.[28] Initialement, les polynucléaires neutrophiles se fixent à des molécules d'adhésion - les sélectines - qui les entrainent vers le site de l'inflammation. Les leucocytes entrent alors en contact avec les cellules endothéliales ce qui augmente l'expression et l'activation des neutrophiles β2 intégrines (en particulier les CD11b/CD18), grâce à l'IL 8 et au *platelet-activating factor* (PAF) exprimés par les cellules endothéliales. Les β2 intégrines se fixent alors à leurs ligands, les ICAM situés à la surface des cellules endothéliales. La diapédèse des polynucléaires neutrophiles est alors possible. (figure 5)

4. 3. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DU TNFα

Le TNFα favorise l'adhésion des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales, à différents niveaux : il régule l'expression des sélectines à la surface des cellules endothéliales, augmente le nombre de CD11b /CD8 sur la membrane des polynucléaires neutrophiles et favorise la production d'IL8 par les cellules endothéliales.[29,30, 31,32,33]

Le TNFα active les leucocytes et induit la synthèse des métaloprotéases.

Par ailleurs, il a été observé que le nombre de cellules produisant du TNFα est largement augmenté dans la lamina propria de l'intestin des patients atteints de maladie de Crohn.[34,35]

De même, une augmentation de concentration du TNFα a été retrouvée dans les selles des enfants atteints de maladie de Crohn.[36]

Enfin, la présence de granulomes est une des caractéristiques anatomopathologiques essentielles de la maladie de Crohn. Les granulomes sont composés de lymphocytes T, monocytes et macrophages ; le recrutement de ces cellules est régulé par des cytokines comme l'INFδ, l'IL1β, le TNFα et des chémokines.

L'augmentation de la production du TNFα a été observée dans plusieurs modèles de granulomes inflammatoires.[37,38,39] La présence de lymphocytes T CD4 et la synthèse de TNFα semblent être nécessaires toutes deux à la formation des granulomes.[40,41] La neutralisation du TNFα conduit à une moindre élimination des mycobactéries et autres micro-organismes intracellulaires.[42,43]

L'un des mécanismes par lesquels le TNFα intervient dans la formation des granulomes est la régulation de la production de la chémokine protéine 1 (MCP-1), molécule chimioattractive des monocytes circulants vers le granulome. [44,45] (figure 6)

Les bactéries activent les cellules immunitaires muqueuses dont les macrophages, sécréteurs de TNFα. Le TNFα induit la production de métaloprotéases par les cellules stromales, ce qui contribue aux lésions tissulaires. Le TNFα active les cellules endothéliales, augmente le nombre de molécules d'adhésion. Il induit aussi la sécrétion de cytokines et de chimiokines par les cellules endothéliales et les cellules mononuclées de la muqueuse. Le TNFα augmente la production d'IFNδ par les lymphocytes T intra-muqueux. Les cellules épithéliales sécrètent des chimiokines, notamment l'IL 8 en réponse au TNFα, ce qui contribue au recrutement de cellules inflammatoires dans l'épithélium et la sous-muqueuse. Le TNFα combiné à l' INFδ conduit à l'apoptose des cellules épithéliales et à l'altération de la barrière épithéliale. Le TNFα active la mobilisation des cellules dendritiques immatures vers les ganglions lymphatiques régionaux. Les effets combinés du TNFα sur l'activation des cellules

endothéliales conduisent au recrutement des monocytes et des lymphocytes T activés vers la muqueuse intestinale conduisant à la formation de granulomes.

5. INTÉRÊT DES ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN

Les MICI touchent un million de personnes en Europe, la plupart à un âge compris entre 15 et 35 ans. Ces maladies ont donc un impact important sur la qualité de vie : elles perturbent la vie relationnelle, familiale, voire la fertilité, mais également les études et la carrière professionnelle. L'accès à un emploi est diminué de 6,5% par rapport à la population générale et le taux d'absentéisme au travail est significativement augmenté.[46] Les patients sont donc confrontés à un risque d'isolement social.

Lors d'une enquête européenne ayant concerné plus de 5000 patients, plus de 70% des patients estimaient que leurs symptômes étaient une gêne dans leurs activités. Plus de 60% avaient des symptômes diminuant leur efficacité au travail. Plus de 30% des patients opérés signalaient des séquelles invalidantes. 87% d'entre eux étaient prêts à tenter un nouveau traitement médical pour éviter un traitement chirurgical. Ces résultats plaident pour la mise au point de schémas thérapeutiques plus efficaces sur les symptômes et la qualité de vie.

L'histoire naturelle des MICI est marquée par des phases d'activité alternant avec des périodes de rémission. Les traitements médicaux dont on dispose aujourd'hui permettent, dans les meilleurs cas, d'induire une rémission clinique, puis tentent de stabiliser la maladie, aucun de ces traitements n'étant en mesure d'apporter la guérison. Nous sommes toutefois confrontés à des profils évolutifs variables ; certains patients ayant des poussées fréquentes, d'autres faisant des rechutes très espacées. Pour un malade donné, le profil est relativement stable au cours du temps, mais des inflexions sont possibles, à l'occasion par exemple, d'une modification de la consommation de tabac ou d'une intervention chirurgicale.

Les traitements conventionnels de la maladie de Crohn comprennent les dérivés salicylés, les corticoïdes, les médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate) et la chirurgie. La nécessité de traitements chirurgicaux itératifs n'est pas rare. On attend d'un traitement idéal qu'il induise rapidement et maintienne la rémission, répare les lésions de la muqueuse digestive et modifie l'histoire naturelle de la maladie. Il devrait également réduire les complications liées à la maladie, bénéficier d'un profil de tolérance satisfaisant, permettre d'éviter les hospitalisations et les traitements chirurgicaux itératifs et diminuer la mortalité liée à la maladie.

La stratégie thérapeutique habituelle au cours de la maladie de Crohn, dite *step-up,* repose sur l'utilisation des traitements biologiques après échec des traitements conventionnels. Dans l'étude de Faubion *et al.* en 2001, chez 148 patients atteints de maladie de Crohn, une rémission complète sous corticoïdes était obtenue dans 58% des cas, tandis que le taux de réponse partielle et le taux de corticorésistance étaient respectivement de 26% et 16%.[47] A un an, 32% des patients seulement étaient en rémission prolongée, 28% développaient une corticodépendance et 38% subissaient un traitement chirurgical. De plus, la cicatrisation des lésions de la muqueuse digestive est rarement obtenue sous corticoïdes.[48] Enfin, le risque de survenue d'une maladie de Crohn sténosante ou pénétrante augmente avec l'ancienneté de la maladie.[49] Malgré l'utilisation plus précoce des traitements immunosuppresseurs au cours de la maladie de Crohn, aucune diminution du recours à la chirurgie n'a été notée ces 25 dernières années.[50]

L'arrivée des thérapeutiques biologiques, dominée aujourd'hui par les anti-TNFα a modifié la prise en charge de la maladie de Crohn. Du fait du coût de ces nouveaux traitements et de leurs risques potentiels, leur usage reste toutefois réservé aux formes les plus sévères de la maladie ou aux situations d'échec des traitements classiques.

Actuellement, l'arsenal thérapeutique des biothérapies compte 3 anti-TNFα : l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab.

6. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES MOLÉCULES ANTI-TNFα EFFICACES DANS LA MALADIE DE CROHN

(figures 7 et 8)

6. 1. INFLIXIMAB

6. 1. 1. Composition de l'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humanisé de type immunoglobuline G1 (Ig G1), constitué de 25% de séquences murines et de 75% de séquences humaines.

Il est composé de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. Le fragment Fab est le site de fixation de l'antigène correspondant aux régions variables des chaînes légères et lourdes.

La portion murine constitue ces régions variables qui reconnaissent le TNFα. Le reste de la molécule est constitué d'une immunoglobuline G humaine qui permet de diminuer l'immunogénicité de l'anticorps. [51] Il s'agit du fragment Fc.

6. 1. 2. Mécanismes d'action de l'infliximab

Ils ne sont pas entièrement élucidés.

6. 1. 2. 1. Cellules cibles : monocytes et lymphocytes circulants

L'infliximab se lie avec une forte affinité au TNFα soluble et au TNFα transmembranaire. Il joue également un rôle dans l'inhibition d'autres molécules pro-inflammatoires régulées par le TNFα comme l'IL1, l'IL6 et l'IL8.

Après administration intra-veineuse d'infliximab, on peut observer une augmentation nette du nombre de lymphocytes et de monocytes sanguins, parallèlement à une décroissance de polynucléaires neutrophiles 2 à 14 semaines après l'injection. Cela suggère que l'infliximab

exerce un contrôle négatif sur l'expression de molécules d'adhésion, aboutissant à une migration moins importante de ces cellules vers les organes cibles.

6. 1. 2. 2. Action sur les cellules inflammatoires de la lamina propria

Un effet majeur de l'infliximab est la diminution voire la disparition des cellules inflammatoires de la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie de Crohn.

Des études en immunohistochimie de la muqueuse intestinale avant et 4 semaines après l'injection d'infliximab ont montré une réduction significative du nombre de lymphocytes T activés dans la lamina propria ainsi que de polynucléaires neutrophiles.[52]

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette observation : arrêt de la diapédèse, et/ou réduction de la stimulation antigénique, et/ou diminution de la synthèse des molécules d'adhésion. En effet, les techniques d'immunohistochimie ont montré une diminution spectaculaire de l'expression de TNFα, d'IL4, mais aussi des ICAM dans la muqueuse iléale et colique, après injection d'infliximab.

6. 1. 2. 3. Induction de la lyse cellulaire

Par sa fixation au TNFα transmembranaire, l'infliximab induit la lyse cellulaire par trois mécanismes : la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, la fixation du complément et l'apoptose. Le principal mécanisme est probablement l'induction de l'apoptose. Les lymphocytes T de la lamina propria des patients atteints de maladie de Crohn sont résistants à l'apoptose (probablement par l'expression de concentrations importantes d'enzyme Bcl2 anti-apoptotique). Lugering *et al.*[53] ont montré qu'à des doses thérapeutiques, l'infliximab induisait l'apoptose de monocytes sanguins chez des volontaires sains et chez des patients atteints de maladie de Crohn de façon dose-dépendant par l'activation protéolytique des caspases 8, 9 et 3. Par un mécanisme jusque là inconnu, la présence d'infliximab induit la synthèse d'enzymes pro-apoptotiques Bax et Bak ; ce qui entraine la libération du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol. Sa fixation à Apaf-1 active la caspase 9. L'enzyme

entraine alors des réactions en chaine de caspases, notamment la caspase 3, indispensable à la fragmentation d'ADN. (figure 9)

L'apoptose des monocytes a pu être mise en évidence dans les 4 heures qui suivent l'injection d'infliximab. Ten Hove *et al.*[54] ont montré que l'infliximab induisait l'apoptose des lymphocytes T de la lamina propria *in vivo* et des lymphocytes T CD3+/CD28 + *in vitro*. Le groupe d'Amsterdam a montré qu'à l'encontre de l'étanercept, l'infliximab se fixe à la fois aux cellules circulantes activées et aux cellules de la lamina propria. Il induit l'apoptose via l'activation de la caspase 3.[55] Ringheam *et al.*[56] n'ont pas pu démontré l'apoptose des monocytes par l'infliximab mais affirment que le traitement préalable par l'infliximab des monocytes conduit à une décroissance de la production de TNF et d'autres cytokines pro-inflammatoires après stimulation bactérienne.

6. 2. ADALIMUMAB

6. 2. 1. Structure et mécanismes d'action

L'adalimumab (D2E7, Humira ; Laboratoires Abbott, Chicago, Illinois) est un anticorps monoclonal recombinant de type Ig G1 anti-TNFα administré par voie sous-cutanée. Il est composé de deux chaînes lourdes et légères humanisées avec des régions variables et des régions constantes IgG1κ humaine. L'adalimumab se fixe avec une forte affinité et spécificité au TNFα, bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75, et comme l'infliximab, ne se fixe pas à la lymphotoxine (TNFβ). *In vitro,* l'adalimumab lyse également les cellules exprimant à leur surface le TNFα, en présence du complément[57] et induit l'apoptose des monocytes.[58]

6. 2. 2. Pharmacocinétique

Dans l'essai CLASSIC-I[59], les concentrations sériques (en µg/ml) de l'adalimumab à la semaine 4 suivaient un modèle linéaire : 2,79+/-1,48 (n=66), 5,65+/-3,06 (n=65) et 12,61+/-

5,25 (n=67) pour les schémas 40/20mg, 80/40mg, et 160/80mg, respectivement. Dans l'essai CLASSIC-II[60] les concentrations moyennes d'adalimumab étaient plus importantes chez les patients ayant reçu 40mg toutes les semaines que chez ceux ayant reçu 40mg toutes les 2 semaines. La clairance moyenne était de 14,9ml/h. Le traitement concomitant par azathioprine ou 6-mercaptopurine avait pas ou peu d'effet sur la clairance. L'adalimumab semble s'accumuler de façon prédominante dans le secteur extracellulaire.

La biodisponibilité de l'adalimumab a été estimée à 64% chez des volontaires sains et la demi-vie est approximativement de deux semaines. La pharmacocinétique observée est la même chez les hommes et les femmes, comme chez les volontaires sains et les malades.

6. 3. CERTOLIZUMAB

6. 3. 1. Structure et mécanismes d'action

Le certolizumab pegol ou CDP870 (UCB, Smyrna, Georgia), est constitué d'une fraction Fab issue de la fermentation microbienne (*Escherichia coli*). Le certolizumab est obtenu par addition de courtes régions hypervariables dérivées d'un anticorps monoclonal murin HTNF40, avec la fraction Fab (IgGγλκ) qui reconnaît le TNFα associé à du polyéthylène-glycol qui allonge la demi-vie de la molécule, en maintenant sa fixation.[61] Le certolizumab est une molécule humanisée, injectable par voie sous-cutanée. Le certolizumab n'a pas de fragment Fc ; il n'est donc pas à l'origine d'une cytotoxicité dépendante des anticorps, ne se fixe pas au complément, n'entraîne pas d'apoptose des monocytes ni des lymphocytes, ni la dégranulation des neutrophiles. Sa seule activité pharmacologique est de neutraliser à la fois le TNFα membranaire et le TNFα soluble ; il ne se fixe pas à la lymphotoxine (TNFβ).[62] Son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn a été prouvée dans deux essais contrôlés, randomisés.[61,63]

6. 3. 2. Pharmacocinétique

La demi-vie du certolizumab est d'environ deux semaines, quelque soit la dose, et la biodisponibilité est approximativement de 80% après une injection sous-cutanée.[62]

7. EFFICACITÉ DES TROIS ANTI-TNFα DANS LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES

(Figure 10)

7. 1. INFLIXIMAB DANS LES ESSAIS

7. 1. 1. Dans les études ouvertes non contrôlées

L'infliximab a fait l'objet d'essais ouverts qui ont montré son efficacité en traitement d'induction de la rémission[64] et son maintien[65] dans les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn résistant aux traitements. Les mêmes conclusions ont été tirées pour le traitement d'induction de la maladie de Crohn fistulisante.[66]

7. 1. 2. Dans les essais randomisés en double aveugle

L'essai ACCENT I[67,68] a étudié l'intérêt de l'infliximab au long cours dans la maladie de Crohn réfractaire. Il a comporté trois bras de plus de 200 malades. Après une première perfusion d'infliximab 5mg/kg, les patients étaient tirés au sort pour recevoir soit du placebo à S2, S6, puis toutes les 8 semaines, soit de l'infliximab 5mg/kg, soit de l'infliximab 10mg/kg aux mêmes périodes. A partir de la 14° semaine, les sujets sous placebo pouvaient recevoir de l'infliximab et ceux sous infliximab pouvaient recevoir une dose supérieure ou des perfusions à la demande.

Le pourcentage de rémission stable à un an chez les répondeurs est obtenu chez 58% des patients. Dans le groupe 5mg/kg, le taux de succès est de 28% et, si l'on se rapporte à l'ensemble des patients, ce chiffre est de 16%.

Si, en revanche, on s'intéresse aux pourcentages de rémission dans les trois groupes, en incluant les patients qui ont eu des augmentations de dose ou des perfusions à la demande, on s'aperçoit qu'on garde environ 40% de malades en rémission à un an.

Au total, les perfusions régulières d'infliximab apparaissent supérieures au traitement à la demande en terme de rémission, de qualité de vie, d'épargne en corticoïdes, de cicatrisation muqueuse et du nombre de résections chirurgicales et d'hospitalisations.

Les facteurs prédictifs de bonne réponse sont l'absence de tabagisme, l'absence de sténose, le traitement immunosuppresseur associé et un taux sérique élevé de PCR à l'inclusion.[69]

Si on utilise l'infliximab après échec des immunosuppresseurs, les avantages des reperfusions systématiques l'emportent sur les inconvénients. Chez les patients naïfs de thioguanine, la stratégie à la demande en association à un immunosuppresseur est raisonnable, au moins initialement.

L'essai ACCENT II [70] a montré des résultats comparables pour les formes fistulisantes de maladie de Crohn. En effet, le traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab toutes les huit semaines permet de maintenir une réponse complète à un an chez environ 40% des patients ayant eu une réponse initiale.

Chez l'enfant, l'infliximab associé à l'azathioprine est également capable d'induire une baisse significative du score de gravité endoscopique CDEIS[71] ainsi qu'un gain statural et pondéral appréciable.

A l'heure actuelle, l'infliximab est le seul anti-TNFα ayant, en France l'AMM dans la maladie de Crohn. Il concerne la 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.

L'infliximab est également indiqué dans la maladie de Crohn fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive.

7. 2. ADALIMUMAB DANS LES ESSAIS

7. 2. 1. CLASSIC-I et II

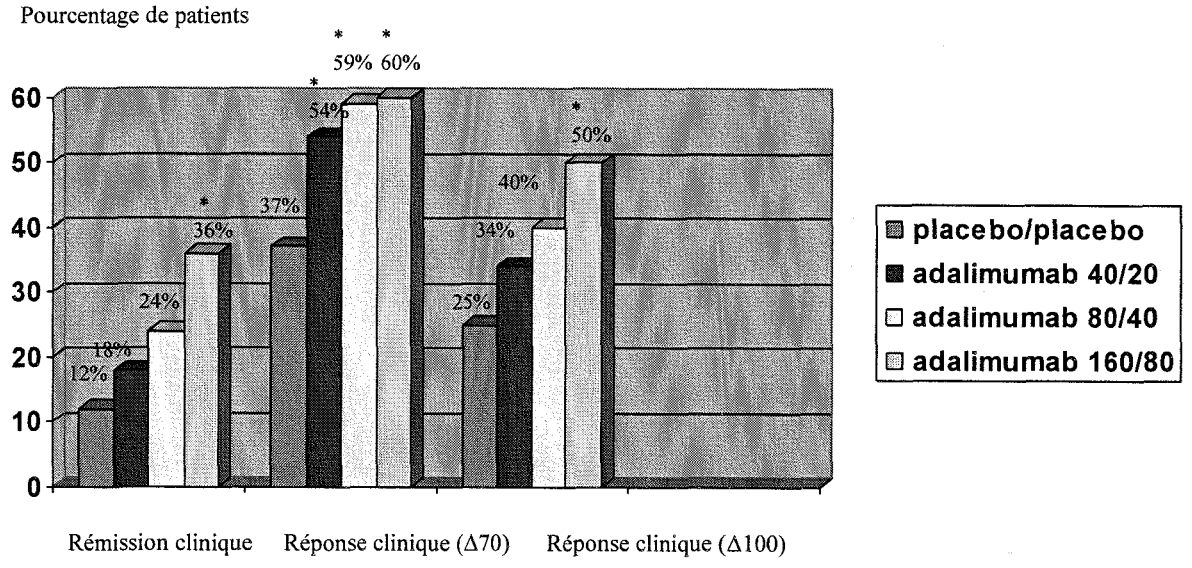
L'adalimumab a fait l'objet d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo (CLASSIC-I) portant sur 299 patients ayant une maladie de Crohn active, naïfs pour l'infliximab.[59] Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab dans l'induction de la rémission de la maladie de Crohn. Les patients étaient randomisés en quatre groupes recevant initialement et deux semaines plus tard de l'adalimumab en injection sous-cutanée, aux doses de 40mg/20mg, 80mg/40mg, 160mg/80mg, ou du placebo. Les taux de rémission observés à quatre semaines étaient respectivement de 18% (p=0,36), 24% (p=0,06) et 36% (p=0,001) pour les groupes adalimumab, et de 12% pour le groupe placebo. Les taux de réponse (variation du CDAI (Crohn's Disease Activity Index) de plus de 70 points) étaient de 54%, 59%, 60% et 37% (différence significative pour les trois posologies versus placebo). Cette étude montre que l'adalimumab est efficace dans l'induction de la rémission de la maladie de Crohn chez des patients naïfs pour les traitements anti-TNF. La dose d'attaque optimale est de 160mg initialement, puis de 80mg deux semaines plus tard.

L'essai CLASSIC-II [60] s'est intéressé au traitement d'entretien par des injections régulières d'adalimumab. Le protocole fait suite à CLASSIC-I et, aux malades répondeurs, il a été proposé d'être randomisés dans un des trois groupes suivants : placebo, adalimumab 40mg toutes les deux semaines et adalimumab 40mg par semaine. L'essai porte sur 55 patients. Les deux stratégies par adalimumab sont efficaces au début, mais à un an, seul le groupe recevant

40mg par semaine diffère significativement du placebo. La faible puissance de l'essai rend difficile l'interprétation pour le groupe 40mg toutes les deux semaines.

Dans le bras CLASSIC-II s'intéressant aux patients qui n'étaient pas en rémission à S4, il était possible de les traiter en ouvert par adalimumab 40mg toutes les semaines. Sur cette cohorte de 221 patients, traités en ouvert, 43% étaient en rémission à un an.

CLASSIC I : résultats à 4 semaines



*p<0,05
Rémission clinique = CDAI<150
Réponse clinique Δ70/Δ100 = diminution du CDAI de 70 ou 100 points

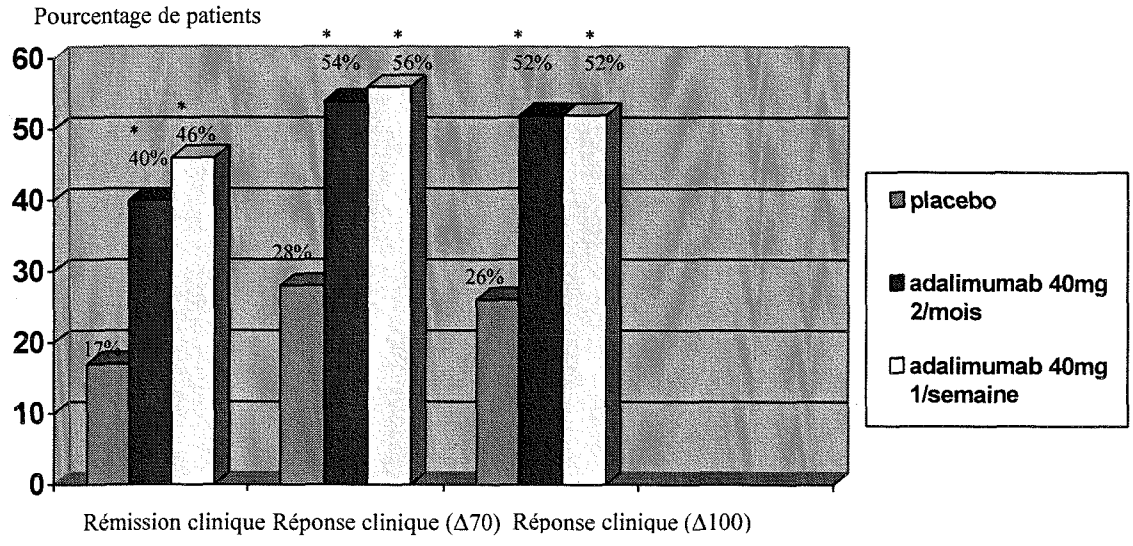
7. 2. 2. CHARM

Colombel *et al.* ont mené une large étude évaluant l'efficacité de l'adalimumab dans l'induction et le maintien de la rémission de la maladie de Crohn active (essai CHARM).[72]

Le maintien de la rémission par l'adalimumab était évalué dans une étude multicentrique de 56 semaines contrôlée en double aveugle contre placebo. Parmi les 854 patients recevant comme traitement d'induction 80mg, puis 40mg d'adalimumab deux semaines plus tard, 499

(58%) ont obtenu une réponse clinique (diminution du CDAI de plus de 70 points). Ces 499 patients répondeurs ont été randomisés en trois groupes recevant du placebo (n=170) ou 40mg une semaine sur deux (n=172), ou 40mg par semaine (n=157) d'adalimumab par voie sous-cutanée pendant 56 semaines. Quarante-cinq à 50% des patients randomisés avaient reçu antérieurement un autre traitement anti-TNF. A 26 et 56 semaines, des taux de rémission significatifs étaient observés dans les groupes traités par adalimumab (40mg/2 semaines : 40% et 36% respectivement ; 40mg/semaine : 46% et 41% respectivement) versus placebo (17% et 12% respectivement) [p<0,001 versus placebo]. Le traitement de maintien de la rémission par l'adalimumab augmentait significativement le nombre de patients pouvant arrêter les corticoïdes ainsi que le taux de fermeture des fistules. L'efficacité des deux posologies d'adalimumab était comparable.

CHARM : résultats à 26 semaines



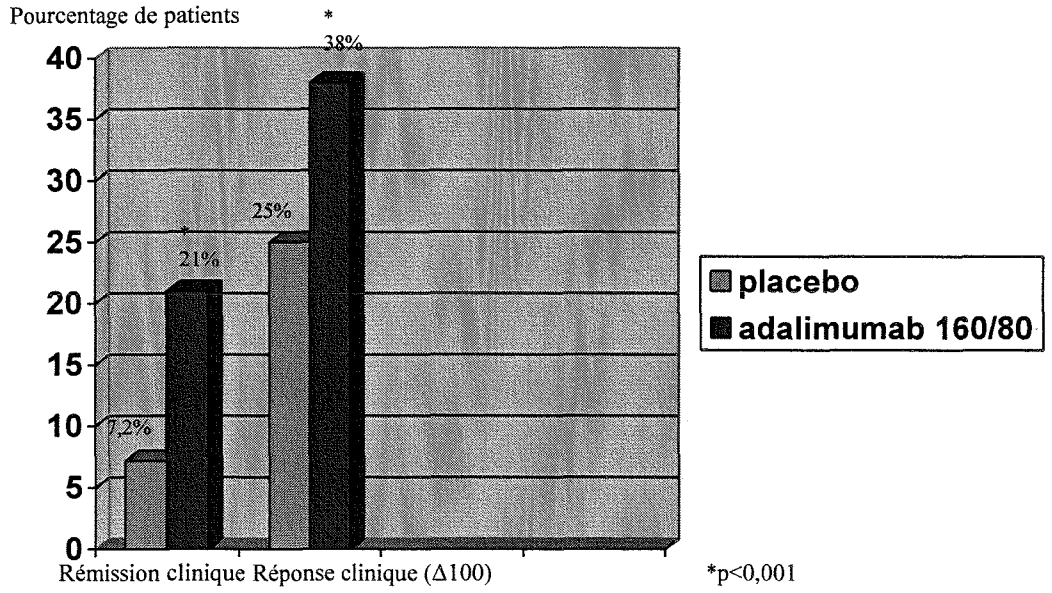
*p<0,001
Rémission clinique = CDAI<150
Réponse clinique Δ70/Δ100 = diminution du CDAI de 70 ou 100 points

7. 2. 3. GAIN

L'essai GAIN[73] (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Non-Responders) a inclus 325 patients ne répondant plus à l'infliximab ou ayant développé une intolérance au produit. Ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'adalimumab (160mg à S0, 80mg à S2), soit du placebo. Le critère principal était la rémission clinique à S4. Celle-ci a été observée dans 21% des cas sous adalimumab, et dans 7,2% des cas sous placebo ($p<0,001$). Une réponse (chute du CDAI de 100 points) était observée dans respectivement 38% et 25% des cas à la 4° semaine ($p<0,008$). Il n'y a pas eu de réaction d'hypersensibilité retardée.

En conclusion, l'adalimumab est efficace dans l'induction et le maintien en rémission de la maladie de Crohn active. D'après les données disponibles, la dose d'attaque optimale par voie sous-cutanée est de 160mg initialement, puis de 80mg après deux semaines. La dose de 40mg une semaine sur deux est efficace dans le maintien en rémission. L'adalimumab apporte des bénéfices thérapeutiques chez des patients ne répondant plus à l'infliximab.

GAIN : résultats à 4 semaines



7. 3. CERTOLIZUMAB DANS LA MALADIE DE CROHN : RÉSULTATS DES ESSAIS PRECISE 1 ET 2

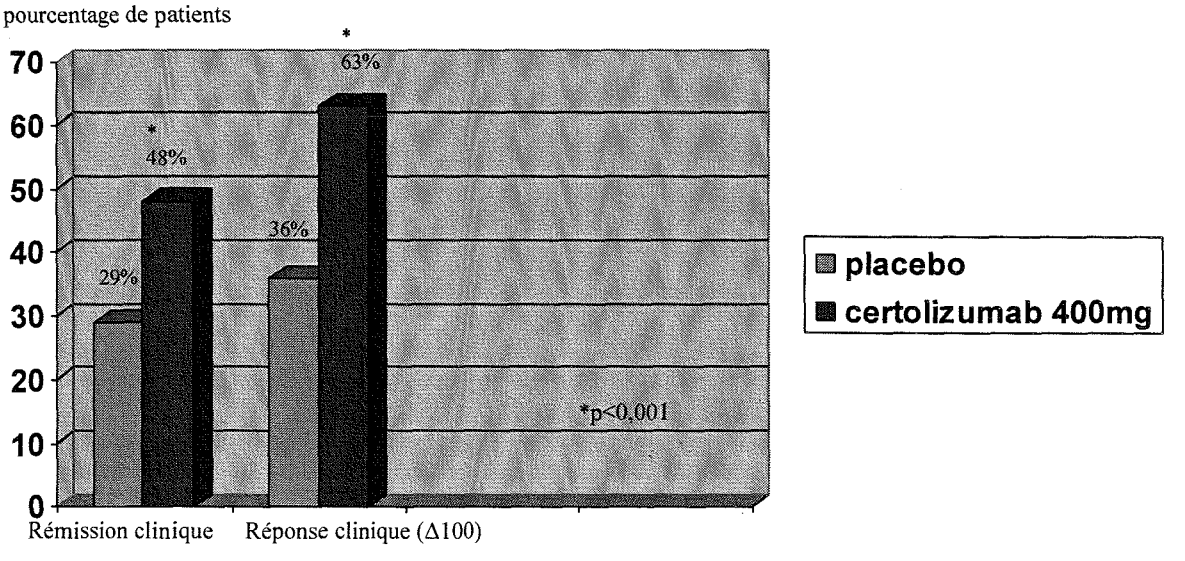
Dans les essais PRECISE 1 et 2, ont été inclus respectivement 662 et 668 sujets présentant une maladie de Crohn active (score de Best entre 220 et 450).[74,75] Les patients pouvaient avoir déjà reçu un traitement par infliximab (avec cependant quelques restrictions mentionnées dans le protocole). Une réduction de la dose de corticoïdes était autorisée pendant l'étude, mais elle n'était pas obligatoire. Le schéma était en revanche très différent d'un essai à l'autre, avec une randomisation d'emblée dans PRECISE 1, alors que seuls les malades répondeurs à la 6° semaine après un essai ouvert (injections sous-cutanées de certolizumab 400mg à S0, S2 et S4) étaient randomisés dans l'essai PRECISE 2. Dans les deux études, les deux bras étaient identiques, avec des injections de placebo ou de certolizumab 400mg toutes les 4 semaines jusqu'à la 26° semaine. Une stratification selon le taux de PCR (PCR<10mg/ml ou PCR≥10mg/ml) et selon le statut en immunosuppresseurs et corticoïdes était prévue par le protocole. Le critère d'efficacité principal était une réponse clinique définie par une baisse de 100 points du score de Best à S26 (et à S6 pour PRECISE 1) par rapport au score à l'inclusion chez les sujets avec une PCR≥10mg/ml. Dans les deux essais, les caractéristiques des patients étaient identiques dans les deux groupes (placebo et certolizumab). Il faut noter qu'environ un quart des malades inclus dans les essais PRECISE 1 et 2 avait déjà été traité par infliximab.

Dans l'essai PRECISE 1, 37% des patients avec un taux de PCR<10mg/ml traités par certolizumab étaient répondeurs à S6, versus 26% des patients sous placebo (p=0,037). Les taux de réponse à S6 et S26 étaient de 22% versus 12% (p=0,045). Sur l'ensemble de la population, les taux de réponse clinique à S6 (35% versus 27% ; p=0,016) et à S6 et S26 (23% versus 16% ; p=0,024) étaient plus élevés dans le groupe certolizumab que dans le groupe placebo. Ni le statut en corticoïdes ni celui en immunosuppresseurs n'influençait les résultats de cet essai en termes de réponse et de rémission cliniques, alors que le certolizumab semblait

moins efficace chez les malades déjà traités par infliximab que chez les sujets naïfs pour l'infliximab.

Dans l'essai PRECISE 2, les taux de réponse clinique à S26 étaient plus élevés sous certolizumab que sous placebo (63% versus 36% respectivement ; p<0,05). Les taux de rémission clinique étaient également supérieurs dans le groupe certolizumab à S26 (48% versus 29% ; p<0,05). Ni le statut en corticoïdes, ni celui en immunosuppresseurs, ni le taux de PCR n'influençaient les résultats de cet essai en termes de réponse et de rémission cliniques, alors que le certolizumab semblait là encore moins efficace chez les malades déjà traités par infliximab que les sujets naïfs pour l'infliximab ; la différence par rapport au placebo restait néanmoins significative chez les malades ayant déjà reçu des perfusions d'infliximab. Enfin, il faut noter que la durée de la maladie pourrait représenter un facteur prédictif de réponse au traitement, puisque l'efficacité du certolizumab diminuait parallèlement à la durée d'évolution de la maladie de Crohn. Ce résultat pourrait être lié au fait que les formes inflammatoires de maladie de Crohn (qui sont celles censées répondre le mieux au traitement par anti-TNF) sont plus fréquentes au début de l'évolution de la maladie.

PRECISE 2 : résultats à 26 semaines



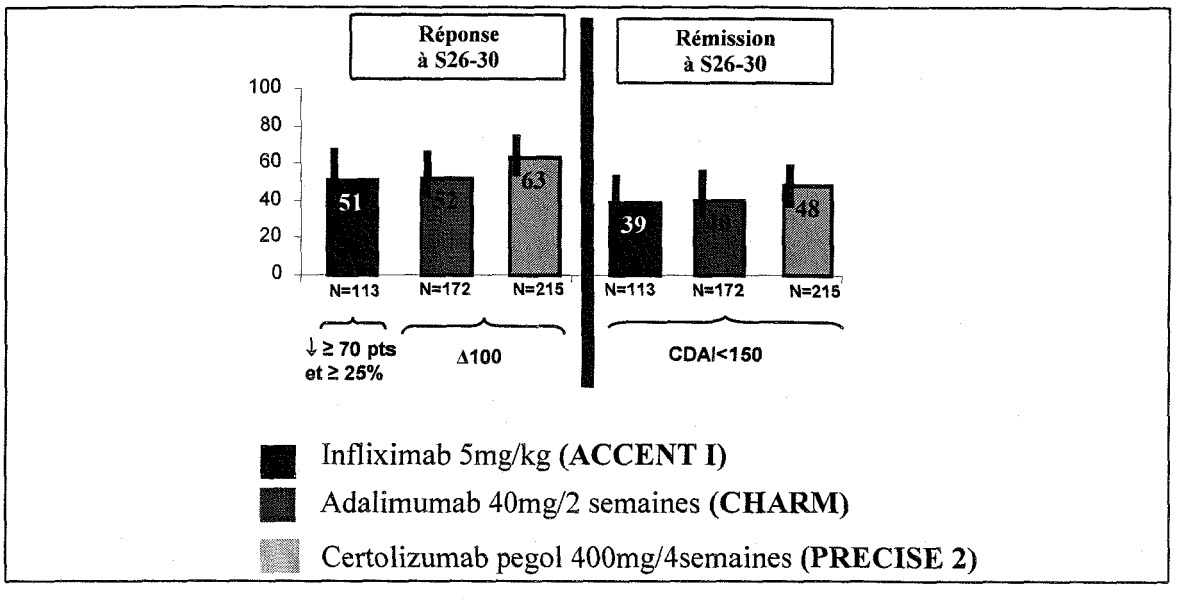
8. EFFICACITÉ COMPARÉE DES ANTI-TNF

Trois anti-TNF (infliximab, adalimumab et certolizumab pegol) ont été développés dans la maladie de Crohn, l'étanercept ne s'étant pas montré efficace dans cette affection. Les trois molécules ont fait la preuve de leur efficacité pour le maintien de la rémission en cas de maladie de Crohn modérée à sévère. Peyrin-Biroulet *et al.*[76] ont essayé de comparer ces trois traitements en s'appuyant sur les principaux essais. Ils ont ainsi comparé les résultats obtenus avec l'infliximab dans ACCENT 1, l'adalimumab dans CHARM et le certolizumab dans PRECISE 2 comme écrit précédemment. Ces essais avaient des schémas voisins, incluant des patients répondeurs après un traitement initial ouvert de 2 à 6 semaines. Les malades étaient alors randomisés pour recevoir le traitement actif ou un placebo pendant des durées variables. La comparaison a porté sur un traitement de 26 à 30 semaines. Les résultats ont été jugés en termes de taux de réponse (amélioration du CDAI de 70 ou de 100 points) ou de rémission (CDAI<150). La durée des essais ACCENT 1 et CHARM était d'un an, celle de PRECISE de 26 semaines.

Les auteurs concluent que les trois anti-TNFα ont des effets cliniques à peu près identiques pour le maintien de la rémission à 6 mois. Ce maintien est obtenu avec l'infliximab (5mg/kg par voie intra-veineuse toutes les 8 semaines) dans 39% des cas, avec l'adalimumab (40mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée) dans 40% des cas, avec le certolizumab pegol (400mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée) dans 48% des cas.

Dans les groupes placebo, le succès variait entre 21 et 29% des cas. Le bénéfice des anti-TNFα est donc voisin de 20 %. Il est cependant difficile de comparer l'efficacité des médicaments à partir d'essais différents en termes de traitement concomitant (pourcentage de patients sous immunosuppresseurs à l'inclusion ou antécédent de traitement par anti-TNF), de critères de randomisation ou de critères de jugement d'efficacité. Toutefois, l'examen des

données disponibles dans ces études ne fait en tout cas pas ressortir une supériorité évidente d'une molécule sur une autre.



Efficacité comparée des 3 anti-TNF dans le maintien de la rémission à long terme dans la maladie de Crohn

9. IMMUNOGÉNICITÉ ET PERTE DE RÉPONSE : des situations auxquelles le clinicien doit de plus en plus souvent faire face

9. 1. RÔLE DES ANTICORPS ANTI-INFLIXIMAB DANS LA SURVENUE DES RÉACTIONS AUX PERFUSIONS D'INFLIXIMAB

Du fait de son immunisation partielle, l'infliximab est à l'origine de la production d'anticorps anti-TNFα. Le degré d'immunogénicité de ces anticorps est encore source de débat. La détection de ces anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité des tests utilisés et l'instant où ils sont dosés. Le titrage des anticorps anti-infliximab réalisé par Centocor concerne des anticorps dirigés contre les épitopes des régions variables murines de l'infliximab.

Dans l'essai ACCENT I, au total, 14% des patients ont développé des anticorps anti-infliximab ; 28% dans le groupe placebo, valeur significativement supérieure aux taux obtenus (respectivement 9% et 6%) dans les groupes traités toutes les 8 semaines avec 5mg/kg ou 10mg/kg.

6% des patients sous immunosuppresseur et prémédiqués par corticoïdes ont développé des anticorps ; 17% des patients sous corticoïdes seuls ; 10% des patients sous immunosuppresseurs seuls et 18% des patients bénéficiant ni de corticoïdes ni d'immunosuppresseur.

Dans la même étude, les réactions aiguës concernent 23% des patients, (6% des 993 perfusions) ayant reçu 5mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines (groupe 2), 19% des patients (4% des 1033 perfusions) ayant reçu 10mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines (groupe 3) et 9% des patients (3% des 837 perfusions) ayant reçu une injection unique d'infliximab à 5mg/kg suivies de perfusions de placebo (groupe1). 12 patients ont du arrêter le traitement (9 dans le groupe 2 et 3 dans le groupe 3) à cause des réactions aux perfusions.

Les réactions retardées ont été rapportées chez 2% des patients du groupe 1, 3% des patients du groupe 2 et 3% des patients du groupe 3.

38% des patients ayant des anticorps anti-infliximab ont eu une ou plusieurs réactions aux perfusions d'infliximab versus 24% des patients dépourvus d'anticorps anti-infliximab. Chez les patients présentant des anticorps anti-infliximab, 16% des perfusions ont été suivies de réactions versus 8% et 3% chez les patients n'ayant pas d'anticorps anti-infliximab ou dont la présence n'a pu être déterminée.

Le taux le plus bas de réactions aux perfusions est observé parmi les patients recevant à la fois des corticoïdes et des immunosuppresseurs (8%) versus 20% pour les patients sous corticoïdes seuls et 32% sans corticoïdes ni immunosuppresseur.

Les réactions généralement, sont survenues entre la 1° et la 5° perfusion du schéma d'entretien. Il n'y a pas de différence significative d'incidence de réactions sévères dans le groupe n'ayant reçu qu'une perfusion d'infliximab versus les patients ayant bénéficié de plusieurs perfusions d'infliximab.

Baert *et al.*[77] ont étudié 125 patients traités par une seule injection d'infliximab à la dose de 5mg/kg pour une maladie de Crohn sévère endoluminale ou par 3 injections à la même dose selon le schéma S0, S2, S6 pour une maladie de Crohn fistulisante.

Les rechutes motivaient la réalisation d'une nouvelle perfusion. Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement régulier toutes les 8 semaines comme dans l'étude ACCENT 1. L'immunogénicité de l'infliximab a été évaluée par l'utilisation d'un test développé par Prometheus Laboratories (San Diego). Il n'est pas précisé si ce test titre les anticorps dirigés contre les épitopes des régions variables murines de l'infliximab, les anticorps dirigés contre les régions constantes de l'IgG1 humaine, les anticorps non spécifiques qui réagissent avec d'autres anticorps chimériques ou l'association de plusieurs.

Aucune étude comparant les deux tests (Centocor et Prometheus) n'est rapportée.

Sur une période de 10 mois, une moyenne de 3,9 injections a été administrée pour chaque patient. Les patients n'étaient pas homogènes en ce qui concerne le traitement de fond par immunosuppresseur.

Les anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 61% des patients après la 5°perfusion.

La présence d'anticorps anti-infliximab à une concentration $\geq$ 8µg/ml avant l'injection (37% de tous les patients) prédisait une durée de réponse plus courte (35 jours versus 71 jours chez les patients avec un taux<8µg/ml), un plus grand risque de réactions aux perfusions (RR=2,4) et un taux résiduel d'infliximab à la 4° semaine moindre.

Le traitement immunosuppresseur concomitant diminuait la fréquence des anticorps (42% versus 75% en l'absence de traitement immunosuppresseur).

La troisième étude est une étude prospective menée par Farrell *et al.*[78] 53 patients ont bénéficié soit d'une seule injection d'infliximab à 5mg/kg en traitement d'attaque d'une maladie de Crohn endoluminale soit de 3 injections d'infliximab selon le schéma S0-S2-S6 pour une maladie de Crohn fistulisante. Les patients non répondeurs à la 1° injection ont bénéficié d'une 2° injection. Les patients rechuteurs ont été traités à la demande. 36/53 patients (68%) ont répondu à l'infliximab initialement. 15/36 patients (43%) par la suite, n'ont plus répondu à une dose de 5mg/kg d'infliximab.

Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 19/53 patients (36%). 0% d'anticorps anti-infliximab (0/21) a été retrouvé chez les patients répondeurs pendant toute la durée du traitement et 73% (11/15) chez les patients devenus non répondeurs. 7/53 patients ont eu des réactions sévères nécessitant l'arrêt de l'infliximab dont 7/7 (100%) présentaient des anticorps anti-infliximab.

Par ailleurs, un traitement immunosuppresseur concomitant était prédictif d'un taux d'anticorps anti-infliximab plus bas (24%) par rapport aux patients non traités par immunosuppresseurs (63%).

Les patients présentant des anticorps anti-infliximab avaient un taux significativement plus important de non réponse (52% vs 14%, p=0,0005), une durée moyenne de réponse plus courte (28 vs 61 jours, p=0,007), et une incidence de réactions aux perfusions plus grande (40% vs 4,7%, p=0,0001), même pour les réactions sévères (28% vs 0%, p=0,0001). Un taux d'anticorps anti-infliximab ≥8µg/ml prédisait un risque de réactions sévères aux perfusions plus grand (OR=4,2 ; 95%-IC ; 2,53-6,95) et de non réponse plus grand (OR=2, 95%-IC ; 1,7-2,35).

Enfin, Farrell *et al.* ont montré que les patients prémédiqués par 200mg d'hydrocortisone intraveineuse avaient un taux d'anticorps plus bas que les patients sous placebo.

Ces données suggèrent que l'immunogénicité de l'infliximab peut augmenter lors d'un traitement épisodique à la demande, sans traitement de fond par immunosuppresseur.

Il a été clairement démontré que la formation des anticorps anti-infliximab est associée à la survenue des réactions aux perfusions et au raccourcissement de la durée de réponse. La formation des anticorps est atténuée par l'administration concomitante d'un immunosuppresseur, précédée de l'injection de corticoïdes.

C'est pourquoi, l'induction de la rémission de la maladie de Crohn par trois perfusions rapprochées d'infliximab suivies d'un traitement d'entretien par perfusions toutes les huit semaines, associé à un traitement de fond par immunosuppresseur et prémédication par corticoïdes semble être le schéma le moins immunogène.

Les effets secondaires susceptibles de survenir au cours d'un traitement par infliximab pour maladie de Crohn ont fait l'objet de nombreux travaux. L'incidence des réactions aux perfusions d'infliximab est faible. (approximativement 5%)[79]

9. 2. DÉFINITION DES RÉACTIONS À L'INFLIXIMAB

On distingue les réactions immédiates des réactions retardées. Elles peuvent être légères, modérées ou sévères. (ANNEXE I)

Les réactions immédiates regroupent tous les événements survenant pendant la perfusion d'infliximab ou dans les 24 heures qui la suivent. Fièvre, douleur thoracique, hypotension artérielle, hypertension artérielle, dyspnée en sont les signes. Classiquement, les symptômes cèdent sous anti-histaminiques, paracétamol, corticoïdes, voire adrénaline.

Les réactions retardées surviennent entre le premier et le 14° jour après la perfusion.

Classiquement, on peut observer des arthralgies, myalgies, rash urticarien, fièvre, malaise.

Les symptômes font évoquer une maladie sérique. Dans les cas sévères, une glomérulonéphrite, des sérites, une neuropathie périphérique peuvent survenir. La maladie sérique résulte du dépôt de complexes anticorps-médicament sur les surfaces endothéliales. Le complément est activé, des facteurs chimiotactiques sont générés localement et une réaction inflammatoire locale est engendrée. Ces réactions sont généralement, elles aussi, résolutives sous paracétamol, anti-histaminiques et corticoïdes. Néanmoins, une maladie sérique sévère contre indique la poursuite de l'infliximab.

9. 3. FRÉQUENCE DES RÉACTIONS

Cheifetz *et al.* [80] dans leur étude portant sur 165 patients présentant une maladie de Crohn endoluminale traitée par une perfusion d'infliximab ou une maladie de Crohn fistulisante traitée par trois perfusions d'infliximab, ont mis en évidence au total 6,1% de réactions aux perfusions d'infliximab (29/479), affectant 9,7% des patients. (16/165)

Les réactions aiguës légères, modérées et sévères sont survenues respectivement dans 3,1% (15/479), 1,2% (6/479) et 1,0% (5/479) des perfusions. 51,7% des réactions (15/29) sont survenues au décours des trois premières injections : 6,9% (2/29) durant la première injection ; 27,6% (8/29) pendant la deuxième. Près de la moitié des patients ayant eu des réactions aiguës étaient traités par immunosuppresseurs (azathioprine/6-mercaptopurine ou méthotrexate). Quasiment toutes les réactions immédiates ont été résolutives après prise en charge adaptée. Une seule interruption thérapeutique a due être nécessaire.

Dans les essais ouverts ou randomisés et contrôlés étudiant la tolérance de l'infliximab dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, 771 patients ont reçu au total 4797 perfusions d'infliximab et 192 patients, 2121 injections de placebo. Ont été observées 5,3% de réactions aiguës chez 17% des patients dans le groupe infliximab versus 2,1% de réactions aiguës chez 7% des patients du groupe placebo.[79] Les réactions aiguës sévères sont survenues dans 0,5%

des réactions aiguës ; la majorité a été résolutive. Moins de 2% des patients traités par infliximab ont du interrompre leur traitement.

Les réactions retardées sont survenues dans 0,6% des perfusions (3/4797). L'incidence de la maladie sérique dans l'étude ACCENT est évaluée à 2% des cas.[67]

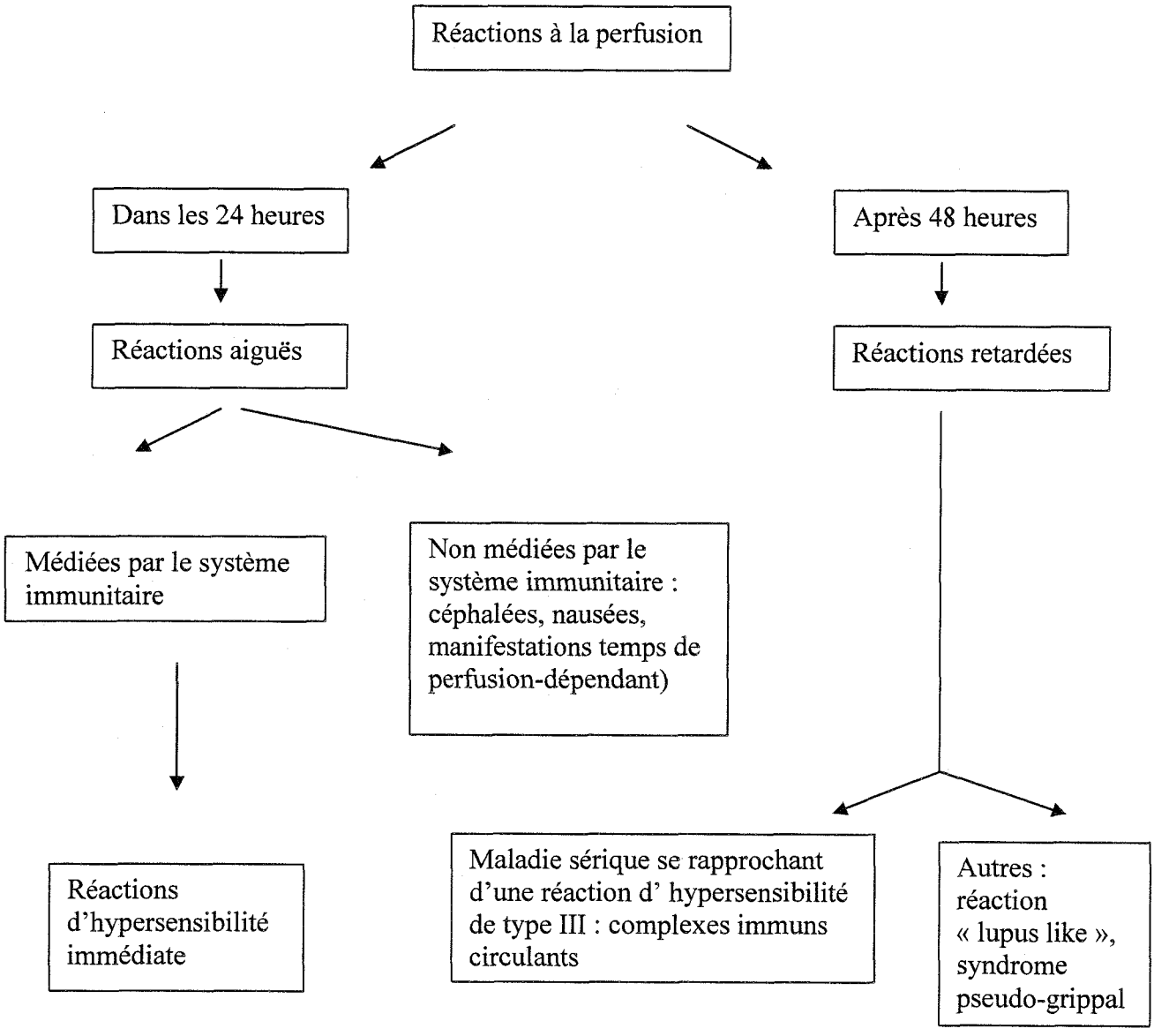
Hanauer *et al.*[81] rapportent 25% de réactions retardées chez des patients qui ont bénéficié d'une réadministration d'infliximab 2 à 4 ans après les premières perfusions. Les symptômes sont survenus en moyenne 3 à 12 jours après la perfusion.

L'étude de Kugathasan *et al.*[82] décrit 9,3% de réactions retardées chez des patients adultes et enfants traités à nouveau par infliximab de façon épisodique. Un des facteurs de risque de réactions retardées était la réalisation d'une deuxième injection 20 semaines ou plus après la première perfusion. Aucun patient n'a bénéficié d'un schéma d'induction contrairement aux patients de l'essai mené par Cheifetz *et al.*

9. 4. CLASSIFICATION DES RÉACTIONS À L'INFLIXIMAB

Les réactions observées secondairement à l'utilisation de l'infliximab ont souvent été appelées, par abus de langage, réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée selon la classification de Geel-Coombs, (ANNEXE II), créant alors une confusion dans la pathogénicité de ces événements.

Cheifetz *et al.* ont alors proposé une nomenclature des réactions aux perfusions d'infliximab.



Dans l'étude, la majorité des réactions aiguës n'est pas de type hypersensibilité immédiate (type I). Sur 11 patients ayant développé des réactions aiguës, les taux de tryptase sérique ont été dosés 20 minutes après la réaction. Tous les résultats biologiques obtenus étaient normaux. Or, la tryptase est une enzyme libérée lors de la dégranulation des mastocytes lors des réactions de type I. Par ailleurs, plusieurs réactions ont eu lieu lors de la première perfusion. Par définition, les réactions d'hypersensibilité immédiate requièrent une exposition préalable à l'antigène. Enfin, le ralentissement de la vitesse de perfusion a autorisé la

poursuite du traitement par infliximab. Dans l'étude de Cheifetz, seulement 2 patients sur 16 ont développé une véritable réaction d'hypersensibilité immédiate (urticaire).

Le terme d'hypersensibilité retardée est source de confusion car il fait référence aux réactions de type IV selon la classification de Geel-Coombs. En fait, le type de réactions retardées observées avec l'infliximab se rapproche plus des réactions de type III médiées par des immuns complexes faisant intervenir le complément.

9. 5. CAS PARTICULIER DU PSORIASIS

L'exacerbation de psoriasis préexistant ou l'apparition d'éruptions psoriasiformes ont été rapportées. Malgré le traitement par dermocorticoïdes l'éruption peut se majorer.

Le TNFα pourrait avoir un rôle régulateur suppresseur sur l'activation des lymphocytes T spécifiques du psoriasis. Il est probable que l'anti-TNFα puisse activer ces lymphocytes impliqués dans la pathogénie du psoriasis. A été mise en évidence, chez des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde traités par infliximab, une augmentation du nombre de lymphocytes T exprimant le CXCR3.[83] Or le CXCR3 favorise l'infiltration des lymphocytes T dans la peau, au niveau des lésions de psoriasis. Les anti-TNFα pourraient induire l'expression du CXCR3 et favoriser la survenue de psoriasis chez des individus prédisposés. Le développement paradoxal et l'exacerbation de psoriasis sous anti-TNFα illustrent la complexité des effets secondaires de ces biothérapies ; cet effet reste surprenant si l'on considère que le TNFα joue un rôle majeur pro inflammatoire dans la pathogénie du psoriasis et que les anti-TNFα en sont un traitement.

Récemment, Vermeire *et al.*[84] ont colligé les données de plusieurs équipes à propos de l'efficacité réelle du traitement immunosuppresseur de fond dans la suppression de la formation d'anticorps anti-infliximab dans la maladie de Crohn. Le groupe belge a

logiquement démontré que le traitement de fond par immunosuppresseur réduit la formation des anticorps quand l'anti-TNFα est administré de façon épisodique et que la formation d'anticorps anti-infliximab est corrélée à un abaissement de taux sérique d'infliximab et à une augmentation du risque de réactions aux perfusions d'infliximab.

Au-delà de la diminution de la production d'anticorps anti-TNFα par le schéma thérapeutique associant anti-TNFα et immunosuppresseur, et de son efficacité, se pose la question de la tolérance.

10. EFFETS SECONDAIRES GRAVES DES ANTI-TNF

Il existe un recueil de données concernant les risques d'un traitement immunosuppresseur dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin [85,86,87], et en particulier les risques de lymphomes.[85] Il doit être gardé à l'esprit qu'il existe une variété de différents sous-types de lymphomes attribuables aussi bien aux thiopurines [88,89,90] qu'au méthotrexate.[91,92]

Les risques du traitement par les biothérapies ont également bien été décrits.

Les anticorps anti-TNF ont été, initialement, synthétisés pour se fixer au TNF soluble, mais ont été également à l'origine de l'apoptose de cellules immunitaires. L'expression du TNF membranaire permet de signaler la réplication intracellulaire d'agents pathogènes. L'inhibition du TNF est donc, probablement, à l'origine de la réactivation de ces agents. Néanmoins, les données issues de larges essais cliniques sont globalement rassurantes. Dans les essais ACCENT I[67] et II[70], l'incidence d'infections sévères est estimée entre 3 et 6%, que les patients aient été traités par infliximab suivi du placebo ou d'un traitement d'entretien par infliximab pendant un an. Après l'autorisation de mise sur le marché, un risque non négligeable de survenue de maladies opportunistes, notamment à germes intracellulaires, est apparu. Des cas de réactivation de tuberculose latente ont été reportés, en 2001, dans la « Food and Drug Administration »[93] : soixante-dix cas sur 147000 patients traités par

infliximab pour maladie de Crohn ou polyarthrite rhumatoïde. Ces observations ont alors conduit à la mise au point de recommandations pré thérapeutiques. Ainsi, les taux de tuberculose, pour 1000 patients sont passés de 1,56 en Février 2001 à 0,62 en Août 2005 aux Etats-Unis.[94,95] Depuis lors, d'autres infections granulomateuses ou dues à des germes intracellulaires ont été décrites avec différents anti-TNFα.

Colombel *et al.* ont évalué le taux annuel d'incidence d'infections sévères et le taux de mortalité à 2,1% et 1,3% respectivement, sur une cohorte de 500 patients atteints de maladie de Crohn traités par infliximab. Une étude suédoise a rapporté, sur une cohorte de 217 patients, 18 cas d'infections sévères (8,3%) et 6 décès (dont 2 des suites d'infections graves), survenus sur une période de 28 mois, permettant d'estimer le taux annuel de mortalité à 1,2%. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car obtenus avant la mise au point des recommandations.

Plus récemment, Mackey *et al.*[96] ont décrit huit cas de lymphomes hépatospléniques chez des sujets jeunes (âgés de 12 à 31 ans), masculins traités de façon concomitante par infliximab et thiopurines pour maladie de Crohn. La plupart des lymphomes ont été létaux, et bien qu'il y ait eu des cas de lymphomes hépatospléniques décrits sous thiopurines seules[97], la survenue de ces lymphomes chez des enfants a conduit à la mise en place d'un registre nommé TREAT[98] chez les adultes, recueil de données concernant la tolérance des traitements utilisés dans la maladie de Crohn, incluant l'infliximab. A la différence des études précédentes, le grand nombre de patients inclus (6290) a permis une étude multivariée. Après ajustement des facteurs confondants (sévérité de la maladie, utilisation d'autres traitements), le risque d'infections sévères et/ou de décès n'était pas plus élevé que celui de tous les patients atteints de maladie de Crohn, tous traitements confondus. Les corticostéroïdes ont été identifiés comme facteurs de risque indépendant de survenue d'infections sévères et de mortalité.

Les données cumulées sur la tolérance de l'infliximab issues à la fois des essais cliniques et des cas rapportés isolément ne retrouvent pas d'augmentation d'incidence de néoplasies en général. Dans l'étude suédoise, 3 patients sur 217 ont développé un lymphome (dont 2 ont été létaux). Les résultats issus du registre TREAT sont encore là rassurants avec un taux bas de risque de lymphomes et de néoplasies en général ; le taux étant le même que les patients soient traités par infliximab ou pas.

Des effets secondaires moins attendus ont été identifiés sous anti-TNFα. Cependant, la responsabilité de ces traitements est encore source de débats. Des cas de névrite optique et d'affections démyélinisantes du système nerveux périphérique ont été décrits chez des patients recevant différents anti-TNFα. Cependant, Gupta *et al.*[99], à partir d'une grande cohorte rétrospective, ont décrit que le risque d'affections démyélinisantes est augmenté dans les MICI (OR pour la maladie de Crohn 1,5% ; 95%-IC 1,0-2,3 et pour la rectocolite hémorragique 1,7 ; 95%-IC 1,3-2,4).

Les données concernant la tolérance d'un traitement immunosuppresseur associé à une biothérapie ne sont pas restreintes aux anti-TNFα ; en effet, ont été décrites, chez trois patients traités par natalizumab et azathioprine, des complications infectieuses de leucoencéphalite multifocale progressive, due au virus JC.[100] Ceci a conduit à la suspension des essais cliniques le 28 Février 2005.

Bongartz *et al.*[101] ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer la survenue d'effets secondaires dans les essais randomisés sur l'utilisation des anti-TNFα. Ils ont colligé les données issues d'essais basés sur l'infliximab et l'adalimumab, utilisés pendant 12 semaines ou plus, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces 9 essais ont regroupé 3493 patients recevant des anti-TNFα et 1512 patients du placebo. Les odds ratio obtenus pour les néoplasies étaient de 3,3 (95%-IC 1,2-9,1) et pour les infections sévères de 2,0 (95%-IC 1,3-3,1). Les néoplasies étaient significativement plus fréquentes chez les patients traités par de

fortes doses d'anti-TNFα. Pour les patients traités par anti-TNFα, le nombre nécessaire pour nuire était de 154 (95%-IC 91-500) pour un cancer supplémentaire, pendant un traitement de 6 à 12 mois. Pour les infections sévères, le nombre nécessaire pour nuire était de 59 (95%-IC 39-125) sur une période de 3 à 12 mois de traitement. Il y avait donc un risque accru d'infections sévères et un risque dose-dépendant de survenue de cancers chez les patients traités par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit du premier article qui montre clairement l'élévation du risque de néoplasies sous biothérapies. Toutefois, les analyses n'étaient pas ajustées pour la durée des traitements, le calcul du nombre de cas attendus pour les néoplasies n'était pas ajusté pour le sexe, la race, et la méta-analyse s'est basée sur des données d'essais cliniques dans lesquels les posologies d'infliximab lors du traitement d'induction étaient fréquemment majorées. Enfin, aurait du être exclue des analyses l'étude des lymphomes en raison du risque inhérent de lymphome dans la polyarthrite rhumatoïde.

11. MALADIE DE CROHN : VERS UN TRAITEMENT À LA CARTE

Alors que l'adalimumab vient d'obtenir l'autorisation de mise sur la marché aux Etats-Unis dans la maladie de Crohn et au moment où nous pouvons anticiper l'introduction du certolizumab et sans doute, celle d'un troisième anticorps monoclonal anti-α4intégrines (natalizumab), la connaissance des bénéfices et des risques de l'association immunosuppresseur-biothérapie devient essentielle en termes d'efficacité et de toxicité.

Les premières études ont permis de mettre en évidence l'efficacité des anti-TNFα chez des patients atteints de maladie de Crohn devenus réfractaires aux traitements conventionnels (aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs).[59,61,67] Dans ces essais menés sur une courte période, la réponse au traitement d'induction a été indépendante de tout traitement concomitant. Cependant, chez les patients étudiés (maladie de Crohn réfractaire aux traitements médicamenteux), l'effet à long terme de ces schémas d'induction est

imparfaitement connu ; les études s'étant portées sur l'efficacité à long terme des traitements d'entretien.[67,65,75] De plus, le traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab a été prouvé comme plus efficace que le traitement épisodique à la demande.[68] L'hypothèse que l'on puisse, après un traitement d'induction par biothérapie, chez des patients sélectionnés (patients jamais traités, patients naïfs de corticoïdes, patients traités pour manifestations extra-digestives) choisir entre traitement d'entretien par biothérapie ou immunosuppresseur au long cours mérite d'être l'objet d'essais cliniques.

Nous savons actuellement que les patients qui produisent des anticorps contre les biothérapies ont une plus grande probabilité de développer des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée aux perfusions, qu'ils ont une durée de réponse à chaque perfusion plus courte,[77,78,102,103] et une perte de réponse à ce traitement à plus ou moins long terme.[104] L'alternative est alors de changer de biothérapie. [98,105,115,116] Sans surprise, les rhumatologues ont obtenu des données similaires sur le grand nombre de biothérapies disponibles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres arthropathies et ont démontré que toutes les biothérapies peuvent être immunogènes.[105,106]

De nombreux facteurs, imparfaitement compris, favorisent chez un individu donné le développement d'anticorps anti-biothérapies : caractéristiques du patient (facteurs génétiques, âge, sexe, statut immunitaire) ; structure moléculaire et mode d'administration ; posologies et traitements concomitants. Le degré « d'humanisation » de l'agent biologique n'est donc pas le seul déterminant de l'immunogénicité. En outre, les essais tentant de comparer l'immunogénicité des différentes biothérapies se heurtent à plusieurs difficultés : différences des schémas d'études, des seuils de détection des anticorps, des voies d'administration, et des traitements concomitants.

Bien que les traitements immunosuppresseurs réduisent le développement d'anticorps, ils n'ont pas modifié significativement la réponse à l'infliximab[67], l'adalimumab[72], le

certolizumab[61], ou le natalizumab[105] dans la maladie de Crohn ; notamment quand ces molécules sont initiées par un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien. En revanche, les traitements immunosuppresseurs améliorent, sur un an, le devenir des patients traités de façon épisodique.[68,103,107] Enfin, la véritable raison ayant poussé à prescrire un traitement de fond par immunosuppresseur était « d'optimiser » le traitement par infliximab, seule biothérapie à l'heure actuelle ayant l'autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Crohn. Aujourd'hui, avec les nombreuses molécules actives dans la polyarthrite rhumatoïde, il n'est pas rare pour les rhumatologues de changer d'anti-TNFα ; des pertes de réponse étant souvent observées avec la deuxième ou la troisième molécule.[108]

Comme écrit précédemment, les immunosuppresseurs réduisent la formation d'anticorps et améliorent l'efficacité du traitement à la demande. A l'heure actuelle, nous savons que les anticorps anti-biothérapies diminuent la clairance et augmentent le taux sanguin d'anticorps monoclonaux circulants. Cependant, on ne sait pas si la diminution de la clairance est entièrement due aux interactions anticorps-anticorps monoclonaux ou si c'est le fait d'un autre mécanisme. Enfin, entrent en jeu probablement des mécanismes synergiques entre les immunosuppresseurs et les anti-TNFα, tels qu'ils ont été décrits avec le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.[107]

La question de l'interruption du traitement immunosuppresseur après la période d'induction peut également se poser. La survenue des anticorps est précoce ; une réduction précoce (à la semaine 4) et importante du taux d'infliximab indique avec une valeur prédictive positive de 81% des taux d'anticorps anti-infliximab élevés. Des données préliminaires issues de l'équipe belge suggèrent que le traitement immunosuppresseur pourrait être interrompu au bout de six mois sans impact sur la perte de réponse à l'infliximab pendant au moins deux ans.[109] Cependant, les résultats cliniques doivent être interprétés avec prudence car les concentrations

sanguines d'infliximab chutent, à moment donné, chez les patients ayant arrêté le traitement immunosuppresseur.

Le profil de chaque malade doit être pris en compte dans la prise en charge thérapeutique. Pour les patients devenus réfractaires aux traitements immunosuppresseurs, Hanauer[110] et d'autres auteurs[103,104] suggèrent que le traitement d'entretien par infliximab est nécessaire pour prévenir les récidives. En revanche, le traitement précoce d'induction par infliximab (stratégie *top-down*) suivi d'un traitement d'entretien par azathioprine ou méthotrexate doit être efficace chez les nouveaux malades ou chez les malades naïfs de corticoïdes, ce qui permettrait à long terme la « cicatrisation muqueuse ».[111] Une amélioration a également été constatée chez les patients cortico-dépendants, naïfs de traitements immunosuppresseurs qui ont eu une induction par infliximab et un traitement de fond par azathioprine.[104]

En somme, bien que de nombreux auteurs ont plaidé pour l'association d'un traitement immunosuppresseur avec les biothérapies, initialement pour diminuer la production d'anticorps anti-biothérapies[69,112], ce schéma doit être réévalué devant la survenue d'infections potentiellement mortelles et de néoplasies, en particulier chez les enfants.[113] Nous devons continuer à mettre en balance les risques de la maladie de chaque patient et son évolution, la réponse au traitement conventionnel, et l'option chirurgicale pour améliorer le segment atteint. En outre, nous avons encore besoin de déterminer comment optimiser le traitement par les biothérapies pour induire et maintenir les rémissions en fonction de chaque type de malades ; en mettant en route soit la stratégie *step-up* soit la stratégie *top-down* associée ou non à un traitement immunosuppresseur au long cours. A ce titre, Beaugerie *et al.*[114] ont mis en évidence au moment du diagnostic de maladie de Crohn des facteurs prédictifs d'évolution péjorative au cours des 5 années suivantes : âge inférieur à 40 ans, atteinte périnéale, recours précoce aux corticoïdes. Entrent alors non seulement en jeu

l'efficacité du traitement mais aussi les bénéfices et les risques encourus par chaque patient. En attendant, nous nous engageons vers une ère où changer de biothérapies en cas de perte de réponse à cause de l'immunogénicité, peut être une attitude plus sécurisante que l'association au long cours d'un traitement immunosuppresseur avec une seule et même biothérapie.

12. ÉTUDE

Nous avons mené un essai ouvert sur 52 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration sous-cutanée d'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn en perte de réponse ou devenus intolérants à l'infliximab.

12. 1. MÉTHODES

12. 1. 1. Sélection des patients

Les patients inclus étaient des hommes et des femmes âgées d'au moins 18 ans. Des patients atteints de maladie de Crohn qui avaient initialement répondu à l'infliximab et étaient en perte de réponse ou étaient devenus intolérants à l'infliximab ont été inclus de façon prospective. La perte de réponse était définie par la présence de symptômes d'activité de la maladie observés par les médecins du service de soin, et ce malgré l'augmentation de la posologie à 10mg/kg et/ou un rapprochement des injections d'infliximab toutes les quatre semaines. L'intolérance à l'infliximab correspondait à la survenue de réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée (prédéfinie par les investigateurs) conduisant à l'interruption du traitement par infliximab. Les informations concernant le nombre de perfusions d'infliximab n'ont pas été collectées. Le diagnostic de maladie de Crohn avait été posé au moins trois moins plus tôt par des arguments radiologiques, endoscopiques, ou anatomopathologiques.
Les patients étaient exclus s'il y avait notion d'infections sévères, d'antécédent de tuberculose ancienne non traitée ou de tuberculose active, d'antécédent d'affection démyélinisante ou de

cancer (autre que les carcinomes basocellulaires cutanés), d'un syndrome de l'intestin court, d'une résection intestinale dans les quatre semaines précédant l'inclusion, de symptômes évocateurs de sténoses obstructives, d'une colostomie ou d'une iléostomie, d'une notion d'intoxication alcoolique ou à d'autres drogues, ou d'un suivi médical insuffisant. Les femmes enceintes ou allaitant étaient aussi exclues. Tous les patients avaient une intradermo-réaction à la tuberculine négative avant de débuter le traitement par adalimumab.

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé et cette étude a été approuvée par le comité d'éthique indépendant du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

12. 1. 2. Traitements concomitants

L'association aux traitements tels que les 5-aminosalicylates, les corticoïdes, l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate et les antibiotiques a été autorisée. Tous ces traitements ont été poursuivis aux mêmes doses jusqu'à la 4° semaine. A partir de la 4° semaine, les corticoïdes et les antibiotiques ont pu être arrêtés à l'insu des investigateurs, alors que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate ont été poursuivis aux mêmes doses durant toute la durée de l'étude. Il n'y a pas eu de schéma prédéfini de décroissance des corticoïdes chez les patients traités par adalimumab.

12. 1. 3. Schéma de l'étude

Cet essai ouvert a été mené de façon unicentrique (Centre Hospitalier Universitaire de Nancy). Les pharmaciens ont préparé des seringues d'un ml contenant 40mg/0,8ml d'adalimumab. Les injections d'adalimumab ont été administrées par une équipe médicale dans un service spécialisé, et les patients étaient sous surveillance monitorée les deux heures suivant l'injection d'adalimumab afin d'observer la survenue d'effets secondaires. A la première visite (semaine 0), tous les patients inclus ont reçu une dose d'attaque de 80mg d'adalimumab en sous-cutané suivie d'une perfusion de 40mg à la 2° semaine. Les patients étaient alors traités par des injections de 40mg toutes les deux semaines jusqu'à la semaine

52. Après la semaine 4, les perfusions pouvaient être réalisées toutes les semaines chez les patients sans rémission clinique, sans fermeture complète des fistules ou sans sevrage en corticoïdes.

12. 1. 4. Evaluations de l'efficacité et de la tolérance

Les patients étaient évalués aux semaines 0, 4, 12, 26 et 52. A chaque visite, le score de Best était calculé. Les patients étaient également examinés afin d'objectiver la présence de fistules anopérinéales encore productives. A chaque visite, des prélèvements sanguins étaient réalisés pour connaître le taux de PCR, l'hémogramme, l'état hydro-électrolytique et la fonction hépatique.

12. 1. 5. Devenir et analyses statistiques

L'objectif primaire était le maintien de la rémission clinique (score de Best<150) à la semaine 52. Les objectifs secondaires étaient le taux de rémission clinique (score de Best<150) à chaque visite, l'évaluation du score de Best et de la PCR à chaque visite, la perte de réponse ou l'intolérance à l'adalimumab, l'épargne en corticoïdes à la semaine 52 chez les patients sous corticoïdes (budésonide inclus) à l'inclusion et la fermeture complète des fistules (définie par la fermeture de tous les orifices fistuleux anopérinéaux initiaux) à chaque visite. Les informations concernant le score Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) et la survenue d'anticorps anti-infliximab n'ont pas été collectées.

Cette étude menée en intention de traiter a inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab. Tous les patients ont été inclus dans l'analyse de la tolérance à l'adalimumab. Les pourcentages de patients en rémission clinique aux semaines 0 et 52 ont été comparés par un test de Chi.

12. 2. RÉSULTATS

12. 2. 1. Caractéristiques des patients

Entre Mars 2005 et Septembre 2005, 24 patients adultes ont été sélectionnés et traités par de l'adalimumab. L'étude menée en intention de traiter a donc regroupé 24 patients. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont regroupées dans le tableau 1. 18 des 24 patients (75%) ont été en perte de réponse sous infliximab, ce qui a conduit à l'interruption du traitement, les 6 autres sont devenus intolérants à l'infliximab conformément a ce qui avait été prédéfini par l'investigateur. L'indication de la mise en route d'un traitement par adalimumab était pour tous les patients une maladie de Crohn endoluminale. Le tableau 2 présente la répartition des patients. 18 des 24 patients (75%) ont mené à terme l'étude. Chez 6 des 24 patients, la posologie de l'adalimumab a du être majorée entre les semaines 4 et 52 : les injections de 40mg bimensuelles ont dues être hebdomadaires, en raison d'une réponse incomplète. 5 patients n'ont pas mené à terme l'étude à cause d'une perte de réponse (parmi eux, 4 patients ont interrompu le traitement par adalimumab après 6 mois de traitement), et une patiente a arrêté le traitement par adalimumab pour grossesse. Tous les patients ont toléré l'adalimumab, y compris les 6 patients qui avaient présenté précédemment des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée à l'infliximab.

12. 2. 2. Efficacité

Au début de l'étude (semaine 0), 8 des 24 patients étaient en rémission clinique (score de Best<150). En prenant en compte les 24 patients ayant reçu au moins une perfusion d'adalimumab (population en intention de traiter), le nombre de patients en rémission clinique aux semaines 4 et 12 (objectifs secondaires) était de 16 sur 24 (67%) et 14 sur 24 (58%), respectivement. Les pourcentages de patients en rémission clinique aux semaines 26 et 52

(objectif primaire) étaient plus importants (67% et 58% respectivement) que ceux observés à la semaine 0 (tableau 3) ; différence statistiquement significative à la semaine 52 (p=0,043).

5 des 6 (83,3%) patients devenus intolérants à l'infliximab étaient encore en rémission clinique à la semaine 52, alors que 9 des 18 (50%) patients en perte de réponse à l'infliximab, avaient une maladie de Crohn quiescente (score de Best<150) à la semaine 52.

Le pourcentage de sujets recevant de façon concomitante de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine était le même à l'inclusion (16 sur 24 soit 66,5%) que chez les patients en rémission clinique à la semaine 52 (9 sur 14 soit 64,3%).

La moyenne des scores de Best et celle des concentrations de PCR à chaque visite sont regroupées dans les figures 11 et 12. La valeur moyenne de la PCR a chuté rapidement durant le premier mois passant de 31,8mg/l au début de l'étude à 14,3mg/l à la semaine 4. Au terme de l'étude (semaine 52), la concentration moyenne de la PCR (9,7mg/l) était encore plus basse qu'à l'inclusion (figure 12). La baisse des scores de Best était parallèle à la baisse des taux de PCR. Les scores de Best moyens aux semaines 4, 12, 26 et 52 étaient de 105, 115, 74,5 et 71 respectivement. (figure 11)

Le pourcentage de patients ayant pu diminuer puis arrêter les corticoïdes (prednisone ou budésonide) après la semaine 4 était de 3 sur 4 (75%). Le pourcentage des patients ayant une fermeture complète des fistules à chaque visite était de 2 sur 3 (67%). La fermeture des fistules est survenue dans le premier mois d'injections d'adalimumab pour deux patients. Les trois patients avec fistules productives à l'inclusion, étaient initialement en perte de réponse sous infliximab à la fois pour la maladie endoluminale et la maladie périnéale. (tableau 3)

12. 2. 3. Tolérance

Des effets secondaires sont survenus chez 54,2% (13/24) des patients, mais aucun des effets secondaires n'a conduit au retrait de l'étude (tableau 4). Les effets secondaires les plus

fréquents étaient des réactions aux sites d'injection (4/24 [16,7%]), des céphalées (3/24 [12,5%]). Aucun des patients n'a été victime d'effets secondaires sévères (tableau 4). Les variations des paramètres biologiques (hématologique, biochimique, tests des fonctions hépatiques) n'étaient pas cliniquement significatives durant toute la durée de l'étude.

12. 3. DISCUSSION

La survenue d'une réponse atténuée ou d'une intolérance à l'infliximab est un véritable problème pour les patients atteints de maladie de Crohn. Nous avons observé une réponse rapide à l'adalimumab à la première injection ; 16/24 (67%) patients ont été en rémission clinique à la semaine 4 alors qu'initialement, 8/24 (35%) patients l'étaient à la semaine 0. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'étude GAIN, une étude de phase III, en double aveugle, contre placebo, qui montre qu'environ un patient sur 5 (hormis le bras placebo) traité par adalimumab tire profit de l'introduction de cet anti-TNF.[73] Dans l'étude de Sandborn *et al.*[115], parmi les 8 patients qui ne répondaient plus à l'infliximab et qui avaient un CDAI supérieur à 220, 2 étaient en rémission clinique et 4 avaient une réponse clinique après 12 semaines d'adalimumab. A noter que, dans notre étude, environ un tiers des patients était en rémission clinique, définie par un score de Best<150 à la semaine 0 car tous les patients qui étaient en perte de réponse ou qui sont devenus intolérants à l'infliximab, ont été inclus et traités par adalimumab, quelque soit le score de Best. Uniquement des signes d'activité de la maladie (observés par les médecins) devaient être présents à l'inclusion. Néanmoins, la concentration moyenne de la PCR, qui était de 31,8+/-40 mg/l à la semaine 0 dans cette étude, est plus importante que celle rapportée (16,3+/-24,5mg/l) dans l'essai mené par Sandborn *et al.*[115] dans lequel les patients inclus avaient un score de Best à l'inclusion ≥220. Ceci suggère que la plupart des patients inclus dans notre étude avaient probablement une maladie de Crohn active au moment de l'inclusion.

Par ailleurs, 58% des patients sont encore en rémission clinique à la fin de l'étude (objectif primaire) alors qu'ils étaient 35% au début de l'étude.

Puisque tous les patients qui étaient en rémission clinique au début de l'étude sont restés en rémission clinique pendant l'année de suivi, nous ne pouvons conclure que ces patients ont tiré bénéfice de l'arrêt de l'infliximab au profit de l'adalimumab. Par conséquent, nous pouvons dire que l'adalimumab est efficace dans le maintien de la rémission clinique chez (au moins) 20% des patients qui ont eu une perte de réponse à l'infliximab. Le pourcentage de patients intolérants à l'infliximab qui sont encore en rémission clinique à la semaine 52 (83,3%) est plus important que le pourcentage de patients ayant eu une réponse initiale à l'infliximab, et ayant encore une maladie quiescente (définie comme le score de Best<150) à la semaine 52 (50%). Ces résultats montrent que l'arrêt de l'infliximab au profit de l'adalimumab est plus bénéfique pour les patients qui sont devenus intolérants à l'infliximab que pour ceux en perte de réponse à l'infliximab.

Le pourcentage de sujets ayant reçu de façon concomitante de l'azathioprine ou de la mercaptopurine est identique à la semaine 0 et à la semaine 52 chez les patients en rémission clinique. Par conséquent, le traitement immunosuppresseur concomitant ne semble pas influencer l'efficacité clinique de l'adalimumab dans cette population.

L'efficacité clinique de l'adalimumab est contemporaine d'une décroissance des concentrations de PCR à la semaine 4, avec un effet persistant après un an de suivi, renforçant l'idée d'un bénéfice potentiel de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn secondairement tenus en échec face à l'infliximab. Conformément aux résultats de l'étude CHARM,[72] l'adalimumab apparaît aussi comme efficace dans la maladie de Crohn fistulisante et permet un sevrage en corticoïdes. Cependant, les données concernant l'efficacité de l'adalimumab en terme de rémission clinique, d'épargne en corticoïdes et de fermeture

complète des fistules doivent être interprétées avec prudence en raison du faible échantillon et de l'absence de contrôle contre placebo.

Dans l'étude de Papadakis *et al.*[116], la réponse clinique complète était observée chez 54% des patients avec un délai de réponse de 5,3±3 semaines. Les 15 patients étaient traités par adalimumab sur une période de 6 mois. Une plus grande période de suivi est probablement nécessaire pour évaluer l'efficacité à long terme du remplacement de l'infliximab par un autre anti-TNF chez les patients en perte de réponse ou devenus intolérants à l'infliximab. En effet, chez les 5 patients en perte de réponse à l'adalimumab dans notre étude, 4/5 (80%) avaient une réponse atténuée après 6 mois de traitement. Récemment, Hinojosa *et al*[117] ont mené, pendant 52 semaines, une étude multicentrique sur 50 patients atteints de maladie de Crohn et devenus intolérants ou résistants à l'infliximab. Après une injection d'adalimumab à 160mg suivie de perfusions à 80mg, 83% des patients présentant une maladie de Crohn endoluminale ont obtenu une réponse clinique (réduction de plus de 70 points du CDAI) et 42% ont été en rémission clinique (CDAI<150) à la semaine 4. 23% des patients présentant une maladie de Crohn fistulisante ont obtenu la fermeture de toutes les fistules périnéales et 41% ont eu une amélioration clinique avec fermeture d'au moins 50% des orifices fistuleux à la semaine 4. Dans l'étude monocentrique de Heresbach *et al*[118], l'adalimumab après échec et/ou intolérance de l'infliximab permet d'obtenir une rémission à un an chez ¾ des patients, avec un échec ou une intolérance précoce constatée dans ¼ des cas.

L'ensemble des données met en avant la nécessité d'une troisième ligne thérapeutique. En l'absence d'agents biologiques autres que les anti-TNF, les patients qui ont connu une perte d'efficacité de l'infliximab mais aussi de l'adalimumab, devraient bénéficier de l'introduction du certolizumab. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour proposer cette alternative.

Finalement, aucun des patients n'est devenu intolérant à l'adalimumab, y compris les 6 patients ayant eu une réaction "d'hypersensibilité" immédiate ou retardée à l'infliximab. Le profil de tolérance de l'adalimumab semble identique à ce qui a déjà été observé. Comme dans l'essai GAIN,[76] les réactions au site d'injection représentent l'effet secondaire le plus fréquent. Aucun des effets secondaires n'a conduit les patients à interrompre le traitement. En outre, aucun patient n'a développé d'infection sévère, de cancer, d'affection démyélinisante, ou de lupus induit. Il n'y a pas eu de décès. Cependant, la capacité de détecter ces rares effets est faible. L'immunogénicité, c'est-à-dire la survenue d'anticorps anti-adalimumab, n'a pas été évaluée dans cette étude.

Nous avons mené le même type d'étude chez 10 malades atteints de rectocolite hémorragique.[119] Bien que les résultats de cette étude soient inférieurs à ceux rapportés dans la maladie de Crohn, ce travail confirme l'intérêt à débuter un traitement par adalimumab chez les sujets intolérants ou avec perte de réponse à l'infliximab. Les résultats préliminaires de cette étude publiés prochainement, doivent être confirmés par un large essai randomisé contre placebo.

13. CONCLUSION

Le traitement par adalimumab est bien toléré et paraît être efficace dans le maintien de la rémission clinique chez les patients présentant une maladie de Crohn endoluminale en perte de réponse ou devenus intolérants à l'infliximab. Ces données préliminaires méritent d'être confirmées par des essais contrôlés, réalisés en double aveugle et contre placebo.

[1]Loftus EV. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease : Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1504-17.

[2] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe : is there a difference between north and south ? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996 ; 39 : 690-7

[3]Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994 ; 35 : 1433-8.

[4]Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T *et al.* Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004 ; 53 : 843-8

[5] Ekbom A. The epidemiology of IBD : a lot of data but little knowledge. How shall we proceed? *Inflammatory Bowel Disease* 2004 ; 10 : S32-34

[6]Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine* 2002 ; 347 : 417-429

[7]Halfvarson J, Bodin L, Tysk C *et al.* Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort : a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1767-73

[8]Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 ; 411 : 599-603

[9]Ogura Y, Bonen DK, Inohara *et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 ; 411 : 603-6.

[10]Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, *et al.* Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996 ; 379 : 821-3.

[11]Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, *et al.* Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nature Genetics* 2004 ; 36 : 476-80

[12]Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA *et al.* Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease. *Nature Geneticst* 2004 ; 36 : 471-5.

[13] Lesage S, Zouali H, Cezard JP, *et al.* CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Human Genetics* 2002 ; 70 : 845-57.

[14] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-κB : a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New England Journal of Medicine* 1997 ; 15 : 1066-71.

[15]Van Montfrans C, Peppelenbosch M, Te Velde AA *et al.* Inflammatory signal transduction in Crohn's disease and novel therapeutic approach. *Biochemical Pharmacology* 2002 ; 64 : 789-95.

[16]Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, *et al.* PPAR/RXR in inflammatory digestive diseases : a new therapeutic target in hepatogastroenterology. *Lancet* 2002 ; 360 : 1410-8

[17]Desreumaux P, Brandt E, Gambiez L, *et al.* Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease . *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 118-26.

[18]Atreya R, Mudter J, Finotto S, *et al.* Blockage of IL-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation : evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. *Nature Medicine* 2000 ; 6 : 583-8

[19]Tiede I, Fritz G, Strand S *et al.* CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigations* 2003 ; 11 : 1133-45.

[20]Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, *et al.* Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical and Experimental Immunology* 1995 ; 102 : 448-55.

[21]Allez M, Mayer L. Regulatory T cells : Peace Keepers in the gut. *Inflammatory Bowel Dis*ease 2004 ; 10 : 666-76.

[22]Girardin SE, Sansonetti PJ, Philpott DJ. Intracellular versus extracellular recognition of pathogens-common concepts in mammals and flies. *Trends in Microbiology* 2002 ;10 : 193-9.

[23]Girardin SE, Bonec IG, Viala J *et al.* NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *The Journal of Biological Chemistry* 2003;278:8869-72.

[24]Pauleau AL, Murray PJ. Role of NOD2 in the response of macrophages to Toll-like receptor agonists. *Molecular and Cellular Biology* 2003 ; 23 : 7531-9.

[25]Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, *et al.* NOD2 dependent regulation of innate and adaptative immunity in the intestinal tract. *Science* 2005 ; 4 : 731-4.

[26]Maeda S, Hsu LC, Liu H, *et al.* NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-κB activity and IL-1b processing. *Science* 2005 ; 4 : 734-8.

[27]Manogue KR, Van Deventer SJH, Cerami A. Tumour necrosis factor alpha or cachectin. In: Thomson AW, ed. *Cytokine handbook.* London : Academic Press, 1991 : 241-256

[28]Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101

[29]Kuijpers TW, Hakkert BC, Hart MH, *et al.* Neutrophil migration across monolayers of cytokine-prestimulated endothelial cells : a role for platelet-activating factor and IL-8. *The Journal of Cell Biology* 1992 ; 117 : 565-72

[30]Smart SJ, Casale TB. TNF-alpha-induced transendothelial neutrophil migration is IL-8 dependent. *American Journal of Physiology* 1994 ; 266 : L238-45

[31]Paleolog EM, Delasalle SA, Buurman WA, *et al.* Functional activities of tumour necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells. *Blood* 1994 ; 84 : 2578-90

[32]Schuerer-Maly CC, Eckmann L, Kagnoff MF, *et al.* Colonic epithelial cell lines as a source of interleukin-8 : stimulation by inflammatory cytokines and bacterial lipopolysaccharide. *Immunology* 1995 ; 81 : 85-91

[33]Lammers KM, Jansen J, Bijlsma PB *et al.* Polarised interleukin-8 secretion by HT29/19A cells. *Gut* 1994 ; 35 : 338-42

[34]Breese E, Michie C, Nicholls S, *et al.* Tumour necrosis factor alpha producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994 ; 196 : 1455-1466

[35]Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, Pflueger I, *et al.* Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Immunology* 1993 ; 94 : 174-181

[36]Nicholls S, Stephens S, Braegger CP, *et al.* Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. *Journal of Clinical Pathology* 1993 ; 46 : 757-760

[37]Tsuji M, Dimov VB, Yoshida T. In vivo expression of monokine and inducible nitric oxide synthase in experimentally induced pulmonary inflammation. Evidence for sequential production of interleukin-1, inducible nitric oxide synthase and tumour necrosis factor. *American Journal of Pathology* 1995 ; 147 : 1001-15

[38]Chensue SW, Warmington KS, Ruth JH, *et al.* Cytokine function during mycobacterial and schistosomal antigen-induced pulmonary granuloma formation. Local and regional participation of IFN-gamma, IL-10 and TNF. *Journal of Immunology* 1995 : 154 : 5969-76

[39]Myatt N, Coghill G, Morrison K, *et al.* Detection of tumour necrosis factor alpha in sarcoidosis and tuberculosis granulomas using in situ hybridation. *Journal of Clinical Pathology* 1994 : 47 ; 423-6.

[40]Mielke ME, Brocke S, Peters C, *et al.* Protective immunity and granuloma formation are mediated by two distinct tumour necrosis factor alpha and gamma-interferon-dependent T-cell-phagocyte interactions in murine listeriosis : dissociation on the basis of phagocyte adhesion mechanisms. *Infection and Immunity* 1992 ; 60 : 1875-82

[41]Amiri P, Locksley RM, Parslow TG, *et al.* Tumour necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 1992; 356 : 604-7

[42]Kindler V, Sappino AP, Grau GE, *et al.* The inducing role of tumour necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989 ; 56 : 731-40

[43]Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, *et al.* Tumour necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity* 1995 ; 2 : 561-72

[44]Jones ML, Warren JS. Monocyte chemoattractant protein 1 in a rat model of pulmonary granulomatosis. *Laboratory Investigation*1992 ; 66 : 498-503

[45]Flory CM, Jones ML, Miller BF, *et al.* Regulatory roles of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in monocyte chemoattractant protein 1 mediated pulmonary granuloma formation in the rat. *American Journal of Pathology* 1995 ; 146 : 450-62

[46]Boonen A, Dagnelie PC, Feleus *et al.* The impact of inflammatory bowel disease on labor force participation : results of a population sampled case-control study. *Inflammatory Bowel Disease* 2002 ; 8 : 382-9

[47]Faubion WA Jr, Loftus EV Jr Harmsen WS *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease : a population-based study. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 255-60.

[48]Modigliani R, Mary JY, Simon JF, *et al.* clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811-8.

[49]Cosnes J, Cattan S, Blain A *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2002 ; 8 : 244-50

[50]Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L *et al.* Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005 ; 54 : 237-41.

[51]Sandborn WJ, Hanauer SB. Anti-TNF therapy for IBD : a review of agents ; pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory Bowel Disease* 1999 ; 5 : 119-133

[52]Baert FJ, D'haens GR, Peeters M, *et al.* Tumour necrosis factor alpha anti-body (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 22-28

[53]Lugering A, Schmidt M, Lugering N, *et al.* Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001 ; 121- : 1145-1157

[54]Ten Hove T, Van Montfrans C, Peppelenbosch MP, *et al.* Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002 ; 50 : 206-211

[55]Van den Brande JM, Braat H, Van den Brink GR *et al.* Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T lymphocytes from patients with chronic Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1774-1785

[56]Ringheam M, Markowitz J, Chawla A *et al.* Effects of Infliximab on apoptosis and reverse signalling of monocytes. . *Gastroenterology* 2003 ; 124 : A101

[57]Humira (adalimumab). Abbott Park, IL : Abbott Laboratories ; 2005.

[58]Shen C, Assche GV, Colpaert S, *et al.* Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Alimentary Pharmacology Therapeutics.* 2005 ; 21 : 251-8.

[59]Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease : the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 323-33.

[60]Sandborn WJ, Hanauer SB, Lucas M *et al.* Maintenance of remission over 1 year in patients with active Crohn's disease treated with adalimumab : results of CLASSIC-II. A blinded, placebo-controlled study. *Gut* 2005 ; 54 : A81.

[61]Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, *et al.* a randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129 : 807-18.

[62]Certolizumab pegol (CDP870) : pharmacology. Smyrna (GA): UCB ; 2006.

[63]Winter TA, Wright J, Ghosh S, *et al.* Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of Crohn's disease : an exploratory study. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics* 2004;20 : 1337-46.

[64]Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1029-1035

[65]Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S *et al.* Efficacity and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769.

[66]Present DH, Rutgeerts P, Targan S, *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1398-1405

[67]Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9.

[68]Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 ; 26 : 402-13.

[69]Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1593-610

[70]Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2004 ; 350 : 876-85.

[71]Borrelli O, Bascietto C, Viola F, *et al.* Infliximab (IFX) heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease* 2004 ; 36 : 343-7.

[72]Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease : results of the CHARM trial. *Digestive Disease Week* 2006 : 686d.

[73]Rutgeerts P, Sandborn WJ, Enns R *et al.* Adalimumab rapidly induces clinical response and remission in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy : results of GAIN study. *Gut* 2006 ; 55 : A20.

[74]Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S *et al.* Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease : results of a 26-week, placebo-controlled phasze III study (PRECISE 1). *Gastroenterology* 2006 ; 130 : A107.

[75]Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance II *et al.* Certolizumab pegol, a humanised anti-TNF pegylated Fab' fragment is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease : a phase III study (PRECISE 2). *Gut* 2005 ; 54 : A82.

[76]Peyrin-Biroulet L, Deltenre PC, Stalgis CS. Achieving long-term maintenance of remission in Crohn's disease : are all anti-TNF antagonists created equal ? *Gut* 2006 ; 55 : A130.

[77]Baert F, Norman M, Vermeire S, *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2003 ; 124 : 917-924

[78]Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YTJ, *et al.* Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease : a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 917-924

[79]Schaible TF. Long term safety of infliximab. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2000 ; 14 : C29

[80]Cheifetz A, Smedley M, Martin S, *et al.* The incidence and management of infusion reactions to infliximab : a large center experience. *American Journal of Gastroenterology* 2003 ; 98 : 1315-1324

[81]Hanauer SB, Rutgeerts PJ, D'Haens G *et al.* Delayed hypersensibility to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : G3174.

[82]Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, *et al.* Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease : Risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *American Journal of Gastroenterology* 2002 ; 97 : 1408-14.

[83]Aeberli D, Seitz M, Juni P, *et al.* Increase of peripheral CXCR3 positive lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatology* 2005 ; 44 : 172-5

[84]Vermeire S, Noman M, van Assche G, *et al.* The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007.

[85]Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, *et al.* Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics* 2006;24:331-42.

[86]Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, *et al.* Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Alimentary and Pharmacolology Therapeutics* 2006;24:715-29.

[87]Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, *et al.* American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.

[88]Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, *et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.

[89]Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, *et al.* Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.

[90]Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003;185:229-40.

[91]Engels EA, Cerhan JR, Linet MS *et al.* Immune-related conditions and immune-modulating medications as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *American journal of epidemiology* 2005; 162:1153-61

[92]Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2006;15:2069-77.

[93]Keane, J, S Gershon, RP Wise *et al.* Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor {alpha}-Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine* 2001 : 345 ;1098-1104.

[94]PSUR 12 (Periodic Safety Update Reports). August 2005.

[95]Centocor, Data on file.

[96]Mackey AC, Green L, Liang LC *et al.* Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007;44:265-7.

[97]Navarro JT, Ribera JM, Mate JL *et al.* Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leukemia and Lymphoma* 2003;44:531-3.

[98]Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD *et al.* Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:621-30.

[99]Gupta, G, JM Gelfand, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2005. 129: 819-26.

[100]Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2005;353:362-8.

[101]Bongartz, T, Sutton AJ, Sweeting MJ *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006 : 295; 2275-85.

[102]Hanauer SB, Wagner CL, Bala M *et al.* Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:542-53.

[103]Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;23:451-63.

[104]Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005;34:19-22.

[105]Finckh A, Simard JF, Gabay C *et al.* Evidence For Differential Acquired Drug Resistance to Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic diseases* 2005.

[106]Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:701-3

[107]Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology* 2003;124:1140-5.

[108]Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B *et al.* Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor {alpha} antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006.

[109]Van Assche G, Paintaud G, D'Haens G *et al.* Continuation of immunosuppression is not required to maintain adequate infliximab efficacy in patients with Crohn's disease but may improve pharmacokinetics. *Gastroenterology* 2006;130:A142.

[110]Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:3469-77.

[111]D'Haens G, Hommes D, Baert F *et al.* A combined regimen of infliximab and azathioprine induces better endoscopic healing than classic step-up therapy in newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:A110.

[112]Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *American Journal of Gastroenterology* 2002;97:2962-72.

[113]Rosh JR, Oliva-Hemker M. Infliximab use and hepatosplenic T cell lymphoma: questions to be asked and lessons learned. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007;44:165-7

[114]Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I *et al.* Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.

[115] Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV *et al.* An open label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology* 2004 ; 99 : 1984-9.

[116] Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA *et al.* Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *American Journal of Gastroenterology* 2005 ; 100 : 75-9.

[117] Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S *et al.* Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab : a prospective, open-label, multicentre trial. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics* 2007 ; 25 : 409 - 418.

[118] Arifi L, Lebreton C, Layec S *et al.* Traitement de la maladie de Crohn par adalimumab : évaluation monocentrique d'une série consécutive après échec de l'infliximab. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ; 31 : A50.

[119]Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X *et al.* Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab : an open label study. *World Journal of Gastroenterology* 2007 (sous presse)

FIGURE 1

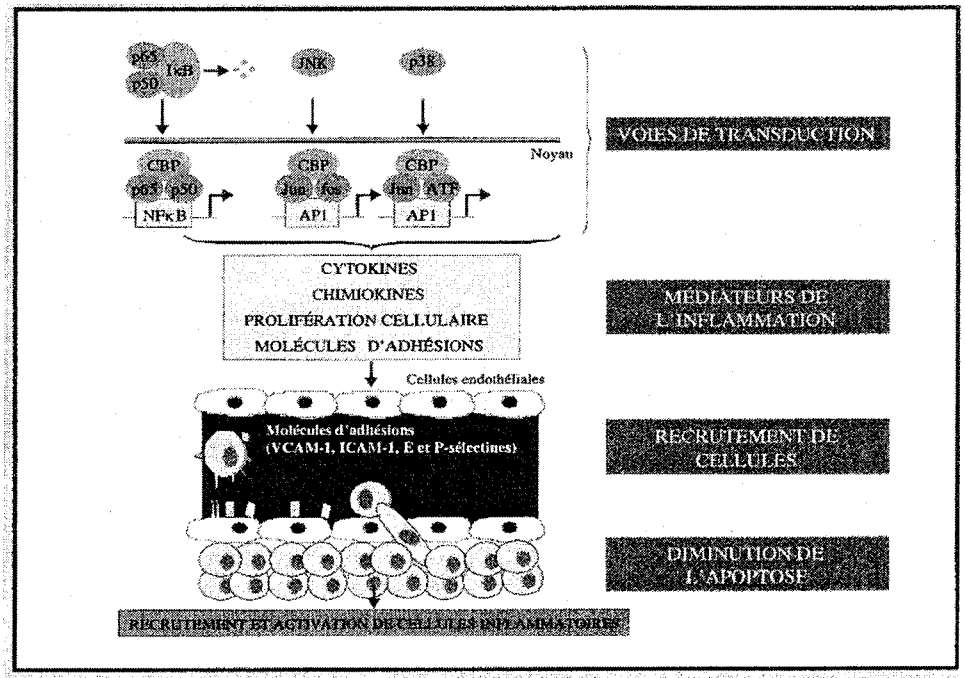


Figure 1 Description des différentes cascades impliquées au cours de l'inflammation. L'agression des cellules résidentes dans le tube digestif active les deux principales voies de transduction du signal à l'origine de la translocation du cytoplasme vers le noyau des facteurs de transcription NFκB, p38 et JNK. La mise en jeu de ces facteurs entraîne la production, par les cellules, de médiateurs solubles tels que les cytokines et chimiokines, l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales qui permettent le recrutement de cellules inflammatoires périphériques dans les tissus intestinaux. L'accumulation de ces nouvelles cellules inflammatoires domiciliées dans le tube digestif est assurée par la prolifération de ces cellules et par la diminution des mécanismes d'apoptose.

Revue du praticien 2005

FIGURE 2

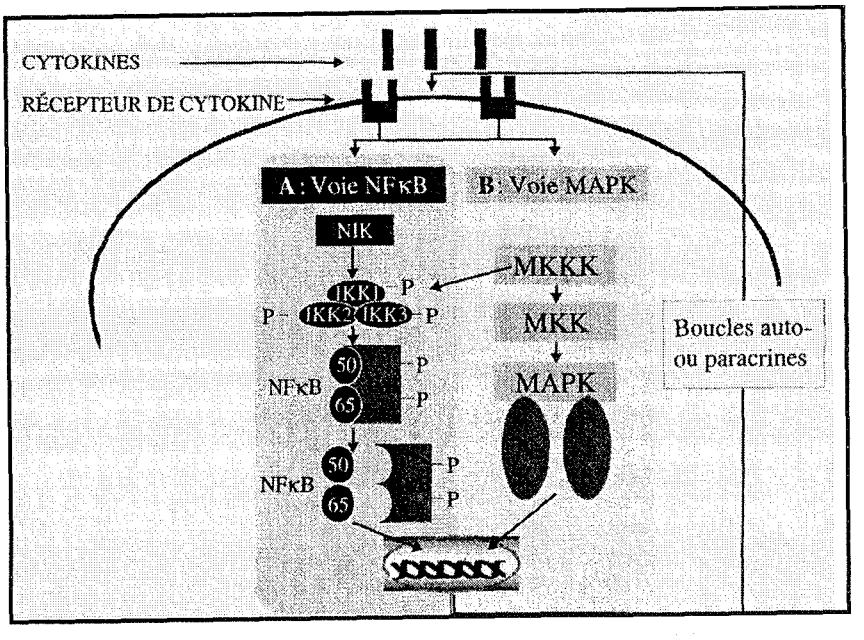


Figure 2 Les cytokines se fixent sur la cellule au niveau de récepteurs membranaires spécifiques qui vont transmettre un signal à la cellule par A le complexe NFκB/IκB et B la voie des kinases de stress (MAPK). A : la phosphorylation de IκB induite par les cytokines permet la dissociation de IκB/NFκB, la migration de NFκB vers le noyau et l'expression par la cellule de certains gènes puis de protéines impliquées dans l'inflammation et les réactions immunitaires. B : La voie des MAPK comprend 3 modules. Les MAPK kinase kinases (MAPKKK) qui peuvent activer la voie NFκB mais également le 2e (MAPKK) puis le 3e module (MAPK) à l'origine de la translocation du cytoplasme vers le noyau de p38 et JNK qui activent la transcription de gènes puis de protéines de l'inflammation. Ces protéines telles que l'interleukine 1β ou le TNFα peuvent alors à nouveau activer ces 2 voies de l'inflammation par des boucles autocrines ou paracrines.

Revue du praticien 2005

FIGURE 3

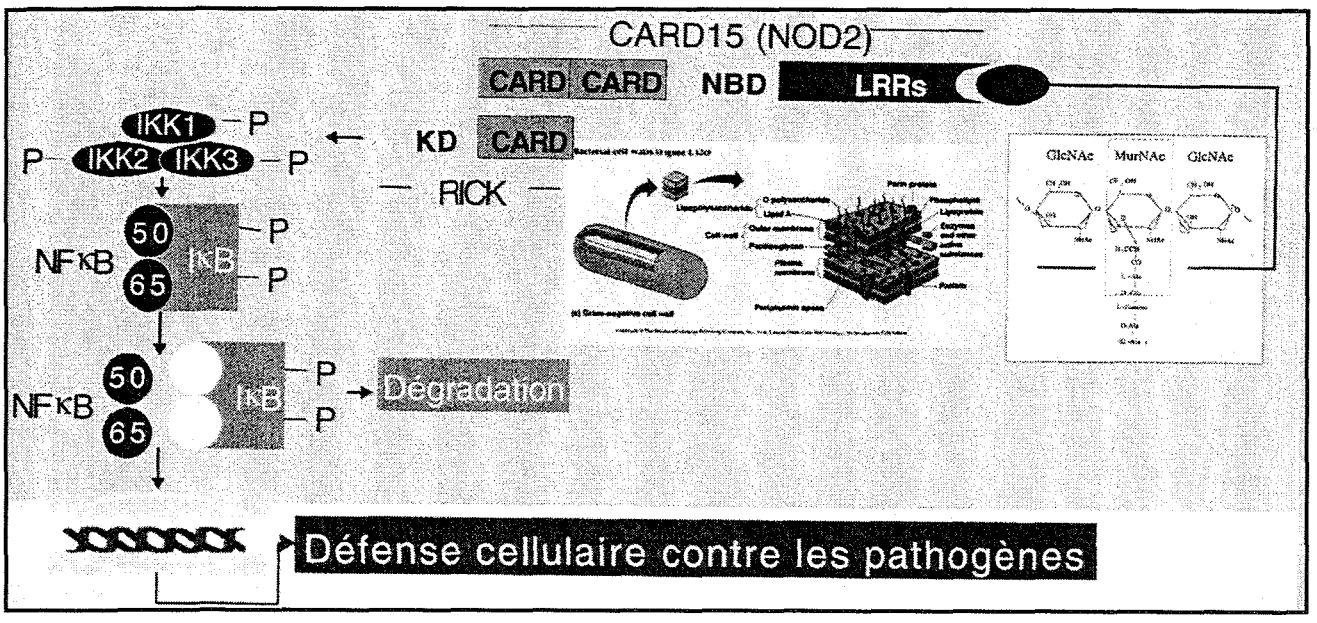
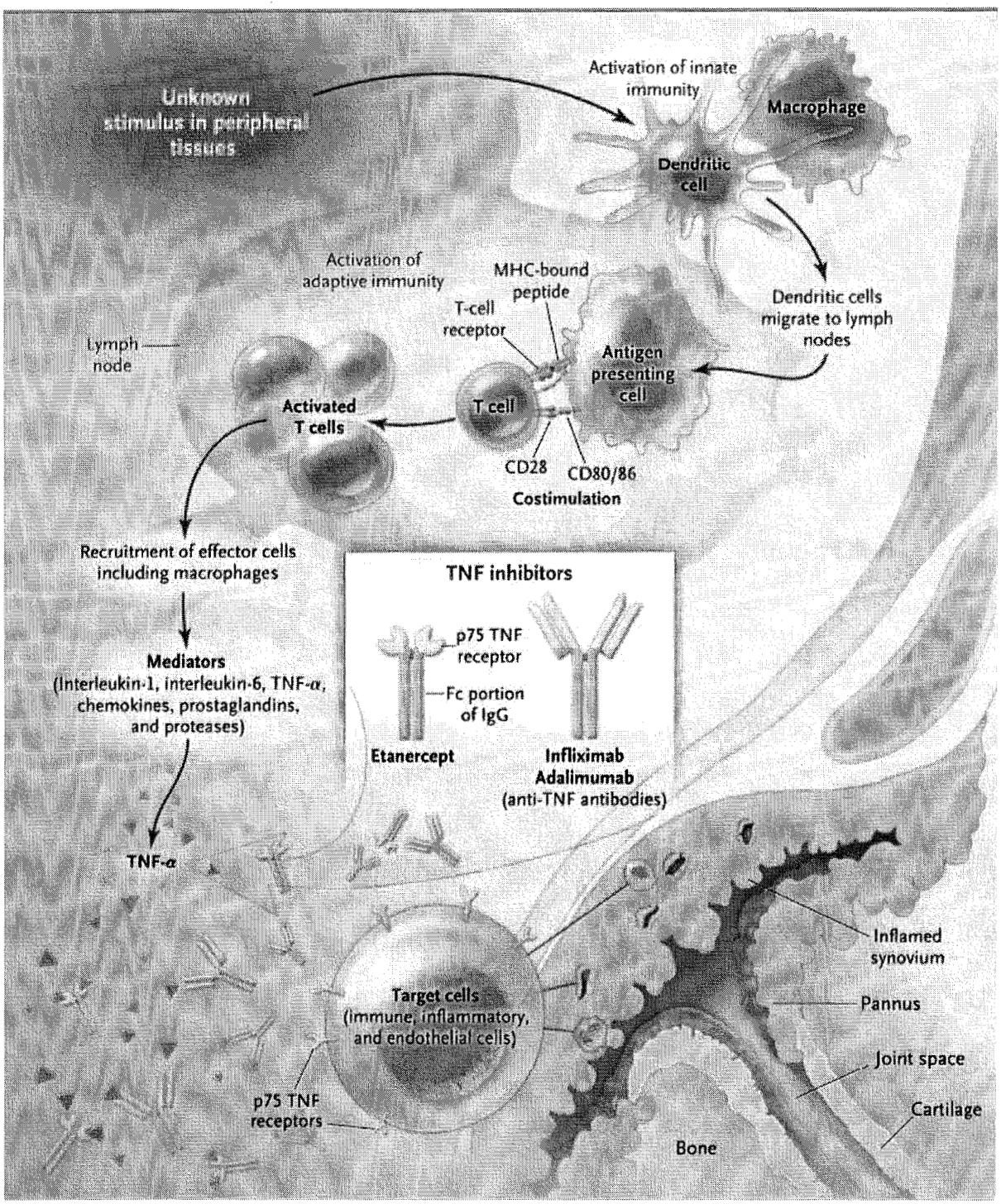


Figure 4 CARD15 présent dans le cytoplasme des cellules peut fixer via sa région riche en leucines (LRR) des lipopolysaccharides ou des peptidoglycanes bactériens. Cette liaison permet le recrutement du facteur nucléaire RICK qui, après fixation sur CARD15 *via* une interaction CARD-CARD, va phosphoryler par son domaine kinase (DK) d'autres facteurs à l'origine d'une activation de NFκB. NFκB est alors capable de passer dans le noyau de la cellule et de réguler des gènes impliqués dans la défense cellulaire contre les pathogènes.

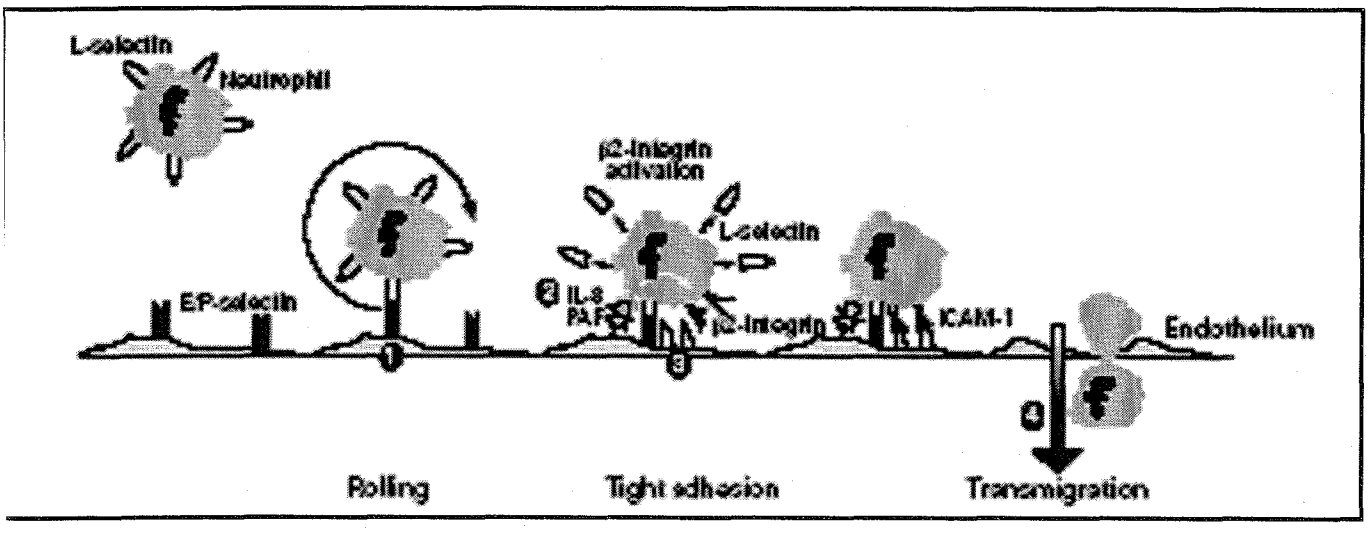
Revue du praticien 2005

FIGURE 4



New England Journal of Medicine 2007;355:704-712

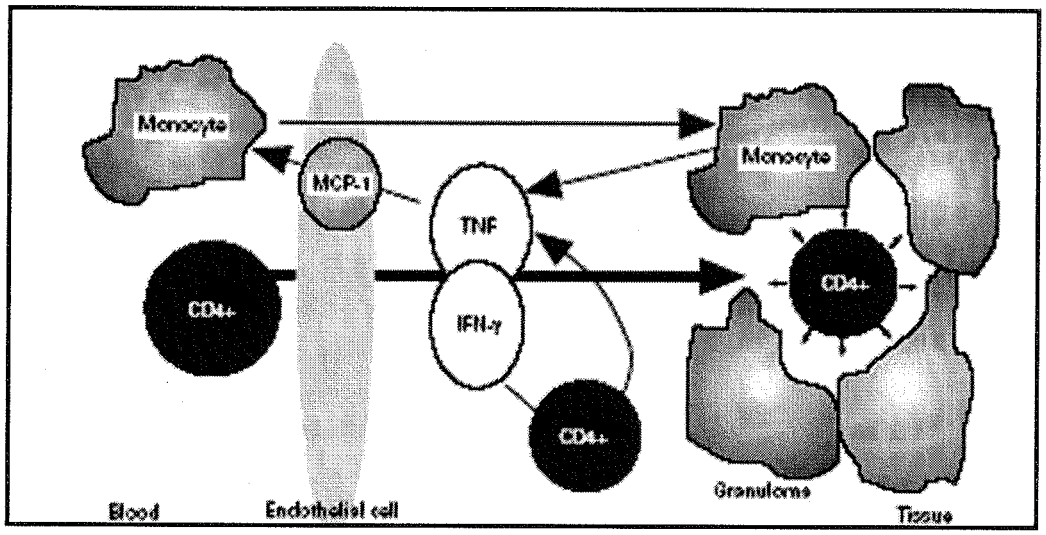
FIGURE 5



Recruitement of neutrophils into inflamed tissue results from rolling, tight adhesion and transendothelial migration. TNFα promotes all three steps by increasing the expression of E/P-selectin by endothelial cells (1), by inducing the production of PAF and IL-8 by endothelial cells (2), by increasing expression of ICAM-1 (3), and by inducing local production of various chemotactic substances, such as IL-8 and leukotriene B4 (4)

Tumour necrosis factor and Crohn's disease. Gut 1997:40:443-448

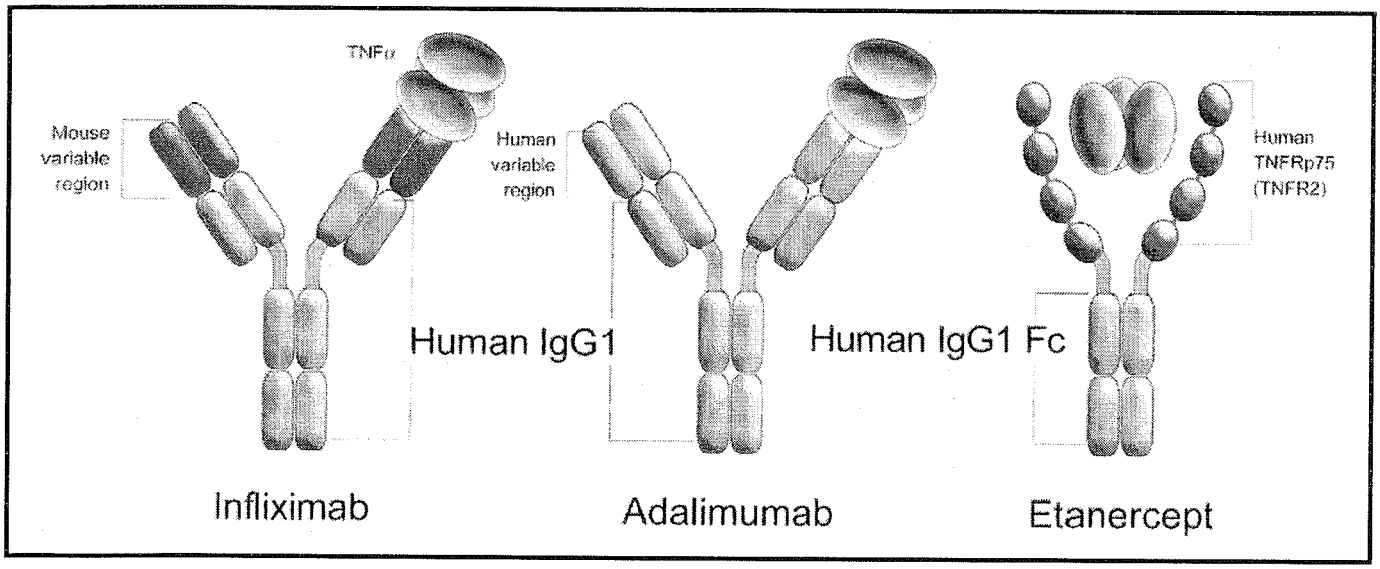
FIGURE 6



TNFα is critical for granuloma formation. The source of TNFα in these conditions has not been determined precisely, but both CD4+ T cells and monocytes are likely candidates. TNFα dependent monocyte recruitment is medicated by production of MCP-1.

Tumour necrosis factor and Crohn's disease. Gut 1997;40:443-448

FIGURE 7
Anti-TNFα : Infliximab, Adalimumab, Etanercept et Certolizumab



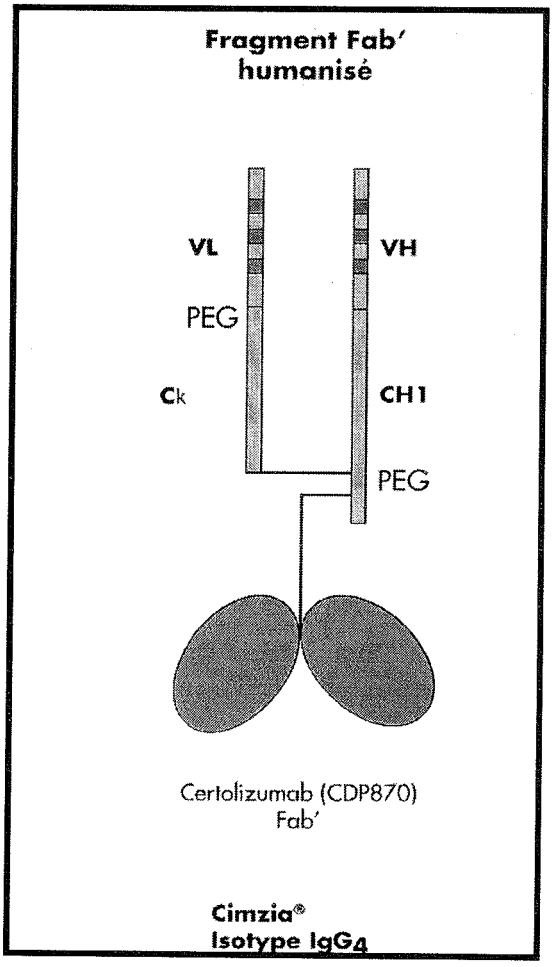


FIGURE 8

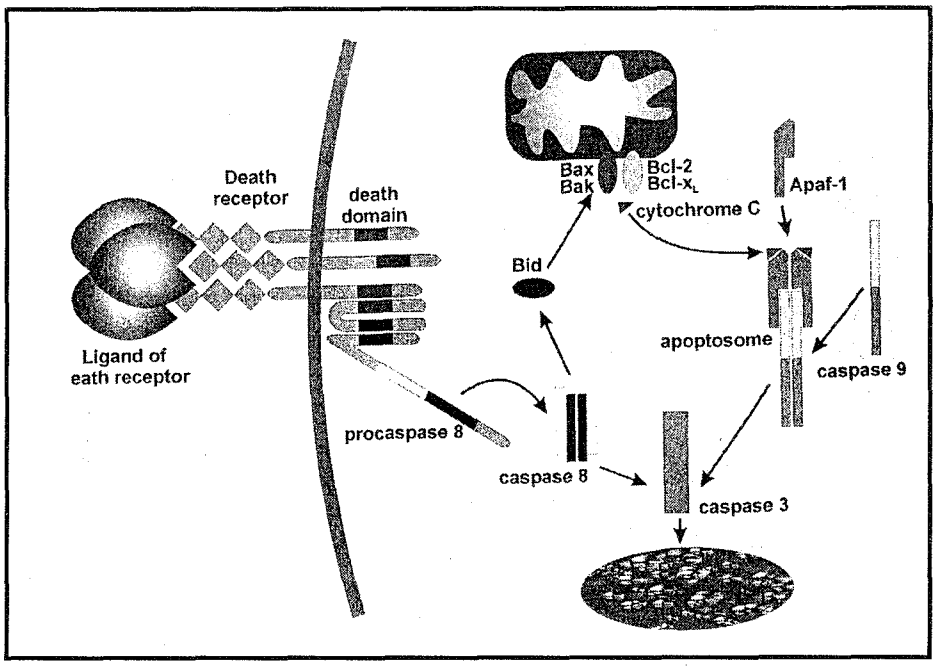
Caractéristiques des anti-TNF

	Modes d'action			Mode d'administration	Demi-vie (jours)	Intervalle entre les injections (semaines)
	Neutralisation du TNF	Apoptose	Autres*			
Infliximab	+	+	CD40/ CD40L *, ADCC, CDC **	i.v.	8-9.5	8
Adalimumab	+	+	ADCC, CDC **	sc	12-14	2
Certolizumab	+	No (?)	No	sc	14	4

** Blocage de la voie CD40/CD40L impliquée dans l'inflammation et l'immunité innée*

*** Antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) and complement dependent cytotoxicity (CDC)*

FIGURE 9



Induction of apoptosis through death receptors. After activation of trimeric death receptors (TNFI, Fas/APO-1, DR3, DR6, TRAIL) by specific ligands, adaptor molecules and procaspase 8 are recruited to the death-inducing signalling complex. Caspase 8 directly activates caspase 3, which initiates multiple apoptosis pathways. Alternatively, caspase 8 induces the mitochondrial apoptosis pathway that is regulated by members of the Bcl-2 protein family. Mitochondrial permeability is increased by Bak and Bax (proapoptotic) and maintained by Bcl-2 and Bcl-XL (antiapoptotic). Cytochrome C that has leaked out of the mitochondria forms a complex (the "apoptosome") with Apaf-1 and caspase 9, which is able to activate caspase 3.

Transmembrane TNFα, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. Gastroenterology 2001: 121 ; 1242-1245

FIGURE 10

Anti-TNF et maladie de Crohn: 11 larges essais randomisés contrôlés !

	Nom de l'essai	Référence	But principal
Infliximab		Targan et al. NEJM 1997	Induction (MC luminale)
		Rutgeerts et al. Gastroenterology 1999	Maintien (MC luminale)
	ACCENT I	Hanauer et al. Lancet 2002	Maintien (MC luminale)
		Present et al. NEJM 1999	Induction (MC fistulisante)
	ACCENT II	Sands et al. NEJM 2004	Maintien (MC fistulisante)
Adalimumab	CLASSIC I	Hanauer et al. Gastroenterology 2006	Induction
	CLASSIC II	Sandborn et al. UEGW 2005	Maintien
	CHARM	Colombel et al DDW 2006	Maintien
Certolizumab		Schreiber et al. Gastroenterology 2005	Induction
	Precise 1	Sandborn et al. DDW 2006	Induction et maintien
	Precise 2	Sandborn et al. UEGW 2005	Maintien

FIGURE 11 : Score de Best moyen à chaque visite

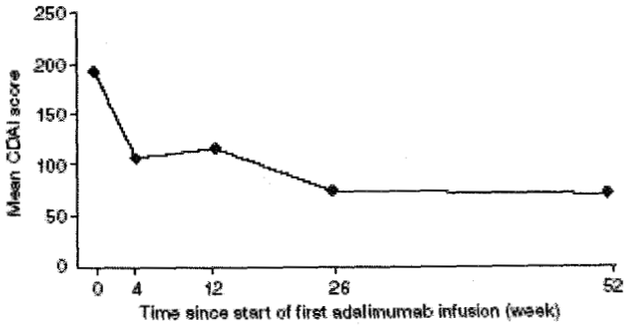


FIGURE 12 : Concentration moyenne de PCR à chaque visite

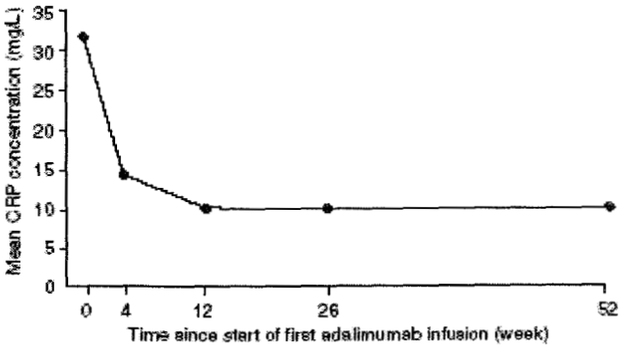


Tableau 1 : Caractéristiques des 24 patients

Caractéristiques	n (%)	Moyenne (DS)
Hommes	5 (20,8)	
Age à l'inclusion (années)		35 (10)
Durée d'évolution de la maladie de Crohn (années)		11 (7)
Localisation de la maladie de Crohn*		
Iléon	14 (58,3)	
Colon	21 (87,5)	
Fistules anopérinéales productives**	3 (12,5)	
Résection intestinale antérieure	8 (33,3)	
Tabagisme	13 (54,1)	
Crohn's Disease Activity Index		193,7 (67)
PCR (mg/L)		31,8 (40)
Traitements concomitants		
Corticostéroïdes (budésonide inclus)	4 (16,6)	
Azathioprine ou mercaptopurine	16 (66,6)	
Méthotrexate	1 (4,1)	
5-Aminosalicylates	3 (12,5)	
Indication de l'adalimumab		
Perte de réponse à l'infliximab	18 (75)	
Intolérance à l'infliximab	6 (25)	

*Les patients pouvaient avoir plusieurs localisations de leur maladie de Crohn
**Absence de fistule entéro-cutanée à l'inclusion

Tableau 2 : Evolution des patients inclus dans l'étude

Variable	n (%)
Poursuite complète de l'étude	18/24 (75)
Perdus de vue	0 (0)
Augmentation de doses pendant l'étude	6/24 (25)
Patients ayant poursuivi l'adalimumab jusqu'à la semaine 52	18/24 (75)
Causes d'interruption du traitement par adalimumab	
Perte de réponse	5/6 (83,3)
Intolérance	0/6 (0)
Autres*	1/6 (16,7)

* grossesse

Tableau 3 : Efficacité clinique (population en intention de traiter)

Variable	n (%)
Rémission clinique (CDAI<150)	
Semaine 0	8/24 (33)
Semaine 4	16/24 (67)
Semaine 12	14/24 (58)
Semaine 26	16/24 (67)
Semaine 52	14/24 (58)
Epargne en corticoïdes	3/4 (75)
Fermeture complète des fistules à chaque visite (fermeture de tous les orifices fistuleux ouverts à l'inclusion)	2/3 (66,7)

CDAI, Crohn's Disease Activity Index

Tableau 4 : Effets secondaires survenus chez les 24 patients

Variable	n (%)
Patients avec effets secondaires	13 (54,2)
Patients avec effets secondaires sévères	0
Patients avec effets secondaires menant à l'interruption de traitement	0
Décès	0
Effets secondaires	
Réactions au site d'injection	4 (16,7)
Céphalées	3 (12,5)
Infection ORL	2 (8,3)
Dermite	2 (8,3)
Pharyngite	1 (4,2)
Otite	1 (4,2)
Douleur abdominale	1 (4,2)
Fièvre	1 (4,2)
Tachycardie	1 (4,2)
Abcès dentaire	1 (4,2)

ANNEXE I

Classification des réactions aux perfusions d'infliximab.

LÉGÈRES :

Flush
Palpitations
Sueurs
Céphalées
Vertige
Nausées

MODÉRÉES :

Hypo/hypertension artérielle (≥20mmHg de PAS)
Flush
Oppression thoracique
Dyspnée
Hyperthermie
Palpitation
urticaire

SÉVÈRES :

Hypo/hypertension artérielle (≥40mmHg de PAS)
Fièvre avec frissons
Flush
Oppression thoracique
Dyspnée
Stridor

ANNEXE II

CLASSIFICATION DE GEELS-COOMBS

TYPE	DENOMINATION	EFFECTEUR/MECANISME	REACTION CLINIQUE
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE Mastocytes Polynucléaires basophiles	Choc anaphylactique Angioedème Urticaire Bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG IgM Complément Phagocytose	Cytopénies Et/ou néphrites
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines IgM IgG Complément	Maladie sérique Fièvre Urticaire Glomérulonéphrites Vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Eczémas de contact Eruptions maculopapuleuses

VU

NANCY, le **26 avril 2007**
Le Président de Thèse

Professeur J.M. BIGARD

NANCY, le **11 mai 2007**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 mai 2007**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ :

Introduction

L'adalimumab est efficace dans l'induction de la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn ayant échappé à l'infliximab.

But

Evaluer l'efficacité de l'adalimumab et sa tolérance en traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez des patients initialement répondeurs à l'infliximab, mais devenus secondairement intolérants ou en perte de réponse sous infliximab.

Méthodes

Vingt-quatre patients atteints de maladie de Crohn ont été inclus dans une étude ouverte menée pendant 52 semaines. Les patients ont reçu une première injection d'adalimumab de 80mg à la semaine 0, suivie d'injections à 40mg toutes les deux semaines, à partir de la semaine 2. L'objectif primaire est l'obtention de la rémission clinique définie par un score de Best inférieur à 150 à la 52ième semaine.

Résultats

L'adalimumab a été inefficace pour 5 patients. Aucun patient n'a été intolérant à l'adalimumab. Les taux de rémission clinique ont été plus grands aux semaines 4 (16/24, 67%) et 52 (14/24, 58%), qu'au début de l'étude (8/24, 35%) (p=0,043). Parallèlement, on observait une baisse du taux de PCR de 31,8 mg/ml à 9,8mg/ml en moyenne à la semaine 52, et 3/4 (75%) des patients ont pu arrêter la corticothérapie. Aucun effet secondaire grave n'a été observé durant l'étude.

Conclusion

L'adalimumab est bien toléré et paraît être efficace dans le maintien en rémission clinique des patients atteints de maladie de Crohn devenus soit intolérants à l'infliximab soit en perte de réponse.

TITRE EN ANGLAIS :

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

MOTS CLÉS :

Maladie de Crohn, inflammation, anti-TNFα, adalimumab, immunosuppression

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2007

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex