

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Par

LAMBLIN CHARLES

Né le 10 juillet 1982 à Brive-la-Gaillarde (19)

Présentée et soutenue publiquement le 05 octobre 2011

L'infliximab dans la maladie de Crohn, revue de la littérature
Intérêt pronostique de la concentration résiduelle d'infliximab dans la
maladie de Crohn, étude de cohorte de 44 malades

JURY

Président : M. le Professeur Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Membres : M. le Professeur Étienne DANQUECHIN-DORVAL
M. le Professeur Thierry LECOMTE
M. le Professeur Gilles PAINAUD
Mme le Docteur Laurence PICON
M. le Docteur Alexandre AUBOURG

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER G.
LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA -
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie

	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Loïc de la Lande de Calan. Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse, je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Etienne Danquechin-Dorval, je vous remercie de m'accorder votre confiance dans votre service et d'avoir accepté de juger cette thèse. J'espère ne pas vous décevoir.

A Messieurs les Professeurs Gilles Paintaud et Thierry Lecomte. Merci de juger ce travail, votre présence au sein de ce jury m'a parue indispensable.

A Madame le Docteur Laurence Picon. Votre expertise dans les maladies inflammatoires intestinales est unanimement reconnue. Votre jugement n'en a que plus de valeur. Vos conseils et vos enseignements m'ont guidé durant mon internat.

A Monsieur le Docteur Alexandre Aubourg. Je te remercie de m'avoir dirigé dans ce travail. Ta compétence et ton sérieux te mèneront encore plus loin j'en suis sûr.

A Monsieur le Docteur Nicolas Cézé, ta conscience professionnelle a toujours été un exemple. La succession est difficile à assumer, j'espère en être digne.

A l'ensemble des praticiens du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Tours. Votre disponibilité et votre expérience m'ont toujours aidé.

A David Ternant. Ton aide dans la réalisation de cette thèse a été très importante. Je tiens à te remercier et à souligner tes qualités de statisticien et de pharmacologiste. Bon courage pour la suite.

A l'ensemble des équipes soignantes et para-médicales que j'ai eu la chance de croiser durant mon cursus.

A Bénédicte, ma chérie. Ensemble nous avons franchi tant d'étapes. Je suis si fier de toi. J'espère pouvoir vivre de nombreuses années à tes côtés et puisse la vie nous réserver encore beaucoup de bonheur.

A mes parents Luc et Marie-Florence, à ma sœur Laura et mon frère Benoît. Votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours a été précieux. Vous avez toujours été là pour moi, je serai toujours là pour vous.

A Martine, André, Stéphanie et Christophe, Yvonne. Vous m'avez accueilli dans votre famille avec beaucoup de simplicité et de convivialité. Merci pour tout.

A mon parrain Émile, mon arrière grand-mère Suzanne, mes grand-mères Michèle et Jacqueline, mon grand-père Pierre. Votre présence en cette étape importante de ma vie aurait été merveilleuse. Malheureusement la vie en a décidé autrement. Je pense à vous et je vous embrasse.

A mon grand-père Marcel. Je t'embrasse.

Aux Limougeauds : Pierre, Simon, Jean-Christophe, Aurélien et Nizar. Nous avons vécu de très belles années d'externat à Limoges. Les souvenirs qui y sont attachés sont à jamais gravés dans ma mémoire.

Aux Tourangeaux : Pierre, Baudouin, Lucie, Marc-Antoine, Annaïs, Marie-Agnès, Edouard, Marion, Florence, Lucie, à mes différents co-internes.

A Elodie ma co-interne et amie. Nous avons traversé quelques épreuves ensemble mais nous y sommes arrivés. J'espère pouvoir travailler avec toi encore longtemps. A bientôt dans le service.

A tous ceux que j'oublie et qui, je l'espère, ne m'en voudront pas.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
L'INFLIXIMAB DANS LA MALADIE DE CROHN	10
1. L'INFLIXIMAB.....	10
1. AVENEMENT DES ANTICORPS MONOCLONAUX RECOMBINANTS	10
2. DESCRIPTION DE LA MOLECULE	12
3. MODES D'ACTION DANS LA MALADIE DE CROHN	13
4. INDICATIONS DANS LA MALADIE DE CROHN	14
5. ANTICORPS ANTI-INFLIXIMAB.....	15
2. MODALITES DU TRAITEMENT PAR INFLIXIMAB	17
1. TRAITEMENT D'ENTRETIEN VS TRAITEMENT PONCTUEL.....	17
2. INITIATION DU TRAITEMENT: STEP-UP VS TOP-DOWN.....	17
3. INFLIXIMAB ET IMMUNOSUPPRESSEURS.....	18
4. ARRET DU TRAITEMENT : ETUDE STORI.....	21
5. OPTIMISATION	21
6. CONCENTRATION SERIQUE RESIDUELLE D'INFLIXIMAB.....	22
INTERET PRONOSTIQUE DE LA CONCENTRATION SERIQUE RESIDUELLE D'INFLIXIMAB DANS LA MALADIE DE CROHN, ETUDE DE COHORTE DE 44 MALADES.....	25
1. MATERIELS ET METHODES	26
1. POPULATION.....	26
2. METHODES DE DOSAGE DE L'INFLIXIMAB ET DES ATI.....	27
3. STATISTIQUES	27
2. RESULTATS	28
3. DISCUSSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXE	43
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	44

Liste des abréviations

Acm : anticorps monoclonaux

ACR : American College of Rheumatology

ADCC : antibody dependent cell-mediated cytotoxicity

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATI : anticorps anti infliximab

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CRP : protéine C-réactive

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FcRn : neonatal Fc Receptor

GETAID : Groupe d'Études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives

HBI : Harvey Bradshaw Index

IFX : infliximab

IgG : immunoglobuline de type G

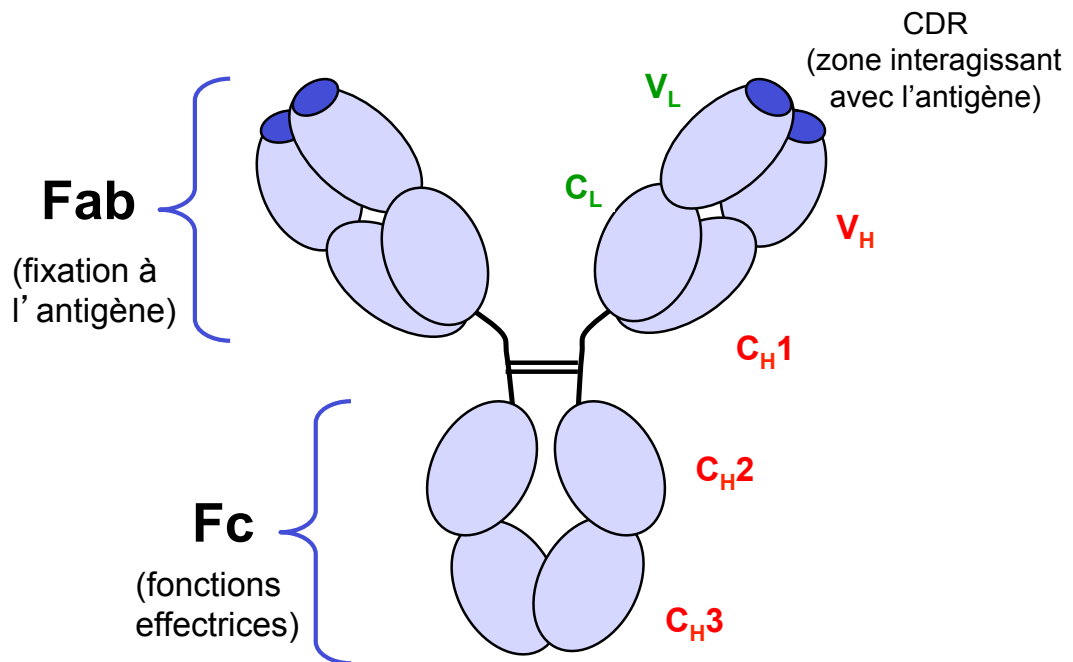
L'infliximab dans la maladie de Crohn

1. L'infliximab

1. Avènement des anticorps monoclonaux recombinants

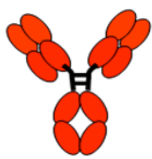
Les anticorps monoclonaux recombinants sont issus de la technologie de l'hybridome décrit pour la première fois par *Köhler et Milstein* en 1975¹. Il s'agit de la fusion entre des lymphocytes murins producteurs d'anticorps et des cellules murines lymphomateuses immortelles non productrices d'anticorps permettant de créer ainsi un hybridome immortel producteur d'anticorps murins. Les Acm utilisés en thérapeutique sont des immunoglobulines d'isotype IgG. Ils ont les mêmes propriétés pharmacologiques et les mêmes mécanismes d'action que les immunoglobulines endogènes. Leur utilisation en thérapeutique s'appuie sur le concept d'immunothérapie passive. Les immunoglobulines sont des glycoprotéines de 150 kDa. Leur structure comporte deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes lourdes sont formées d'un domaine variable VH et d'un domaine constant CH1, CH2 et CH3. Les domaines CH1 et CH2 sont séparés par une région charnière H. Les chaînes légères (de type κ ou λ) sont elles formées d'un domaine variable VL et d'un domaine constant CL. Ces différents domaines forment 2 structures fonctionnelles : la région Fab composée des domaines variables VH et VL, et des domaines constants CL et CH1 ; la région Fc est composée des domaines CH2 et CH3. Les deux régions Fab d'un Acm lui permettent de reconnaître spécifiquement et de se lier à l'antigène cible avec une forte affinité. La région Fc peut activer la voie classique du complément, se lier au récepteur Fc γ R², notamment présent sur les lymphocytes NK et les macrophages et induire ainsi une cytotoxicité dépendante des anticorps, ou encore se fixer sur le récepteur FcRn intervenant dans la biodisponibilité et le recyclage des immunoglobulines³.

Structure d'une IgG1

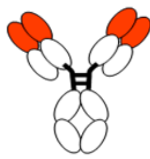


1

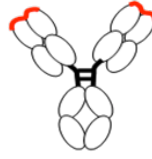
Les avancées récentes en matière de génie génétique ont permis de diminuer progressivement la composante murine dans la structure de l'Acm permettant de passer d'anticorps totalement murins hautement immunogènes à des anticorps chimériques, puis des anticorps humanisés, et enfin à des Acm totalement humains.



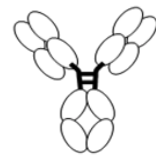
Acm murins



Acm chimériques
(infiximab)



Acm humanisés



Acm humains
(adalimumab)

La construction d'un anticorps chimérique consiste à isoler l'ADN codant pour le domaine V_H et le domaine V_L d'un anticorps monoclonal de souris et de le lier à l'ADN codant les domaines constants d'une immunoglobuline humaine. Les plasmides ainsi formés sont transfectés dans des cellules de mammifères permettant ensuite de produire des anticorps monoclonaux recombinants. Ces anticorps sont humains à 75% et moins immunogènes que les anticorps murins. De

plus, leur demi-vie est plus longue et ils sont capables, via le fragment Fc humain, d'activer le complément par la voie classique ou de recruter des cellules immunitaires porteuses des récepteurs FcγR.

Les anticorps recombinants humanisés ont été développés dans le but de diminuer l'immunogénicité liée aux anticorps chimériques. L'obtention de ces anticorps est complexe. Les séquences codant pour les régions murines reconnaissant l'antigène doivent être greffées sur des séquences codant les domaines variables humains. Le choix des séquences codant les domaines variables humains est primordial. La variation d'un acide aminé sur ces séquences peut faire varier la structure tridimensionnelle de l'anticorps produit et compromettre sa fixation sur sa cible.

Toujours dans le but de diminuer l'immunogénicité, des anticorps totalement humains (suffixe *-mumab*) ont été développés. Ils sont obtenus selon 2 techniques :

- La construction de banques combinatoires de domaines variables VH et VL humains, exprimés à la surface de bactériophages sous forme de fragments d'anticorps
- L'obtention de souris humanisées dont le génome contient une grande partie des gènes codant les chaînes lourdes et légères humaines

Les anticorps monoclonaux humains gardent malgré tout un certain degré d'immunogénicité, des anticorps anti-adalimumab ont notamment été décrits.

2. Description de la molécule

L'infliximab (Remicade®, Schering Plough) est un anticorps monoclonal IgG1κ chimérique. Sa découverte remonte à 1989 par une équipe américaine du New York University Medical Center ⁴. Il est composé d'une région Fc humaine et de domaines variables murins. Il se fixe électivement à une cytokine pro-inflammatoire : le TNFα.

L'infliximab est actuellement utilisé dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques telles que la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

3. Modes d'action dans la maladie de Crohn

Les mécanismes d'action supposés de l'infliximab sont multiples et sont liés étroitement à sa structure.

Par sa portion Fab, l'infliximab neutralise le TNF- α soluble, empêchant ainsi la fixation du TNF- α sur son récepteur avec une haute affinité, et inhibant les effets juxtacrines et paracrines du TNF- α . Il peut également se fixer sur le TNF- α transmembranaire : cette fixation est à l'origine d'un signal inhibiteur modulant la production de cytokines pro-inflammatoires et d'un signal déclencheur d'apoptose des cellules présentant le TNF- α à leur surface (lymphocytes T et macrophages activés de la lamina propria)⁵⁻⁸.

Par sa portion Fc, l'infliximab est capable, après fixation sur sa cible, de recruter des cellules effectrices, comme les lymphocytes Natural Killer, et d'induire une cytotoxicité dépendante des anticorps. De la même façon, une activation du complément est possible⁹. Ce mode d'action pourrait expliquer en partie la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement par infliximab. En effet le recrutement des cellules effectrices responsables de l'ADCC est soumis au polymorphisme du gène *FCGR3A* codant pour le récepteur à la portion Fc des immunoglobulines *Fc γ RIIIa*. Le polymorphisme F158V, à l'origine d'une phénylalanine ou d'une valine en position 158, modifie l'affinité du récepteur *Fc γ RIIIa* pour l'anticorps monoclonal : l'affinité est moindre en cas d'allotype 158 F/F comparativement à l'allotype 158 V/V. L'influence de ce polymorphisme dans la réponse aux anticorps monoclonaux a été montrée pour la première fois pour le rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens, avec une meilleure réponse clinique pour les patients 158V/V¹⁰. En 2004, une étude a été réalisée chez 200 patients présentant une maladie de Crohn active malgré un traitement par glucocorticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Sur l'ensemble des patients le polymorphisme de *FCGR3A* ne semblait pas influencer la réponse clinique à l'infliximab. En revanche l'analyse de la réponse biologique a montré une diminution de la concentration sérique de CRP chez 100 % des sujets homozygotes V/V contre 69,8 % des sujets porteurs de l'allèle F (p=0,0002). De plus,

une analyse multivariée a montré que, dans le sous-groupe de patients présentant une concentration sérique de protéine C-réactive élevée avant la mise en route du traitement, le traitement immunosuppresseur et le génotype *FCGR3A* influençaient de façon indépendante la réponse clinique à l'infliximab (10). L'influence éventuelle du polymorphisme de *FCGR3A* a également été recherchée sur une large cohorte de 344 patients issus de l'essai pivotal ACCENT 1 traités par infliximab pour une maladie de Crohn luminale. Cette étude n'a pas trouvé de différence significative dans la réponse clinique selon le polymorphisme mais, dans le sous-groupe de patients avec concentration sérique de CRP élevée à l'inclusion (n = 156), la décroissance de ce paramètre biologique après 6 semaines de traitement était respectivement de 79,4 %, 76,5 % et 64,3 % pour les génotypes V/V, V/F, F/F respectivement (p = 0,085 ; p = 0,043 avec test unilatéral) (*Louis et coll.*¹¹). Ce résultat à la limite de la significativité suggère une efficacité différente de l'infliximab selon le polymorphisme de *FCGR3A*.

D'autres polymorphismes génétiques ont été étudiés pour expliquer la variabilité interindividuelle de la réponse à l'infliximab (gène *TNF*, gène *ADAM17* codant une métalloprotéase responsable du clivage du pro-TNF- α , gènes de l'apoptose). A l'heure actuelle, aucune étude de ces polymorphismes ne fait l'objet de recommandations dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. La multiplicité des mécanismes d'action de l'infliximab explique probablement les difficultés pour identifier un polymorphisme majeur influençant de façon significative la réponse au traitement.

4. Indications dans la maladie de Crohn

Les malades atteints d'une maladie de Crohn luminale sévère réfractaire au traitement médical standard ont été les premiers à être traités par infliximab¹². Il s'agissait alors d'une perfusion unique à la dose de 5 mg/kg associée à une réadministration dans les 14 semaines suivantes en cas de réapparition des symptômes. Depuis les données de l'étude *ACCENT I*¹³ l'infliximab est utilisé en le traitement d'entretien par perfusions toutes les 8 semaines. Actuellement l'AMM de

cette molécule du 20 avril 2011 concerne le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

L'infliximab est le seul anti TNF- α à avoir une indication dans la maladie de Crohn fistulisée. Les fistules périnéales préalablement drainées par un séton non serré sont traitées selon les mêmes modalités que la maladie de Crohn luminale (induction S0, S2, S6 puis traitement d'entretien toutes les 8 semaines) ¹⁴.

5. Anticorps anti-infliximab

L'ensemble des Acm thérapeutiques est susceptible d'induire des réactions d'immunogénicité. Plusieurs facteurs participent à l'apparition d'anticorps : liés au patient (facteurs génétiques, âge), liés à la maladie (traitements associés, exposition antérieure à des Acm) ou liés à l'Acm en lui-même. Concernant ce dernier mécanisme, la proportion de la composante murine dans la structure moléculaire joue un rôle important dans la survenue de réactions d'immunogénicité. Dans le processus d'humanisation progressive réalisé dans l'arsenal des Acm thérapeutiques, l'importance des réactions d'immunogénicité a diminué. Cependant le développement d'anticorps dirigés contre des molécules 100 % humaines (comme l'adalimumab) prouve que le phénomène d'immunisation n'a pas disparu. Une des raisons de cette immunogénicité persistante est le potentiel immunogène des modifications post-traductionnelles que peuvent subir ces molécules (comme la glycosylation par exemple).

Dans le cas de l'infliximab, des anticorps anti-infliximab ont été décrits. L'apparition d'ATI est responsable d'un plus grand nombre de manifestations allergiques lors de l'administration du traitement^{15,16}. Ces manifestations peuvent être précoces (céphalées, fièvre, nausées, dyspnée ou frissons dans les 2 heures suivants la perfusion)^{13,17,18} ou plus tardives (myalgies, arthralgies, céphalées, prurit ou œdèmes), 3 à 12 jours après l'administration du traitement ¹⁹.

Plusieurs facteurs liés au traitement ont été identifiés dans le risque d'apparition d'ATI. L'administration d'hydrocortisone avant la perfusion d'infliximab semble réduire la formation d'ATI ²⁰. Les modalités d'administration du traitement jouent également un rôle. Ainsi, la fréquence des ATI lors du traitement épisodique à la demande est plus élevée comparée au traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines^{13,15,21-23}. L'association d'un traitement immunosuppresseur au traitement par infliximab réduit également la formation des ATI ^{15,16,22,24,25}. Malgré tout, l'utilité de la recherche des ATI dans la pratique courante reste débattue. Une revue de la littérature publiée en 2009 par *Cassinotti et Travis* remet en question les résultats de ces études ²⁶. La difficulté de mise en évidence des ATI par les techniques immuno-enzymatiques, notamment en présence d'infliximab circulant, pourrait expliquer les différences de résultats rapportées entre l'administration épisodique d'infliximab et le traitement d'entretien.

Par ailleurs la signification pronostique des ATI reste incertaine. En effet les études les plus anciennes utilisant des schémas d'administration épisodique de l'infliximab montraient une diminution de la réponse en cas d'ATI. Les études plus récentes, avec administration répétée, permettent plus difficilement d'identifier ce rôle des ATI en raison de leurs difficultés de dosage (présence d'infliximab circulant). L'une des questions qui se pose à l'heure actuelle est l'intérêt de la recherche d'ATI en cas de perte de réponse. *Afif et coll.* ont montré que l'augmentation des doses d'infliximab chez les patients ayant des ATI n'apportait une amélioration clinique que dans 17% des cas alors que le changement d'anti-TNFα était efficace dans 92% des cas ²⁴. Ces données sont contradictoires avec celles d'une étude française portant sur l'analyse rétrospective des patients ayant nécessité une augmentation de la posologie de l'infliximab pour perte de réponse. L'augmentation de posologie chez les patients avec ATI permettait de retrouver une réponse clinique dans 60 % des cas (et une disparition ou diminution de la concentration d'ATI dans 70 % des cas) *.

Au total, la présence d'ATI semble être liée à une moins bonne réponse à l'infliximab. Leur recherche en pratique quotidienne devrait être réservée aux cas où la concentration sérique résiduelle d'infliximab est nulle ou très faible.

2. Modalités du traitement par Infliximab

1. Traitement d'entretien vs traitement ponctuel

Les premières études testant l'infliximab dans la maladie de Crohn ont validé le traitement en perfusions épisodiques à renouveler en cas de rechute clinique. Secondairement plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'infliximab en traitement d'entretien pour maintenir la rémission. Dans l'étude de *Rutgeerts et coll.*²⁷ les patients recevant des perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines étaient moins hospitalisés, avaient moins recours à la chirurgie et présentaient des taux de cicatrisation muqueuse plus élevés. Des résultats similaires ont été rapportés lors du suivi d'une cohorte de 614 patients dans une étude monocentrique belge ²⁸. Le traitement continu était associé à un taux d'hospitalisation plus faible, un recours moindre à la chirurgie et permettait une épargne en corticoïdes plus importante. L'analyse post-hoc des données de l'étude ACCENT I ²⁹ confirme la supériorité du traitement d'entretien pour obtenir une cicatrisation muqueuse.

En ce qui concerne la maladie de Crohn fistulisée, le traitement d'entretien est également supérieur au traitement ponctuel ^{14,30}.

Actuellement le traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines après un traitement d'attaque doit être privilégié au détriment du traitement épisodique.

2. Initiation du traitement: step-up vs top-down

A quel moment de l'histoire naturelle de la maladie introduire un traitement par infliximab ? La stratégie historique nommée ascendante « step-up », propose une escalade progressive des thérapies disponibles dans la maladie de Crohn. En premier lieu les corticoïdes sont utilisés, puis les traitements immunosuppresseurs par azathioprine ou methotrexate et enfin, en cas d'échec, les anti TNFα (infliximab ou adalimumab). Secondairement une nouvelle stratégie intitulée descendante « top-down » a été proposée. Un traitement maximaliste est institué d'emblée par

association de l'azathioprine à l'infliximab. Une seule étude a comparé les deux stratégies ³¹, l'objectif principal étant la rémission sans corticoïdes. A un an l'objectif était atteint chez 61,5% des patients dans le bras « top-down » versus 42,2% dans le bras « step-up » (p=0,03). Cependant, la différence n'était plus significative à 2 ans. La qualité de vie était comparable dans les 2 bras. Il existait en revanche une différence en termes de cicatrisation muqueuse avec, à 2 ans, 73 % de cicatrisation dans le groupe « top-down » contre 30 % dans le groupe « step-up ». Une étude complémentaire a été réalisée sur l'évolution à 4 ans des patients. La présence d'une cicatrisation muqueuse à 2 ans était prédictive d'une rémission sans corticoïdes soutenue ³². La difficulté actuelle est d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une stratégie « top-down » afin d'éviter de surtraiter des patients qui auraient eu une évolution naturelle peu sévère et d'exposer un nombre important de patients aux risques de l'association azathioprine-infliximab.

Une prise en charge maximaliste d'emblée pourrait être réservée aux malades qui présentent des critères d'évolution péjorative de leur maladie au moment de l'initiation du traitement comme l'âge < 40 ans, une atteinte périnéale ou une corticothérapie lors de la première poussée ³³. L'atteinte iléocolique peut aussi être prise en compte, associée à un de ces facteurs, afin d'identifier les patients à risque d'évolution péjorative.

3. Infliximab et immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine et la 6-mercaptopurine utilisés en monothérapie ont prouvé leur efficacité dans la maladie de Crohn.

L'association infliximab et immunosuppresseurs a montré son efficacité dans la réduction de formation des ATI, particulièrement en cas d'administration par perfusions épisodiques, comme cela était le cas dans les premières années d'utilisation de l'anti-TNFα ¹⁶²²). Cependant le bénéfice clinique a été plus discuté au vu notamment de l'analyse post-hoc de trois larges études randomisées, utilisant l'infliximab en traitement d'entretien : l'association avec un immunosuppresseur était

liée en effet à une réduction des réactions aux perfusions et de la présence d'ATI mais aucun bénéfice clinique n'était mis en évidence. De manière identique, les concentrations sériques d'infliximab n'étaient pas modifiées par l'association à un immunosuppresseur ³⁰.

En 2006 l'étude du GETAID s'est intéressée à l'association infliximab + azathioprine ²². L'objectif de l'étude était d'évaluer l'intérêt d'une association comprenant 3 perfusions d'infliximab (traitement d'induction) et de l'azathioprine (ou 6-mercaptopurine) en comparaison à une monothérapie par thiopurines, chez les patients corticodépendants. Le délai d'action de plusieurs mois de l'azathioprine était à l'origine de cette stratégie de « bridge ». L'analyse a été réalisée en considérant 2 groupes de patients : les patients en échec du traitement par thiopurines (posologie stable depuis 6 mois) et les patients naïfs (précédemment non traités par thiopurines). L'association permettait d'augmenter le pourcentage de patients en rémission sans corticoïdes à 6 mois, mais également à un an. Cette stratégie semblait cependant intéressante uniquement chez les patients naïfs lors de la mise en route du traitement par infliximab. En effet 27 % des patients dans le groupe échec des thiopurines étaient en rémission sans corticoïdes à un an (6 mois après arrêt de l'infliximab).

Ces données ont conduit à la réalisation d'une étude randomisée sur l'association azathioprine et infliximab, sur une durée d'un an, chez des patients naïfs. L'étude SONIC ²⁵ a comparé l'efficacité d'un traitement par infliximab, azathioprine ou à l'association des 2 molécules chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn modérée à sévère, naïfs de ces 2 traitements, pour induire une rémission et la maintenir sans corticoïdes. Les patients étaient corticodépendants ou avaient reçu une corticothérapie dans les 12 mois précédents ou n'avaient pas répondu à un traitement par mésalazine ou budésonide bien conduits. Les patients ont été randomisés en 3 groupes :

- Azathioprine 2,5 mg/kg/j associé à une perfusion de placebo
- Comprimé de placebo associé à une perfusion d'infliximab 5 mg/kg

- Azathioprine 2,5 mg/kg/j associé à une perfusion d'infliximab 5 mg/kg

Les perfusions étaient administrées à S0, S2, S6 puis en traitement d'entretien toutes les 8 semaines. A la 26^{ème} semaine, les résultats étaient en faveur d'une plus grande efficacité de l'association azathioprine et infliximab comparée à l'infliximab seul ou à l'azathioprine seul en terme de rémission clinique sans corticoïdes. En terme de cicatrisation muqueuse endoscopique, les résultats étaient supérieurs dans le bras association versus azathioprine seul ($p < 0,001$) mais n'étaient pas statistiquement significatifs entre l'infliximab seul et l'association ($p = 0,06$). Les effets secondaires étaient similaires dans les 3 bras de l'étude. La supériorité de l'association peut s'expliquer par un taux d'ATI plus faible et une concentration sérique résiduelle d'infliximab plus élevée dans le bras association. Dans l'analyse post-hoc des résultats, les patients ayant une concentration sérique de CRP supérieure à 8 mg/l et des lésions endoscopiques bénéficiaient le plus de l'association infliximab-azathioprine.

Le risque d'augmentation des effets indésirables notamment infectieux a longtemps conduit à limiter la prescription d'une bithérapie ³⁴. De plus le risque de survenue de lymphomes, et notamment de lymphomes T hépatospléniques chez des adultes traités par bithérapie, est en revanche bien présent ³⁵. La proportion reste faible (quelques dizaines de cas) au vu du nombre de patients traités mais son très mauvais pronostic impose la prudence. Il est ainsi recommandé de limiter dans la mesure du possible les indications et les durées de bithérapie avec anti-TNF α chez les adultes jeunes.

Afin de limiter la survenue de ces effets indésirables, l'arrêt de l'azathioprine ou de l'infliximab a été étudié. Dans l'étude de *Van Assche et coll.* ²³ l'arrêt de l'azathioprine chez les patients recevant une association avec l'infliximab à dose stable depuis au moins 6 mois n'augmentait pas le risque de rechute clinique à 2 ans. Cependant dans le groupe « arrêt de l'immunosuppresseur » la concentration sérique résiduelle d'infliximab était significativement plus faible (médianes de 1,65

mg/l contre 2,87 mg/l, $p < 0,0001$) et la concentration de CRP était significativement plus élevée (médianes de 2,8 contre 1,6 mg/l, $p < 0,005$).

Parallèlement une étude sur l'arrêt de l'infliximab chez les patients présentant une maladie de Crohn en rémission sous bithérapie a été réalisée, l'étude STORI (cf infra).

4. Arrêt du traitement : étude STORI

Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus 115 patients traités par infliximab et immunosuppresseurs depuis au moins un an pour une maladie de Crohn luminale et en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois. La dernière injection d'infliximab était réalisée lors de l'inclusion. A un an, 45 % des patients avaient présenté une rechute. En analyse multivariée les facteurs à l'inclusion augmentant le risque de rechute étaient le sexe masculin, l'absence de chirurgie antérieure, une corticothérapie dans l'année précédente, une hémoglobine $\leq 14,5$ g/dl, une numération leucocytaire $> 6000/\text{mm}^3$, une concentration de CRP > 5 mg/l, une concentration sérique résiduelle d'infliximab ≥ 2 mg/l, la persistance de lésions endoscopiques même minimales (CDEIS > 0), un taux de calprotectine fécale ≥ 300 $\mu\text{g/g}$ de selles. Un modèle simplifié a été également proposé, ne prenant pas en compte la concentration sérique d'infliximab (en raison d'un problème d'accessibilité au dosage) et le score CDEIS (en raison de la nécessité de réaliser une iléocoloscopie). Dans ce dernier modèle, le groupe présentant plus de 4 facteurs de risque avait un risque de rechute de 95 % à un an, contre 15 % dans le groupe avec 2 facteurs de risque au maximum. La reprise du traitement par infliximab chez les patients ayant rechuté a permis une mise en rémission dans 88 % des cas après 2 perfusions (4 mois).

5. Optimisation

A ce jour, l'infliximab a une indication dans la maladie de Crohn luminale ou fistulisante réfractaire au traitement standard. L'adalimumab (Humira®, Abbott) a lui aussi une indication mais uniquement en cas d'atteinte luminale. Il s'agit là des 2

seuls anti-TNF α ayant une AMM en France pour la maladie de Crohn. Quelle stratégie adopter en cas de perte de réponse à l'infliximab ? Plusieurs choix sont possibles :

- Augmenter la dose d'infliximab par perfusion jusqu'à 10 mg/kg
- Réduire l'intervalle entre 2 perfusions jusqu'à 4 semaines minimum
- Changer d'anti-TNF α , l'adalimumab en l'occurrence

Dans la maladie de Crohn luminale, en cas d'échappement à 5 mg/kg, une augmentation à 10 mg/kg permettait dans 90 % de cas de restaurer la rémission²⁷. Dans un second temps, un retour à la posologie antérieure (5mg/kg) était possible. Dans l'étude de *Schnitzler et coll.*²⁸, 71,5% des patients ayant bénéficié d'une augmentation de dose à 10 mg/kg retournaient à une dose habituelle de 5 mg/kg. En revanche, en cas de diminution de l'intervalle à moins de 8 semaines, le retour à la stratégie initiale n'était possible que dans 28,7% des cas. La diminution de l'intervalle repose plus sur des données empiriques laissées à l'appréciation du clinicien. Ainsi, en cas de perte de réponse, les 2 semaines précédant l'injection suivante, une diminution de l'intervalle peut être proposée. Il est généralement admis que la posologie d'infliximab peut être augmentée jusqu'à 10 mg/kg/4 semaines.

L'introduction de l'adalimumab chez les patients en échappement à l'infliximab permet d'obtenir une réponse clinique maintenue dans la moitié des cas à 3 ans³⁶. Cette stratégie efficace doit cependant être réalisée de préférence après tentative d'optimisation maximale du traitement par infliximab en raison du nombre limité d'alternatives thérapeutiques pour ces patients.

6. Concentration sérique résiduelle d'infliximab

Les premières données sur la relation entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et la réponse au traitement ont été rapportées dans la polyarthrite rhumatoïde. *St Clair et coll.*³⁷ ont montré que la réponse clinique (jugée sur les critères ACR), la réponse biologique (jugée sur la concentration sérique de CRP) et la réponse radiologique étaient corrélées aux concentrations résiduelles. De même

en 2005 dans la polyarthrite rhumatoïde, la concentration sérique résiduelle à la quatorzième semaine de traitement était significativement plus élevée chez les répondeurs (3,6 mg/l) que chez les non-répondeurs (0,5 mg/l) ($p<0,01$)³⁷. Dans la maladie de Crohn en 2003, dans le cadre d'un traitement épisodique par infliximab, une concentration sérique d'infliximab, 4 semaines après la perfusion, supérieure ou égale à 12 mg/l était corrélée à une durée d'action plus longue (81,5 jours vs 68,5 ; $p<0,01$)¹⁶. Dans l'étude de *Maser et coll.*³⁸, les patients ayant une concentration résiduelle détectable ($>1,4$ mg/l) avaient un taux de rémission clinique plus élevé (82% vs 6%, $p<0,001$), une concentration sérique de CRP plus faible (2 vs 11,8 mg/l, $p<0,001$) et un pourcentage de rémission endoscopique supérieure (47% vs 19%, $p=0,03$). Dans une étude plus récente la cicatrisation muqueuse endoscopique, qui représente désormais un objectif thérapeutique majeur, était significativement corrélée à la valeur de la concentration résiduelle : les patients ayant une cicatrisation muqueuse totale avaient une concentration résiduelle moyenne à 5,77 mg/l, les patients ayant une cicatrisation muqueuse partielle avait une concentration résiduelle à 3,89 mg/l et les patients n'ayant pas de cicatrisation avaient une concentration résiduelle moyenne à 0,95 mg/l³⁹. La valeur pronostique de la concentration résiduelle d'infliximab a également été mise en évidence au cours de la rectocolite hémorragique, *Seow et coll.*⁴⁰ ont étudié la concentration sérique d'infliximab chez 108 patients suivis pendant 12 mois. Une concentration résiduelle indétectable était un facteur de risque majeur de colectomie totale (55% vs 7%, OR=9,3, $p<0,001$).

Les résultats d'une étude de l'équipe de Louvin en 2010 étaient en faveur d'un intérêt de la mesure de la concentration sérique résiduelle d'infliximab dans la procédure d'optimisation du traitement **. L'augmentation de dose d'infliximab ou le raccourcissement de l'intervalle entre 2 perfusions permettait d'augmenter la concentration résiduelle et d'obtenir une amélioration clinique dans 55% des cas. Dans le groupe de patients répondant à l'optimisation, la concentration sérique augmentait de façon significative (2,25 mg/l à 3,43 mg/l ; $p=0,018$). En revanche, la concentration résiduelle n'était pas modifiée chez les patients ne répondant pas à

l'optimisation. Par ailleurs dans l'étude d'*Afif et coll.*²⁴, les patients en perte de réponse avec une concentration résiduelle basse présentaient une amélioration clinique dans 86% des cas après augmentation de la dose.

Au vu de ces résultats, il semble que la mesure de la concentration sérique d'infliximab représente un des moyens de suivi des patients en cours de traitement en association avec les données cliniques, biologiques, endoscopiques et radiologiques. Des stratégies thérapeutiques utilisant ces concentrations d'infliximab et des valeurs cibles restent cependant à déterminer.

Intérêt pronostique de la concentration sérique résiduelle d'infliximab dans la maladie de Crohn, étude de cohorte de 44 malades

La maladie de Crohn fait partie, avec la rectocolite hémorragique, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il existe, dans cette maladie, un déséquilibre au sein de la muqueuse intestinale entre cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) et cytokines anti-inflammatoires (IL1-RA, IL-10, TGF- β) responsable du développement d'ulcérations muqueuses ⁴¹. Le développement de molécules ciblant le TNF- α a révolutionné la prise en charge des patients. L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique IgG1, se fixe électivement au TNF- α . Il a une indication dans la maladie de Crohn luminale et fistulisante. Utilisé en traitement d'entretien, il diminue le recours à la chirurgie et le nombre d'hospitalisations et augmente le taux de cicatrisation muqueuse ⁴². Son efficacité n'est pas stable au cours du temps. Après 55 mois de traitement 12,8% des patients doivent arrêter en raison d'effets secondaires et 21,6% en raison d'une perte de réponse ²⁸. L'apparition d'anticorps anti-infliximab réduit son efficacité et expliquerait l'apparition d'effets secondaires bien que leur imputabilité soit encore débattue. Le nombre limité d'anti TNF α disponibles dans la maladie de Crohn impose une utilisation optimale des ces molécules. Dans ce but, la surveillance de la concentration sérique résiduelle pourrait être utile pour assurer le suivi des patients.

L'objectif de notre étude était d'établir la signification pronostique de la concentration sérique résiduelle d'infliximab.

1. Matériels et méthodes

1. Population

L'ensemble des malades suivis dans le service de gastro-entérologie du CHU de Tours entre le premier janvier 2007 et le premier juin 2010 pour une maladie de Crohn luminale et/ou fistulisante traités par infliximab ont été inclus dans l'étude.

Les modalités du traitement étaient les suivantes:

- traitement d'attaque par trois perfusions d'infliximab à la dose de 5 mg/kg à S0, S2, S6 suivi d'un traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines. Les patients n'ayant reçu que le traitement d'attaque ont été exclus.
- en cas de perte d'efficacité, la posologie pouvait être augmentée jusqu'à 10 mg/kg au maximum et/ou l'intervalle entre 2 perfusions raccourci jusqu'à 4 semaines.

Le recueil des données clinico-biologiques a été réalisé de façon prospective et analysée rétrospectivement :

- Données cliniques : ancienneté de la maladie, âge, poids, sexe, score d'activité clinique de la maladie de Crohn (annexe) ⁴³.
- Données sur le traitement : dose d'infliximab reçue, intervalle entre les perfusions, durée du traitement d'entretien par infliximab, traitements associés (corticoïdes, salicylés, immunosuppresseurs).
- Données biologiques : concentration sérique d'infliximab, dosage d'ATI, concentration sérique de CRP.

La rémission clinique était définie par un score CDAI inférieur à 150. La rémission biologique était définie par une concentration sérique de CRP < 5 mg/l. La rémission clinico-biologique associait les deux paramètres.

2. Méthodes de dosage de l'infliximab et des ATI.

Les mesures de concentration sérique d'infliximab ont été réalisées au laboratoire de pharmacologie du CHU de Tours. La technique de dosage utilisait la méthode immuno-enzymatique (ELISA) ⁴⁴. Dans un premier temps des microplaques de 96 puits sont sensibilisées par du TNF- α recombinant (Tebu-bio SA, le Perray en Yvelines, France) puis saturées par de l'albumine bovine à 1 % dans du tampon PBS durant 2 heures. Cent μ l d'échantillon sont déposés dans chaque puits, pour une incubation d'une heure à 37 °C. On dépose par la suite un conjugué F(ab)2 d'anticorps de chèvre anti-chaine γ humaine marqué à la peroxidase (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier France) puis après incubation d'une heure à température ambiante, le substrat (peroxyde d'hydrogène) est ajouté avec une incubation durant 10 minutes à l'abri de la lumière. Le seuil de détection de cette méthode ELISA est 0,014 mg/l, le seuil de quantification inférieure est 0,04 mg/l.

La mise en évidence des ATI reposait sur la technique ELISA avec double antigène. Les micro-puits étaient préalablement recouverts d'infliximab permettant la capture des ATI présents dans le sérum des patients puis, après lavage, les ATI étaient révélés par de l'infliximab marqué à la peroxydase. La recherche d'ATI étant limitée par une interférence avec l'infliximab circulant, les résultats n'étaient interprétables que lorsque la concentration d'infliximab était inférieure à 0,93 μ g/ml.

3. Statistiques

En raison du nombre variable de mesures de concentration sérique d'infliximab par patient, il a été décidé de réaliser l'analyse statistique sur les données de la perfusion d'infliximab correspondant au plus près de l'état d'équilibre (*steady-state*) de chaque patient. Ainsi pour un patient donné, en cas de modification posologique, les données analysées ont porté sur la perfusion précédant cette modification. En l'absence de modification posologique, l'analyse a porté sur la dernière perfusion réalisée durant la phase d'inclusion.

Quand deux variables qualitatives étaient comparées, un test exact de Fisher a été utilisé, notamment dans le cas où il était recherché un lien entre traitement par immunosuppresseur (+/-) ou corticoïdes (+/-) et rémission clinique ou rémission clinico-biologique.

Quand deux variables quantitatives étaient comparées, un modèle linéaire était testé. La liaison entre les deux variables était quantifiée par le coefficient R^2 . Ce coefficient quantifie la part de la variabilité du nuage de points expliquée par le modèle linéaire testé. Le test du coefficient R^2 a permis de conclure à la liaison entre les deux variables. Ceci concernait notamment la recherche d'une liaison entre CRP ou CDAI d'une part, et concentrations résiduelles d'infliximab d'autre part. En cas de corrélation linéaire significative entre deux paramètres, des modèles non linéaires ont été testés.

Quand une variable qualitative et une variable quantitative étaient comparées, un test non-paramétrique de Mann-Whitney était utilisé. Cela concerne notamment la comparaison des concentrations résiduelles d'infliximab, de la CRP ou du CDAI par rapport à la présence d'un traitement par immunosuppresseur ou corticoïdes, ainsi que la comparaison des concentrations d'infliximab observées chez les patients présentant une rémission clinique (ou clinico-biologique) par rapport aux patients n'en présentant pas. Une régression logistique était réalisée afin de confirmer le lien entre deux paramètres.

L'erreur de première espèce était fixée au seuil $\alpha = 0,05$. Tous les tests étaient bilatéraux. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel InStat 3.06 (Graphpad Software Inc.) et le logiciel Winnonlin 5.2 (Pharsight Corp.) a été utilisé pour la régression non linéaire.

2. Résultats

Cinquante-sept patients ont été pris en charge pour un traitement par infliximab dans le cadre d'une maladie de Crohn dans le service de Gastro-Entérologie du CHU de Tours entre janvier 2007 et juin 2010. Trois patients ont été exclus en raison de

l'absence de données disponibles sur le traitement d'entretien. Dix patients n'avaient reçu que le traitement d'attaque et n'ont pas été inclus. Au final, quarante quatre patients ont été inclus dans notre étude, 24 femmes (54%) et 20 hommes (46%). Les caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 1. Un seul patient avait des ATI positifs (0,16 µg/ml), 5 patients n'avaient pas d'ATI et pour 38 patients le dosage n'a pu être réalisé en raison d'une concentration d'infliximab trop élevée. Un traitement par corticoïdes était présent dans 9 cas, un traitement par salicylés dans 8 cas et un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) dans 32 cas. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 8,2 ans.

Tableau 1 Caractéristiques des patients

Nombre de patients, n	44
<i>Hommes, n (%)</i>	20 (46)
<i>Femmes, n (%)</i>	24 (54)
Âge moyen, années	32,8 (15,1-56,2)
CRP moyenne, mg/l	9,9
CDAI (moyenne)	82,2
ATI	
<i>Positifs</i>	1
<i>Indéterminables</i>	38
<i>Négatifs</i>	5
Traitements associés	
<i>Corticoïdes, n (%)</i>	9 (20,5)
<i>Salicylés, n (%)</i>	8 (25)
<i>Immunosuppresseurs, n (%)</i>	32 (72,7)
Durée d'évolution moyenne de la maladie, années	8,2
Durée d'évolution moyenne du traitement d'entretien	1,2

Au total, 20 patients étaient en rémission clinico-biologique et 24 présentaient une rechute clinique et/ou biologique. La concentration sérique résiduelle d'infliximab était plus élevée chez les patients en rémission clinico-biologique comparativement

aux patients en rechute 6,33 mg/l en moyenne contre 3,39 mg/l en moyenne (p=0,0147).

Le lien entre rémission clinico-biologique et concentration d'infliximab a été confirmé par régression logistique. La force d'association entre la concentration résiduelle d'infliximab et la probabilité de survenue d'une rémission clinico-biologique a été estimée par le calcul d'un Odds Ratio égal à 1.32 [intervalle de confiance à 95 % : 1,07 – 1,65] (p=0,011).

L'analyse par régression linéaire a montré que la liaison entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et la concentration sérique de CRP était statistiquement significative (p=0,001, figure 1).

Le modèle de régression non-linéaire permettant la meilleure description de la relation entre CRP et concentrations d'infliximab était un modèle de type Emax inhibition :

$$CRP = E_{\max} \cdot \left(1 - \frac{C}{C_{50} + C} \right)$$

où CRP (mg/l) est la concentration en CRP, $E_{\max}$ (mg/l) est la concentration maximale de CRP (i.e. lorsque la concentration d'infliximab est nulle), C (mg/l) est la concentration d'infliximab et C_{50} (mg/l) est la concentration entraînant 50% de la diminution de CRP.

Pour le modèle Emax, les paramètres estimés étaient $E_{\max} = 32,3$ mg/l et $C_{50} = 1,1$ mg/l. Ce dernier paramètre signifie que dans la population étudiée, quand la concentration résiduelle d'infliximab est de 1,1 mg/l, la CRP maximale est en moyenne diminuée de moitié (figure 2). Pour une concentration de 5 mg/l, la CRP maximale est divisée par 5,5. Pour atteindre l'objectif en termes de CRP (inférieure à 5 mg/l), la concentration résiduelle d'infliximab doit être de 5,6 mg/l.

Figure 1 : Corrélation entre concentration sérique résiduelle d'infliximab et concentration sérique de CRP.

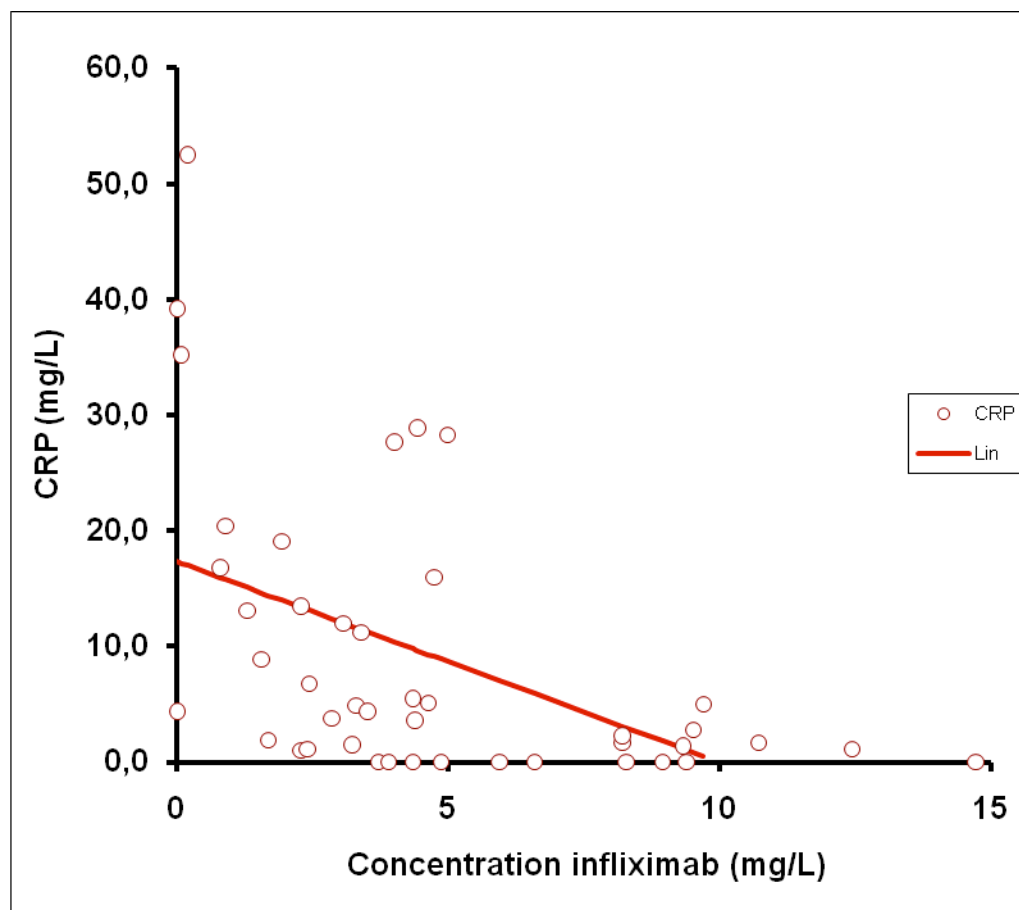
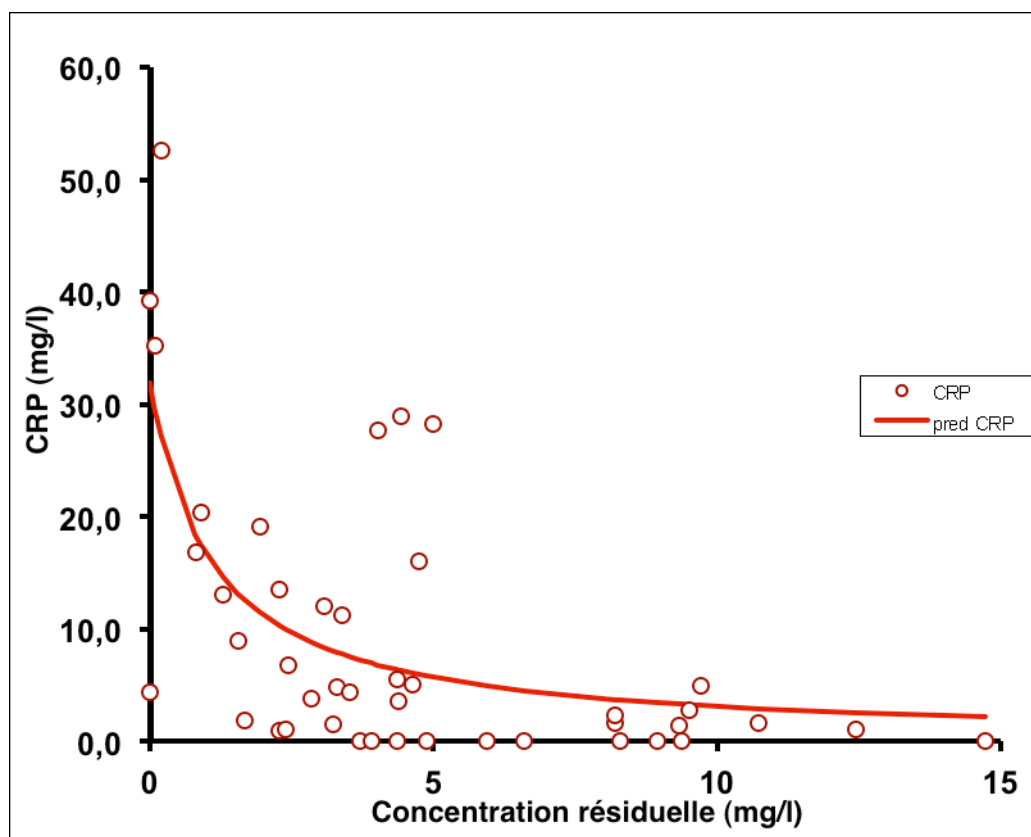
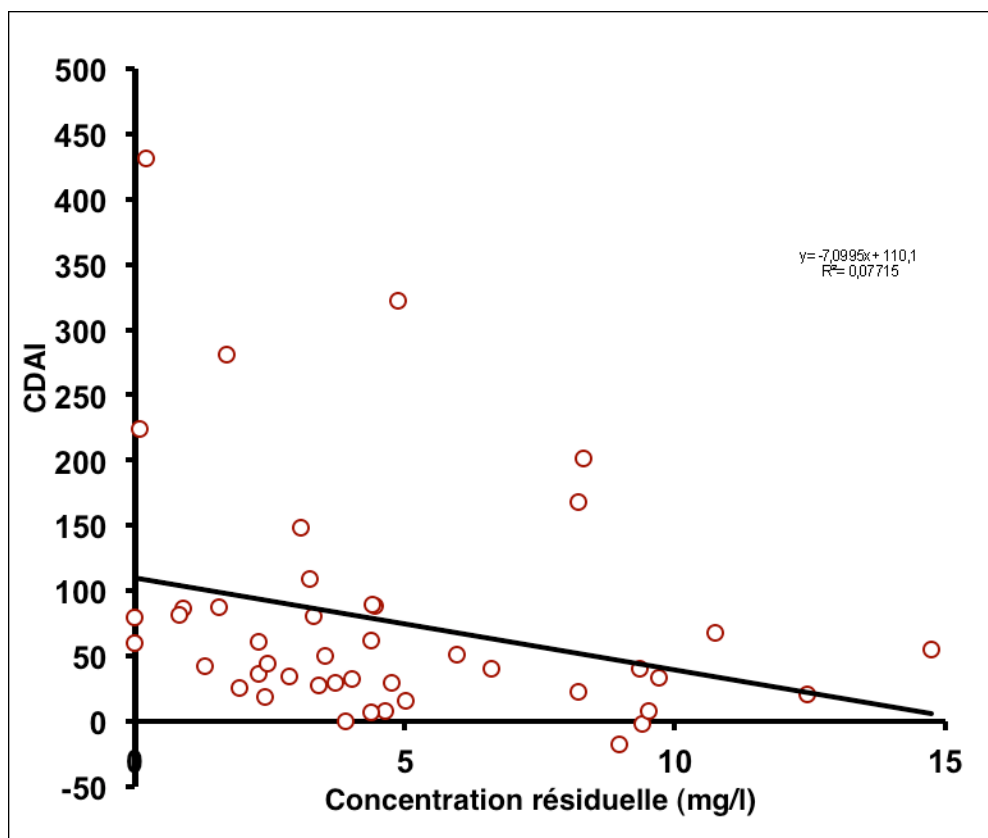


Figure 2 Représentation graphique de la relation concentration résiduelle d'infliximab et de la concentration sérique de CRP par modélisation non linéaire : données mesurées (points), données prédites par le modèle (ligne).



Sur les 44 patients analysés, 38 étaient en rémission clinique ($\text{CDAI} < 150$), et 6 étaient en perte de réponse. Les patients en rémission clinique avaient une concentration résiduelle d'infliximab plus élevée que les patients en rechute clinique mais ce lien n'apparaît pas statistiquement significatif dans notre étude $p=0,07$ (figure 3).

Figure 3: Corrélation entre concentration sérique résiduelle d'infliximab et score CDAI.



Aucune association entre les concentrations sériques d'infliximab et les traitements associés, que ce soit les immunosuppresseurs ($p=0,45$), ou les corticoïdes ($p=0,43$), n'a été mise en évidence. De même la présence d'ATI, le sexe, la durée d'évolution de la maladie et la durée d'évolution du traitement par infliximab n'influençaient pas la valeur des concentrations sériques d'infliximab.

3. Discussion

Dans notre étude nous mettons en évidence un lien entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et d'une part la rémission clinico-biologique, d'autre part la concentration sérique de CRP.

La CRP est un marqueur de l'inflammation synthétisé par les hépatocytes notamment sous l'action de cytokines TNF, IL-1 β , IL 6. Dans notre étude la concentration sérique de CRP et la concentration résiduelle d'infliximab sont corrélées. La liaison est décrite de la façon la plus précise par un modèle non linéaire Emax. Il a été montré précédemment que la CRP était un marqueur non

invasif fiable pour le suivi des patients atteints de maladie de Crohn et traités par infliximab. Dans cette étude, les patients avec une concentration de CRP élevée présentaient un pourcentage de réponse primaire supérieure aux patients avec une concentration de CRP normale (90,8 % vs 82,6 % ; $p=0,014$). Par ailleurs, la normalisation rapide de la CRP (4 semaines après une perfusion unique ou à 10 semaines en cas de traitement d'induction à 3 perfusions) était associée de façon significative à une réponse soutenue. Les patients présentant une perte de réponse à l'infliximab avaient une concentration sérique de CRP en augmentation en comparaison à la concentration de début de traitement (médianes de 11,2 mg/l vs 3,2 mg/l ; $p<0,001$) ⁴⁵. Par conséquent le lien démontré dans notre étude entre la concentration d'infliximab et concentration de CRP apparaît particulièrement pertinent.

Les importantes variations interindividuelles de la concentration résiduelle d'infliximab rendent difficiles l'identification d'une valeur cible. Dans une étude récente utilisant des dosages radioimmunologiques, une concentration sérique résiduelle de 0,5 mg/l présentait une sensibilité de 86 % et une spécificité de 85 % pour une perte de réponse à l'infliximab ⁴⁶. Concernant l'obtention d'une rémission clinique, biologique et endoscopique des valeurs supérieures de concentrations d'infliximab semblent être nécessaires. Dans les données obtenues en Rhumatologie, notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les valeurs de concentration sérique résiduelle chez les répondeurs sont mesurées aux alentours de 3 mg/l. Dans l'étude de *Wolbink et coll.* ⁴⁷ la médiane des concentrations sériques résiduelles était de 3,6 mg/l (vs 0,5 mg/l chez les non répondeurs ; $p<0,01$). *Mulleman et coll.* ⁴⁸ ont décrits des valeurs semblables au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les valeurs médianes des répondeurs et des non répondeurs étant respectivement de 3,26 mg/l vs 0,16 mg/l.

Au cours des maladies inflammatoires intestinales, nous disposons de données qui montrent que les patients avec une concentration sérique détectable présentaient des taux de rémission clinique et de cicatrisation endoscopique supérieure dans la maladie de Crohn ³⁸ et un risque moindre de colectomie dans la rectocolite

hémorragique ⁴⁹. Dans l'étude de *Maser et coll.* ³⁸, les patients ayant une concentration sérique résiduelle détectable (>1,4 mg/l) avaient un taux de rémission plus élevé, une concentration sérique de CRP plus faible, et un pourcentage de rémission endoscopique supérieur. Ces données sur l'atteinte endoscopique ont été confirmées et précisées par l'étude de *Van Moerkercke et coll.* ³⁹ : une relation directe pouvait être établie entre une évaluation semi-quantitative de la cicatrisation muqueuse endoscopique et la concentration sérique résiduelle d'infliximab. Les concentrations d'infliximab médianes étaient de 5,44 mg/l en cas de cicatrisation complète ou partielle contre 0,85 mg/l en l'absence de cicatrisation (p=0,026). Dans notre étude l'analyse de la courbe de régression non-linéaire révélait qu'une concentration sérique de CRP inférieure à 5 mg/l (considérée comme la valeur normale) était obtenue pour une concentration résiduelle d'infliximab supérieure à 5,6 mg/l. Une approche plus précise par modélisation de type pharmacocinétique-pharmacodynamie semble nécessaire afin de confirmer ce résultat. L'ensemble de ces dernières données permettent de confirmer l'intérêt de la concentration sérique d'infliximab et de proposer de possibles valeurs cibles aux alentours de 5 mg/l dans les maladies inflammatoires intestinales.

Cependant notre étude comporte plusieurs limites. Une seule valeur de concentration résiduelle a été retenue par patient. La volonté d'homogénéiser le groupe de patients a imposé ce choix. En effet les données par patient étaient très hétérogènes en nombre de perfusions d'infliximab, d'ajustement de posologie, de traitements associés, de durée d'évolution de la maladie, de durée d'évolution du traitement par infliximab. Une analyse par modèles statistiques sur données répétées s'avérait impossible en raison de cette hétérogénéité. Il en découle une perte d'information sur l'évolution des concentrations dans le temps par patient et un nombre plus limité de données. Par ailleurs l'analyse rétrospective des données limite un peu l'interprétation des résultats, notamment sur la signification à moyen terme et long terme des concentrations résiduelles d'infliximab.

La mise en évidence d'un seul cas de patient présentant des ATI n'a pas permis de tirer des conclusions sur le lien entre la concentration résiduelle

d'infliximab et la présence d'ATI. La technique de dosage est probablement à l'origine de ces résultats. En effet, la technique de dosage par ELISA n'étant réalisable que pour des valeurs de concentration résiduelle très faibles voire nulles, ces anticorps bien que potentiellement présents n'ont pu être mis en évidence. La technique de dosage (immunoenzymatique ou radio-immunologique), les cibles de ces ATI et leur interprétation font actuellement l'objet de débats ²⁶. Actuellement, en raison des difficultés de dosage et d'interprétation, la recherche d'ATI reste marginale.

Dans notre étude les traitements associés ne modifient pas les valeurs de concentration sérique d'infliximab. Ces résultats vont à l'encontre des données rapportées dans la littérature. Dans l'étude SONIC, étude randomisée comparant la bithérapie azathioprine-infliximab aux monothérapies, l'association permettait d'obtenir des concentrations résiduelles d'infliximab plus élevées (médianes de 3,5 mg/l vs 1,6 mg/l à la trentième semaine). L'arrêt de l'azathioprine dans l'étude de *Van Assche et coll.* ²³ chez les patients recevant une association infliximab et azathioprine stables depuis 6 mois, s'accompagnait d'une diminution significative de la concentration d'infliximab : les valeurs médianes de concentrations résiduelles étaient de 2,87 mg/l dans le groupe « poursuite de l'association » contre 1,65 mg/l dans le groupe « arrêt azathioprine ». Cette diminution ne s'accompagnait pas pour autant d'une augmentation du risque de rechute à 2 ans.

Pour conclure, notre étude permet de confirmer la relation entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et la rémission clinico-biologique mais également avec la concentration sérique de CRP. Elle donne des arguments supplémentaires pour estimer qu'une exposition correcte en cours de traitement d'entretien nécessite des valeurs de concentration résiduelle d'infliximab aux alentours de 5 mg/l. Des études complémentaires randomisées semblent nécessaires pour explorer l'adaptation du traitement par infliximab à partir des concentrations résiduelles. Ces études devront comporter des bras expérimentaux où les posologies de perfusions d'infliximab seront déterminées en fonction des paramètres cliniques, biologiques (CRP, calprotectine fécale) et/ou des valeurs

pharmacologiques. Ces études devront démontrer que la prise en compte de la valeur des concentrations résiduelles d'infliximab permet de modifier la réponse au traitement et l'évolution de la maladie.

Bibliographie

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
2. Lejeune J, Thibault G, Cartron G, et al. [Implications of receptors for the Fc portion of IgG (FcγRs) in mechanism of action of therapeutic antibodies]. *Bull Cancer* 2010;97:511-522.
3. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. [Neonatal Fc receptor, key control of immunoglobulins biodistribution]. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1053-1056.
4. Aderka D, Le JM, Vilcek J. IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J. Immunol* 1989;143:3517-3523.
5. Brande J van den, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:26-30.
6. Brande JMH Van den, Braat H, Brink GR van den, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-1785.
7. Shen C, Maerten P, Geboes K, et al. Infliximab induces apoptosis of monocytes and T lymphocytes in a human-mouse chimeric model. *Clin. Immunol* 2005;115:250-259.
8. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-α. *Gastroenterology* 2005;128:376-392.
9. Congy-Jolivet N, Probst A, Watier H, et al. Recombinant therapeutic monoclonal antibodies: mechanisms of action in relation to structural and functional duality. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2007;64:226-233.
10. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754-758.
11. Louis E, El Ghoul Z, Vermeire S, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2004;19:511-519.
12. Targan SR, Hanauer SB, Deventer SJ van, 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. *N. Engl. J. Med* 1997;337:1029-1035.
13. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
14. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med* 2004;350:876-885.

15. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2006;4:1248-1254.
16. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med* 2003;348:601-608.
17. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment. Pharmacol. Ther* 1999;13 Suppl 4:16-22; discussion 38.
18. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am. J. Gastroenterol* 2000;95:3469-3477.
19. Rutgeerts P, Assche G Van, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
20. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-924.
21. 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. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2004;2:542-553.
22. Vermeire S, Noman M, Assche G Van, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-1231.
23. Assche G Van, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868.
24. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol* 2010;105:1133-1139.
25. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med* 2010;362:1383-1395.
26. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm. Bowel Dis* 2009;15:1264-1275.
27. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
28. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
29. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest. Endosc* 2006;63:433-442; quiz 464.

30. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-869.
31. D'Haens G, Baert F, Assche G van, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
32. Baert F, Moortgat L, Assche G Van, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-468; quiz e10-11.
33. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656.
34. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-936.
35. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511-522.
36. Oussalah A, Babouri A, Chevaux J-B, et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2009;29:416-423.
37. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451-1459.
38. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2006;4:1248-1254.
39. Moerkercke W Van, Ackaert C, Compernelle G, et al. 405 High Infliximab Trough Levels are Associated With Mucosal Healing in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2010;138:S-60.
40. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49-54.
41. Desreumaux P, Meresse B, Cortot A, et al. [Cytokines and anti-cytokines in chronic inflammatory intestinal diseases]. *Gastroenterol. Clin. Biol* 1999;23:B159-168.
42. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
43. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
44. Ternant D, Mulleman D, Degenne D, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Ther Drug Monit* 2006;28:169-174.
45. Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, et al. Levels of C-reactive protein are

associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2011;9:421-427.e1.

46. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterol 2011;46:310-318.

47. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005;64:704-707.

48. Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. Ther Drug Monit 2010;32:232-236.

49. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut 2010;59:49-54.

*. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Desroches M, et al. Clinical value of measuring trough levels and human anti-chimeric antibodies in patients with inflammatory bowel disease who lost response to infliximab therapy. J Crohn's Colitis 2011;5:S111.

**. Vermeire S, Gabriels F, Ballet V, et al. The effect of dose escalation on trough levels in patients who lost response to infliximab. Gut 2010;59(suppl III)A81.

ANNEXE

Date [__ / __ / __]

Recueil du CDAI

(A remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

- *Calcul du CDAI* : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : $\lfloor \rfloor \lfloor \rfloor \lfloor \rfloor \times 2 = \lfloor \rfloor \lfloor \rfloor \lfloor \rfloor \lfloor \rfloor$

2. Douleurs abdominales : [][][] x5 = [][][][][]
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [J L J x7 = [J L J L J]
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie :

Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- arthrite, arthralgie
- fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
- iritis, uvéïte
- autre fistule
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- fièvre > 38°C dans la dernière semaine
- stomatite aphteuse

5. Prise d'anti-diarrhéiques : L J x 4 = L J L J L J
(0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] x 10 = [] [] [] []
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = $\frac{\text{Hte}}{\text{Hte} + \text{Hte}} \times 100$
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : $47 - \text{Hte} = \frac{\text{Hte}}{\text{Hte} + \text{Hte}} \times 6$
Femmes : $42 - \text{Hte} = \frac{\text{Hte}}{\text{Hte} + \text{Hte}} \times 6$

8. Poids :

$\frac{\text{Poids théorique}^*}{\text{Poids théorique}^*} \times 100 = \frac{\text{Poids théorique}^*}{\text{Poids théorique}^*} \times 100 = 100$

TOTAL

CDAI = [][][][]

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
 – au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
 – au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Faculté de Médecine de TOURS

LAMBLIN Charles Thèse n°

46 pages, 1 tableau, 5 figures, 1 annexe

Résumé :

L'infliximab a profondément modifié la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn. Néanmoins, le nombre limité d'alternatives à ce traitement rend nécessaire d'optimiser son utilisation. La mesure des concentrations sériques d'infliximab peut être un outil d'adaptation thérapeutique au vu des données de la littérature. Nous rapportons les résultats d'une étude de cohorte de patients atteints de maladie de Crohn luminale et /ou fistulissante au Centre Hospitalier Universitaire de Tours de janvier 2007 à juin 2010 afin de déterminer la signification pronostique de la mesure des concentrations sériques d'infliximab.

Quarante-quatre malades traités par infliximab en traitement d'entretien ont été inclus. Avant chaque nouvelle perfusion d'infliximab, la concentration sérique résiduelle était dosée. Les données cliniques, biologiques, pharmacologiques et immunologiques ont été recueillies rétrospectivement.

Une corrélation significative a été mise en évidence entre la concentration résiduelle d'infliximab et la rémission clinico-biologique d'une part et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique d'autre part. En revanche, le sexe, les traitements associés, la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab, la durée d'évolution de la maladie et la durée d'évolution du traitement par infliximab ne modifiaient pas les valeurs des concentrations résiduelles d'infliximab.

Notre étude confirme l'intérêt de l'utilisation de la concentration sérique résiduelle pour le suivi des patients atteints de maladie de Crohn traités par infliximab.

Mots clés : - maladie de Crohn
- infliximab
- concentration résiduelle

Jury :

Président : M. le Professeur Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Membres : M. le Professeur Étienne DANQUECHIN-DORVAL
M. le Professeur Thierry LECOMTE
M. le Professeur Gilles PAINAUD
Mme le Docteur Laurence PICON
M. le Docteur Alexandre AUBOURG

Date de la soutenance : 05 octobre 2011