

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Frédéric MEDINA ORTIZ
Né le 17 juillet 1985 à Bordeaux

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 2014

TITRE

Fréquence de l'élévation des enzymes hépatiques chez les patients traités par infliximab
en Rhumatologie

Analyse descriptive entre 2005 et 2012

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain SARAUX

Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU

Madame le Docteur Theodora BEJAN-ANGOULVANT

Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN

Fréquence de l'élévation des enzymes hépatiques chez les patients traités par infliximab en Rhumatologie

Analyse descriptive entre 2005 et 2012

RESUME

Introduction

L'infliximab, un anticorps thérapeutique monoclonal dirigé spécifiquement contre le Tumor Necrosis Factor alpha, a prouvé son efficacité dans plusieurs rhumatismes inflammatoires chroniques. Peu de données sont disponibles concernant sa tolérance hépatique.

Objectif

Décrire l'évolution des alanine amino-transférases (ALAT) dans une cohorte de patients traités par infliximab en pratique courante et identifier les facteurs associés à leur élévation.

Méthode

Cette étude descriptive rétrospective a été menée chez les patients ayant débuté l'infliximab entre 2005 et 2012 dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Régional de Tours. L'événement hépatique a été défini par une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement. Les patients ayant une élévation des ALAT >150 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement ont été décrits individuellement.

Résultats

Cent quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans cette étude. 19,9% des patients ont présenté une élévation des ALAT >75 UI/L. Cette élévation est survenue au cours de la première année de traitement dans 85% des cas. 4,1% des patients ont interrompu définitivement l'infliximab en raison d'une élévation des transaminases ce qui représentait 6,6% des causes d'arrêt définitif du traitement. Cette cause d'arrêt du traitement était significativement plus fréquente chez les patients ayant présenté une élévation des ALAT >75 UI/L par rapport aux patients n'ayant pas présenté cette élévation. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur favorisant la survenue d'une élévation des ALAT. Huit patients ont présenté une élévation des ALAT >150 UI/L conduisant à l'arrêt définitif du traitement dans quatre cas. L'imputabilité de l'infliximab était probable dans un cas.

Conclusion

L'élévation des ALAT est fréquente chez les patients traités par infliximab en pratique courante mais conduit à un arrêt du traitement dans peu de cas.

Mots-clés : infliximab, enzymes hépatiques, tolérance.

Frequency of liver enzyme elevations in patients receiving infliximab in Rheumatology

Descriptive analysis from 2005 to 2012

ABSTRACT

Introduction

Infliximab, a therapeutic monoclonal antibody that specifically targets Tumor Necrosis Factor alpha, showed efficacy in several chronic inflammatory rheumatisms. Little information is available on its hepatic tolerance.

Objective

To describe the evolution of alanine aminotransferase enzymes (ALT) in patients receiving infliximab in everyday practice and identify risk factors for ALT elevations.

Method

This retrospective study was conducted in patients who started infliximab between 2005 and 2012 in Rheumatology in the University Hospital Centre of Tours. The hepatic event was defined as ALT values >75 UI/L and $\geq 100\%$ increase from baseline. Patients with ALT values >150 UI/L and $\geq 100\%$ increase from baseline were described individually.

Results

One hundred and ninety-six patients were included in this study. 19,9% of patients had ALT values >75 UI/L and $\geq 100\%$ increase from baseline. This event occurred during the first year of treatment in 85% of cases. 4,1% of patients discontinued infliximab due to transaminase elevations which represented 6,6% of causes of discontinuation. This cause of discontinuation was significantly more frequent in patients with ALT values >75 UI/L. We identified no risk factors for ALT elevations. Eight patients had ALT values >150 UI/L and $\geq 100\%$ increase from baseline. Four of them discontinued the treatment and infliximab causality was probable in one case.

Conclusion

ALT increase is a frequent event in patients receiving infliximab in everyday practice and leads to infliximab discontinuation in few cases.

Keywords : infliximab, liver enzymes, safety.

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 les 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.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Goupille d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Denis Mulleman et Madame le Docteur Theodora Bejan-Angoulvant d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée et pour les précieux conseils que vous m'avez prodigués.

Aux membres de mon jury de thèse. Merci à Monsieur le Professeur Alain Saraux et à Monsieur le Docteur Jean-Marc Perarnau d'avoir accepté de faire partie jury.

A Monsieur le Docteur Yannick Bacq. Merci pour vos précieux conseils, regrettant que vous n'ayez pu faire partie du jury.

A mes chefs : Saloua, Isabelle, Francine, Emilie, Virginie, Julien et Mathilde. Merci à vous de m'avoir donné le goût pour la rhumatologie.

A mes parents et mes grands-parents. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné la chance de réaliser ces longues études. Je vous dédie cette thèse. Je vous aime.

A mon frère Philippe et toute sa petite famille pour votre soutien. Je vous aime.

A toda mi familia de Chile. Gracias por su apoyo a pesar de la distancia.

A Amandine, Quitterie, Lancia, Anaïs et Sébastien pour ces belles années d'externat à Bordeaux. Je vous souhaite une belle réussite professionnelle et personnelle.

A Audrey, mon amie. Merci d'avoir été présente au cours de ces quatre années d'internat. Merci pour ton soutien et pour ces nombreux moments passés ensemble.

A Fadela, mon amie et co-interne. Merci de m'avoir permis de prendre la suite du travail que tu as réalisé et merci pour ces bons moments passés dans le service et en dehors. Je te souhaite le meilleur.

A mes co-internes : Nada, Maïté, Jeannette, Matthieu, Sarah, Fadela, Mathilde, Piera, Julien. Merci pour votre soutien.

A Fabiola, super secrétaire. Merci pour ton soutien et ta bonne humeur.

A Nabil. Merci pour ta précieuse aide et ton investissement.

A toute l'équipe soignante du service de Rhumatologie de Tours ainsi que des autres services dans lesquels j'ai réalisé un stage au cours de mon internat.

A tous ceux et celles que j'ai oubliés et qui, de loin ou de près, m'ont soutenu au cours de ces années.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	10
2. Patients et méthode	12
2.1. Patients	12
2.2. Données cliniques	12
2.3. Données biologiques	12
2.4. Description des résultats.....	12
2.5. Analyse statistique des résultats	13
3. Résultats	14
3.1. Description de la population	14
3.2. Analyse en sous-groupes	15
3.3. Analyse individuelle.....	19
4. Discussion.....	23
5. Conclusion.....	26
References	27

Fréquence de l'élévation des enzymes hépatiques chez les patients traités par infliximab en Rhumatologie

Analyse descriptive entre 2005 et 2012

1. Introduction

L'infliximab est un anticorps thérapeutique monoclonal chimérique d'isotype IgG1- κ dirigé spécifiquement contre le Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Il est composé d'un domaine variable d'origine murine et d'un domaine constant d'origine humaine. Il inhibe à la fois la forme soluble et la forme membranaire du TNF α . En rhumatologie, l'infliximab a prouvé son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)[1], la spondylarthrite ankylosante (SA)[2] et le rhumatisme psoriasique (RPso)[3].

En mars 2003, la Food and Drug Administration (FDA) a fait état de 134 cas d'insuffisance hépatique chez des patients traités par infliximab ou étanercept[4]. Par ailleurs, 38 cas d'atteintes hépatiques sévères ont été rapportés à travers le monde entre 1998 et 2004 chez des patients traités par infliximab, incluant des cas d'insuffisance hépatique aigüe, des atteintes cholestatiques et des hépatites auto-immunes[5]. Cependant, l'imputabilité de l'infliximab dans la survenue de ces atteintes hépatiques n'a pu être démontrée car les patients présentaient d'autres causes d'atteinte hépatique tels qu'un sepsis, une infection virale, des traitements hépatotoxiques associés, un syndrome métabolique ou une consommation excessive d'alcool[4]. Les difficultés à évaluer les atteintes hépatiques induites par l'infliximab sont dues au fait que l'infliximab est généralement associé à des traitements dont le potentiel d'hépatotoxicité a bien été documenté (méthotrexate, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques). De plus, l'infliximab est prescrit au cours de pathologies elles-mêmes potentiellement associées à des pathologies hépatiques auto-immunes telles qu'une hépatite auto-immune ou une cholangite sclérosante primitive.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la fréquence, le délai de survenue et la sévérité des élévations des enzymes hépatiques sous infliximab ainsi que sur leur prise en charge. Dans une revue de la littérature portant sur les atteintes hépatiques chez les patients traités par infliximab, nous avons mis en évidence trois types d'atteintes : des

élevations isolées des transaminases, des hépatites auto-immunes et des réactivations virales B[6]. A travers une méta-analyse des résultats des essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité de l'infliximab à un placebo, nous avons constaté un risque cumulé significatif de 2,03 (IC 95% 1,34-3,07, $p=0,0008$) de survenue d'une élévation des alanine aminotransférases (ALAT) sous infliximab par rapport au placebo[6]. Nous n'avons pas constaté de différence significative concernant l'élévation des aspartate aminotransférases (ASAT) sous infliximab par rapport au placebo[6].

L'objectif de cette étude était de décrire l'évolution des ALAT au cours du temps dans une cohorte de patients traités par infliximab en rhumatologie en pratique courante, d'identifier des facteurs de risque associés à leur élévation et d'en déduire une attitude pratique concernant la surveillance des enzymes hépatiques sous infliximab.

2. Patients et méthode

2.1. Patients

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective conduite chez les patients ayant débuté un traitement par infliximab dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours entre décembre 2005 et janvier 2012. Les patients n'ayant pas de données biologiques hépatiques à l'initiation du traitement ont été exclus de l'étude. Les patients ont été identifiés à partir des listes de la pharmacie hospitalière traçant les prescriptions d'infliximab.

2.2. Données cliniques

Les données ont été collectées à l'aide des comptes rendus d'hospitalisation issus du dossier médical de chaque patient. Pour chaque patient, nous avons recueilli les données démographiques (âge, sexe, poids, taille), les antécédents cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle, infarctus du myocarde, dyslipidémie), les données liées à l'activité de la maladie (DAS28 pour la polyarthrite rhumatoïde et BASDAI pour les spondyloarthrites). Nous avons également recueilli la date de chaque perfusion, la dose d'infliximab administrée et la posologie des traitements éventuellement associés tels que le méthotrexate et les corticoïdes.

2.3. Données biologiques

Des dosages sanguins étaient réalisés en ambulatoire, 48 à 72 heures avant chaque perfusion. Ils comprenaient le dosage de la protéine C réactive (CRP), de la vitesse de sédimentation (VS), des ASAT et des ALAT. Des prélèvements sanguins étaient réalisés avant chaque perfusion afin de doser la concentration résiduelle de l'infliximab et de détecter des anticorps anti-infliximab (ATI) par technique immunoenzymatique (ELISA)[7,8].

2.4. Description des résultats

Notre critère principal était l'évolution des ALAT au cours du traitement par infliximab. Nous avons choisi d'étudier spécifiquement l'élévation des ALAT car il s'agit d'une enzyme présente essentiellement dans le foie, contrairement aux ASAT qui ont une distribution

beaucoup plus large[9]. D'autre part, nous avons observé un risque significatif d'élévation des ALAT sous infliximab par rapport au placebo, contrairement aux ASAT[6]. L'analyse des données a été réalisée en trois temps. Dans un premier temps, la cohorte de patients a été décrite dans son ensemble. Dans un deuxième temps, les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de l'élévation des ALAT sous traitement : supérieure à 75 UI/L et supérieure ou égale à 100% de la valeur à l'initiation du traitement[10]. Les données démographiques, cliniques et biologiques des deux groupes ont été comparées afin d'identifier des facteurs de risque associés à l'élévation des ALAT selon le critère défini ci-dessus. Dans un troisième temps, les patients ayant eu une élévation des ALAT sous traitement supérieure à 150 UI/L et supérieure ou égale à 100% de la valeur à l'initiation du traitement ont été décrits individuellement[11–13]. L'imputabilité de l'infliximab dans la survenue de cette élévation des ALAT a été évaluée à l'aide de la méthode RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)[14]. Il s'agit d'un score composite calculé à l'aide de paramètres cliniques, biochimiques, sérologiques et radiologiques qui estime la probabilité que l'événement hépatique soit causé par un traitement spécifique[14]. Le score total est la somme des points répartis dans sept items : le délai d'apparition de l'événement hépatique, son évolution, les facteurs de risque non médicamenteux de survenue d'une atteinte hépatique, les traitements concomitants, les données de la littérature concernant la toxicité hépatique du médicament et l'effet observé à la réintroduction du traitement[14]. Chaque item peut varier de -3 à +3 points[14]. Le score total varie de -9 à +14 points[14]. L'interprétation du score total est indiquée dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Interprétation du score RUCAM[14].

Score total	Imputabilité du traitement
≤ 0	Exclue
1-2	Improbable
3-5	Possible
6-8	Probable
≥ 9	Très probable

2.5. Analyse statistique des résultats

Le test de Chi2 a été utilisé pour comparer les variables dichotomiques et le test de Student pour comparer les variables continues. Une p value inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme significative.

3. Résultats

3.1. Description de la population

Parmi deux cent trois patients ayant débuté l'infliximab entre décembre 2005 et janvier 2012, cent quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans cette étude. Sept patients ont été exclus en raison de l'absence des valeurs des transaminases à l'initiation du traitement. L'infliximab a été débuté à la posologie de 3 ou 5 mg/kg en perfusion intraveineuse et poursuivi aux semaines 2 et 6 puis toutes les 6 à 8 semaines en fonction de la pathologie. Les principales caractéristiques des patients à l'initiation du traitement sont présentées dans le **Tableau 2**. Parmi les 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 26 patients (93%) présentaient le facteur rhumatoïde et 26 patients (93%) présentaient des anticorps anti-peptides citrullinés. Parmi les 168 patients atteints de spondyloarthrite (SPA), 80 patients (47%) étaient porteurs du HLA B27, 35 patients (21%) présentaient un rhumatisme psoriasique et 4 patients (2%) avaient une SPA associée à une maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI).

Tableau 2. Principales caractéristiques de la population à l'initiation du traitement.*

	n=196
Age, années	46.4 (14-77)
Hommes, n (%)	71 (36.2)
PR, n (%)	28 (14.3)
SPA, n (%)	168 (85.7)
RPso, (%)	35 (17.8)
Poids, kg	71 (36-125)
DAS28	4.73 (2.21-7.30)
BASDAI	5.98 (2.5-9.8)
Hypertension artérielle, n (%)	32 (16.3)
Dyslipidémie, n (%)	46 (23.4)
Diabète, n (%)	8 (4)
VS, mm/h	17 (1-114)
CRP, mg/L	4.8 (0-124)
Patients recevant du méthotrexate, n (%)	56 (28.6)
Posologie, mg/sem	15 (5-20)
Patients recevant des corticoïdes, n (%)	45 (23)
Posologie, mg/j	10 (2.5-30)

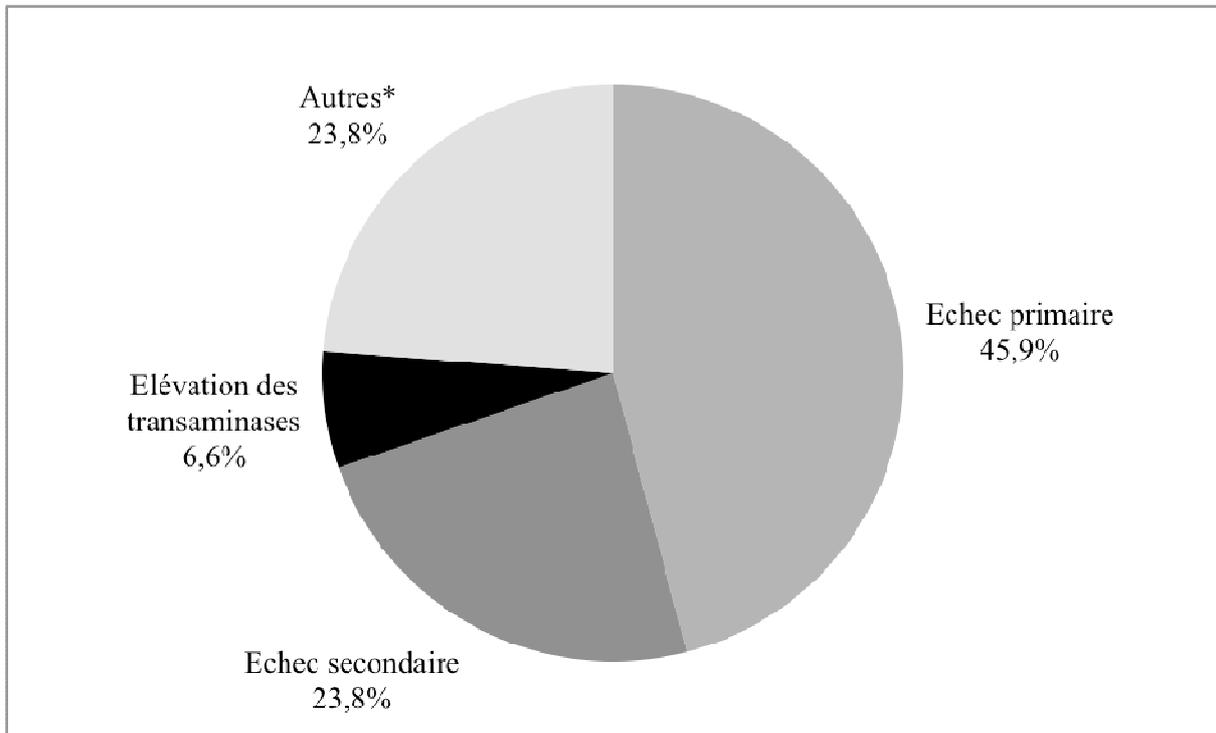
* Les valeurs sont exprimées en médiane (minimum-maximum).

Abréviations : BASDAI, bath ankylosing spondylitis disease activity index ; CRP, protéine C réactive ; DAS28, disease activity score ; IMC, indice de masse corporelle ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; RPso, rhumatisme psoriasique ; SPA, spondyloarthrite ; VS, vitesse de sédimentation.

Le nombre médian de perfusions d'infliximab reçues par patient était de 10 (1-47). Cent vingt-deux patients (62,2%) ont interrompu définitivement le traitement au cours de l'étude, Soixante-et-onze patients (36,2%) ont poursuivi le traitement et trois patients (1,5%) ont été

perdus de vue. Les causes d'arrêt définitif sont présentées dans la **Figure 1**. Huit patients (4,1%) ont interrompu définitivement le traitement en raison d'une élévation des transaminases ce qui représentait 6,6% des causes d'arrêt définitif.

Figure 1. Causes d'arrêt définitif de l'infliximab.



* Infection (n=3), réaction à la perfusion (n=10), affection cardio-vasculaire (n=4), affection tumorale (n=3), affection neuropsychiatrique (n=3), affection pulmonaire (n=1), causes diverses (n=5).

3.2. Analyse en sous-groupes

Trente-neuf patients (19,9%) ont présenté une élévation des ALAT >75 UI/l et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement (groupe 1). Cette élévation des ALAT était retrouvée chez 17,8% des patients atteints de PR, 20,2% des patients atteints de SPA dont 31,4% des patients atteints de RPso. Cent cinquante-sept patients (80,1%) n'ont pas présenté d'élévation des ALAT selon ce critère (groupe 2). Les principales caractéristiques de ces deux groupes à l'initiation du traitement sont présentées dans le **Tableau 3**. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les pathologies, les caractéristiques démographiques, l'activité de la maladie, les traitements de fond associés et les antécédents cardiovasculaires. On note toutefois une tendance à un âge plus élevé dans le groupe 1 ($p=0.08$) et à une fréquence plus élevée de patients présentant un rhumatisme psoriasique ($p=0.06$).

Tableau 3. Résumé des caractéristiques principales des deux groupes à l'initiation du traitement.*

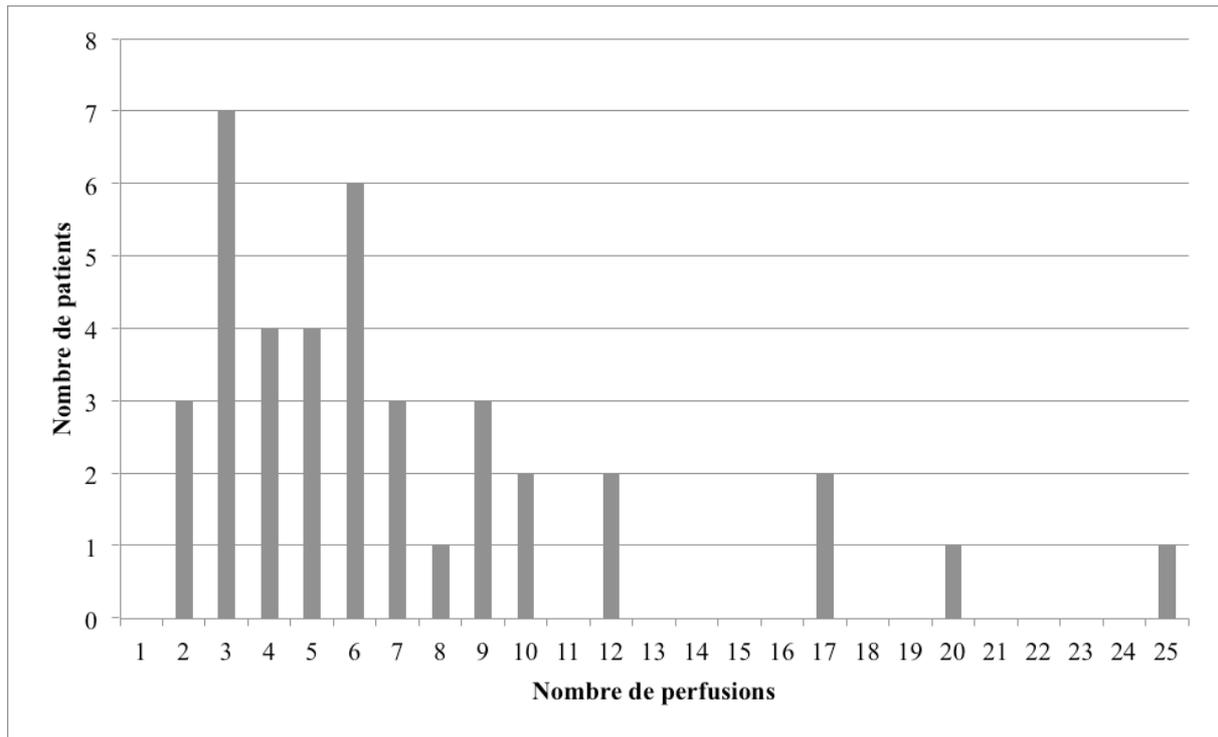
	Groupe 1 (n=39)	Groupe 2 (n=157)	p value
Age, années	49.8 (29-71)	45.3 (14-77)	0.08
Hommes, n (%)	10 (25.6)	61 (38.8)	0.13
Pathologie			
PR, n (%)	5 (12.8)	23 (14.6)	0.77
SPA, n (%)	34 (87.1)	134 (85.3)	0.77
RPso, n (%)	11 (28.2)	24 (15.3)	0.06
Poids, kg	72 (36-123)	71 (39-125)	0.93
IMC, kg/m ²	26.4 (16-46.7)	25 (15-44)	0.37
> 25 kg/m ² , n (%)	24 (61.5)	78 (49.7)	0.21
> 30 kg/m ² , n (%)	6 (15.3)	32 (20.3)	0.46
DAS28	5 (2.5-7.3)	4.6 (2.21-7.3)	0.12
BASDAI	5.8 (3-9.8)	5.9 (1.5-9.3)	0.67
Hypertension artérielle, n (%)	8 (20.5)	24 (15.3)	0.43
Dyslipidémie, n (%)	9 (23.1)	37 (23.6)	0.92
Diabète, n (%)	1 (2.5)	7 (4.4)	0.59
VS, mm/h	10 (2-114)	9 (1-80)	0.55
CRP, mg/L	3.1 (0.5-124)	5 (0-81)	0.30
Patients recevant du méthotrexate, n (%)	13 (33.3)	43 (27.4)	0.48
Posologie, mg/sem	15 (7.5-20)	15 (5-20)	0.96
Patients recevant des corticoïdes, n (%)	9 (23)	36 (22.9)	0.98
Posologie, mg/j	10 (5-30)	10 (2,5-30)	0.42

* Les valeurs sont exprimées en médiane (minimum-maximum).

Abréviations : BASDAI, bath ankylosing spondylitis disease activity index ; CRP, protéine C réactive ; DAS28, disease activity score ; IMC, indice de masse corporelle ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; RPso, rhumatisme psoriasique ; SPA, spondyloarthrite ; VS, vitesse de sédimentation.

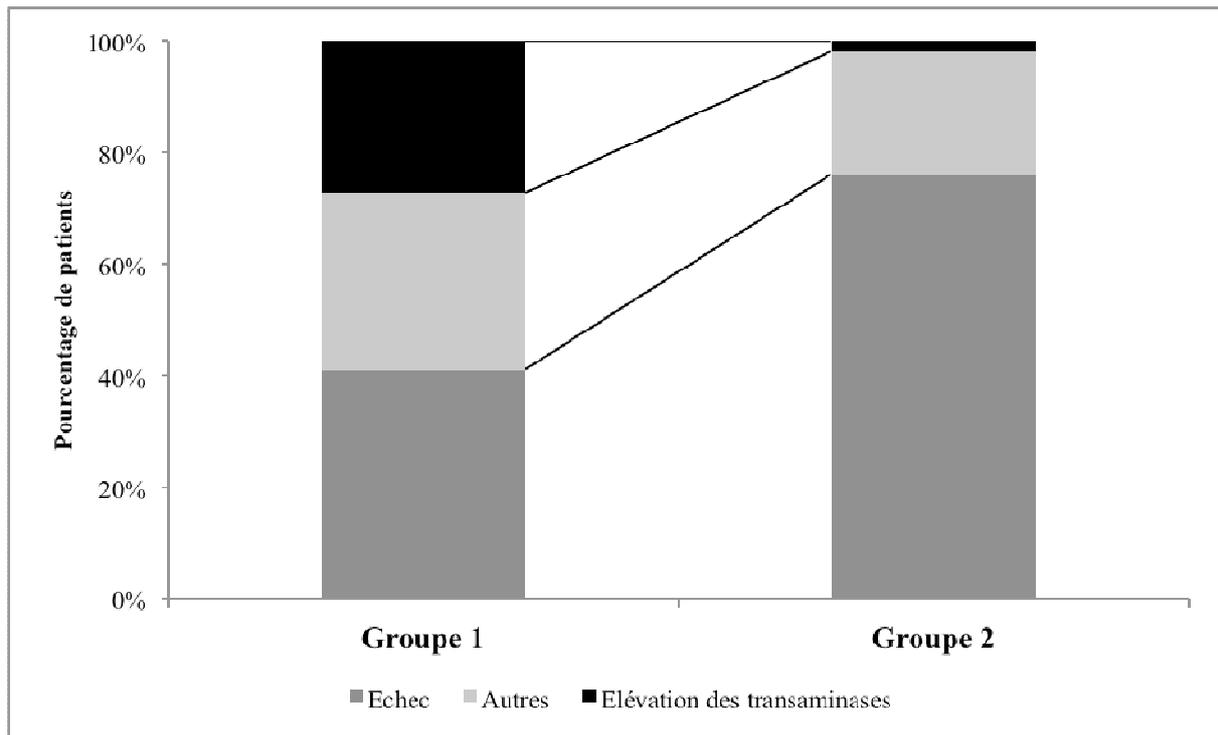
La médiane de survenue de l'événement hépatique dans le groupe 1 était de 6 perfusions (2-25). 85% des élévations des ALAT sont survenues pendant les 10 premières perfusions, c'est-à-dire pendant la première année de traitement (**Figure 2**).

Figure 2. Délais d'apparition de l'événement hépatique dans le groupe 1.



Vingt-deux patients du groupe 1 (56,4%) et cent patients du groupe 2 (63,7%) ont interrompu définitivement le traitement au cours de l'étude sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.45$). Les causes d'arrêt définitif du traitement sont présentées dans la **Figure 3**. Un patient du groupe 1 et deux patients du groupe 2 ont été perdus de vue. Six patients du groupe 1 (15,4%) et deux patients du groupe 2 (1,3%) ont interrompu définitivement le traitement en raison d'une élévation des transaminases. Cette élévation des transaminases représentait 27,3% des causes d'arrêt définitif dans le groupe 1 et 2% des causes d'arrêt définitif dans le groupe 2 avec une différence significative entre les deux groupes ($p<0.0001$). Neuf patients du groupe 1 et soixante-seize patients du groupe 2 ont interrompu définitivement le traitement pour échec ce qui représentait 40,9% des causes d'arrêt définitif dans le groupe 1 et 76,0% des causes d'arrêt définitif dans le groupe 2 ($p=0.001$). Six patients du groupe 1 (15,4%) et dix-huit patients du groupe 2 (11,5%) ont développé des ATI au cours du traitement sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.18$).

Figure 3. Causes d'arrêt définitif du traitement dans les deux groupes.



Les autres causes d'arrêt dans le groupe 1 étaient : infection pulmonaire (n=1), réaction à la perfusion (n=2), prise de poids (n=1), cancer thyroïdien (n=1), syndrome dépressif (n=1) et souhait du patient (n=1). Dans le groupe 2, les autres causes d'arrêt définitif étaient : réactions à la perfusion (n=8), infections pulmonaires (n=2), affections cardiaques (n=4), troubles neuropsychiatriques (n=1), thymome (n=1), intolérance au traitement (n=1), carcinome épidermoïde (n=1), syndrome de Guillain-Barré (n=1), dyspnée (n=1), souhait du patient (n=1) et grossesse (n=1).

Une hépatite auto-immune a été diagnostiquée chez une patiente du groupe 1 ayant arrêté définitivement l'infliximab. Il s'agissait d'une patiente de 48 ans traitée par infliximab pour un rhumatisme psoriasique. Cette patiente a présenté une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement après 7 perfusions d'infliximab. Malgré l'arrêt définitif de l'infliximab, les transaminases ont continué à augmenter avec des ASAT atteignant 18 fois la normale supérieure et des ALAT atteignant 24 fois la normale supérieure. Le bilan immunologique retrouvait des anticorps anti-nucléaires à 1/1600. Les anticorps anti-ADN natif, anti-muscle lisse, anti-mitochondrie et anti-LKM-1 étaient négatifs. Les IgG étaient légèrement augmentées à 16 g/L pour une normale supérieure à 12,6 g/L. Les explorations virologiques étaient négatives. La biopsie hépatique a mis en évidence une

hépatite chronique active. Le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenu selon les critères diagnostiques simplifiés d'hépatite auto-immune avec un score à 7 points. L'évolution a été favorable sous corticoïdes et azathioprine.

Un patient du groupe 2 ayant une hépatite B chronique et recevant un traitement antiviral par lamivudine n'a pas eu d'élévation des ALAT selon le critère retenu et n'a pas présenté de réactivation de l'hépatite B tout au long du traitement.

3.3. Analyse individuelle

Huit patients (4,1%) ont présenté une élévation des ALAT >150 UI/l et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement. Une patiente présentait une polyarthrite rhumatoïde associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren et sept patients une spondyloarthrite dont un rhumatisme psoriasique et un syndrome SAPHO. Les caractéristiques principales des patients sont présentées dans le **Tableau 3**. Cette élévation des ALAT était rencontrée chez 3,6% des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, 4,2% des patients présentant une spondyloarthrite dont 2,9% des patients présentant un rhumatisme psoriasique. Le délai de survenue de l'événement hépatique variait de 2 perfusions à 13 perfusions. Tous ces patients avaient au moins un autre traitement reconnu comme potentiellement hépatotoxique (paracétamol, méthotrexate). Cet événement hépatique a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez quatre patients alors que pour les quatre autres patients les tests hépatiques se sont normalisés malgré la poursuite du traitement. Une biopsie hépatique a été réalisée chez deux patients montrant des signes compatibles avec une hépatite médicamenteuse.

Le score RUCAM a pu être calculé pour ces huit patients. L'imputabilité était exclue pour les quatre patients n'ayant pas interrompu le traitement et ayant eu une évolution favorable malgré la poursuite de l'infliximab. L'imputabilité était improbable pour 3 patients qui ont interrompu l'infliximab. Le patient 4 a eu une normalisation des tests hépatiques après 8 semaines d'arrêt de l'infliximab. Les deux autres patients n'ont pas normalisé les tests hépatiques après l'arrêt de l'infliximab. Cependant, le patient 3 présentait déjà des élévations des enzymes hépatiques avant l'introduction de l'infliximab et recevait du méthotrexate. Le patient 5 avait une consommation excessive d'alcool. Seul le patient 1 avait un score RUCAM à 6, c'est-à-dire probable, et a normalisé les tests hépatiques 6 semaines après l'arrêt de l'infliximab.

Tableau 3. Résumé des caractéristiques principales des patients.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Age (années)	45	49	43	43	50	36	36	52
Sexe	F	F	M	F	M	F	M	F
Pathologie	PR+SGS	RP _{so}	SPA	SAPHO	RP _{so}	SPA	SPA	SPA
Antécédent hépatique	non	non	non	non	non	non	non	non
Consommation d'alcool	non	non	non	non	oui	non	non	non
Dyslipidémie	non	non	non	oui	oui	non	non	non
HTA	non	non	non	non	oui	non	non	non
IMC (kg/m²)	32	22,5	23	20	25	26	22	29
Traitements associés	MTX prednisone oméprazole tramadol paracétamol rifampicine isoniazide	célécoxib paracétamol mizaolastine	MTX	paracétamol desloratadine	prednisone paracétamol ésoméprazole tramadol	MTX morphine	acéclofénac paracétamol codéine	paracétamol paroxétine lansoprazole zolpidem MTX quinine thiamine
Dose d'infliximab (mg)	300	300	400	300	400	400	400	400
Nombre de perfusions avant l'élément hépatique	5	4	2	4	3	13	8	7
ASAT (UI/L)	172	110	153	142	79	66	67	56
ALAT (UI/L)	169	167	206	248	209	168	159	155
BiliT (µmol/L)	13	17	-	9	-	-	-	-

PAL (UI/L)		189	-	-	76	-	-	-	-
γGT (UI/L)		151	-	-	53	361	-	-	-
Symptômes	Rash	non	non	non	non	non	non	non	non
	Fièvre	non	non	non	non	oui	non	non	non
Sérologies	VHA	infection ancienne	-	-	négative	-	-	-	-
	VHB	négative	négative	profil de vaccination	négative	négative	négative	négative	négative
	VHC	négative	négatif	négative	négative	négative	négative	négative	négative
	VHE	négative	-	-	-	-	-	-	-
	CMV	infection ancienne	-	-	négative	-	-	-	-
	EBV	infection ancienne	-	-	infection ancienne	-	-	-	-
Examens immunologiques	ANA	1/1600	1/1600	-	négatifs	négatifs	-	négatifs	-
	Anti-ADNn	négatifs	négatifs	-	négatifs	-	-	négatifs	-
	AML	négatifs	négatifs	-	négatifs	-	-	négatifs	-
	AM	négatifs	négatifs	-	négatifs	-	-	négatifs	-
	anti-LKM-1	négatifs	négatifs	-	négatifs	-	-	négatifs	-
Résultats de l'échographie hépato-biliaire		normale	-	normale	normale	stéatose hépatique	normale	normale	normale
Résultats de la bili-IRM		-	normale	-	-	-	-	-	-
Résultats de la biopsie hépatique		-	-	-	hépatite médicamenteuse	-	-	hépatite médicamenteuse	-

Score RUCAM	6	0	1	2	1	0	0	0
Arrêt de l'infliximab	oui	non	oui	oui	oui	non	non	non
Normalisation des enzymes hépatiques	oui	oui	non	oui	non	oui	oui	oui

Abréviations : ALAT, alanine amino-transférases ; AM, anticorps anti-mitochondries ; AML, anticorps anti-muscle lisse ; ANA, anticorps anti-nucléaire ; anti-ADNn, anticorps anti-ADN natif ; ASAT, aspartate amio-transférases ; BiliT, bilirubine totale ; CMV, cytomégalovirus ; EBV, Epstein-Barr virus ; F, femme ; γ GT, gamma-glutamyltransférases ; H, homme ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, indice de masse corporelle ; MTX, méthotrexate ; PAL, phosphatases alcalines ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; RPso, rhumatisme psoriasique ; SAPHO, synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite ; SGS, syndrome de Gougerot-Sjögren ; SPA, spondyloarthrite ; VHA, virus de l'hépatite A ; VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C ; VHE, virus de l'hépatite E.

4. Discussion

Cette étude avait pour objectif de décrire l'évolution des ALAT chez les patients traités par infliximab dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire chronique. Nous avons observé que 19,9% des patients ont présenté une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement pendant la durée de l'étude. 85% de ces élévations sont survenues pendant la première année de traitement avec une médiane de 6 perfusions. Moins de 5% des patients ont présenté une élévation des ALAT >150 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement avec une imputabilité probable chez seulement un patient. Un faible pourcentage des patients a interrompu définitivement l'infliximab en raison d'une élévation des transaminases. Cette cause d'arrêt définitif du traitement était significativement plus fréquente chez les patients ayant présenté une élévation des ALAT >75 UI/L par rapport aux patients n'ayant pas présenté cette élévation. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur favorisant la survenue d'une élévation des ALAT selon nos critères. Les patients ayant une élévation des ALAT >75 UI/L étaient un peu plus âgés et avaient plus souvent un rhumatisme psoriasique mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans la publication de *Braun et al.* portant sur l'efficacité de l'infliximab dans la SPA, 24,5% des patients ont eu une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement au cours des deux années de suivi[10]. Nos résultats sont proches de celui observé dans cette publication. En effet, dans notre population, 20,2% des patients traités par infliximab pour une SPA ont eu une élévation des ALAT selon ce même critère. Dans l'étude d'*Antoni et al.* ayant comparé l'efficacité de l'infliximab à un placebo dans le RPso, 3,3% des patients traités par infliximab ont eu une élévation des ALAT >150 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement[12]. De même, dans la publication de *Kavanaugh et al.*, 4,2% des patients traités par infliximab ont eu une élévation des ALAT selon ce même critère après 54 semaines de suivi[13]. Nos résultats sont proches de ceux rencontrés dans ces publications chez les patients ayant un RPso. En effet, 2,9% des patients de notre étude ayant un RPso ont eu une élévation des ALAT selon ce critère.

L'élévation des transaminases reflète généralement l'apoptose ou la nécrose des hépatocytes[9]. Plusieurs mécanismes directs et indirects ont été proposés pour expliquer la destruction des hépatocytes sous infliximab. *Carlsen et al.* suggérait un mécanisme hépatotoxique direct concernant l'élévation des ASAT à 145 UI/L et des ALAT à 234 UI/L

chez une patiente de 38 ans après 7 perfusions d'infliximab pour une PR, seul médicament suspect[15]. Dans ce cas, la biopsie hépatique avait montré des signes d'hépatite médicamenteuse et les causes auto-immunes et virales avaient été éliminées[15]. Dans notre étude, 2 patients ayant présenté une élévation des ALAT >150 UI/L ont eu une biopsie hépatique dont les résultats étaient compatibles avec une hépatite médicamenteuse. Les explorations immunologiques et virales n'apportaient pas non plus d'argument pour une cause auto-immune ou virale. Cependant ces deux patients recevaient des traitements potentiellement hépatotoxiques en association à l'infliximab. Les transaminases se sont normalisées dans les deux cas, après arrêt de l'infliximab (patient 4) ou sans arrêt de l'infliximab (patient 7).

L'élévation des transaminases lors d'un traitement par l'infliximab pourrait également être expliquée par un mécanisme indirect immunologique[16]. Le TNF α se lie à l'infliximab pour former un complexe immun[16]. Ce complexe immun est phagocyté par les cellules de Küpffer via les récepteurs Fc des immunoglobulines ce qui induit l'activation de ces macrophages et la production de radicaux libres[16]. Ces radicaux sont ensuite libérés au contact des hépatocytes induisant ainsi leur destruction[16].

Dans notre étude, nous avons retrouvé un seul cas d'hépatite auto-immune chez une patiente de 48 ans traitée par infliximab pour un RPso. La patiente présentait des anticorps anti-nucléaires (ANA) à 1/1600 et a répondu de façon satisfaisante à la corticothérapie et à l'azathioprine. Dans la littérature, 18 cas d'hépatite auto-immune ont été rapportés chez des patients traités par infliximab, tous ayant des ANA positifs[17–32]. Dans un seul cas, l'hépatite auto-immune a conduit à une transplantation hépatique malgré la corticothérapie[18]. Ces résultats suggèrent une hépatite auto-immune de type 1. La production d'ANA au cours d'un traitement par infliximab a bien été documentée et peut être expliquée par plusieurs mécanismes[33]. Premièrement, l'infliximab peut induire l'apoptose cellulaire en se fixant au TNF α membranaire et conduire à la libération de nucléosomes dans la circulation à l'origine de la production d'ANA[34]. Deuxièmement, l'infliximab peut interférer avec les lymphocytes T cytotoxiques impliqués dans la régulation des lymphocytes B autoréactifs[35]. Troisièmement, la capacité du TNF α à induire l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques peut être altérée par l'infliximab et entraîner une hyperactivité de ces lymphocytes[35].

Dans notre étude, un patient porteur d'une hépatite B chronique traité par lamivudine a reçu de l'infliximab et n'a pas eu de réactivation virale ni d'élévation des transaminases selon nos critères retenus. Cette observation est en accord avec les données disponibles dans la littérature. En effet, 9 cas de patients porteurs d'une hépatite B chronique recevant un traitement antiviral concomitant et traités par infliximab ont été rapportés dans la littérature[36–44]. Aucun d'entre eux n'a eu de réactivation virale au cours du traitement. Au contraire, 11 cas de réactivation d'hépatite B sous infliximab ont été décrits dans la littérature chez des patients ne recevant pas de traitement antiviral concomitant[37,43,45–51]. Cette réactivation virale B a conduit à deux décès et à une transplantation hépatique[43,47,51]. Ces résultats soulignent l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hépatite B avant de débiter un traitement par infliximab et de prendre en charge les patients porteurs d'une hépatite B chronique.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective limitant la qualité et l'exhaustivité du recueil des données. Deuxièmement, les patients recevaient de façon concomitante plusieurs traitements, certains ayant montré un potentiel d'hépatotoxicité. Hormis le méthotrexate, la prise irrégulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'antalgiques au cours du temps et entre deux perfusions a rendu l'évaluation de leur consommation impossible, de sorte qu'ils n'ont pas pu être inclus dans cette étude rétrospective. Ainsi, l'imputabilité de l'infliximab dans la survenue de ces événements hépatiques n'a pu être établie. Troisièmement, il s'agissait d'une étude non comparative ne permettant pas de calculer un risque relatif de survenue d'un événement hépatique sous infliximab par rapport à des patients ne recevant pas ce traitement.

5. Conclusion

L'élévation des transaminases était un événement indésirable fréquent dans notre cohorte de patients puisque près d'un patient sur cinq a présenté une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement. Cette élévation des ALAT est survenue majoritairement au cours de la première année de traitement et a conduit un arrêt définitif du traitement dans peu de cas. Les résultats que nous avons observés dans cette étude étaient en accord avec les résultats rencontrés dans la littérature. Bien que les résultats de notre étude soient rassurants concernant la tolérance hépatique de l'infliximab en rhumatologie, les données de la littérature incitent à surveiller de façon régulière les transaminases car des cas d'atteintes potentiellement fatales ont été décrits. D'après nos résultats, il convient de surveiller les transaminases à chaque perfusion d'infliximab au cours de la première année de traitement puis d'espacer la surveillance en cas de normalité des tests hépatiques.

References

- 1 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;**354**:1932–9.
- 2 Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:582–91.
- 3 Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1227–36.
- 4 Briefing document. 2003.<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3930t1.htm>
- 5 Important drug warning.
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166923.pdf>
- 6 Medina F, Mulleman D, Bacq Y, *et al.* Liver injury in patients receiving infliximab: a systematic review. 2014.
- 7 Mulleman D, Méric J-C, Paintaud G, *et al.* Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;**11**:R178. doi:10.1186/ar2867
- 8 Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, *et al.* Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;**13**:R105. doi:10.1186/ar3386
- 9 Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;**123**:1367–84.
- 10 Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:1270–8.
- 11 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, *et al.* A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:31.e1–15.
- 12 Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, *et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1150–7.
- 13 Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, *et al.* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:498–505.

- 14 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;**46**:1323–30.
- 15 Carlsen KM, Riis L, Madsen OR. Toxic hepatitis induced by infliximab in a patient with rheumatoid arthritis with no relapse after switching to etanercept. *Clin Rheumatol* 2009;**28**:1001–3.
- 16 De Vries HS, de Heij T, Roelofs HMJ, *et al.* Infliximab exerts no direct hepatotoxic effect on HepG2 cells in vitro. *Dig Dis Sci* 2012;**57**:1604–8.
- 17 Saleem G, Li SC, MacPherson BR, *et al.* Hepatitis with interface inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double-stranded DNA antibodies following infliximab therapy: comment on the article by Charles *et al.* *Arthritis Rheum* 2001;**44**:1966–8.
- 18 Tobon GJ, Cañas C, Jaller J-J, *et al.* Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;**26**:578–81.
- 19 Becker H, Willeke P, Domschke W, *et al.* Etanercept tolerance in a patient with previous infliximab-induced hepatitis. *Clin Rheumatol* 2008;**27**:1597–8.
- 20 Ozorio G, McGarity B, Bak H, *et al.* Autoimmune hepatitis following infliximab therapy for ankylosing spondylitis. *Med J Aust* 2007;**187**:524–6.
- 21 Thiéfin G, Morelet A, Heurgué A, *et al.* Infliximab-induced hepatitis: absence of cross-toxicity with etanercept. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2008;**75**:737–9.
- 22 Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, *et al.* Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1519–20.
- 23 Fairhurst DA, Sheehan-Dare R. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with palmoplantar pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;**34**:421–2.
- 24 Goujon C, Dahel K, Bérard F, *et al.* Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2010;**63**:e43–44.
- 25 Poulin Y, Thérien G. Drug-induced hepatitis and lupus during infliximab treatment for psoriasis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2010;**14**:100–4.
- 26 Marques M, Magro F, Cardoso H, *et al.* Infliximab-induced lupus-like syndrome associated with autoimmune hepatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;**14**:723–5.
- 27 Colina F, Molero A, Casís B, *et al.* Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci* 2013;**58**:3362–7.
- 28 Goldfeld DA, Verna EC, Lefkowitz J, *et al.* Infliximab-induced autoimmune hepatitis with successful switch to adalimumab in a patient with Crohn's disease: the index case. *Dig Dis Sci* 2011;**56**:3386–8.
- 29 Doyle A, Forbes G, Kontorinis N. Autoimmune hepatitis during infliximab therapy for Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis* 2011;**5**:253–5. doi:10.1016/j.crohns.2010.12.007

- 30 Subramaniam K, Chitturi S, Brown M, *et al.* Infliximab-induced autoimmune hepatitis in Crohn's disease treated with budesonide and mycophenolate. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:E149–150.
- 31 Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with Crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2010;**24 Suppl 1**:25–7.
- 32 Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, *et al.* Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med* 2010;**5**:193–200.
- 33 De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, *et al.* Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1015–23.
- 34 D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzon M, *et al.* Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *J Intern Med* 2004;**255**:409–18.
- 35 Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K-G, *et al.* Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:403–7.
- 36 Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;**31**:107–9.
- 37 Wendling D, Di Martino V, Prati C, *et al.* Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2009;**76**:308–11.
- 38 Roux CH, Brocq O, Breuil V, *et al.* Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;**45**:1294–7.
- 39 Conde-Taboada A, Muñoz JP, Muñoz LC, *et al.* Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol* 2009;**60**:1077–80.
- 40 Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;**63 Suppl 2**:ii18–ii24.
- 41 Doubrawa E, Ricca RA de M, Malucelli TO, *et al.* Use of infliximab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rev Bras Reum* 2012;**52**:653–5.
- 42 Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, *et al.* Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;**36**:1188–94.
- 43 Esteve M, Saro C, González-Huix F, *et al.* Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;**53**:1363–5.

- 44 Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, *et al.* Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;**10**:701–2.
- 45 Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNFalpha therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol* 2007;**26**:950–2.
- 46 Ostuni P, Botsios C, Punzi L, *et al.* Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:686–7.
- 47 Kuwabara H, Fukuda A, Tsuda Y, *et al.* Precore mutant hepatitis B virus-associated fulminant hepatitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013;**32 Suppl 1**:S47–49.
- 48 Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, *et al.* Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;**50**:163–6.
- 49 Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, *et al.* Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol WJG* 2006;**12**:974–6.
- 50 Ojira K, Naganuma M, Ebinuma H, *et al.* Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008;**43**:397–401.
- 51 Michel M, Duvoux C, Hezode C, *et al.* Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;**30**:1624–5.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

MEDINA ORTIZ Frédéric

Thèse n°

30 pages – 4 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction. L'infliximab, un anticorps thérapeutique monoclonal dirigé spécifiquement contre le Tumor Necrosis Factor alpha, a prouvé son efficacité dans plusieurs rhumatismes inflammatoires chroniques. Peu de données sont disponibles concernant sa tolérance hépatique.

Objectif. Décrire l'évolution des alanine amino-transférases (ALAT) dans une cohorte de patients traités par infliximab en pratique courante et identifier les facteurs associés à leur élévation.

Méthode. Cette étude descriptive rétrospective a été menée chez les patients ayant débuté l'infliximab entre 2005 et 2012 dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Régional de Tours. L'événement hépatique a été défini par une élévation des ALAT >75 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement. Les patients ayant une élévation des ALAT >150 UI/L et $\geq 100\%$ de la valeur à l'initiation du traitement ont été décrits individuellement.

Résultats. Cent quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans cette étude. 19,9% des patients ont présenté une élévation des ALAT >75 UI/L. Cette élévation est survenue au cours de la première année de traitement dans 85% des cas. 4,1% des patients ont interrompu définitivement l'infliximab en raison d'une élévation des transaminases ce qui représentait 6,6% des causes d'arrêt définitif du traitement. Cette cause d'arrêt du traitement était significativement plus fréquente chez les patients ayant présenté une élévation des ALAT >75 UI/L par rapport aux patients n'ayant pas présenté cette élévation. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur favorisant la survenue d'une élévation des ALAT. Huit patients ont présenté une élévation des ALAT >150 UI/L conduisant à l'arrêt définitif du traitement dans quatre cas. L'imputabilité de l'infliximab était probable dans un cas.

Conclusion. L'élévation des ALAT est fréquente chez les patients traités par infliximab en pratique courante mais conduit à un arrêt du traitement dans peu de cas.

Mots clés : infliximab, enzymes hépatiques, tolérance.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

Membres : Monsieur le Professeur Alain SARAUX

Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU

Madame le Docteur Theodora BEJAN-ANGOULVANT

Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN

Date de la soutenance : 28 Mai 2014