Année 2016/2017 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Déborah HASSID

Née le 19/11/1988 à Paris 14e (75)

Perte de réponse aux anti-TNFα dans les maladies inflammatoires de l'intestin : revue de la littérature.

Facteurs prédictifs de réponse à un second traitement anti-TNFα après perte de réponse à l'infliximab dans les MICI : une étude rétrospective, multicentrique.

Présentée et soutenue publiquement le 06/09/2017, devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Matthieu ALLEZ, Gastro-entérologie, Faculté de Médecine - Paris Diderot

Membres du Jury :

Professeur Théodora ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine - Tours
Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-entérologie, Faculté de Médecine – Tours
Docteur My-Linh TRAN-MINH, Gastro-entérologie, CCA, Faculté de Médecine – Paris Diderot

Directeur de thèse : Docteur Alexandre AUBOURG, Gastro-entérologie, PH, CHU - Tours

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE
Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Pr. Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Pr. André GOUAZE - *1972-1994*
Pr. Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr. Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel ..... Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian..... Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis..... Cardiologie
ANGOULVANT Théodora..... Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe..... Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique ..... Cardiologie
BALLON Nicolas..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe..... Immunologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles..... Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian..... Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent..... Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck ..... Urologie
BUCHLER Matthias..... Néphrologie
CALAIS Gilles..... Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent..... Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques..... Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain ..... Pédiatrie
COLOMBAT Philippe..... Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry..... Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe ..... Neurologie
COSNAY Pierre ..... Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles..... Nutrition
DE TOFFOL Bertrand..... Neurologie
DEQUIN Pierre-François ..... Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe..... Anatomie
DIOT Patrice ..... Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan ..... Réanimation
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis ..... Pédiatrie
HERAULT Olivier..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François ..... Pédiatrie
LAFFON Marc..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie

MAILLOT François.....Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....Pneumologie
MARRET Henri.....Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....Rhumatologie
ODENT Thierry.....Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....Chirurgie digestive
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-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie
QUENTIN Roland.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique.....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....Génétique
VAILLANT Loïc.....Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....Anatomie
VOURC'H Patrick.....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....Physiologie
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....Cardiologie
BERTRAND Philippe.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle.....Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON Antoine.....Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille ..... Immunologie
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent ..... Physiologie
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse ..... Médecine Générale
LEMOINE Maël ..... Philosophie
MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie
LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

Facteurs prédictifs de réponse à un second traitement anti-TNFα après perte de réponse à l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Introduction: Plusieurs alternatives existent lors d'une perte de réponse aux anti-TNFα dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : l'optimisation, le changement d'anti-TNFα ou de classe thérapeutique. L'objectif de cette étude est de déterminer des facteurs prédictifs de réponse à un second anti-TNFα après perte de réponse.

Matériels et Méthodes: Une étude de cohorte rétrospective, multicentrique incluant des patients MICI en perte de réponse après un traitement par infliximab et débutant un second anti-TNFα, a été réalisée. Les caractéristiques des patients, notamment la concentration résiduelle d'infliximab (CRI), les anticorps anti-infliximab (AAI) et la protéine C réactive (CRP) ont été relevées au moment du changement de traitement. La réponse et la rémission, évaluées à 3, 6 et 12 mois, étaient définies respectivement par la diminution et la normalisation des scores cliniques Harvey Bradshaw pour la maladie de Crohn (MC) ou Mayo simplifié pour la Rectocolite Hémorragique (RCH).

Résultats : Soixante-quatre patients ont été inclus (47 MC et 17 RCH) de 2012 à 2016. Les incidences de la réponse et de la rémission à 1 an étaient respectivement de 48% et 32%. L'incidence cumulée de la rémission était significativement plus élevée en cas de CRI <2µg/mL : 51.7% contre 11.1% à 12mois, p= 0.003. La CRI et la CRP étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants de rémission : hazard ratio (HR) : 2,27 ; intervalle de confiance (IC) 95% [1,17-4,42] ; p=0,02 en cas de CRI > 2µg/mL et HR : 2,16 ; IC95% [1,07 - 4,33] ; p=0,03 en cas de CRP > 17.3mg/mL. Pour la réponse clinique, une CRP > 23.4mg/L était un facteur prédictif d'échec (HR : 3,89 ; IC95% [1,82-8,31] ; p= <0,001). L'échec du traitement était plus fréquent en cas de CRI > 6.4µg/mL sans que le résultat ne soit significatif. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la présence d'AAI.

Conclusion : Lors d'une perte de réponse, la CRI paraît être un facteur prédictif permettant de définir 3 groupes de patients : à faible risque d'échec du second anti-TNFα (CRI < 2µg/mL), à risque intermédiaire (CRI comprise entre 2 et 6.4µg/mL) et à risque élevé (CRI > 6.4µg/mL). La CRP semble être un facteur de mauvais pronostic de l'évolution de la maladie.

Mots-clefs : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, perte de réponse, infliximabémie, CRP, anti-TNFα, anticorps, facteurs prédictifs.

Predictors of response to a second-line anti-TNF therapy after loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease

Introduction: Many options are available in case of loss of response to anti-TNF therapy including: optimization, switch to another anti-TNF or switch to another class. The aim of this study was to determine the predictive factors of response to a second-line of anti-TNF therapy following failure of a first one.

Materials and methods: A retrospective, multicentric cohort was conducted, including IBD patients who lost response to first line anti-TNF and were switched to another anti-TNF. Patients' characteristics, mainly infliximab trough levels (ITL), antibodies to infliximab (ATI) and levels of serum C-reactive protein (CRP) were recorded at the moment of switch of therapy. Response and remission, evaluated at 12 months, were defined respectively as a decrease or a normalization of the Harvey Bradshaw clinical score for Crohns Disease (CD) and the simplified Mayo score for Ulcerative Colitis (UC).

Results: Sixty-four patients were included (47 CD and 17 UC) from 2012 until 2016. The respective incidences of response and remission at one year were 48% and 32%. Cumulative probability of remission was higher with infliximab trough levels lower than 2µg/mL: 51,7% vs 11,1% at 12 months, p= 0.003. Infliximab trough levels and CRP were the only independent predictors of remission: hazard ratio (HR): 2,27 ; confidence interval (CI) 95% [1,17-4,42] ; p=0,02 with ITL > 2µg/mL and HR: 2,16 ; IC95% [1,07 - 4,33] ; p=0,03 with CRP > 17,3mg/L. In the response analysis, CRP > 23.4mg/L was a predictive factor of failure (HR: 3,89 ; IC95% [1,82-8,31] ; p= <0,001). Treatment failure was more frequent in case of ITL > 6,4µg/mL, but the result was not significant. There was no clinically significant difference in the presence of ATI between both groups.

Conclusion: Infliximab trough level could be used to distinguish 3 groups: those with low risk of second-line anti-TNF failure (level < 2µg/mL), those at intermediate-risk (level between 2 and 6.4 µg/mL) and those at elevated risk (level > 6.4 µg/mL).

Key words: inflammatory bowel disease, loss of response, infliximab trough level, CRP, anti-TNF, antibodies, predictive factors.

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

Aux membres du jury,

A Monsieur le Docteur Alexandre Aubourg, merci de m'avoir dirigée sur cette thèse et tout au long de mon internat. Tes connaissances et ta rigueur seront toujours un modèle pour moi. J'espère un jour devenir aussi bon médecin.

A Monsieur le Professeur Matthieu Allez, je vous remercie de présider et de juger cette thèse. Je suis honorée de la confiance que vous me faites en m'acceptant dans votre équipe.

A Madame le Professeur Driffa Moussata, vos conseils sont d'une grande valeur en tant qu'experte dans les maladies inflammatoires intestinales.

A Madame le Professeur Theodora Angoulvant, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, le regard et l'expertise d'un biologiste spécialisé en pharmacologie me paraissait indispensable.

A Madame le Docteur My-Linh Tran-Minh, une véritable marraine pour moi. Merci pour tes conseils qui m'ont beaucoup aidée durant l'internat et pour tous les futurs qui seront nombreux! Je suis heureuse de continuer à travailler avec toi.

A mes enseignants,

Merci à l'équipe médicale de gastro-entérologie de Tours : Dr Barbieux, Dr Caulet, Dr D'Alteroche, Pr Dorval, Dr Feau, Dr Godart, Pr Lecomte, Dr Nicolas, Dr Perarnau, Dr Picon de m'avoir enseignée ma spécialité et d'avoir partagé vos connaissances. Je vous en suis reconnaissante. Merci également à toute l'équipe paramédicale du service.

A tous les médecins de Dreux, vous m'avez fait partager votre passion pour la gastro-entérologie dans la bonne humeur, c'est en grande partie grâce à vous que j'ai fait ce choix. Je voudrai vous exprimer toute ma gratitude et espère rester en contact avec vous.

Je remercie le service de Rennes de m'avoir intégré dans leur équipe le temps d'un semestre, ce fut un stage riche en expériences tant sur le plan professionnel qu'humain.

Au service de gastro-entérologie de Saint Louis. Je suis impressionnée par votre sérieux, votre dynamisme et votre cohésion, j'ai d'autant plus hâte de travailler à vos côtés. Je suis certaine d'avoir beaucoup à y apprendre.

Au laboratoire de Saint Louis, pour m'avoir fait découvrir un autre aspect de la médecine.

Merci à Lionel pour ton encadrement et à Céline pour ta patience sur la paillasse. Je remercie également Claire et Kevin pour m'avoir aidé dans l'élaboration de mes statistiques.

A mes co-internes et amis,

A Hortense et Eric, avec qui je suis retournée sur les bancs de la fac. Cette année n'aurait pas eu la même saveur sans ces moments passés avec vous autour d'un article ou (plus souvent) d'un apéro. J'espère que nous garderons cette amitié. Hortie j'ai hâte de te retrouver à Paris.

A David, Céline, Maud, Clémence, Emma, Matthieu, Jean-Nicolas, Clémentine, Benjamin, Julie, Widad, Mélodie, Dior, Anaïs, Hortense 2.0, Anna, Pauline, Olivia et à toutes ces journées passées à se serrer les coudes au 10e.

A mes premiers co-internes : Aurélie, Guillaume, Bruno-Bernard, Margaux, Charles, Laure, Pierre-Yves, Camille, Emeline et à nos moments inoubliables à l'internat « Dr Dreux ». Ce début d'internat a été réussi grâce à vous, nos soirées et nos fous rires.

A Thibaud et Charlotte, mes co-internes et amis que j'ai connus pendant ma courte carrière de cardiologue ! Je n'oublierai pas ces moments de panique avec le SAMU au bout du téléphone, de commérages et nos parties de billard à l'internat.

Aux chabbat tourangeaux avec Heloise, Clara, Nath, Yonathan, et Sidney qui m'ont permis d'être en famille loin de chez moi. Menouha et Isaac merci pour votre accueil chaleureux.

A Mathilde, Elodie et les autres rennais. Merci de m'avoir si bien accompagnée pendant ce semestre en dehors des sentiers battus et de m'avoir fait découvrir votre ville.

A l'équipe « coup de cœur » et en particulier à Carla pour ses talents linguistiques !

A Emilie et Victoire, notre trio de choc a connu bien des péripéties depuis nos débuts en médecine. Merci d'avoir toujours été à mes côtés. Votre amitié m'est très chère.

A Jenna, toujours prête à faire la fête avec moi. Nos moments de folie sont toujours un vrai plaisir. J'espère bien te convaincre à rester dans la même ville que moi !

A Caroline, je souhaite te remercier pour toute l'aide matérielle et morale que tu m'as apportée pendant ma P1. Je suis heureuse que nous soyons restées proches.

A Natasha, ma première alliée pendant ces longues années de médecine. Je n'aurai pas réussi à tenir cette année de concours sans toi.

A Anaïs, Emma, Guillaume, Roulette, Steph, Hadrien, Dean et les autres. A notre externat.

Aux Bilweis et à Eva. A nos soirées ignymontaines passées ensemble.

A ma famille,

A mes parents à qui je dois tout. Vous avez toujours cru en moi. Vous m'avez soutenue et aidée à atteindre mes objectifs. Votre soutien sans faille est une chance précieuse. J'espère vous rendre fiers.

A Yoan, Raphaël et Ruben, mes frères dont je suis si fière. Si j'ai souvent jouer (malgré moi) à la sœur protectrice, c'est que je tiens énormément à vous 3.

A tous mes (grands) oncles et (grandes) tantes qui m'entourent et me soutiennent. J'espère être digne de tout ce que vous m'avez transmis. Vous m'êtes très précieux.

A Lidicia *z'l* et Colette *z'l*, votre amour m'accompagne au quotidien, vous me manquez énormément. A ma grand-mère maternelle *z'l* que je n'ai pas eu la chance de connaitre mais qui reste présente dans nos cœurs à chaque étape importante.

A ma grand-mère paternelle *z'l* avec qui j'aurai aimé partager ce moment.

Un grand merci à Jeremie qui a toujours été de bons conseils pendant mes études.

A Guillaume,

Merci d'être toujours là pour moi. Après toutes ces épreuves, chaque jour passé à tes côtés est un moment de bonheur. J'espère que nous garderons toujours cette complicité.

Table des matières

Liste des abréviations 13

Perte de réponse aux anti-TNFα dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin . 14

I. Généralités 14
1. Epidémiologie 14
2. Etiologie 14
3. Clinique et histoire naturelle 15

II. Traitements 16
1. Corticothérapie 16
2. Salicylés 16
3. Immunosuppresseurs 16
4. Anti-TNFα 17
5. Nouvelles biothérapies : vedolizumab et ustekinumab 19

III. Perte de réponse aux anti-TNFα 19
1. Définition et fréquence 19
2. Mécanismes de la perte de réponse 19
3. Prévention de la perte de réponse 21
4. Optimisation du traitement anti-TNFα 22
5. Changement pour un deuxième anti-TNFα 22

IV. Apport des dosages sériques des anti-TNFα et de leurs anticorps 23
1. Technique du dosage 23
2. Utilisation en pratique clinique 23
3. Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse en 2017 25

Facteurs prédictifs de réponse à un second traitement anti-TNFα après perte de réponse à l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin 27

I. Introduction 27

II. Matériels et méthodes 28
1. Patients 28
2. Aspects éthiques 30
3. Méthodes statistiques 30

III. Résultats 31
1. Caractéristiques des patients inclus 31
2. Analyse de la réponse au 2^{e} anti-TNFα 33
3. Analyse de la rémission sous un 2^{e} anti-TNFα 36
4. Optimisation du 2^{e} anti-TNFα 39
5. Réponse sous Védolizumab 39

IV. Discussion 40
1. Taux de réponse et de rémission au deuxième anti-TNFα 40
2. Les facteurs prédictifs de réponse et de rémission clinique sous un 2^{e} anti-TNFα 41
3. Le vedolizumab en seconde ligne de traitement 43
4. Points forts et biais de l'étude 44

V. Conclusion 45

Références bibliographiques 46

Liste des abréviations

5-ASA : acide 5-aminosalicylique

AAI : anticorps anti-infliximab

AMM : autorisation de mise sur le marché

AUC : aire sous la courbe

CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépato-gastroentérologie

CRI : concentration résiduelle d'infliximab

CRP : protéine C réactive

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FMC-HGE : Formation médicale continue d'hépato-gastroentérologie

GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

Ifx : infliximabémie

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OR : odds ratio

RCH : Rectocolite hémorragique

TNF : tumor necrosis factor

Perte de réponse aux anti-TNFα dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Généralités

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent majoritairement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Il s'agit d'une inflammation entrainant la destruction de la muqueuse limitée au colon et au rectum pour la RCH et pouvant atteindre l'ensemble du tractus digestif pour la MC, préférentiellement la région iléo-caecale.

1. Epidémiologie

La prévalence des MICI est plus élevée dans le Nord (Europe et Amérique du Nord) et les pays industrialisés malgré une augmentation dans les pays en voie de développement.(1)
Au sein de l'Europe, il existe un gradient Nord/Sud avec une plus forte incidence dans le Nord. Ainsi, l'incidence de la MC en Europe varie de 2 à 9/100 000 habitants et celle de la RCH de 4 à 16/ 100 000 habitants soit de 10 000 à 44 000 cas de MC et de 20000 à 80 000 nouveaux cas de RCH.
En France, l'incidence de la maladie de Crohn, en augmentation ces dernières années, est de 5/100 000 habitants. L'incidence de la RCH est comparable, mais en diminution récemment. Le nombre de patients atteints de MICI est estimé à 200 000.
Il s'agit d'une maladie chronique dont le pic d'incidence se situe pour la MC entre 20 et 30ans avec une prédominance féminine (environ 30%) et pour la RCH entre 30 et 40ans. (2)

2. Etiologie

C'est une maladie multifactorielle dont l'étiologie n'est pas encore clairement établie. Les MICI ont une composante génétique certaine. Plus de 200 gènes de susceptibilité ont été identifiés. Plusieurs mutations sont associées à la MC, comme les mutations des gènes NOD2/CARD15 (détecteur de bactéries intracellulaires) (3), ATG16L1 (lié à la dégradation de ces bactéries) ou IL23R (responsable de la polarisation des lymphocytes T effecteurs). L'environnement est également impliqué. Plusieurs facteurs sont connus aujourd'hui, notamment le tabagisme et l'alimentation. (4) Le processus inflammatoire des MICI est associé à une réponse immune excessive vis-à-vis du microbiote intestinal. Des anomalies au niveau du microbiote (dysbiose) sont observées chez les patients atteints de MICI. (5) Ainsi,

les MICI apparaissent comme le résultat d'une altération du dialogue entre microbiote et système immunitaire intestinal chez des patients génétiquement prédisposés.

3. Clinique et histoire naturelle

Elles se caractérisent par des lésions inflammatoires de segments du tube digestif. Ces lésions peuvent siéger sur l'intestin grêle, le colon et/ou l'anus au cours de la MC, mais sont limitées au rectum et au colon dans la RCH. Les MICI évoluent le plus souvent par phases de poussée et de rémission. Lors des poussées de la maladie, les patients présentent des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales...), des signes généraux (fièvre, fatigue, amaigrissement...) et parfois des manifestations extra-digestives (arthrite, érythème noueux...).

- *Maladie de Crohn*

Il s'agit histologiquement d'une atteinte transmurale de la paroi digestive avec ulcérations creusantes et présence de granulomes épithélioides et giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse. La maladie de Crohn se déclare dans la grande majorité des cas initialement sur le mode inflammatoire. Néanmoins ces lésions inflammatoires, volontiers ulcérées, persistent si la maladie n'est pas contrôlée et peuvent, après quelques années d'évolution, être responsables de complications, à type d'abcès, de fistules ou de sténoses digestives, et peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale. Ainsi, 20 à 30% des patients atteints de MC présentent ou ont présenté des lésions ano-périnéales, 15 à 30% une fistule et 80% auront une intervention chirurgicale en rapport avec une complication. (6)
Les résections intestinales itératives aboutissent à sa détérioration fonctionnelle définitive impactant sur la qualité de vie du patient.

- *Rectocolite hémorragique*

Il s'agit cette fois d'une atteinte limitée à la muqueuse et sous muqueuse digestive, caractérisée par un infiltrat lymphoplasmocytaire, des abcès cryptiques, une diminution de la densité des cryptes. Ces lésions touchent le rectum et le colon de manière ascendante, sans intervalle de muqueuse saine, pouvant aller jusqu'à la pancolite.
La clinique est assez proche de celle de la maladie de Crohn associant des douleurs abdominales, de la diarrhée. Il existe plus souvent des rectorragies et un syndrome rectal. Il n'y a par contre pas d'atteinte du grêle hormis une iléite de reflux lors de pancolite sévère. Le phénotype est essentiellement inflammatoire ; les lésions ano-périnéales, les sténoses ou les fistules sont donc plus rares. En revanche, la maladie peut évoluer voire se révéler d'emblée par une pancolite aigue grave, engageant le pronostic vital et pouvant mener vers une colectomie totale définitive.

II. Traitements

Les MICI sont des maladies chroniques, incurables. Les différents traitements ont tous pour objectif d'obtenir une rémission lors d'épisodes de poussées puis de maintenir au long cours cette rémission. Cette rémission était d'abord définie par la disparition de symptômes en l'absence de corticoïdes. Aujourd'hui, certains experts avancent l'intérêt d'obtenir une rémission endoscopique avec une cicatrisation muqueuse complète en plus d'une rémission clinique, pour de meilleurs résultats à long terme. (7)

1. Corticothérapie

La corticothérapie est un traitement des poussées. Elle peut être prescrite sous différentes formes selon la localisation et l'intensité des lésions : par voie orale pour une poussée modérée, par voie rectale pour les atteintes basses, par voie parentérale en cas de poussée sévère.

La corticothérapie est un traitement rapidement efficace, mais dont l'utilisation doit être de courte durée en raison d'effets secondaires nombreux à court comme à long terme et d'un risque infectieux majeur. (8)

Il existe également une forme per os à libération grêlique, le budésonide pour les atteintes iléales ou du colon droit.

2. Salicylés

Le mode d'action des salicylés reste méconnu. Le 5-ASA exerce un effet topique au niveau du colon, il agit donc sur la muqueuse et non pas après absorption, c'est pourquoi il est préférentiellement utilisé dans la RCH qui ne présente pas d'atteinte transmurale. Il est utilisé dans les maladies légères à modérées. Il peut être administré par voie orale ou par voie rectale selon l'étendue de l'atteinte.

3. Immunosuppresseurs

Les thiopurines sont indiquées dans le traitement des MC ou RCH en cas de cortico résistance, de cortico dépendance ou de rechute précoce. Elles sont également indiquées en cas de lésions ano-périnéales, de lésion du tractus digestif haut dans la MC ou en cas de non contrôle sous 5-ASA ou en relais des corticoïdes après une colite aigue grave dans la RCH. (9)

La dose administrée est de 2 à 2.5mg/kg/j pour l'azathioprine et de 1à 1.5mg/kg/j pour la 6 mercaptopurine. Les immunosuppresseurs permettent un sevrage en corticoïdes au bout de 3 mois en moyenne lorsque les patients sont répondeurs.

En cas d'intolérance ou d'inefficacité des thiopurines, le méthotrexate a prouvé son efficacité dans la MC (10) comme dans la RCH (11). Il a l'avantage de pouvoir agir également

sur les manifestations rhumatologiques de la maladie, par contre étant tératogène il rend tout projet de procréation impossible pendant le traitement, pouvant rendre difficile son utilisation chez des patients jeunes.

4. Anti-TNFα

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie des MICI. L'arrivée des anti-TNFα en 1995 a radicalement modifié la prise en charge des patients résistants aux immunosuppresseurs, permettant d'obtenir une rémission prolongée. Il existe aujourd'hui 3 molécules ayant prouvé leur efficacité et ayant l'AMM dans les MICI : l'infliximab dans les essais ACCENT 1 et 2 (12) (13) pour la MC et essais ACT 1 et 2 pour la RCH (14), l'adalimumab dans les essais CLASSIC I et II (15) (16) pour la MC et plus tard pour la RCH (17) et le golimumab avec l'essai PURSUIT uniquement dans la RCH.(18)

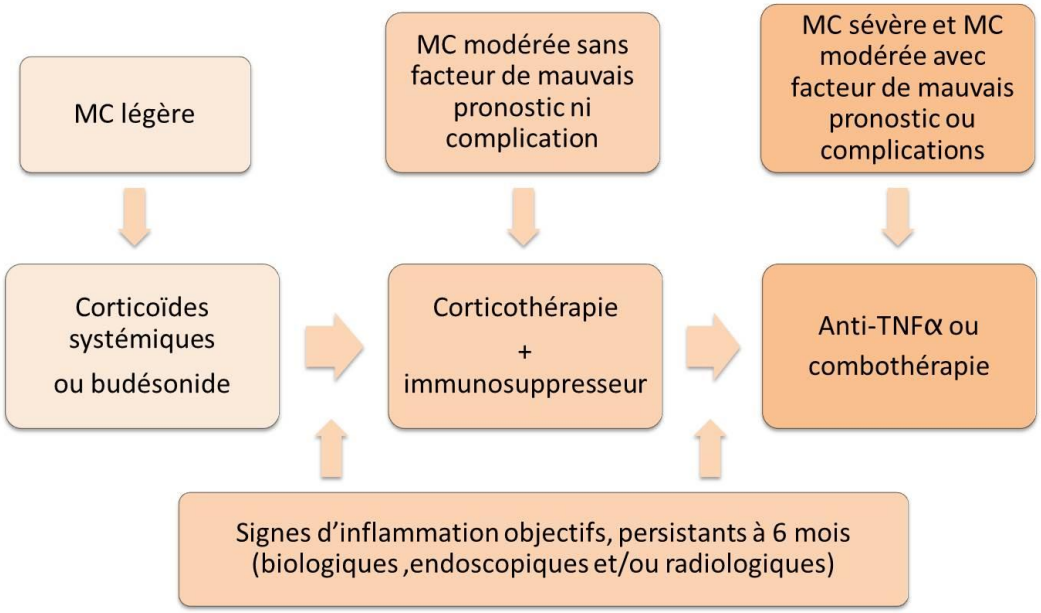
L'infliximab est un anticorps chimérique qui neutralise l'activité biologique du TNFα soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité.
Le traitement se fait en 2 phases : une phase d'induction avec une perfusion à S0, S2, S6 et S14 à 5mg/kg puis une phase d'entretien, habituellement toutes les 8 semaines à 5mg/kg. La molécule reste entre 2 à 3 mois dans l'organisme.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, il est administré par voie sous cutanée avec également une phase d'induction avec 160mg de la molécule à S0, 80mg à S2, 40mg à S4 puis sa phase d'entretien tous les 15 jours à la dose de 40mg.
Le golimumab est un anticorps monoclonal humain ayant l'AMM uniquement dans la RCH, il est également administré par voie sous cutanée tous les 28 jours à la dose de 50 à 100mg.

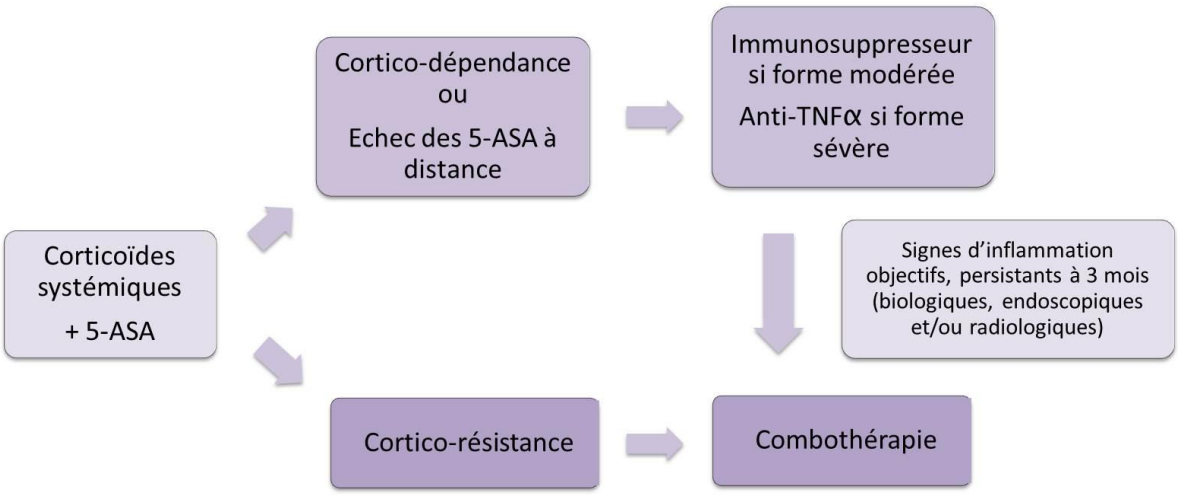
En pratique, les anti-TNFα ont l'AMM dans la MC et la RCH actives, modérées à sévères, après échec de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs ou s'il existe une intolérance ou une contre-indication. L'infliximab est également recommandé en cas de MC fistulisante après échec de l'antibiothérapie et du drainage.
L'activité de la maladie est basée sur un faisceau d'arguments reposant sur la clinique mais aussi sur l'inflammation biologique (protéine C réactive sérique, la calprotectine fécale), l'imagerie et l'endoscopie.
De manière courante, en cas de maladie sévère avec présence de facteurs de mauvais pronostic : âge jeune, tabagisme actif, antécédent de résections chirurgicales, lésions ano périnéales, lésions endoscopiques sévères ; un traitement par anti-TNFα sera rapidement introduit.

En cas d'atteinte sévère, l'essai SONIC a montré que l'association d'un anti-TNFα à un immunosuppresseur était plus efficace pour contrôler la maladie qu'un anti-TNFα en monothérapie (19). Cette association aussi appelée combothérapie est alors maintenue pour une durée minimum de 6 mois à 1an avant d'être réévaluée.

Voici deux propositions d'algorithmes de traitement pour la MC puis pour la RCH qui avaient été proposées par la FMC HGE de 2014, reposant sur les recommandations d'experts et de sociétés savantes.



1. Prise en charge de la maladie de Crohn. D'après Peyrin-Biroulet L, et al; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO.



2. Prise en charge de la rectocolite hémorragique. D'après Danese S, et al. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis - past, present and future.

5. Nouvelles biothérapies : vedolizumab et ustekinumab

Récemment, de nouvelles thérapies ciblées ont vu le jour. Particulièrement le vedolizumab, une anti-intégrine α4β7 ayant pour principe d'action de cibler la migration des cellules T effectrices. Cette molécule a montré une efficacité et a obtenu l'AMM pour les MICI en échec des anti-TNFα (20) offrant la possibilité de nouvelles stratégies thérapeutiques en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNFα.

Depuis novembre 2016, l'ustekinumab a également reçu une AMM européenne dans le traitement de la MC en échec des traitements par anti-TNFα. Il s'agit d'un anticorps monoclonal agissant contre deux cytokines pro inflammatoires : anti IL12/IL23. Cette molécule est déjà utilisée depuis 2009 dans le traitement du psoriaris puis du rhumatisme psoriasique. Il a été démontré dans une étude récente que l'ustekinumab permettait la rémission de la MC et son maintien chez des patients en échec des anti-TNFα avec un taux de réponse à 69,4% à 22 semaines de traitement. (21) Ces résultats ont ensuite été confirmés par une l'étude de phase III UNITI-1 (22).

III. Perte de réponse aux anti-TNFα

Les anti-TNFα ont révolutionné la prise en charge des MICI dans les années 2000, néanmoins on observe une perte d'efficacité du traitement au fil du temps sur une proportion non négligeable de patients, faisant la principale limite de ce traitement.

1. Définition et fréquence

La perte de réponse se définit par la non-réponse après que le traitement d'induction (soit les 4 premières perfusions d'infliximab ou après 6 à 12 semaines du traitement par adalimumab) ait été efficace. Ainsi, selon les études, près de 40 % des patients ayant obtenu une réponse initiale perdent la réponse au cours de la première année de traitement, que ce soit pour la MC ou pour la RCH. (23) Le pourcentage de non-réponse secondaire n'est pas différent entre les 3 anti-TNFα.

2. Mécanismes de la perte de réponse

La première étape est de ne pas méconnaitre une autre cause qu'une perte de réponse pour expliquer l'état clinique du patient. Il faudra donc toujours rechercher une activité de la maladie par un examen clinique, un bilan biologique notamment inflammatoire et/ou un bilan endoscopique. En effet la dégradation du patient peut être en lien avec une complication de la maladie comme une fistule, une sténose, un cancer ; en cas de syndrome

inflammatoire, il faudra penser à une complication infectieuse, une ischémie ou une vascularite. Enfin les symptômes peuvent être liés à un syndrome de l'intestin irritable associé, une pullulation microbienne surtout en cas de résection iléo-caecale, une résection intestinale étendue, une diarrhée aux sels biliaires, une cause médicamenteuse. (24)

S'il existe bien une inflammation liée à la maladie et donc une perte de réponse, différents mécanismes ont été avancés pour expliquer sa survenue :

- *Perte de l'activité de l'anti-TNFα par formation d'anticorps anti-drogue*

L'immunogénicité des anti-TNFα est la principale cause de perte de réponse. Les anticorps formés vont se fixer au fragment Fab de l'anticorps thérapeutique, altérant la pharmacocinétique et l'efficacité de la drogue. En plus de s'associer à l'anticorps et donc d'entraver sa liaison avec la cytokine pro-inflammatoire, les anticorps induits augmentent la clairance de la drogue par le système réticulo-endothélial de 30%, les taux sériques médicamenteux sont donc diminués, voire indosables. (25) Une méta-analyse montre que les patients chez qui on détecte des anticorps induits ont 3 fois plus de risque de perte de réponse que ceux chez qui nous n'en détectons pas. (26)
L'apparition de ces anticorps peut précéder de quelques mois la survenue de la perte de réponse. Ils peuvent également être détectés de manière transitoire et sont alors de meilleur pronostic car ils ont une plus faible affinité et peuvent disparaitre après quelques perfusions : une étude retrouve un arrêt de l'infliximab pour perte de réponse dans 68% des patients en cas d'anticorps anti-infliximab (AAI) permanents tandis qu'ils ne sont que 13% en cas d'AAI transitoires. (27) Les résultats sont similaires avec les autres anti-TNFα.
Outre la réduction de la réponse au traitement, la présence d'anticorps anti-drogue peut également induire des réactions allergiques lors des perfusions, rendant son administration impossible. (28) L'exacerbation paradoxale sous anti-TNFα de signes extra digestifs comme le psoriasis ou les arthralgies pourraient également être en partie l'expression d'une immunisation. (29)

- *Perte de l'activité de l'anti-TNFα par clairance non immune de la drogue*

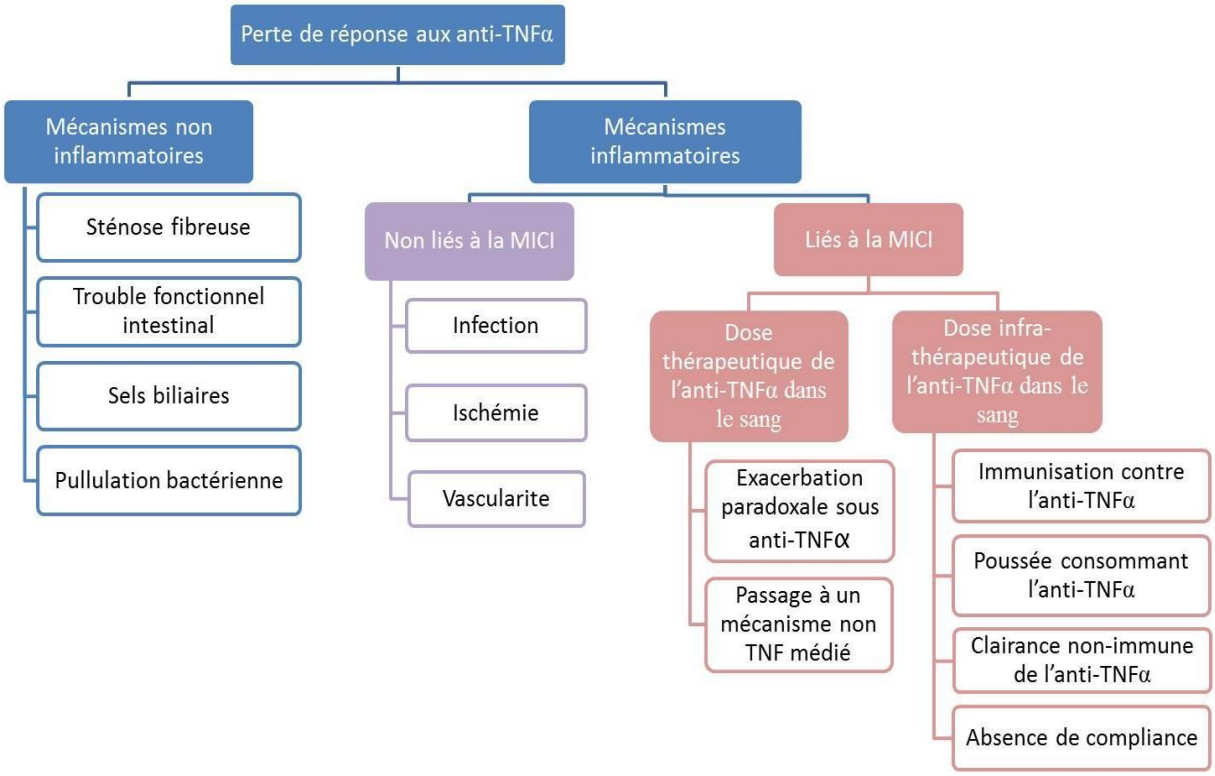
En cas de poussée de la maladie médiée par le TNF, il y a de fait une augmentation du TNF dans le sang entrainant une consommation plus importante de son anticorps. Il en résulte un taux résiduel sanguin de l'anti-TNFα diminué.
Chez certains patients il peut également exister une clairance plus importante de la drogue par exsudation digestive, surtout en cas de diarrhée ou de lésions luminales importantes. (30)

- *Non adhérence au traitement*

En cas de non compliance au traitement, le traitement est administré de manière épisodique et non régulière. Le patient est alors sous dosé en traitement à plusieurs reprises, a un risque plus élevé de développer des anticorps anti-drogue et fini par ne plus être contrôlé. (31)

- *Changement vers une autre voie de l'inflammation non-TNF médiée*

Les mécanismes de l'inflammation impliqués dans les MICI sont multiples et peuvent varier au cours du temps chez un même patient. Ainsi Ben-Horin, et al (24) suggère qu'un patient ne répondant plus à un traitement anti-TNFα peut avoir activés d'autres cascades pro-inflammatoires non TNF médiées répondant alors aux nouvelles thérapies.



Mécanismes de la perte de réponse aux anti-TNFα. D'après Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. mai 2011

3. <u>Prévention de la perte de réponse</u>

Il a été démontré que l'ajout d'un immunosuppresseur comme l'azathioprine ou le methotrexate à l'anti-TNFα permettait de prévenir le mécanisme d'immunogénicité, de même que son introduction après l'apparition d'anticorps induits restaurait la réponse au traitement. (32)

La survenue d'anticorps permanents est favorisée par la prise du traitement de manière séquentielle et non au long cours avec une phase d'induction suivi d'une phase d'entretien. En effet, pour l'infliximab, cette immunisation est observée chez 6 à 9 % des patients en traitement régulier et chez plus de 28 % des patients ayant reçu un traitement épisodique. (33)

4. Optimisation du traitement anti-TNFα

Même en cas de perte de réponse au traitement, il est préférable d'optimiser le traitement en cours en augmentant la dose avant de changer de traitement.

Lorsque le patient décrit une recrudescence des symptômes dans les 2 semaines précédant l'injection, il est de pratique courante de réduire l'intervalle entre 2 perfusions, en passant par exemple de toutes les 8 semaines à toutes les 6 semaines pour l'infliximab, ou d'une injection tous les 15 jours à une injection hebdomadaire pour l'adalimumab. Il a été montré que cette stratégie de rapprochement des doses était au moins aussi efficace que d'augmenter la posologie de l'anti-TNFα. (34)

En revanche si le patient décrit des symptômes en dehors des 2 dernières semaines ou persistants malgré le rapprochement des doses, il est alors nécessaire d'augmenter progressivement la dose d'anti-TNFα jusqu'à 10mg/kg pour l'infliximab ou à 80mg pour l'adalimumab. (35) Dans une étude randomisée contre placebo, une augmentation de la dose d'infliximab de 5 à 10 mg/kg était efficace dans près de 9 cas sur 10 chez les sujets avec une maladie de Crohn luminale ayant répondu initialement à ce traitement. (12)

5. Changement pour un deuxième anti-TNFα

L'optimisation permet, chez les patients répondeurs primaires, de récupérer une réponse clinique à court terme dans 70 à 80 % des cas, mais cette rémission ne se maintient à moyen terme que dans environ 40 % des cas. (36) Il est donc nécessaire de modifier le traitement de fond à terme chez ces patients afin d'obtenir une rémission.

Pendant de nombreuses années, l'arsenal thérapeutique dans les MICI se limitait aux anti-TNFα. Ainsi en cas de perte de réponse secondaire à un premier anti-TNFα, il était indiqué de réaliser un switch vers un autre anti-TNFα. Différentes études ont été menées sur la réponse d'un second anti-TNFα après un échec. Une étude multicentrique randomisée montre que le switch de l'infliximab vers l'adalimumab après une perte de réponse permet d'obtenir une rémission clinique dans 70% des cas au bout de 4 semaines de traitement. (37)

Une méta-analyse a étudié le résultat du switch dans la MC et la RCH, la majorité d'entre eux se faisait dans le sens infliximab vers adalimumab. Ils retrouvent une rémission chez 43% des patients et une réponse chez 63% d'entre eux. Le taux de rémission dépendait de la cause du changement avec 61% en cas d'intolérance, 45% en cas de perte de réponse secondaire et

30% en cas de non réponse primaire, même chose pour la réponse avec 72%,62 %, 53% respectivement. (38) Néanmoins, près de 40% des patients n'auront pas de réponse clinique après le changement d'anti-TNFα, posant l'indication de l'instauration des nouvelles biothérapies disponibles.

La meilleure compréhension du mécanisme impliqué dans la perte de réponse permettrait d'apporter au patient une prise en charge personnalisée et optimale, en distinguant précocement les patients non répondeurs aux anti-TNFα des patients sous dosés ou immunisés, pouvant tirer un bénéfice de l'optimisation ou du switch.
Les dosages sériques des anti-TNFα et de leurs anticorps ont été développés dans cette optique.

IV. Apport des dosages sériques des anti-TNFα et de leurs anticorps

1. Technique du dosage

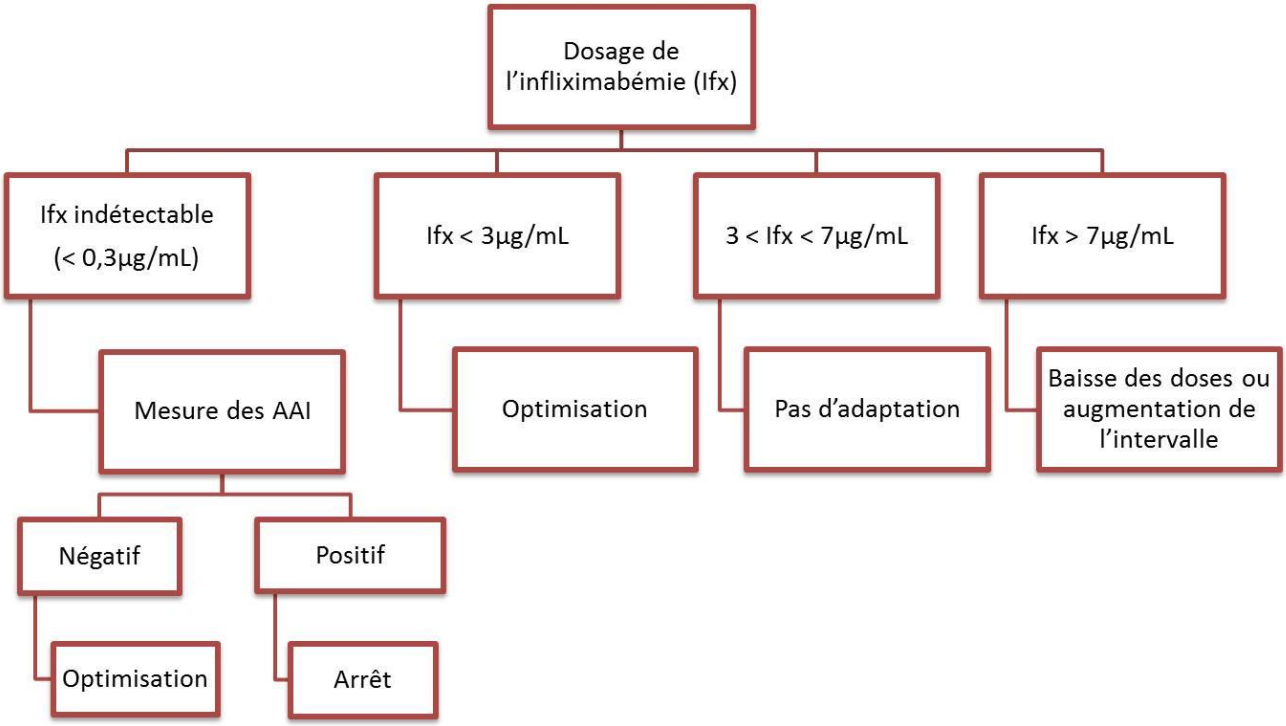
La technique la plus couramment utilisée en France pour les dosages sériques des anti-TNFα et de leurs anticorps est la technique ELISA. Une étude a comparé la détection du taux d'infliximab et de leurs anticorps induits en fonction des différentes techniques ELISA existant sur le marché. Aucune différence significative n'était retrouvée, les tests étaient jugés comparables. (39) La limite principale de cette technique est liée à la difficulté de donner un taux d'anticorps lorsque l'anti-TNFα est détectable dans le sérum. D'autres techniques ont été développées pour permettre une meilleure détection des anticorps induits en présence de taux résiduels significatifs, cependant des études montrent des résultats similaires avec ces différentes techniques impactant peu sur la décision thérapeutique en pratique clinique, le test ELISA ayant l'avantage d'être moins couteux. (40)

Les marqueurs utilisés pour l'infliximab sont le taux résiduel de la drogue dans le sang et ses anticorps induits, ils doivent donc être recherchés juste avant la nouvelle perfusion. Pour l'adalimumab, il semble être constant dans le sang entre les injections, le dosage se faisant alors à n'importe quel moment, bien que cette idée soit discutée.

2. Utilisation en pratique clinique

La fenêtre thérapeutique de l'infliximabémie résiduelle se situe entre 3 et 7µg/L. L'étude randomisée de Van de Casteele, et al montre que les patients ayant une résiduelle entre 3 et 7µg/L d'Infliximab étaient plus souvent en rémission que ceux ayant des taux inférieurs et que l'optimisation jusqu'à obtention d'une résiduelle dans la fenêtre thérapeutique

permettait d'acquérir une rémission chez 88% des patients vs 65% avant optimisation, avec une baisse significative de la CRP. Des taux supérieurs à 7µg/L n'améliorent pas le taux de réponse, dans cette étude les auteurs jugent même nécessaire de diminuer progressivement les doses jusqu'à revenir aux taux thérapeutiques. (41)



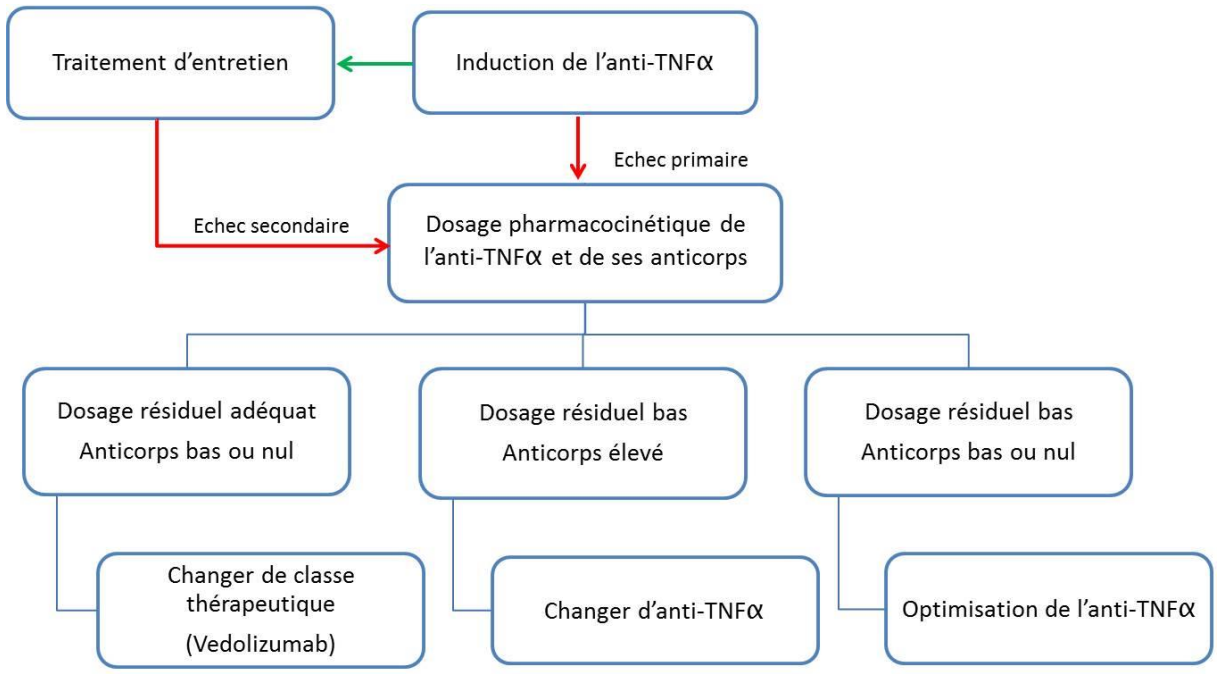
Utilisation des dosages pharmacocinétiques de l'anti-TNFα dans les MICI. D'après Vande Casteele, et al. Gastroenterology 2015

Une méta-analyse rapporte que la présence d'anticorps induits est significativement associée à une perte de réponse clinique et a une baisse du taux sérique d'infliximab. (26) Une autre étude, rétrospective, montre qu'en présence d'anticorps avec perte de réponse, l'optimisation de l'infliximab a été efficace dans 17% des cas seulement alors que le switch vers un autre anti-TNFα a permis la rémission dans 92% des cas. En revanche en cas de taux résiduel d'infliximab en dessous de la fenêtre thérapeutique et en l'absence d'anticorps, on retrouve une réponse clinique chez 86% des patients après optimisation alors qu'elle n'est que de 33% en cas de switch. (42) L'étude de Yanai H, et al retrouve les mêmes résultats en fonction de l'absence ou de la présence d'anticorps anti infliximab ou anti adalimumab (43).
En ce qui concerne la perte de réponse avec un taux thérapeutique d'infliximab, certaines études suggèrent que le gain apporté par l'optimisation des doses dans ce cas précis est mineur. (44)

C'est pourquoi l'indication actuelle du dosage des anti-TNFα et de leur anticorps d'après les recommandations ECCO 2014 est la perte de réponse, permettant ainsi de suggérer un schéma d'optimisation personnalisé en fonction des résultats rapportés : une optimisation serait efficace en cas de sous dosage de l'anti-TNFα en l'absence d'immunisation alors que celle-ci serait peu rentable en cas d'anticorps anti-drogue et conduirait à un switch vers un autre anti-TNFα. En cas de perte de réponse avec des taux thérapeutiques, l'optimisation aurait peu d'efficacité, sans que le switch vers un autre anti-TNFα n'est démontré son intérêt.

3. <u>Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse en 2017</u>

Actuellement, les recommandations ECCO 2016 basées sur un consensus d'un comité d'expert proposent un algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients en perte de réponse sous un premier anti-TNFα, en fonction du dosage de leur résiduelle et de leur anticorps (45), repris par un consensus national français (le GETAID et le CREGG).



Algorithme décisionnel de prise en charge. D'après Peyrin-Biroulet L, et al. Hepato Gastro 2016

Néanmoins ces résultats vont à l'encontre d'une autre étude rétrospective menée par Pariente B et al, indiquant que l'intensification des doses d'anti-TNFα permettait une amélioration significative de la réponse clinique, indépendamment du taux d'infliximab ou des anticorps. (46) Cette étude semble suggérer que la réponse à l'optimisation ne peut pas être prédite par le monitoring du taux résiduel d'infliximab et la présence d'anticorps, l'optimisation ne semblant pas être influencée par la présence ou pas d'anticorps. Au contraire cette optimisation permettrait de diminuer voire même de négativer les anticorps.

De plus, en pratique clinique, ces dosages ne sont pas couramment disponibles pour le moment, rendant leur utilisation difficile chez des patients symptomatiques nécessitant une décision thérapeutique dans des délais courts.
Enfin, il existe peu de données sur la supériorité d'un switch d'emblée vers une autre classe thérapeutique (vedolizumab ou ustekinumab) plutôt qu'un switch vers un autre anti-TNFα en cas de perte de réponse avec des taux d'anti-TNFα thérapeutique voire supra thérapeutique. Cette décision est basée sur l'hypothèse d'une résistance aux anti-TNFα ou d'une récidive médiée par un autre mécanisme que le TNF. Or cela diminue l'arsenal thérapeutique possible, avec peu de possibilité de traitements médicamenteux par la suite en cas d'échec du vedolizumab et de l'ustekinumab.

Des travaux de recherche clarifiant le rôle du monitoring des dosages pharmacocinétiques dans les MICI paraissent donc indispensables.

Facteurs prédictifs de réponse à un second traitement anti-TNFα après perte de réponse à l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Introduction

Les anti-TNFα sont des traitements efficaces dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), ayant profondément modifié l'évolution naturelle de la maladie. Cependant ce traitement présente des limites d'efficacité, notamment la perte de réponse. La perte de réponse aux anti-TNFα est définie par la résistance au traitement après une réponse initiale dépassant la phase d'induction. Cette perte de réponse aux anti-TNFα touche environ 40% des patients un an après l'initiation du traitement. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'en être la cause : l'immunogénicité des anti-TNFα avec formation d'anticorps anti-drogue augmentant la clairance du traitement observée chez environ 10% des patients en traitement régulier, la non-adhérence au traitement, la clairance non-immune de l'anti-TNFα, le changement vers une autre voie de l'inflammation non-TNF médiée. Plusieurs options thérapeutiques ont été décrites en cas de perte d'efficacité. L'optimisation de l'anti-TNFα a prouvé son efficacité dans plusieurs études et consiste en une augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement. On peut également y associer l'ajout ou l'optimisation d'un traitement immunosuppresseur (par thiopurines ou méthotrexate). Cette stratégie d'optimisation permet de récupérer une réponse clinique à court terme dans 70 à 80 % des cas, mais cette rémission ne se maintient à moyen terme que dans environ 40 % des cas. Dans cette situation, il existe 3 possibilités: le changement d'anti-TNFα, le changement de classe thérapeutique ou la chirurgie. La décision entre ces différents choix est actuellement empirique, reposant sur l'hypothèse que l'utilisation des dosages d'anti-TNFα peut aider à la prise en charge de ces patients. En effet la concentration résiduelle des anti-TNFα et le dosage des anticorps anti-drogue pourraient nous orienter sur le mécanisme en lien avec la perte d'efficacité. La présence d'anticorps serait en lien avec une immunisation contre la drogue, un changement d'anti-TNFα serait donc suffisant ; tandis qu'un taux élevé d'anti-TNFα sans anticorps témoignerait d'un changement de voie d'inflammation, les anti-TNFα seraient alors inefficaces et un changement de classe thérapeutique serait nécessaire. Il s'agit de l'algorithme décisionnel en cas de perte de

réponse actuellement recommandé par ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*). Mais il n'existe aujourd'hui aucune donnée vérifiant cette hypothèse.

Le but de ce travail rétrospectif est de rechercher une corrélation entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab de patients en perte de réponse et la réponse à un anti-TNFα de seconde ligne. Nous rechercherons également une corrélation entre cette réponse et la présence d'anticorps anti-infliximab (AAI).
Les objectifs secondaires de cette étude sont la détermination d'un seuil de concentration permettant de prévoir un échec d'un second anti TNF, la mise en évidence d'autres facteurs prédictifs de réponse au switch et la comparaison à un groupe traité par vedolizumab d'emblée en seconde ligne.

II. Matériels et méthodes

1. Patients

- *Design de l'étude*

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, incluant 60 patients atteints de MICI, en perte de réponse secondaire sous infliximab et passant à un second anti-TNFα, dans les CHU de Tours, Saint Louis (Paris), Rennes et Bicêtre, de janvier 2012 à avril 2016.

- *Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les critères d'inclusion de l'étude étaient :

- des patients ayant au moins 18 ans
- atteints d'une maladie de Crohn ou d'une RCH active, modérée à sévère
- sous infliximab depuis au moins 3mois
- ayant une perte de réponse ou une immunisation survenue après la phase d'induction du traitement
- changer pour un second anti-TNFα (adalimumab ou golimumab).
- avoir un dosage de l'infliximabémie résiduelle et des anticorps anti-infliximab au moment du changement

L'activité de la maladie était définie par un score clinique (Harvey Bradshaw > 4 pour la MC et un Mayo simplifié > 2 pour la RCH) et/ou des lésions endoscopiques et/ou des lésions inflammatoires à l'imagerie. L'utilisation d'un traitement immunosuppresseur ou d'une corticothérapie en association avec l'infliximab était autorisée.

Les patients étaient exclus en cas de :

- colite indéterminée
- switch pour perte de réponse primaire, convenance personnelle ou mauvaise tolérance
- emploi d'un autre anti-TNFα avant l'introduction de l'infliximab
- en l'absence de dosages sériques d'infliximab disponibles, réalisés dans les 4 mois précédents l'arrêt du traitement.

- *Dosage de l'infliximab et de leur anticorps*

Le dosage de l'infliximabémie résiduelle et des anticorps anti-infliximab devaient être faits à distance de la perfusion, à la date hypothétique de la nouvelle injection lors de la décision de changement de traitement pour perte de réponse ou dans les 4 mois précédents maximum. L'infliximabémie et les anticorps anti-infliximab (AAI) étaient dosés selon la technique ELISA dans les 4 centres. Les dosages des patients de Rennes de 2012 à 2015 étaient réalisés au laboratoire de Pharmacologie de Tours.

La technique ELISA utilisée au laboratoire de Pharmacologie de Tours était la suivante : dans un premier temps des microplaques de 96 puits sont sensibilisées par du TNFα 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 µl 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 de 0.014 µg/mL, le seuil de quantification inférieure est de 0.04 µg/mL.
La mise en évidence des anticorps induits reposait sur la technique ELISA avec double antigène. Les micro-puits étaient préalablement recouverts d'infliximab permettant la capture des AAI présents dans le sérum des patients puis, après lavage, les anticorps étaient révélés par de l'infliximab marqué à la peroxydase. La recherche d'AAI 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 µg/mL.

La technique ELISA des laboratoires d'Immunologie de Saint Louis, du Kremlin-Bicêtre et de Rennes (à partir de 2016) est réalisée selon les mêmes modalités, grâce au kit LISA-TRACKER Premium Infliximab (Theradiag, France). La limite de détection de l'infliximab était de 0,1

µg/mL, celle des anticorps anti-infliximab de 10 ng/mL. Les seuils de quantification inférieure étaient respectivement de 0,1 µg/mL et 10 ng/mL.

- *Réponse et rémission au traitement*

Les patients étaient rétrospectivement évalués en se basant : sur l'examen clinique lors des consultations avec un Harvey Bradshaw ou un Mayo simplifié (ces scores étant pratiqués de manière courante et standardisée dans ces centres), sur la biologie (CRP, albuminémie, hémoglobine) +/- sur l'imagerie avant et après le switch à environ 3 mois, 6 mois et 12 mois.
L'évaluation clinique était basée sur l'appréciation du clinicien lors des consultations de suivi. Lorsqu'il n'était pas précisé, le score de Harvey Bradshaw ou de Mayo simplifié était calculé rétrospectivement si les données disponibles le permettaient.
L'optimisation des traitements anti-TNFα, soit par augmentation de la posologie, soit par réduction de l'intervalle, était renseignée comme donnée qualitative.
Les patients ayant une réduction d'au moins 2 points de leur score clinique ou ayant une amélioration de leur état clinique (si le score n'était pas disponible) ou de l'imagerie étaient considérés comme ayant une réponse au 2^{e} anti-TNFα. Les patients ayant un Harvey Bradshaw <4 ou un Mayo simplifié <2 ou un état clinique (si le score n'était pas disponible) ou imagerie normalisés, étaient considérés en rémission. Les autres patients étaient considérés en échec du traitement. L'arrêt du 2^{e} anti-TNFα au profit d'un nouveau traitement était également considéré comme un échec.

2. Aspects éthiques

Cette étude a reçu l'approbation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sous le n° 2017_044. L'ensemble des patients ont été informés de leur participation anonyme et pouvaient retirer leur consentement à tout moment.

3. Méthodes statistiques

Des courbes ROC ont été réalisées pour déterminer le seuil séparant les répondeurs des non-répondeurs, le seuil séparant les patients en rémission complète des autres, ainsi que la sensibilité et spécificité de ces seuils.
L'analyse de survie utilisait la méthode de Kaplan-Meier pour évaluer l'incidence cumulée de la réponse au traitement et de la rémission. Leurs significativités étaient étudiées à l'aide du test de Log-rank.
Une régression selon le modèle de Cox était réalisée pour l'analyse univariée en utilisant comme variable catégorielle à étudier, une première fois la réponse clinique au traitement, afin de déterminer des facteurs prédictifs de réponse au switch pendant le suivi, puis la

seconde fois la rémission clinique complète pour confirmer nos facteurs prédictifs. Les variables ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée étaient inclues dans l'analyse multivariée.
Une régression logistique multiple était utilisée pour comparer les patients répondeurs. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne, les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage.
Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R, version 3.4.0, 2016 (Vienne, Autriche).

III. Résultats

1. Caractéristiques des patients inclus

De janvier 2012 à avril 2016, 64 patients ont été inclus, 47 MC et 17 RCH. Le sex-ratio était de 1.06, la moyenne d'âge de 40.6 ans. L'ensemble des caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 1.

Au total, 27 patients soit 42% étaient répondeurs après 12 mois de traitement sous le 2^{e} anti-TNFα, 18 d'entre eux étaient en rémission clinique soit 28%. L'incidence cumulée de la réponse à 12 mois était de 48% (Figure 1) et celle de la rémission de 32% (Figure 2).

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

		n = 64 (%)
Age (année) *		40,6
Sexe : Femme / Homme		33 (51,6) / 31 (48,4)
Pathologie : MC / RCH		47 (73,4) / 17 (26,6)
Durée de la maladie (année) *		11,7
Durée du traitement par infliximab (année) *		3,2
Fréquence (sem) *		6,7
Dose (mg/kg) *		8,6
Optimisation du traitement		43 (75,4)
Prise d'immunosuppresseurs		36 (56,3)
Tabagisme		15 (25,9)
Score clinique		
	Harvey Bradshaw (MC)	8
	Mayo simplifié (RCH)	6
CRP (mg/L) *		16
Hb (g/dL) *		12,8
Ifx (µg/mL) *		6
AAI positif		25 (39)
Manifestation immunologique		4 (6,25)
Localisation selon Montréal **		
MC	L1	17 (36,2)
	L2	5 (10,6)
	L3	25 (53,2)
RCH	E1	1 (5,8)
	E2	8 (47,1)
	E3	8 (47,1)
Phénotype selon Montréal **		
MC	B1	17 (36,2)
	B2	13 (27,7)
	B3	10 (21,2)

**donnée exprimée en moyenne ** classification de Montréal*

Figure 1: Incidence de la réponse au 2e anti TNF

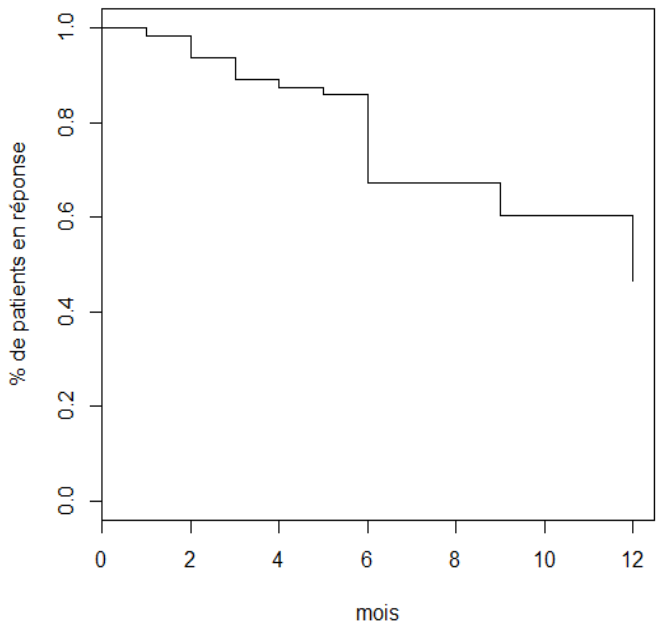
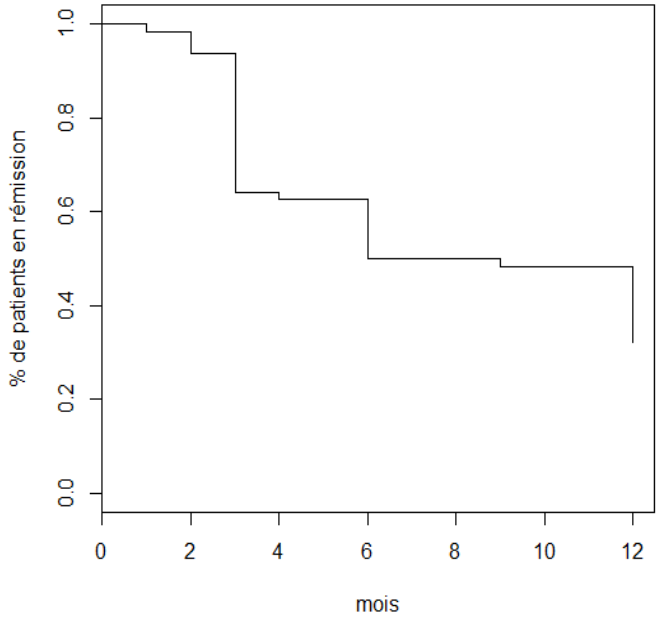


Figure 2: Incidence de la rémission sous un 2e anti TNF

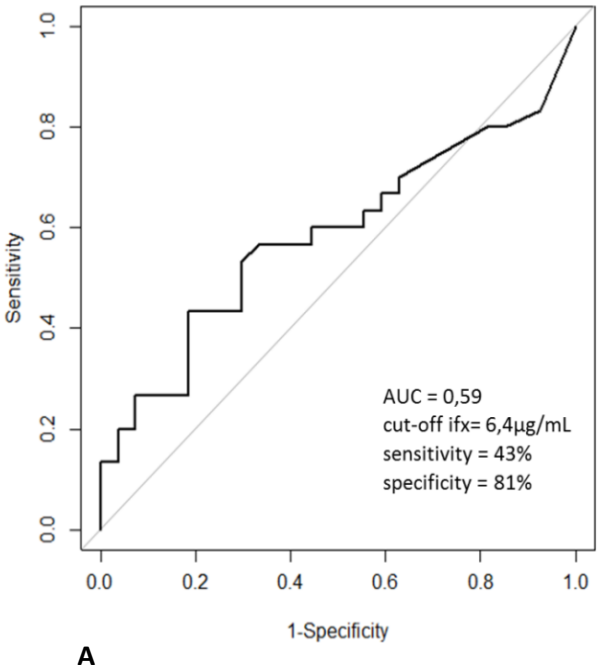


2. Analyse de la réponse au 2e anti-TNFα

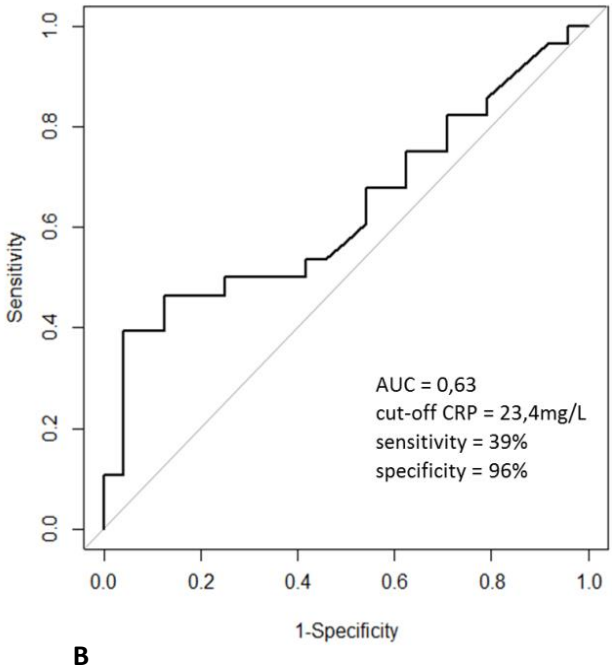
- *Détermination des seuils d'infliximab et de CRP*

Nous avons déterminé à l'aide d'une courbe ROC les seuils d'infliximabémie et de CRP permettant de dissocier au mieux les 2 groupes. Le seuil défini pour l'infliximabémie était de 6.4µg/mL avec une sensibilité à 43% et une spécificité à 81% (Figure 3A) et le seuil de la CRP était de 23.4mg/L avec une sensibilité à 39% et une spécificité à 96% (Figure 3B).

Figure 3 : Courbe ROC déterminant les seuils d'infliximabémie (A) et de CRP (B) identifiant au mieux les malades répondeurs.



A



B

- *Incidence cumulée de la réponse*

Une analyse univariée avec test de Log-rank a tout d'abord été réalisée grâce au modèle de Kaplan-Meier. (Tableau 2) Il existe une différence significative entre les patients ayant une CRP > 23.4mg/L et ceux ayant une CRP < 23.4mg/L, $p < 0.001$. Bien que le résultat ne soit pas significatif, les patients ayant une infliximabémie > 6.4µg/mL semblent être plus souvent en échec du traitement, p=0.14.

Les courbes de survie correspondantes de ces 2 variables sont présentées à la Figure 4.

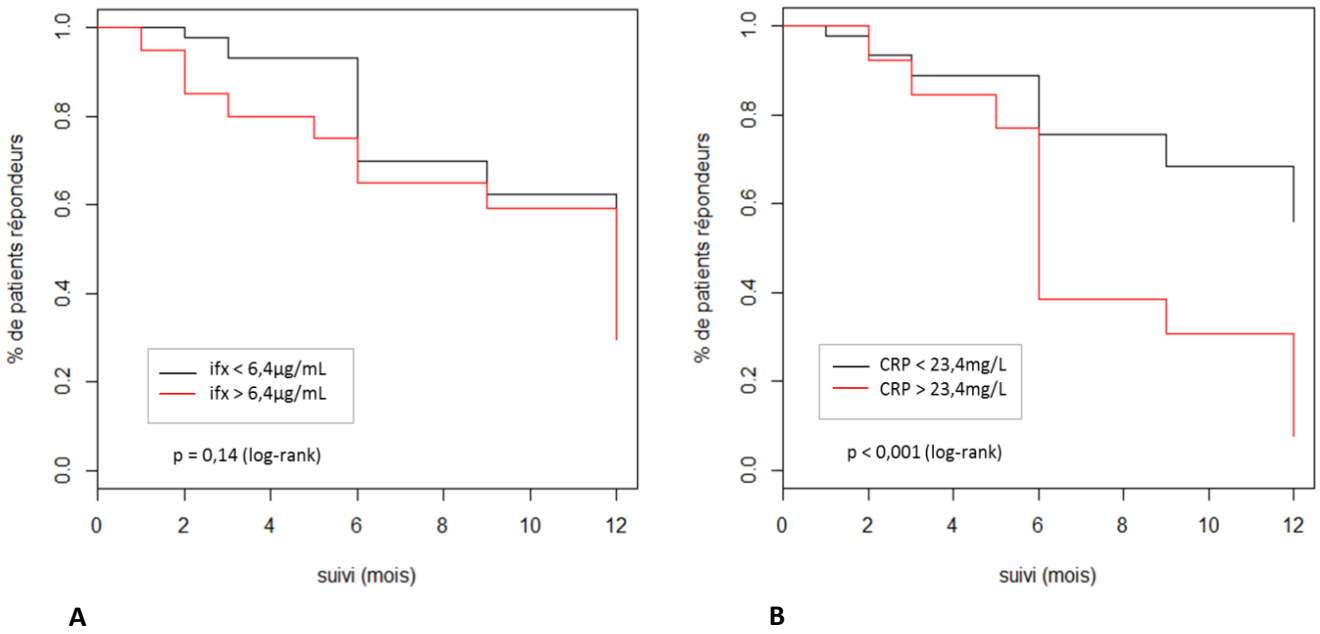
On peut observer que les patients ayant une infliximabémie > 6.4µg/mL ont une incidence cumulée de réponse au traitement au bout de 12 mois de suivi de 29.4% contre 56.4% pour ceux ayant une infliximabémie < 6.4µg/mL. (Figure 4A)

Pour la CRP, on observe une différence plus précoce, dès 6 mois de suivi entre les patients ayant une CRP > 23.4mg/L et ceux ayant une CRP < 23.4mg/L. Ainsi, à 12 mois, l'incidence cumulée de réponse est de 57.5% pour les patients dont la CRP est inférieure au seuil contre 8.1% pour ceux dont la CRP est supérieure. (Figure 4B)

Tableau 2. Analyse univariée de la réponse durant les 12 mois de suivi selon Kaplan-Meier

	test de log-rank
Sexe : Homme vs Femme	0,17
Pathologie : RCH vs MC	0,3
Prise d'immunosuppresseurs	0,91
Tabagisme	0,55
CRP: >23,4 vs <23,4 mg/L	**< 0,001**
Hb: >12 vs <12 g/dL	0,21
Ifx: >6,4 vs <6,4 µg/mL	**0,14**
AAI positif	0,93

Figure 4 : Incidence cumulée de la réponse selon l'infliximabémie (A) et la CRP (B).



- *Facteurs prédictifs indépendants de réponse*

Une analyse univariée puis multivariée incluant les facteurs ayant un p < 0.2 lors de l'analyse univariée, ajustée sur le sexe a été réalisée. (Tableau 3)

En analyse univariée, 3 facteurs sont proches de la significativité : le sexe (Hazard Ratio [HR] : 1.62 ; Intervalle de Confiance [IC] à 95% : 0.81 – 3.25 ; p=0.17), la durée de la maladie (HR : 1,03 ; IC95% : 0,98 - 1,09 ; p=0,18) et l'infliximabémie (HR : 1,68 ; IC95% : 0,83 - 3,40 ; p=0,15), tandis qu'une CRP > 23.4mg/L est significativement prédictif d'un échec du traitement (HR : 3,57 ; IC95% : 1,72 - 7,50 ; p< 0,001).

L'analyse multivariée associant ces 4 facteurs ne met en évidence qu'un facteur prédictif indépendant significatif de la réponse : la CRP (HR :3,89 ; IC95% :1,82 - 8,31,p= <0,001) avec un risque d'échec augmenté si elle est supérieure à 23.4mg/L et un facteur proche de la

significativité : l'infliximabémie (HR : 1,86 ; IC95% : 0.87 - 3.95 ; p=0,11) avec un risque d'échec plus élevé en cas d'infliximabémie > 6.4µg/mL.

Tableau 3. Facteurs prédictifs indépendants de réponse selon le modèle de Cox

	Analyse univariée			*Analyse multivariée*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age	1	0,99 - 1,03	0,52			
Sexe : Homme vs Femme	1,62	0,81 - 3,25	**0,17**	1,01	0,48 - 2,13	0,97
Pathologie : RCH vs MC	1,47	0,71 - 3,03	0,3			
Durée de la maladie	1,03	0,98 - 1,09	**0,18**	1,03	0,97 - 1,09	0,35
Durée du traitement par infliximab	1	0,91 - 1,11	0,96			
Prise d'immunosuppresseurs	0,96	0,48 - 1,91	0,91			
Tabagisme	0,75	0,31 - 1,83	0,53			
CRP: >23,4 vs <23,4 mg/L	3,57	1,72 - 7,50	**< 0,001**	3,89	1,82 - 8,31	**<0,001**
Hb: >12 vs <12 g/dL	0,62	0,29 - 1,33	0,22			
Ifx: >6,4 vs <6,4 µg/mL	1,68	0,83 - 3,40	**0,15**	1,86	0.87 - 3.95	**0,11**
AAI positif	1,05	0,52 - 2,10	0,9			

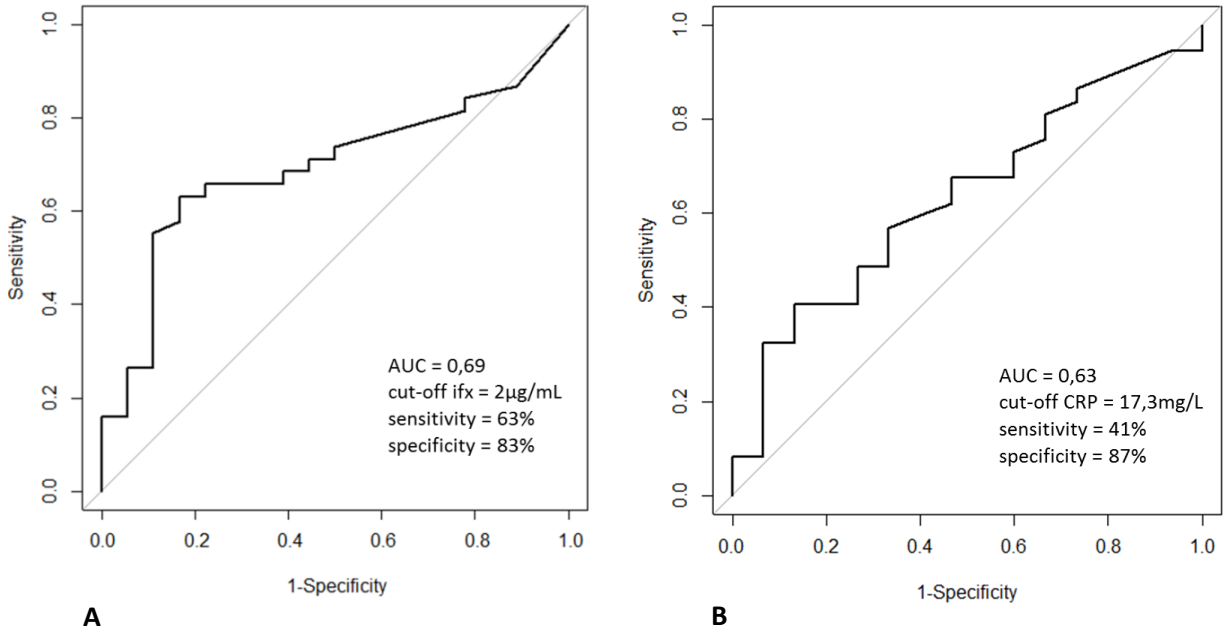
3. Analyse de la rémission sous un 2e anti-TNFα

Les mêmes analyses ont été effectuées en se basant cette fois sur un critère plus strict : la rémission clinique.

- *Détermination des seuils d'infliximab et de CRP*

Les seuils calculés d'infliximabémie et de CRP délimitant les groupes « rémission » et « échec » étaient respectivement de 2µg/mL (avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 83%) et de 17,3mg/L (avec une sensibilité de 41% et une spécificité de 87%) selon les courbes ROC présentées à la Figure 5.

Figure 5 : Courbe ROC déterminant les seuils d'infliximabémie (A) et de CRP (B) identifiant au mieux les malades en rémission.



- *Incidence cumulée de la rémission*

L'analyse univariée selon le modèle de Kaplan-Meier est présentée Tableau 4. Il existe une différence significative entre les patients ayant une CRP > 17.3mg/L et ceux ayant une CRP < 17.3mg/L, p = 0.02 selon le test de Log-rank. On retrouve également une différence significative de l'incidence de la rémission entre les patients ayant un taux résiduel de l'infliximab < 2µg/mL et ceux dont le taux est supérieur, p = 0.003.

Les courbes de survie correspondantes à ces 2 variables sont présentées à la Figure 6.

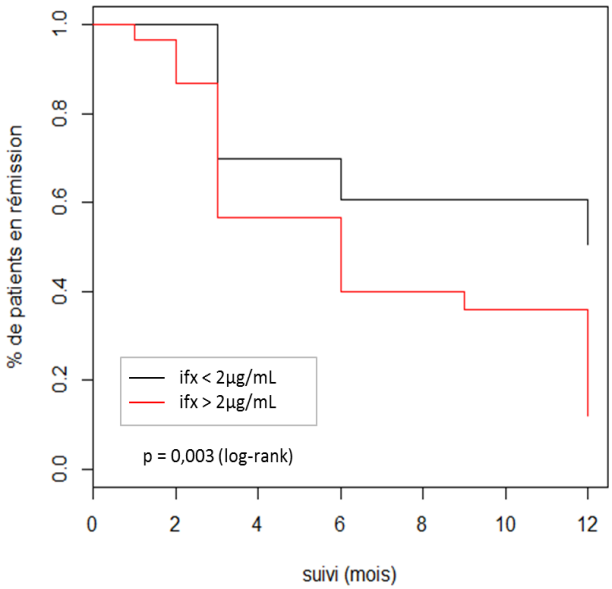
Les patients ayant une infliximabémie > 2µg/mL ont une incidence cumulée de rémission au bout de 12 mois de suivi de 11.1% contre 51.7% pour ceux ayant des taux bas. (Figure 6A)

De même, les patients ayant une CRP < 17.3mg/L avait une incidence cumulée de rémission à 37.1% à 12 mois contre 11.8% pour ceux ayant une CRP > 17.3mg/L. (Figure 6B)

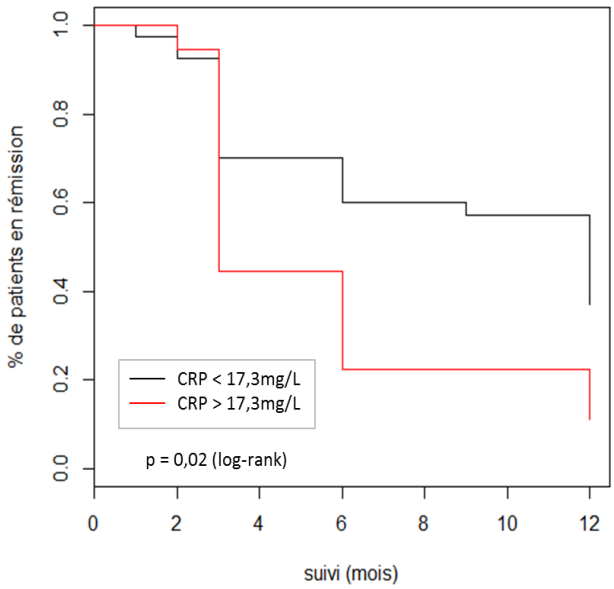
Tableau 4. Analyse univariée de la rémission durant les 12 mois de suivi selon Kaplan-Meier

	test de log-rank
Sexe : Homme vs Femme	0,26
Pathologie : RCH vs MC	0,72
Prise d'immunosuppresseurs	0,67
Tabagisme	0,53
CRP: >17,3 vs <17,3 mg/L	**0,02**
Hb: >12 vs <12 g/dL	0,26
Ifx: >2 vs <2 µg/mL	**0,003**
AAI positif	0,18

Figure 6 : Incidence cumulée de la rémission selon l'infliximabémie (A) et la CRP (B).



A



B

- *Facteurs prédictifs indépendants de rémission*

Dans l'analyse univariée selon le modèle de Cox, les mêmes facteurs sont mis en évidence par rapport à l'analyse de la réponse, avec cette fois des taux significatifs pour la durée de la maladie (HR : 1,04 ; IC95% : 1 - 1,09 ; p=0,05), la CRP (HR : 2,24 ; IC95% : 1,18 - 4,26 ; p=0,01) et l'infliximabémie (HR : 2,46 ; IC95% : 1,30 - 4,65 ; p=0,005). (Tableau 5)

Ces 3 facteurs ainsi que le sexe ont été inclus pour l'analyse multivariée. Une fois de plus, nous retrouvons les mêmes facteurs prédisctifs indépendants : une CRP supérieure à 17.3mg/L est plus à risque de ne pas obtenir de rémission clinique avec un HR à 2,16 ; IC95% [1,07 - 4,33] et p=0,03 ; une infliximabémie supérieure à 2µg/mL prédit un risque de non obtention de la rémission clinique à 12 mois avec un HR à 2,27 ; IC 95% [1,17 - 4,42] ; p=0,02. (Tableau 5)

Tableau 5. Facteurs prédictifs indépendants de rémission selon le modèle de Cox

	Analyse univariée			*Analyse multivariée*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age	1	0,99 - 1,03	0,55			
Sexe : Homme vs Femme	1,42	0,77 - 2,61	0,26	1,2	0,63 - 2,29	0,58
Pathologie : RCH vs MC	1,13	0,58 - 2,21	0,72			
Durée de la maladie	1,04	1 - 1,09	**0,05**	1,02	0,97 - 1,07	0,53
Durée du traitement par infliximab	1,03	0,95 - 1,11	0,51			
Prise d'immunosuppresseurs	0,88	0,48 - 1,62	0,68			
Tabagisme	1,24	0,60 - 2,55	0,56			
CRP: >17,3 vs <17,3 mg/L	2,24	1,18 - 4,26	**0,01**	2,16	1,07 - 4,33	**0,03**
Hb: >12 vs <12 g/dL	0,68	0,34 - 1,35	0,27			
Ifx: >2 vs <2 µg/mL	2,46	1,30 - 4,65	**0,005**	2,27	1,17 - 4,42	**0,02**
AAI positif	0,65	0,34 - 1,24	0,2			

4. Optimisation du 2^{e} anti-TNFα

Nous nous sommes intéressés au suivi des patients répondeurs sous le 2^{e} anti-TNFα. Nous avons recherché s'il existait une différence de prise en charge entre les patients répondeurs ayant une infliximabémie < 2µg/mL et ceux ayant une infliximabémie entre 2 et 6,4µg/mL. Nous avons constaté que parmi les répondeurs, 50% avaient dû être optimisés par injections hebdomadaires d'adalimumab ou augmentation des doses de golimumab afin d'obtenir une réponse satisfaisante. Parmi les répondeurs, seul 37.5% des patients ayant une infliximabémie < 2µg/mL ont dû être optimisés pour obtenir une réponse contre 70% des patients ayant un taux > 2µg/mL. Néanmoins, l'effectif étant de petite taille, le résultat était non significatif (Odds ratio [OR]= 2,5 ; IC95% [0.49 – 12.6] ; p= 0.27).

Nous avons également observé une différence du taux d'optimisation nécessaire durant la première année de suivi entre les patients répondeurs ayant une CRP inférieure ou supérieure à 20mg/L : parmi les 20 patients répondeurs ayant une CRP inférieure à 20mg/L, 9 patients avaient dû être optimisés soit 45% tandis que seulement 3 patients étaient répondeurs avec une CRP supérieure à 20, tous ayant nécessité une optimisation. Le faible effectif ne permettait pas d'analyse statistique.

5. Réponse sous Védolizumab

Dix patients, ayant les mêmes caractéristiques que les patients de l'étude mais ayant changé pour un traitement de 2nde ligne par le vedolizumab ont pu être étudiés. Il n'a pas été fait d'analyse statistique en raison d'un effectif trop faible.

L'infliximabémie présentait une valeur plus élevée dans le groupe « réponse » que dans le groupe « échec » : 17.4µg/mL contre 10.5µg/mL. (Tableau 6).

En revanche la CRP du groupe « échec » restait plus élevée que le groupe « réponse » avec 39,5mg/L contre 13.9mg/L. Les patients répondeurs étaient plus souvent des hommes, ayant une RCH et ayant une durée de maladie plus élevée. (Tableau 6)

Tableau 6. Analyse univariée de la réponse sous vedolizumab à 12 mois

	Echec n= 2 (%)	Réponse n= 8 (%)
Age (année) *	54	45.5
Sexe (F/H)	1 (50) / 1 (50)	1 (12,5) / 7 (81,5)
Pathologie (MC / RCH)	1 (50) / 1 (50)	2 (25) / 6 (75)
Durée de la maladie (année) *	3,5	13.8
Durée du traitement par infliximab (année) *	2,5	2
Prise d'immunosuppresseurs	1 (50)	2 (25)
Tabagisme	1 (50)	0
CRP (mg/L)*	39,5	13.9
Hb (g/dl) *	13,6	13,1
Ifx *	10,5	17.4
AAI positif	0	0

**donnée exprimée en moyenne*

IV. Discussion

1. Taux de réponse et de rémission au deuxième anti-TNFα

La perte de réponse aux anti-TNFα est une difficulté majeure dans la prise en charge des patients atteints de MICI, touchant près d'un tiers des malades. Malheureusement nous savons que le taux de réponse à un second anti-TNFα est moins important que celui du premier anti-TNFα. Dans notre étude, le taux de rémission clinique (Harvey Bradshaw <4 ou Mayo simplifié < 2) sous un deuxième anti-TNFα était de 46% à 3mois, le taux de réponse (incluant la réponse partielle : diminution du Harvey Bradshaw ou du Mayo simplifié d'au moins 2 points) était de 74% ; ces taux étaient respectivement de 44% et 61% à 6 mois et de 32% et 48% à 12mois. (Figure 1 et 2) Ces taux sont en accords avec les données de la littérature. Dans la méta-analyse de Gisbert et al (38), étudiant l'efficacité d'un deuxième anti TNF dans les MICI après échec du premier, les auteurs mettaient en évidence, pour les patients ayant une maladie de Crohn avec perte de réponse à l'infliximab, un taux de réponse à court terme (4 à 8 semaines) de 66% et à moyen terme (9 à 40 semaines) à 42%. En revanche il existait peu de données à long terme. Le taux moyen de rémission à 6 mois, tous anti-TNFα et toutes MICI confondus était de 45% et le taux de réponse de 63%.

2. Les facteurs prédictifs de réponse et de rémission clinique sous un 2e anti-TNFα

Des facteurs prédictifs de bonne réponse après un changement d'anti-TNFα pour perte de réponse, incluant les données de pharmacocinétique, ont été proposés.

L'étude de W. Afif et al de 2010 (42) avait montré que les patients en perte de réponse malgré des taux supra-thérapeutiques d'infliximab avaient une réponse dans seulement 33% des cas sous un 2e anti-TNFα, néanmoins nous n'avions pas d'information sur les patients ayant des taux thérapeutiques. Un travail de X. Roblin de 2014 (47) démontrait grâce à une analyse univariée que les patients en perte de réponse à l'adalimumab malgré optimisation avaient une réponse à un 2e anti-TNFα dans 80% des cas en cas d'adalimumabémie < 4.9µg/mL (soit infra-thérapeutique) avec présence d'anticorps tandis qu'elle n'était que de 25% en l'absence d'anticorps et de 6.9% en cas d'adalimumabémie > 4.9µg/mL.

Notre travail permet de démontrer que le taux résiduel d'infliximab lors d'une perte de réponse malgré optimisation est un facteur prédictif de réponse au changement d'anti-TNFα. En effet, nous trouvons une différence proche de la significativité en analyses univariée et multivariée selon la régression de Cox de l'infliximabémie entre les répondeurs et non répondeurs au 2e anti-TNFα. Le seuil d'infliximabémie discriminant les patients répondeurs des non-répondeurs est défini à 6.4µg/mL avec une spécificité à 81% selon la courbe ROC. Les patients non répondeurs ont un taux d'infliximab plus élevé au moment du switch (Tableau 3) Le hazard ratio (HR) est à 1,86 ; intervalle de confiance (IC) 95% [0.87 - 3.95], p=0.11. Il existe également une différence, significative, de l'infliximabémie lorsque l'on compare les patients selon la rémission clinique. (Tableau 5) Le taux défini par la courbe ROC est alors plus bas, à 2µg/mL, avec une spécificité à 83%. Le HR est à 2,27 ; IC95% [1,17 - 4,42], p=0.02.

Nous retrouvons ainsi que les patients ayant une infliximabémie inférieure à 2µg/mL ont plus de chance d'être en rémission sous le second anti-TNFα et que ceux ayant une infliximabémie supérieure à 6.4µg/mL sont à risque d'un échec du traitement, or ces taux sont proches des limites supérieure et inférieure de la fenêtre thérapeutique de l'infliximabémie définie par une résiduelle comprise entre 3 et 7 µg/mL. Ces résultats valident donc l'arbre décisionnel actuel montrant une meilleure réponse aux anti-TNFα après perte de réponse lorsque l'infliximab est sous dosé malgré optimisation tandis que le surdosage en infliximab serait un facteur prédictif d'échec des anti-TNFα nécessitant un switch vers une autre classe médicamenteuse. Cette constatation pourrait s'expliquer par le fait qu'un taux élevé d'anti-TNFα dans le sang chez des patients présentant une maladie active serait le témoin d'une maladie empruntant des voies de signalisation non TNF médiées.

A l'inverse, les patients ayant des taux bas d'infliximab auraient rapidement développés des anticorps anti-infliximab, malgré une maladie réceptive aux anti-TNFα et seront ainsi répondeurs au changement d'anti-TNFα, les anticorps n'ayant pas de réaction croisée.

Les patients répondeurs mais ayant une infliximabémie supérieure à 2µg/mL ont nécessité plus souvent une optimisation du 2^{e} anti-TNFα au cours du suivi afin d'obtenir une réponse clinique ; cela renforce l'idée que le taux d'infliximab à la perte de réponse nous permet de définir 3 niveaux de risque d'échec du 2^{e} anti-TNFα: un risque faible pour les patients ayant un taux supérieur à 2µg/mL, un risque intermédiaire pour les patients ayant un taux dit dans la fenêtre thérapeutique (entre 2 et 6.4µg/mL), obtenant une réponse au prix d'une optimisation précoce et un risque élevé en cas de dosage suprathérapeutique (> 6.4µg/mL).

Plusieurs travaux suggèrent que la CRP est un reflet de l'activité, de la sévérité et de l'étendue de la maladie dans la MC et la RCH. Dans une autre étude de X. Roblin (48), la CRP était également prédictive de la perte de réponse en plus du taux d'infliximab dans la MC et la RCH, les patients ayant une CRP > 5mg/L avait un risque plus important de perte de réponse avec un hazard ratio à 2.5 [IC 95% : 1.16–5.26; p = 0.019]. Une étude du GETAID de 2006 mettait en évidence qu'une CRP > 20mg/L dans la maladie de Crohn était prédictif d'une rechute précoce (49). Une autre étude de 2006 (50) retrouvait également le seuil de 20mg/L, les patients ayant une CRP supérieure à ce seuil ayant une maladie active, avec un score de Van Hees supérieur à 150. L'étude de Magro et al (51) montrait que les patients ayant une CRP élevée au moment de l'instauration du traitement étaient plus souvent en échec après 14 semaines de traitement par anti-TNFα dans la maladie de Crohn.
Dans notre travail, la CRP semble être un facteur pronostique dans la réponse et la rémission clinique. En effet, il existe une différence significative du taux moyen de CRP entre le groupe répondeur et le groupe non répondeur à 12 mois, p= 0.02 selon le test de Log-rank. Ces résultats sont confirmés en analyse multivariée avec un risque bien plus important d'échec en cas de CRP élevée: HR = 3,89 ; [1,82 - 8,31], p<0,001. Le seuil calculé est de 23.4mg/L, proche des taux décrit dans la littérature.
Seulement trois patients parmi les 27 répondeurs avaient une CRP supérieure à 20mg/L, tous ayant dû être optimisés durant la première année de suivi. Cette constatation vient appuyer l'idée que la CRP est un facteur pronostique important dans la maladie.

La présence d'anticorps anti-infliximab, dans notre étude, n'est pas prédictive de la réponse après une 2^{e} ligne d'anti-TNFα. Les courbes de survie et l'analyse univariée de la réponse à 12 mois ne montrent pas de différence dans les 2 groupes avec 37% de patients ayant des AAI positifs dans le groupe « réponse » contre 40% dans le groupe « échec », p= 0,74 et HR à

1,05 ; IC95% [0,52 - 2,10], p= 0,9. De même pour l'analyse univariée étudiant la rémission : HR à 0,65 ; IC95% [0,34 - 1,24] ; p=0,2.

L'hypothèse selon laquelle le changement d'anti-TNFα serait plus bénéfique pour les patients ayant des anticorps permanents, comme le suggère l'algorithme décisionnel actuel, n'est pas vérifiée dans notre étude.

Ceci peut être expliqué par le manque de puissance mais aussi par les tests utilisés en pratique courante détectant uniquement les anticorps permanents. Bien que nous ne trouvons pas de différence significative pour les AAI entre les 2 groupes, nous avons une différence significative sur le taux d'infliximab à la fois lorsqu'on étudie la réponse et la rémission des patients. Or une méta-analyse démontre que la présence des AAI ont un impact sur le taux d'infliximab, le diminuant nettement. (26) Des études suggèrent que la baisse de ce taux précède l'apparition d'anticorps détectables par nos outils, et cette baisse serait donc déjà le témoin d'une immunisation débutante contre la drogue. (52) Alors, la perte de réponse par immunisation contre un premier anti-TNFα serait bien un facteur prédictif de réussite sous un deuxième anti-TNFα, le taux dans le sérum de l'infliximab étant plus informatif que la présence d'anticorps permanents.

3. <u>Le vedolizumab en seconde ligne de traitement</u>

Nous nous sommes intéressés à la réponse d'une nouvelle biothérapie, le vedolizumab, en 2^{e} ligne de traitement après la perte de réponse de l'infliximab, afin de déterminer si les facteurs prédictifs de bonne réponse retrouvés lors du switch d'anti-TNFα étaient également retrouvés. Nous avons recueillis les données de 10 malades ayant changé d'emblée vers le vedolizumab, (3MC et 7RCH) et nous avons évalué la réponse à 12 mois selon les mêmes modalités que précédemment. Bien que nous n'ayons pas fait d'étude statistique compte tenu du faible effectif, il se dégage 3 tendances intéressantes.

Tout d'abord, à l'inverse du changement d'anti-TNFα, nous observons des taux d'infliximab plus élevé dans le groupe « réponse » que dans le groupe « échec », suggérant comme précédemment que les patients étant en perte de réponse malgré des taux d'infliximab élevé ont probablement des mécanismes impliqués dans la maladie non TNF médié, tirant bénéfice d'un changement de classe thérapeutique.

On retrouve dans le groupe répondeur plus le patient ayant une maladie de localisation colique, plus souvent une RCH, ceci est en accord avec les données actuelles que nous avons sur le védolizumab, agissant principalement sur la muqueuse colique luminale, avec donc de meilleurs résultats dans la RCH. Enfin, comme l'analyse précédente, la CRP moyenne des patients étaient plus élevées chez les non répondeurs que chez les répondeurs. La CRP serait donc un facteur de mauvais pronostic de la maladie plus qu'un facteur prédictif de mauvaise réponse spécifique du switch d'anti-TNFα, témoignant d'une maladie plus sévère.

L'ensemble de ces résultats doivent être confirmés avec un effectif plus important.

4. Points forts et biais de l'étude

Notre étude avait différents points forts. Elle était multicentrique, dans 4 centres experts effectuant et manipulant de manière courante les dosages des anti-TNFα. Les données pharmacologiques étaient connues pour l'ensemble des patients. L'effectif de 64 patients était équivalent aux autres études portant sur ce sujet. Le suivi des patients était de 12 mois au total, plus long que dans la plupart des études où il était d'environ 6 mois, permettant d'évaluer la réponse au long court des patients. La rémission complète et la réponse partielle étaient dissociées et étudiées dans 2 analyses distinctes, cependant les mêmes facteurs prédictifs ont été retrouvés, confirmant leur impact sur la réponse.
Il s'agit du premier travail étudiant les facteurs prédictifs de réponse au 2^{e} anti-TNFα après une perte de réponse, incluant les données pharmacocinétiques.

Ils existaient certaines limites à cette étude nécessitant d'être précisées. Il s'agissait d'une étude rétrospective, non contrôlée pouvant induire des biais de sélection. Nous avons tenté de limiter ce biais en ne sélectionnant que des patients ayant reçus uniquement de l'infliximab en première ligne d'anti-TNFα et qui étaient en perte de réponse selon des critères cliniques, endoscopiques et radiologiques.
Bien que 75% des patients aient été optimisés par un rapprochement des perfusions d'infliximab ou une augmentation des doses, ils n'ont pas tous été optimisés selon le même schéma et selon la même intensité avant que la décision du switch soit prise.
La réponse au switch était évaluée par l'examen clinique et la biologie, elle dépendait donc en partie de l'appréciation du clinicien. Nous avons tenté de limiter ce biais en y incluant les données endoscopiques et radiologiques dès que cela était possible.
Le taux d'infliximab et de ses anticorps étaient obtenus par ELISA dans les 4 laboratoires, on ne peut donc exclure de faux négatifs ou positifs lors des dosages, néanmoins il s'agit d'une méthode validée et utilisée dans les différentes études travaillant sur la pharmacocinétique de l'infliximab.
L'analyse contrôle avec le groupe vedolizumab n'est aujourd'hui pas interprétable en raison du faible effectif, bien qu'elle apporte des données intéressantes. Une comparaison entre le taux de réponse après switch par un 2^{e} anti TNF ou avec une autre biothérapie comme vedolizumab ou ustekinumab mérite d'être approfondie avec un plus grand effectif.

V. Conclusion

En conclusion, l'infliximabémie semble être un facteur prédictif de réponse à un 2e anti-TNFα en permettant de classer les patients selon 3 groupes : un groupe à faible risque d'échec défini par des patients ayant une infliximabémie inférieure à 2µg/mL au moment de la perte de réponse, avec une forte probabilité d'obtention d'une rémission clinique sous le 2e anti-TNFα; un groupe à risque intermédiaire défini par les patients ayant une infliximabémie comprise entre 2 et 6.4µg/mL, soit dans la fenêtre thérapeutique au moment du changement, les patients tirant un bénéfice du 2e traitement mais nécessitant probablement d'une thérapie optimisée dès l'initiation et d'une surveillance plus rapprochée ; et un groupe à haut risque d'échec défini par les patients ayant une infliximabémie supérieure à 6.4µg/mL, faisant discuter l'indication d'une nouvelle classe de biothérapie d'emblée.

En revanche, les dosages actuels des AAI ne semblent pas être performants pour prédire la réponse, cela peut être lié à une technique de détection trop faible avec de nombreux faux négatifs.

Une CRP élevée, supérieure à 20mg/L, lors de la perte de réponse seraient un facteur prédictif péjoratif avec risque d'échec plus élevé, probablement du fait d'une maladie plus sévère. Ces patients nécessiteraient une vigilance particulière avec des contrôles précoces.

Ces résultats devront être confirmés par une analyse prospective à grande échelle comparant la réponse au 2e anti-TNFα avec la réponse aux nouvelles biothérapies après une première perte de réponse.

Références bibliographiques

1. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. mai 2004;126(6):1504‑17.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. mai 2011;140(6):1785‑94.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 31 mai 2001;411(6837):599‑603.
4. Cosnes J. Smoking and Diet: Impact on Disease Course? Dig Dis Basel Switz. 2016;34(1‑2):72‑7.
5. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 oct 2008;105(43):16731‑6.
6. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. Inflamm Bowel Dis. juin 2011;17(6):1415‑22.
7. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juin 2015;13(6):1042‑1050.e2.
8. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mai 2006;4(5):621‑30.
9. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. mars 2006;55 Suppl 1:i16-35.
10. Korelitz BI, Present DH. Methotrexate for Crohn's disease. N Engl J Med. 31 août 1995;333(9):600‑1.

11. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. févr 2016;150(2):380‑388.e4.

12. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet Lond Engl. 4 mai 2002;359(9317):1541‑9.

13. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 26 févr 2004;350(9):876‑85.

14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 8 déc 2005;353(23):2462‑76.

15. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. févr 2006;130(2):323‑333; quiz 591.

16. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. sept 2007;56(9):1232‑9.

17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. févr 2012;142(2):257-265.e1-3.

18. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. janv 2014;146(1):96‑109.e1.

19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 15 avr 2010;362(15):1383‑95.

20. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. nov 2016;14(11):1593‑1601.e2.

21. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 18 oct 2012;367(16):1519‑28.

22. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 17 2016;375(20):1946‑60.

23. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohns Colitis. oct 2010;4(4):355‑66.

24. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. mai 2011;33(9):987‑95.

25. van den Bemt BJF, den Broeder AA, Wolbink GJ, Hekster YA, van Riel PLCM, Benraad B, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 13 janv 2011;12:12.

26. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. Am J Gastroenterol. janv 2013;108(1):40‑47; quiz 48.

27. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol. juin 2013;108(6):962‑71.

28. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. 13 févr 2003;348(7):601‑8.

29. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, Chabrun E, Capdepont M, Blanco P, et al. Association Between Infliximab Trough Levels and the Occurrence of Paradoxical Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Case-Control Study. J Crohns Colitis. nov 2015;9(11):982‑7.

30. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. août 2015;149(2):350‑355.e2.

31. van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, Jansen JM, Scheffer RCH, van Tuyl BA, et al. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. J Crohns Colitis. mai 2016;10(5):549‑55.

32. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2013;11(4):444‑7.

33. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. févr 2004;126(2):402‑13.

34. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. Aliment Pharmacol Ther. févr 2011;33(3):349‑57.

35. Dumitrescu G, Amiot A, Seksik P, Baudry C, Stefanescu C, Gagniere C, et al. The outcome of infliximab dose doubling in 157 patients with ulcerative colitis after loss of response to infliximab. Aliment Pharmacol Ther. nov 2015;42(10):1192‑9.

36. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. janv 2007;132(1):52‑65.

37. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 19 juin 2007;146(12):829‑38.

38. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. avr 2015;41(7):613‑23.

39. Vande Casteele N, Buurman DJ, Sturkenboom MGG, Kleibeuker JH, Vermeire S, Rispens T, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. Aliment Pharmacol Ther. oct 2012;36(8):765‑71.

40. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing

infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. juill 2014;109(7):1055‑64.

41. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. juin 2015;148(7):1320‑1329.e3.

42. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. mai 2010;105(5):1133‑9.

43. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2015;13(3):522‑530.e2.

44. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF-α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2016;14(4):550‑557.e2.

45. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. oct 2012;10(10):1079-1087; quiz e85-86.

46. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. juill 2012;18(7):1199‑206.

47. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an Algorithm Incorporating Pharmacokinetics of Adalimumab in Inflammatory Bowel Diseases. Am J Gastroenterol. août 2014;109(8):1250‑6.

48. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. juill 2015;9(7):525‑31.

49. Consigny Y, Modigliani R, Colombel J-F, Dupas J-L, Lémann M, Mary J-Y, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. juill 2006;12(7):551‑7.

50. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juill 2006;4(7):882‑7.

51. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Santos-Antunes J, Vilas-Boas F, Lopes S, Nunes A, et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. J Crohns Colitis. févr 2014;8(2):129‑36.

52. Ungar B, Anafy A, Yanai H, Ron Y, Yavzori M, Picard O, et al. Significance of low level infliximab in the absence of anti-infliximab antibodies. World J Gastroenterol. 14 févr 2015;21(6):1907‑14.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

HASSID Déborah

54 pages – 6 tableaux – 6 figures – 5 illustrations

Résumé :

Introduction: Plusieurs alternatives existent lors d'une perte de réponse aux anti-TNFα dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : l'optimisation, le changement d'anti-TNFα ou de classe thérapeutique. L'objectif de cette étude est de déterminer des facteurs prédictifs de réponse à un second anti-TNFα après perte de réponse.
Matériels et Méthodes: Une étude de cohorte rétrospective, multicentrique incluant des patients MICI en perte de réponse après un traitement par infliximab, et débutant un second anti-TNFα, a été réalisée. Les caractéristiques des patients, notamment la concentration résiduelle d'infliximab (CRI), les anticorps anti-infliximab (AAI) et la protéine C réactive (CRP) ont été relevées au moment du changement de traitement. La réponse et la rémission, évaluées à 12 mois, étaient définies respectivement par la diminution et la normalisation des scores cliniques Harvey Bradshaw pour la maladie de Crohn (MC) et du Mayo simplifié pour la Rectocolite Hémorragique (RCH).
Résultats : Soixante-quatre patients ont été inclus (47 MC et 17 RCH) de 2012 à 2016. Les incidences de la réponse et de la rémission à 1 an étaient respectivement de 48% et 32%. L'incidence cumulée de la rémission était significativement plus élevée en cas de CRI < 2µg/mL : 51.7% contre 11.1% à 12mois, p= 0.003. La CRI et la CRP étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants de rémission : hazard ratio (HR) : 2,27 ; intervalle de confiance (IC) 95% [1,17-4,42] ; p=0,02 en cas de CRI > 2µg/mL et HR : 2,16 ; IC95% [1,07 - 4,33] ; p=0,03 en cas de CRP > 17.3mg/mL. Pour la réponse clinique, une CRP > 23.4mg/L était un facteur prédictif d'échec (HR : 3,89 ; IC95% [1,82-8,31] ; p= <0,001). L'échec du traitement était plus fréquent en cas de CRI > 6.4µg/mL sans que le résultat ne soit significatif. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la présence d'AAI.
Conclusion : Lors d'une perte de réponse, la CRI est un facteur prédictif permettant de définir 3 groupes : les patients à faible risque d'échec du second anti-TNFα (CRI < 2µg/mL), à risque intermédiaire (CRI comprise entre 2 et 6.4µg/mL) et à risque élevé (CRI > 6.4µg/mL).

Mots clés : MICI, perte de réponse, infliximab, CRP, anti-TNFα, anticorps, facteurs prédictifs.

Jury :	Président du Jury :	Professeur Matthieu ALLEZ
	Directeur de thèse :	Docteur Alexandre AUBOURG
	Membres du Jury :	Professeur Théodora ANGOULVANT
		Professeur Driffa MOUSSATA
		Docteur My-Linh TRAN-MINH

Date de soutenance : 06/09/2017