

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN PAR INFLIXIMAB :

A propos de 20 cas

Meriem Serghini, Sami Karoui, Mayssoun Meknini, Samira Matri, Lamia Kallel, Monia Fekih, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.

M. Serghini, S. Karoui, M. Meknini, S. Matri, L. Kallel, M. Fekih, J. Boubaker, A. Filali.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN PAR INFLIXIMAB:
A PROPOS DE 20 CAS

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 589 - 582

M. Serghini, S. Karoui, M. Meknini, S. Matri, L. Kallel, M. Fekih, J. Boubaker, A. Filali.

TREATMENT OF CROHN'S DISEASE BY INFLIXIMAB.
ABOUT 20 CASES.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 589 - 582

R É S U M É

Prérequis : L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique efficace dans la maladie de Crohn, disponible en Tunisie depuis quelques années.

Buts : Déterminer les résultats du traitement de la maladie de Crohn par infliximab.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective portant sur tous les patients atteints de maladie de Crohn et traités par infliximab. Pour tous les patients, nous avons précisé l'indication du traitement, le résultat du traitement d'attaque, le recours ou non à un traitement séquentiel et les effets indésirables du traitement.

Résultats : Notre étude a porté sur 20 patients. Il s'agissait dans la majorité des cas d'une forme fistulisante avec lésions ano-périnéales (15 cas). Une réponse favorable au traitement d'attaque a été notée chez 15 patients (75%). Un traitement séquentiel par infliximab a été entrepris chez sept malades, avec de bons résultats à court et à moyen terme. Un cas de décès lié au traitement était noté dans notre série, il s'agissait d'une miliaire tuberculeuse rapidement mortelle apparue sous traitement.

Conclusion : Le traitement par infliximab doit être réservé à des situations particulières de la maladie. Le bilan pré-thérapeutique doit être complet et la surveillance des malades doit être stricte, en insistant sur la possibilité de réactivation d'une tuberculose latente en Tunisie.

S U M M A R Y

Background : Infliximab has been an effective chimerical monoclonal antibody in Crohn's disease. Infliximab is available in Tunisia for a few years.

Aims: To determine the results of the treatment of Crohn's disease by infliximab.

Methods: We undertook a retrospective study relating to all the Crohn's disease patients and treated by infliximab. For all the patients, we specified the indication of the treatment, the result of the induction treatment, the recourse or not to a sequential treatment and the adverse effects of the treatment.

Results: Our study related to 20 patients. It was in the majority of the cases an anoperineal and fistulizing form (15 case). Good response to the induction treatment was noted in 15 patients (75%). A sequential treatment by infliximab was undertaken among seven patients, with good results in the short and medium term. A case of death related to the treatment was noted in our series, as mortal millitary tuberculosis appeared under treatment.

Conclusion: Infliximab must be reserved for particular situations of the Crohn's disease. The pre-therapeutic assessment must be complete and the monitoring of the patients must be strict, while insisting on the possibility of reactivation of latent tuberculosis in Tunisia.

M O T S - C L É S

Maladie de Crohn – Infliximab

K E Y - W O R D S

Crohn's disease – Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF alpha, qui fait partie depuis quelques années de l'arsenal thérapeutique de plusieurs maladies inflammatoires, dont la maladie de Crohn (1). L'infliximab est en fait un traitement de seconde ligne de la maladie, puisqu'il est indiqué dans des situations particulières telles que les formes réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, et les localisations ano-périnéales à type de fistules anales (2). Il s'agit d'un médicament relativement récent, coûteux, disponible en Tunisie depuis 2003 ; et qui est pris en charge par les caisses d'assurance maladie. Les effets secondaires de l'infliximab sont de mieux en mieux connus. Le principal est représenté par la possibilité de la réactivation d'une tuberculose latente ; ce point étant très important à considérer en Tunisie, en raison de l'endémicité de la tuberculose dans notre pays (3).

Le but de notre travail est de déterminer les indications et les résultats du traitement par infliximab à travers l'expérience d'un service tunisien de Gastro-entérologie ; de même que la tolérance et les effets indésirables liés à ce traitement.

PATIENTS ET METHODES

1- Patients

Notre étude a porté sur tous les patients ayant une maladie de Crohn et traités par infliximab durant une période de 5 ans (Janvier 2003 à Décembre 2007).

2- Méthodes

Pour l'ensemble des patients, nous avons déterminé les caractéristiques démographiques des patients, l'indication de la mise sous infliximab et les modalités de prescription du traitement. Pour les malades ayant une atteinte réfractaire intraluminaire, l'efficacité du traitement a été évaluée sur des critères cliniques et sur le Crohn's disease Activity Index. Pour les malades ayant une atteinte fistulisante ano-périnéale, la réponse au traitement a été définie par l'assèchement ou la diminution du nombre des fistules productives de plus de 50%.

RESULTATS

1- Population étudiée

Notre étude a porté sur 20 malades, répartis en 13 hommes et 7 femmes d'âge moyen 32,9 ans (15- 60 ans). L'ancienneté de la maladie était de 8,2 années (1 – 27 années). L'indication du traitement par infliximab était une forme intra-luminale réfractaire aux corticoïdes dans trois cas, une forme fistulisante avec lésions ano-périnéales dans 15 cas et dans les deux cas restants, l'infliximab a été prescrit dans le but de cicatrifier des lésions gréliques étendues en vue d'améliorer les conditions de la résection intestinale et d'éviter ainsi une résection étendue du grêle. Chez les patients ayant des fistules anales, le traitement par infliximab a été précédé par la mise en place de sétons en vue d'assurer un drainage des fistules anales et par la réalisation soit d'un examen sous anesthésie générale soit d'une IRM afin d'éliminer une collection.

2- Bilan pré-thérapeutique et modalités d'administration de l'infliximab

Un bilan pré-thérapeutique standardisé a été réalisé chez tous les patients. Ce bilan a comporté un interrogatoire et un examen physique détaillés à la recherche d'un foyer infectieux contre-indiquant la perfusion, un bilan tuberculeux comportant une radiographie thoracique, une intra-dermo-réaction à la tuberculine et une recherche de BK dans les crachats, éventuellement complétés par une tomodensitométrie thoracique en cas de doute avec une tuberculose maladie. Depuis 2004, tous les patients ont aussi eu une recherche systématique des marqueurs des virus de l'hépatite B et C.

Au vu des données du bilan tuberculeux, devant la suspicion de tuberculose latente, une chimioprophylaxie à base d'isoniazide et de rifampicine pendant une durée de 6 mois a été prescrite chez 13 malades. Chez ces malades, l'infliximab a été débuté 3 à 4 semaines après le début de la chimioprophylaxie. Chez un malade, une tuberculose pulmonaire évolutive a été découverte. Un traitement anti-tuberculeux spécifique a été prescrit pendant 8 mois avec une guérison sans séquelles; et le traitement par infliximab a pu être administré 6 mois après l'arrêt du traitement anti-tuberculeux.

Tous les patients ont eu une dose initiale de 5 mg/kg. Cette dose était diluée dans 250 ml de sérum physiologique et administrée lentement en deux heures à la vitesse de 2 ml/minutes. Le schéma utilisé était le schéma S0, S2 et S6 chez 18 malades. Uniquement deux malades ont eu une perfusion unique. La perfusion d'infliximab était précédée par une injection de corticoïdes dans six cas. En fonction du type de réponse à l'infliximab, certains patients ont pu bénéficier d'un traitement séquentiel à raison d'une perfusion à 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

3- Résultats du traitement d'attaque par infliximab

3-1 : Maladie de Crohn réfractaire :

Une rémission clinique a été obtenue chez les trois malades traités après les trois premières perfusions. Aucune rechute n'a été observée après un suivi moyen de 10 mois.

3-2 : Maladie de Crohn fistulisante :

Chez ce sous groupe, 10 malades sur 15 ont eu une réponse objective attestée soit par la diminution du nombre des fistules productives (n = 8) soit par leur assèchement (n = 2) ; obtenue après deux perfusions chez la majorité des malades (n = 7) ou après les trois perfusions (n = 3).

L'infliximab était inefficace chez deux malades, avec la persistance de fistules anales productives à l'examen clinique associée à des trajets fistuleux complexes à l'IRM. Chez trois malades, il existait une réponse initiale favorable après la deuxième perfusion, mais l'évolution a été marquée par la réapparition de fistules productives après un délai moyen de 4 mois par rapport à la première perfusion.

3-3 : Maladie de Crohn grélique étendue :

Pour le premier malade, une résection chirurgicale a été effectuée 6 semaines après la première perfusion d'infliximab en raison d'une fistule entéro-cutanée productive. Cette

résection a pu être économe sur le grêle (longueur de la résection : 45 cm). Concernant le deuxième malade, la résection a pu être limitée, emportant uniquement 35 cm de grêle malade, et ce aussi après la première perfusion d'infliximab.

4- Résultats du traitement d'entretien par infliximab

Un traitement d'entretien séquentiel par infliximab a été prescrit à sept malades qui avaient répondu au traitement d'attaque ; l'indication était une forme réfractaire dans trois cas et une forme fistulisante dans quatre cas. Tous ces patients ont reçu la même dose d'infliximab (5 mg/kg) toutes les 8 semaines. Le maintien de la rémission était obtenu chez les trois patients ayant une forme luminale réfractaire avec un suivi moyen de 12 mois.

Chez les quatre patients avec atteinte ano-périnéale, le suivi moyen était de 16 mois : La résultat était favorable chez deux malades, marqué par l'assèchement persistant des fistules. Chez les deux autres malades, une rechute a été notée, sous la forme de la réapparition de fistules productives après un délai de 8 et 14 mois, nécessitant dans les deux cas un deuxième traitement d'attaque avec réponse favorable.

5- Tolérance et effets indésirables du traitement par infliximab

Nous déplorons dans notre série un décès lié au traitement et deux cas d'effets indésirables mineurs.

Le patient décédé a présenté après la deuxième perfusion d'infliximab une fièvre avec altération de l'état général, qui était en rapport avec une miliaire tuberculeuse rapidement fatale. Ce patient avait eu un bilan tuberculeux négatif avant le début du traitement, et n'a pas reçu de chimioprophylaxie anti-tuberculeuse. Un patient a présenté un rash cutané après la première perfusion d'infliximab, nécessitant un traitement corticoïde intra-veineux. Le malade a reçu d'autres perfusions par la suite, sans incidents.

Un patient a présenté des poly-arthralgies cinq jours après la première perfusion. Ces manifestations n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement et n'ont pas récidivé par la suite.

DISCUSSION

Notre étude a montré un bon résultat de l'infliximab en traitement d'attaque dans 3/4 des cas, surtout en cas de lésions ano-périnéales. Le traitement séquentiel est aussi efficace, mais sa prescription reste limitée du fait de son coût élevé. Les effets indésirables que nous avons déplorés sont représentés essentiellement par la possibilité de réactivation tuberculeuse, responsable d'un décès dans notre série.

L'infliximab est constitué d'une région murine représentée par des anticorps de souris dirigés contre le TNF alpha humain, associée à des immunoglobulines G1 humaines. Il s'agit ainsi d'un produit humanisé à 75% ; la région murine étant dotée d'une forte affinité vis-à-vis du TNF alpha (4). L'infliximab a été le premier anti-TNF dont l'efficacité ait été clairement démontrée au cours de la maladie de Crohn, et plus récemment au cours de la rectocolite hémorragique (5). Les indications reconnues de l'infliximab au cours de la maladie de Crohn sont

la mise en rémission des formes réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, les formes fistulisantes, en particulier les fistules ano-périnéales, et le maintien de la rémission induite par l'infliximab (6). A notre connaissance, nous rapportons la première série tunisienne portant spécifiquement sur les malades présentant une maladie de Crohn et traités par infliximab.

La mise en rémission des maladies de Crohn réfractaires a été obtenue par une perfusion unique d'infliximab dans un essai prospectif contrôlé randomisé chez 33% des patients (7). Actuellement, le schéma thérapeutique d'induction S0 S2 S6 est proposé, aussi bien pour les formes réfractaires que pour les formes fistulisantes de la maladie. Dans notre étude, les patients avec une maladie réfractaire étaient uniquement au nombre de trois. Tous ces patients ont été mis en rémission par l'infliximab.

Les formes fistulisantes de la maladie représentent environ 30% de l'ensemble des maladies de Crohn (8). Il est actuellement bien démontré que l'infliximab est très efficace dans l'assèchement et la cicatrisation des fistules anales de maladie de Crohn ; surtout en adoptant le schéma S0 S2 S6 (9). Le maintien de la réponse initiale à l'infliximab est nécessaire, surtout devant la demi vie courte du traitement : Ce maintien peut être obtenu chez 30 à 40% des patients sous infliximab toutes les huit semaines (10,11) : Ce protocole est plus efficace que le traitement à la demande (12). Dans notre étude, l'indication principale du traitement par infliximab était l'existence de fistules anales complexes. Une bonne réponse au traitement initial a été notée chez 2/3 des patients; et a pu être maintenue chez les patients qui ont pu avoir un traitement séquentiel par infliximab. En cas de rechute précoce ou de résistance à l'infliximab ; plusieurs alternatives thérapeutiques ont été proposées ces dernières années ; tels que l'adalimumab, un anti-TNF alpha humanisé, ou le certolizumab, un fragment Fab humanisé pégylé dirigé spécifiquement contre le TNF alpha (13,14). Cependant, ces produits ne sont pas encore disponibles en Tunisie.

L'infliximab expose à plusieurs types d'effets indésirables ; dont les plus fréquents sont représentés par les réactions aiguës à la perfusion, qui sont observées chez environ 16% des patients et qui surviennent dans les deux heures qui suivent la perfusion. Ces réactions sont généralement bénignes et disparaissent soit spontanément soit après traitement corticoïdes ou anti-histaminique (2). Les réactions retardées à type de maladie sérique sont par contre plus rares, et sont volontiers observées chez les malades ayant reçu plus d'une perfusion (10). L'infliximab, en raison de son caractère non humanisé à 100%, peut entraîner l'apparition d'anticorps anti-chimériques ou HACA (human anti-chimeric antibodies). Leur positivité serait associée à une plus courte durée de la rémission clinique (15). La prescription concomitante d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine diminuerait leur taux et augmenterait l'efficacité du traitement (16). Ces dernières années, quelques cas de lymphomes T hépatospléniques chez des patients jeunes recevant de l'infliximab ont été rapportés (17). Il s'agissait dans tous les cas de formes rapidement fatales. L'incrimination de l'infliximab dans la genèse des ces lymphomes reste à

démontrer, mais il n'est pas exclu que l'association à l'azathioprine pourrait en constituer un facteur de risque supplémentaire.

Plusieurs infections ont été décrites sous infliximab, le plus souvent bénignes et régressives (18,19). Récemment, des recommandations ont été proposées, concernant le bilan infectieux pré-thérapeutique, qui doit être le plus exhaustif possible, surtout devant la description de cas mortels d'infection à pneumocystis carinii et de varicelle chez des patients recevant de l'infliximab (20,21).

En Tunisie, et en raison de l'endémicité de la tuberculose, la recherche d'une tuberculose latente ou évolutive doit être entreprise minutieusement avant de débiter le traitement par infliximab : En effet, la tuberculose maladie est une contre-indication absolue au traitement, et les cas de tuberculose latente doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse à base d'isoniazide seule ou associée à la rifampicine ; et l'infliximab pourra être débuté 3 à 4 semaines après le début de la chimioprophylaxie (22). Dans notre série, un décès secondaire à une miliaire tuberculeuse a été noté ; chez un malade qui n'a pas reçu de chimioprophylaxie anti-tuberculeuse, mais dont le bilan tuberculeux pré-thérapeutique

était négatif (23). En 2004, Esteve et al. ont rapporté les cas de patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B et chez qui le traitement par infliximab a entraîné une réactivation virale B (24) : C'est pour cette raison que tous nos patients pris charge à partir de cette date ont bénéficié d'une recherche systématique des marqueurs viraux B et C. Aucun malade de notre série n'était porteur des virus de l'hépatite B ou C. Il est actuellement recommandé de traiter les malades porteurs de l'AgHbS par analogues nucléosidiques une à deux semaines avant le début du traitement par infliximab et de continuer ce traitement au moins trois mois après l'arrêt de l'infliximab (25).

En conclusion, le traitement par infliximab est efficace en matière de mise en rémission des formes réfractaires et surtout dans le traitement des lésions ano-périnéales, ce qui constitue la majorité des indications dans notre expérience. La connaissance des effets indésirables liés au traitement est fondamentale, afin d'assurer une surveillance adaptée aux patients. De même, le bilan pré-thérapeutique doit être complet, en insistant sur le dépistage des portages chroniques des virus de l'hépatite B ou C et surtout sur la recherche d'une tuberculose latente, particulièrement fréquente dans notre pays.

RÉFÉRENCES

1. Bell SJ, Kamm MA. The clinical role of anti-TNF alpha antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:501-14.
2. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.
3. Karoui S, Boubaker J, Filali A. Indications et résultats de l'infliximab au cours de la maladie de Crohn. *Tunis Med* 2004 ;82 :1057-63.
4. Knight DM, Trinh H, Le J et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
5. Travis SPL, Stange EF, Lémann M et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2:24-62.
6. Travis SPL, Stange EF, Lémann M et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-i35.
7. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al. A short-term study on chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha in Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
8. Present DH. Crohn's fistula: current concepts and management. *Gastroenterology* 2003;124:1629-35.
9. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistula in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
11. Sands B, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:76-85.
12. Kinney T, Rawlins M, Kozarek R et al. Immunomodulators and "on demand" therapy with infliximab in Crohn's disease. Clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:608-12.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
16. Travis SPL. Infliximab and azathioprine : bridge or parachute ? *Gastroenterology* 2006 ;130 :1354-7.
17. Zeidan A, Sham R, Shapiro J, Baratta A, Kouides P. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with a Crohn's disease who received infliximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1410-3.
18. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience on 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
19. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
20. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-58.
21. Tougeron D, Mauillon J, Tranvouez JL. Une varicelle grave lors d'un traitement par infliximab pour maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ;30 :1410-3.
22. Salmon-Ceron D. Recommandations pour la prévention et la prise en charge de la tuberculose chez les patients sous infliximab. *Ann Med Intern* 2002 ;153 :429-31.
23. Karoui S, Bouallegue L, Hamzaoui S, Filali A, Boubaker J. Milière tuberculeuse probable d'évolution mortelle après traitement par infliximab. *Tunis Med* 2004 ;82 :393-6.
24. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patient : need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
25. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infection and tumor necrosis factor alpha therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.