

Que faire devant un échec de l'Infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Narjess Naija, Sami Karoui, Meriem Serghini, Lamia Kallel, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastroentérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.
Université Tunis El Manar. Tunis, Tunisie

N. Naija, S. Karoui, M. Serghini, L. Kallel, J. Boubaker, A. Filali.

N. Naija, S. Karoui, M. Serghini, L. Kallel, J. Boubaker, A. Filali.

Que faire devant un échec de l'Infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Management of failure of infliximab in inflammatory bowel disease

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 517 - 521

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 517 - 521

RÉSUMÉ

Prérequis : L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique anti TNF α dont l'efficacité au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a été largement démontrée surtout au cours de la maladie de Crohn et plus récemment au cours de la rectocolite hémorragique. Cependant, un nombre non négligeable de patients, estimé entre 20 à 30% de patients ayant une maladie de Crohn et 30 à 40% ayant une rectocolite hémorragique; ne répond pas à un traitement par infliximab, rendant ainsi l'échec de l'infliximab un véritable problème face auquel le clinicien doit agir rapidement.

Le but de cette mise au point est de décrire les facteurs prédictifs et les mécanismes de l'échec de l'infliximab au cours des MICI et de préciser les différentes conduites à tenir.

Méthodes : Revue de la littérature

Résultats : La définition de l'échec de l'infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin n'est pas consensuelle et elle est très hétérogène d'une étude à l'autre. Toutefois, on définit deux types de non réponse à l'infliximab qu'elle soit primaire ou secondaire. Des facteurs prédisposant à l'échec de l'infliximab ont été rapportés. Quelques alternatives thérapeutiques peuvent être préconisées. Le traitement séquentiel a montré au cours des études sa supériorité dans l'obtention d'une réponse clinique et endoscopique des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'injection d'infliximab devrait être précédée par la prise d'immunosuppresseurs et la prise concomitante de ces derniers au cours du traitement par l'infliximab améliore considérablement la réponse clinique des patients. Aussi, l'augmentation du temps d'exposition à l'infliximab, soit par l'augmentation des doses ou par le raccourcissement des intervalles de perfusion constitue une alternative thérapeutique considérable. Par ailleurs et grâce à l'avènement de nouvelles molécules anti TNF α , un relais thérapeutique par l'adalimumab ou au certolizumab peut être aussi proposé.

Conclusion : L'échec de l'infliximab constitue une situation fréquente. Les alternatives thérapeutiques visent globalement à renforcer voire à améliorer l'action de l'infliximab ou à changer de molécule thérapeutique. L'efficacité de l'infliximab, étant dépendante du taux d'anticorps anti infliximab, une stratégie thérapeutique en fonction de la concentration sérique du produit peut être proposée. Si la concentration sérique est faible voire indétectable suggérant un taux d'anticorps élevé, un changement de molécule devrait être préconisé. Par contre si la concentration sérique est élevée ou intermédiaire, une augmentation du temps d'exposition à l'infliximab ou l'ajout des immunosuppresseurs peuvent être proposés.

SUMMARY

Background: Infliximab is a chimeric monoclonal anti TNF α whose effectiveness during IBD has been demonstrated especially in Crohn's disease and more recently in the course of ulcerative colitis. However, a significant number of patients estimated to be between 20 to 30% of patients with Crohn's disease and 30 to 40% with ulcerative colitis, not responding to treatment with infliximab, thus the failure of infliximab is a real problem which the clinician should resolve quickly.

This review aimed to describe predictive factors and mechanism of infliximab failure during MICI treatment and to precise different therapeutic options.

Methods: Literature review

Results: The definition of failure of infliximab during inflammatory bowel disease is not consensual; it is very varied from one study to another. However, we define two types of non response to infliximab as either primary or secondary. Factors predisposing to failure of infliximab have been reported. Some alternative therapies may be recommended. The sequential treatment comparing to the episodic treatment by infliximab is better in obtaining an endoscopic and clinical response of patients with inflammatory bowel disease. The injection of infliximab should be preceded by the taking of immunosuppressive and concomitant use of these during treatment significantly improves the clinical response of patients. Also, the increased time of exposure to infliximab, either by increasing doses or shorter intervals of infusion therapy is a considerable therapy alternative. Moreover, thanks to the advent of new molecular anti TNF α , a relay by adalimumab or certolizumab may be proposed.

Conclusion: The failure of infliximab is a common situation but not so easily solved by the clinician. The alternative therapies are aimed at strengthening; improve the action of infliximab or to change the therapeutic molecule. The efficacy of infliximab, being dependent on the rate of infliximab antibody, a therapeutic strategy based on the serum concentration of infliximab is proposed. If the serum concentration is low or undetectable suggesting a high rate of antibody, a change of molecule should be promoted. As if against the serum concentration is high or intermediate, increased time of exposure to infliximab or the addition of immunosuppressive can be proposed.

Mots-clés

Infliximab ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique

Key- words

Infliximab, Crohn's disease, ulcerative colitis

L'avènement des molécules biologiques notamment des anti TNF a changé significativement le concept thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (1). L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique anti TNF α dont l'efficacité au cours des MICI a été largement démontrée surtout au cours de la maladie de Crohn (MC) et plus récemment au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) (2). Il est indiqué aussi bien dans la mise et le maintien en rémission des formes lumorales réfractaires que dans le traitement des formes fistulisantes de la maladie inflammatoire (3, 4). Cependant, un nombre non négligeable de patients ; estimé entre 20 à 30% de patients ayant une MC et 30 à 40% ayant une RCH ; ne répond pas à un traitement par infliximab, rendant ainsi l'échec de l'infliximab un véritable problème qui risque de se poser fréquemment dans notre pays, puisque ce médicament est de plus en plus prescrit. Il s'agit d'une situation assez fréquente face à laquelle le clinicien doit agir rapidement (1). Le but de cette mise au point est de décrire les facteurs prédictifs et les mécanismes de l'échec de l'infliximab au cours des MICI et de préciser les différentes conduites à tenir.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons procédé à une revue de la littérature en utilisant les bases de données Pub Med et Cochrane Database, recherchant les articles originaux et les mises au point en langue anglaise et française. Les mots clés utilisés étaient «*infliximab*», «*inflammatory bowel disease*», «*Crohn's disease*» et «*Ulcerative colitis*». Une analyse critique des séries prospectives, des essais thérapeutiques et des séries rétrospectives a été menée afin de sélectionner les études les plus importantes sur le plan scientifique.

DEFINITION DE L'ECHEC

La définition de l'échec de l'infliximab au cours des MICI n'est pas consensuelle et elle est très hétérogène d'une étude à l'autre. Toutefois, on définit deux types de non réponse à l'infliximab : primaire lorsque le patient ne répond pas au traitement d'induction selon le schéma S0, S2, S6 et secondaire lorsque le malade, après une réponse primaire obtenue, ne répond plus ou devient intolérant à l'infliximab (5). Dans les formes fistulisantes, on parle de non réponse en l'absence de fermeture du trajet fistuleux objectivée à l'IRM pelvienne ou lors de l'apparition sous traitement d'un nouveau trajet fistuleux. Alors que dans les formes lumorales, l'échec est défini, après au moins deux doses d'infliximab $\geq 5\text{mg/kg}$, par l'aggravation clinique de la maladie dans les 15 jours qui suivent la dernière perfusion (6).

FACTEURS PREDISPOSANT A LA NON REPONSE

Il est important d'identifier des facteurs prédictifs de bonne réponse chez les patients traités par infliximab (7). Jusque là, de par son mécanisme d'action anti-inflammatoire, un taux de CRP élevé est corrélé à une bonne réponse à l'infliximab. La forme colique ainsi que la forme non sténosante semblent mieux répondre à l'infliximab.

Globalement, on identifie trois types de facteurs prédisposant à l'échec de l'infliximab :

1/ Les facteurs propres à la maladie lors de la surestimation de la poussée inflammatoire et ce d'autant plus que la forme est sténosante et qu'elle peut s'associer à une composante de colopathie fonctionnelle pouvant donner lieu à une fausse symptomatologie fonctionnelle (1).

2/ Les facteurs propres à l'hôte : D'une part, certains organismes réagissent face à l'infliximab par la diminution de l'expression des protéines cibles secondaire à l'internalisation de leurs récepteurs respectifs. D'autre part la pharmacocinétique et la biodisponibilité du produit est extrêmement variable selon les individus (1).

3/ Les facteurs propres à l'infliximab : l'infliximab est une molécule constituée d'une région murine représentée par des anticorps de souris dirigés contre le TNF α humain, associée à des immunoglobulines G1(2). De ce fait il est ainsi humanisé que dans 75%, d'où un pouvoir d'immunogénicité élevé avec un taux des anticorps anti chimériques (HACA) pouvant atteindre les 70% (1). Les HACA peuvent être à l'origine de réactions aiguës ou d'hypersensibilité retardée au cours des perfusions limitant ainsi la prescription de l'infliximab.

ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES A L'ECHEC DE L'INFLIXIMAB

Devant un échec de l'infliximab, 5 principales alternatives thérapeutiques peuvent être proposées :

1/ *Traitement séquentiel par infliximab* : Dans l'étude ACCENT I (8, 9), 580 patients atteints de MC réfractaire ont été traités par une injection unique d'infliximab à la dose de 5mg/kg. Les 335 patients répondeurs à ce premier traitement ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (groupe 1), soit de l'infliximab à la 2ème, 6ème puis toutes les 8 semaines à la dose de 5 mg/kg (groupe 2) ou 10 mg/kg (groupe 3). Les 3 groupes étaient évalués à la 10ème et à la 54ème semaine sur le plan clinique et endoscopique. Les groupes 2, 3 représentés par un traitement maintenu par infliximab avaient, par rapport au groupe 1 qui recevait un traitement épisodique, une meilleure réponse clinique (groupe 2 : 39%, groupe 3 :45%, groupe 1 : 21% p=0,0002) et endoscopique. Par ailleurs, un moindre recours à la chirurgie et un nombre plus faible d'hospitalisations ainsi qu'un taux plus faible d'HACA (11% dans le groupe 1 vs 38% dans le groupe 2 et 3 combiné) avaient été notés dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe 1. Cette étude a montré de manière significative la supériorité d'un traitement séquentiel de l'infliximab par rapport à un traitement épisodique.

2/ *Traitement concomitant par immunosuppresseurs et/ou corticoïdes* : Il a été bien établi qu'un traitement par des corticoïdes préalable à la perfusion d'infliximab est nécessaire afin de diminuer l'immunogénicité du produit (2). Par ailleurs, un effet synergique entre les corticoïdes et les immunosuppresseurs administrés avant la perfusion a été démontré, en réduisant de manière significative le pourcentage de réactions allergiques dues à la perfusion (10).

L'étude publiée en 2009 par Vermeire et al (11) avait pour objectif de vérifier si un traitement immunosuppresseur concomitant à la prise d'infliximab permettait de réduire le taux

des HACA. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique ayant réuni 174 malades ayant une MC réfractaire qui recevaient de l'infliximab à une dose unique pour les formes luminales (n=138) ou suivant le schéma S0, S2, S6 pour les formes fistulisantes (n=36). Les patients étaient ensuite répartis en 3 groupes selon la prise ou non d'immunosuppresseurs de façon concomitante. Cette étude a démontré que la prise d'immunosuppresseurs diminuait de façon significative le taux des HACA, améliorait la pharmacocinétique de l'infliximab et par conséquent améliorait aussi la réponse clinique des malades. Les résultats obtenus étaient indépendants du type d'immunosuppresseur utilisé. Les explications possibles pour expliquer cet effet bénéfique sont que les immunosuppresseurs diminuent la clairance de l'infliximab et qu'ils ont un effet synergique sur l'action de l'infliximab en renforçant l'apoptose des lymphocytes T et des monocytes. Ces résultats étaient aussi rapportés par Baert et al (12) qui ont montré que la prise d'immunosuppresseurs en association avec l'infliximab réduisait le taux des HACA et permettait d'obtenir une rémission plus longue après chaque perfusion d'infliximab.

3/ Augmentation du temps d'exposition à l'infliximab :

Au cours de l'étude ACCENT I, il a été démontré que la réponse à l'infliximab était meilleure à la dose de 10mg/kg et qu'après un an de traitement par infliximab, 30% des patients qui recevaient l'infliximab à la dose de 5mg/kg ont pu être rattrapés à la dose de 10 mg/kg. Au cours de l'ACCENT II (4), 25% de patients ont pu être rattrapés à la dose de 10 mg/kg. Cependant, l'augmentation des doses d'infliximab est souvent associée à la majoration des effets indésirables de ce médicament (2). Par ailleurs l'équipe de Louvain a récemment montré que parmi 574 patients atteints de MC, la diminution de l'intervalle de perfusion à 4 semaines au lieu de 8 semaines permettait de rattraper 66% des patients (13).

4/ Passage à un autre anti TNF α :

Cette attitude représente une nouvelle option thérapeutique devant l'avènement de nouvelles molécules tels que l'adalimumab ou le certolizumab qui ont déjà montré leur efficacité au cours des MICI.

L'adalimumab est un anti TNF représenté par une immunoglobuline IgG1 complètement humanisée qui a fait l'objet de l'étude CLASSIC I publiée par Hanauer et al. (14). Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle qui a réuni 299 patients atteints de MC modérée à sévère randomisés pour recevoir une injection sous cutanée d'adalimumab à S0 et à S2 à la dose de 40mg/20mg (groupe 1), 80mg/40mg (groupe 2) ou 80mg/160mg (groupe 3) ou du placebo. Les résultats de cette étude ont montré des taux de rémission à S4 dans le groupe 1, 2 et 3 respectivement à 18%, 24% et 36% vs 12% dans le groupe placebo (p=0,001). L'étude CHARM (15) a aussi montré l'efficacité de cette molécule dans le maintien en rémission des patients atteints de MC.

Sandborn et al (6) ont réuni 325 malades atteints de MC non répondeurs à l'infliximab qui recevaient à S0 et à S2 soit du placebo (n=156) ou de l'adalimumab par voie sous cutanée à la dose de 80mg ou de 160 mg. La réponse jugée à S4 définie par un taux de CDAI <150 était significativement plus importante dans le groupe adalimumab par rapport au placebo (21% vs 7%

p < 0,001). Par ailleurs aucun anticorps anti TNF n'a été retrouvé dans le sérum de ces patients. Une autre étude rétrospective portant exclusivement sur des malades non répondeurs à l'infliximab a confirmé les bons résultats de l'adalimumab. Dans cette étude, ayant réuni 53 patients non répondeurs à l'infliximab qui recevaient de l'adalimumab à une dose d'attaque de 80/160 mg à S0 et 40 /80mg à S2 puis 40 mg/semaine, le taux de réponse clinique était de 77,2%, 67,8% et 50,8% à S26, S52 et S130 respectivement avec un taux de recours à la chirurgie faible à 3 ans estimé à 18,7% (16).

Le certolizumab est un anti TNF α humain qui a montré au cours des études antérieures son efficacité dans l'induction de la réponse et le maintien en rémission des patients atteints de MC (17, 18). Une méta-analyse publiée par Shao et al en 2009 a rapporté les résultats de 3 essais réunissant 1040 patients atteints de MC et recevant le certolizumab. Cette étude a montré l'efficacité du certolizumab chez ces patients qui recevaient ou non préalablement de l'infliximab. Les études WELCOME (19) and PRECISE 2 (18) ont montré, chez les patients non répondeurs à l'infliximab et traités secondairement par du certolizumab, un taux de réponse ou de rémission à S6 du traitement respectivement à 62,2% et 53,9%. Ces résultats étaient confirmés par Danese et al (20), qui a pu rattraper grâce au traitement par du certolizumab 52% de patients initialement non répondeurs à l'infliximab. Par ailleurs, les études PRECISE 1 et PRECISE 2, ont suggéré que l'efficacité du certolizumab était moindre dans le groupe naïf par rapport au groupe de patients non répondeurs à l'infliximab (24 vs 40%). Ceci suggère que l'exposition antérieure à l'infliximab diminue la réponse au certolizumab.

5/ Cas particulier de l'échec de l'infliximab lors d'une colite aigüe grave :

Le traitement par infliximab lors d'une colite aigüe grave peut constituer un traitement médical de 3ème ligne, suivi en cas d'échec par la chirurgie. Une étude faite par Elana et al publiée en 2008 (21) a réuni 19 patients atteints de RCH dans sa forme grave et résistants à la corticothérapie. Dix patients ont reçu de l'infliximab après échec de la ciclosporine (groupe 1) et 9 patients recevaient de la ciclosporine après échec de l'infliximab (groupe 2). Trente trois pour cent des patients ont pu être rattrapés dans le 2ème groupe suggérant l'efficacité de la ciclosporine en cas d'échec d'infliximab prescrit en 2ème ligne au cours d'une colite aigüe grave.

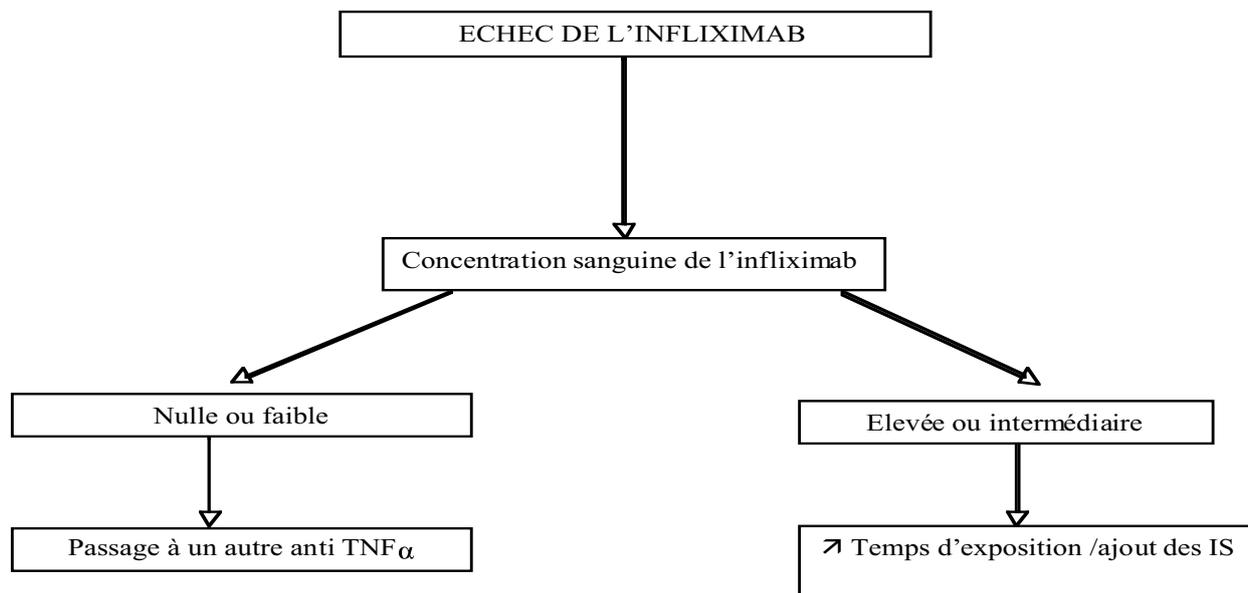
CONCLUSION

L'échec de l'infliximab constitue une situation fréquente au cours du traitement des MICI. Grâce à l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques, à la multiplicité des essais thérapeutiques publiés, une stratégie d'action devrait pouvoir être établie lors d'un échec du traitement par infliximab. Les alternatives thérapeutiques visent à renforcer voire à améliorer l'action de l'infliximab ou à changer de molécule thérapeutique. L'efficacité de l'infliximab, étant dépendante du taux d'HACA induit, une stratégie thérapeutique en fonction de la concentration sérique du produit est proposée (Figure 1). Si la

concentration sérique est faible voire indétectable suggérant un taux d'HACA élevé, un changement de molécule devrait être préconisé. Par contre si la concentration sérique est élevée ou intermédiaire, une augmentation du temps d'exposition à

l'infliximab ou l'ajout des immunosuppresseurs peuvent être proposés.

Figure 1 : Stratégie thérapeutique devant un échec de l'infliximab



Références

1. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of loss of response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug? *J Crohn colitis* 2008;2:348-51.
2. Karoui S, Boubaker J, Filali A. Indications et résultats de l'infliximab au cours de la maladie de Crohn. *Tunis Med* 2004; 82:1057-1063.
3. Pender SL, Fell JM, Chamow SM, Ashkenazi A, MacDonald TT. A p55 TNF receptor immunoadhesion prevents T cell-mediated intestinal injury by inhibiting matrix metalloproteinase production. *J Immunol* 1998;160:4098-4103.
4. Sands B, Van Deventer S, Bernstein C et al. Long term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in ACCENT II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002;122:A81.
5. Shao LM, Chen MY, Chen QY, Cai JT. Meta-analysis : the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:605-14.
6. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
7. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-63.
8. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtensein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
9. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtensein GR et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
10. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:433-42.
11. Vermeire S, Noman M, Gert Van Assche et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
12. 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.
13. Schnitzer F, Fidler H, Ferrante M et al. Long -term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. *Gastroenterology* 2007;132:A-14520.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's

- disease: The CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
15. 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.
 16. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29: 416-23.
 17. 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.
 18. Schreiber S, Kareemi MK, Lawrance I et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
 19. Vermeire S, Abreu MT, D'Haens G et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease who previously lost response or were intolerant to infliximab: open-label induction preliminary results of the WELCOM study. *Gastroenterology* 2008;134:A67.
 20. Danese S, Mocciaro F, Guidi L et al. Successful induction of clinical response and remission with certolizumab pegol in Crohn's disease patients refractory or intolerant to infliximab: a real-life multicenter experience of compassionate use. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 1168-70.
 21. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S et al. Cyclosporine and infliximab as Rescue Therapy for Each Other in Patients with Steroid-Refractory Ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-116.