

Indications et résultats de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn

Meriem Serghini, Wafa Haddad, Hanene Jeddi, Sami Karoui, Nadia Ben Mustapha, Lamia Kallel, Monia Fekih, Samira Matri, Jalel Boubaker, Azza Filali

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.
Faculté de Médecine de Tunis- Université Tunis El Manar

M. Serghini, W. Haddad, H. Jeddi, S. Karoui, N. Ben Mustapha, L. Kallel, M. Fekih, S. Matri, J. Boubaker, A. Filali

M. Serghini, W. Haddad, H. Jeddi, S. Karoui, N. Ben Mustapha, L. Kallel, M. Fekih, S. Matri, J. Boubaker, A. Filali

Indications et résultats de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn

Efficacy and safety of Adalimumab in Crohn's disease.

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 101-107

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 101-107

R É S U M É

Prérequis : L'Adalimumab est le premier anti-TNF α totalement humanisé et à administration sous cutanée.

But : Préciser les indications et les résultats du traitement par Adalimumab au cours de la maladie de Crohn.

Méthodes : Revue de la littérature.

Résultats : L'efficacité de l'Adalimumab est actuellement bien démontrée au cours de la maladie de Crohn luminale réfractaire au traitement médical standard aussi bien pour l'induction que le maintien de la rémission clinique ainsi que pour le sevrage en corticoïdes. De plus l'Adalimumab représente une option thérapeutique efficace chez les patients en perte de réponse ou intolérants à l'Infliximab. Au cours de la maladie de Crohn fistulisante, les études sont insuffisantes mais suggèrent globalement l'efficacité de cette molécule. Par ailleurs, les effets secondaires de l'Adalimumab semblent être similaires à ceux observés avec les autres anti-TNF.

S U M M A R Y

Background: Adalimumab is the first subcutaneously self-administered fully human anti-TNF α .

Aim: To determine efficacy and safety of Adalimumab therapy in Crohn disease.

Methods: Literature review.

Results: Adalimumab has been evaluated for its effect in inducing and maintaining remission and its steroid-sparing effect of refractory Crohn's disease. In addition, it offers a significant treatment option in patients who have lost response to or become intolerant to Infliximab. Results also suggest efficacy of Adalimumab in fistulising Crohn's disease but more studies are needed. Adalimumab was well tolerated and studies show that all anti-TNF inhibitors have similar safety profiles.

M o t s - c l é s

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn, anti-TNF α , Adalimumab

Key - words

Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, anti-TNF α , Adalimumab

Les anti-TNF occupent aujourd'hui une place importante dans l'arsenal thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et en particulier dans la maladie de Crohn (MC). Trois molécules se sont révélées efficaces : Infliximab (IFX), Adalimumab et Certolizumab. L'Adalimumab (ADA) est le premier anti-TNF α totalement humanisé et à administration sous cutanée dont l'efficacité au cours de la maladie de Crohn lumineuse est actuellement bien démontrée. Par ailleurs, les effets secondaires de cette molécule semblent être similaires à ceux observés avec les autres anti-TNF. En Tunisie, l'Adalimumab a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la maladie de Crohn lumineuse.

Nous nous proposons dans cette mise au point de passer en revue les indications et les résultats du traitement par Adalimumab au cours de la maladie de Crohn ainsi que les principaux effets secondaires de ce traitement.

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 « Adalimumab », « anti-TNF α », « inflammatory bowel disease » et « Crohn's disease ». Une analyse critique des méta-analyses, 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. Les articles ne répondant pas à ces critères ont été rejetés.

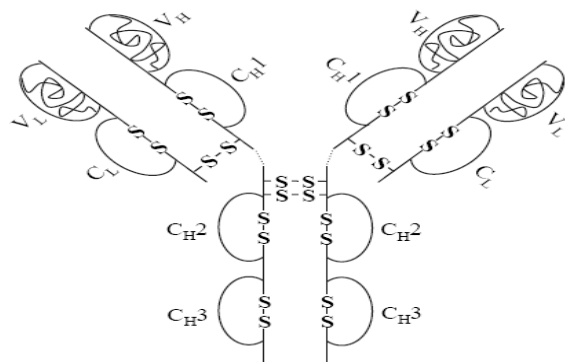
RESULTATS

STRUCTURE ET MECANISMES D'ACTION DE L'ADALIMUMAB :

A. Structure de l'Adalimumab

L'ADA est un anticorps monoclonal anti-TNF α totalement humain (figure 1) [1].

Figure 1 : : Structure de l'Adalimumab



Il s'agit d'un anticorps recombinant qui a été produit par la technique d'expression des phages "phage display" aboutissant à un anticorps composé d'une immunoglobuline de type IgG1 avec des chaînes lourdes et légères dérivant de l'ADN humain [1]. La technique d'expression des phages a été utilisée pour augmenter l'affinité des régions variables et pour diminuer l'immunogénécité de la molécule. L'ADA est considéré comme entièrement humain ce qui signifie que les gènes codant ne contiennent pas des éléments clonés d'autres espèces. L'ADA est composé de 1330 acides aminés avec un poids moléculaire de 148 KDa [1].

B. Pharmacodynamie de l'Adalimumab :

L'ADA est un anticorps monoclonal anti-TNF α qui agit en liant de façon spécifique au TNF α soluble et transmembranaire [2]. Il s'agit d'un anticorps bivalent qui se lie à deux molécules de TNF α de façon simultanée [2]. L'ADA permet ainsi de neutraliser la fonction biologique du TNF α en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface des cellules et qui sont responsables en grande partie de la stimulation du facteur de transactivation NF κ B [2,3,4]. En fait, globalement, les mécanismes d'action exacts des anti-TNF et en particulier de l'ADA restent mal connus. La principale propriété de cette molécule consiste en l'induction de l'apoptose des lymphocytes et des monocytes [5,6,7]. Ce mécanisme semble être dose-dépendant [6]. Dans une étude *in vitro*, il a été démontré que l'ADA, comme l'IFX, exerce une cytotoxicité dépendante des anticorps et une cytotoxicité dépendante du complément et ceci par le biais de la région constante de l'IgG1 [7].

D'un autre côté, l'ADA est capable *in vitro* de diminuer la production des cytokines pro-inflammatoires par le monocyte (IL10, IL12), d'inhiber la production d'INF γ induite par l'antigène, d'augmenter la production d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases ainsi que le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs [5, 8].

a. Pharmacocinétique de l'Adalimumab :

La pharmacocinétique de l'ADA a été essentiellement étudiée chez des patients traités pour polyarthrite rhumatoïde. Après une dose unique de 40 mg d'ADA en sous-cutané, la concentration maximale de 4.7 μ g/ml est atteinte au bout de 131 + 56 heures soit 5.5 jours [9]. La biodisponibilité est estimée à 64 % avec un volume de distribution de 4.7 à 6 litres [9]. La clairance est de 9 – 12 ml /heure et diminue de 29 à 44 % lors de l'utilisation concomitante de Méthotrexate [10]. La demi-vie d'élimination de l'ADA est en moyenne de 2 semaines variant de 10 à 20 jours selon les études [9]. Chez les patients traités pour maladie de Crohn et après un traitement d'induction selon le schéma S0 / S2, la concentration sérique d'ADA à la 4ème semaine était de 5 et 12 μ g/ml respectivement dans les groupes recevant 160/80 mg et 80/40 mg [11]. Après un traitement d'entretien par ADA à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, la concentration moyenne est autour de 7 μ g/ml à la semaine 24 et 56. Ainsi, l'association d'un taux lent d'absorption après une administration sous-cutanée, d'un taux lent d'élimination et de posologies administrées avec une fréquence adéquate aboutit à une adalimumabémie uniforme dans le temps.

INDICATIONS ET RESULTATS DE L'ADALIMUMAB AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN :

A. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN LUMINALE

L'efficacité de l'ADA au cours de la MC est actuellement bien démontrée grâce essentiellement à 4 larges essais contrôlés randomisés : 2 essais d'induction (CLASSIC I et GAIN) et 2 essais de maintien de la rémission (CLASSIC II et CHARM) ayant inclus des patients naïfs ou pas d'IFX [11,12,13,14]. Ces études ont été à l'origine de l'AMM de l'ADA dans la maladie de Crohn luminale active et sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (IS) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ; et en particulier chez les patients en perte de réponse ou intolérants à l'IFX.

1. Traitement d'induction :

L'efficacité de l'ADA en traitement d'induction au cours de la MC a été démontrée essentiellement par l'essai CLASSIC I [11]. Cette étude a inclus 299 patients ayant une MC modérée à sévère, réfractaire au traitement médical standard et naïfs d'IFX. Les sujets étaient randomisés en 4 groupes pour recevoir aux semaines 0 et 2 de l'ADA à la dose de 40/20 mg, 80/40 mg, 160/80 mg ou du placebo. Globalement, le taux de rémission clinique à S4 était significativement plus élevé dans les deux groupes ayant reçu de l'ADA aux doses 160/80 mg et 80/40 mg par rapport au placebo. Cependant, en comparant les résultats de chaque groupe de façon indépendante, les taux de rémission clinique étaient significativement supérieurs au placebo uniquement dans le groupe recevant l'ADA à la dose de 160/80 mg à S0/S2 (36 % vs 12% sous placebo). De même, le taux de réponse clinique à S4 était significativement plus élevé dans les groupes traités par ADA par rapport au groupe contrôle. Une diminution significative du CDAI a été aussi notée chez les patients traités par ADA dans les groupes recevant 160/80 mg et 80/40 mg par rapport au groupe contrôle et ceci dès la première semaine suivant la première injection. Chez ces patients, l'indice de qualité de vie IBDQ était aussi significativement plus élevé par rapport au groupe recevant le placebo. L'usage concomitant d'une autre thérapeutique immunosuppressive n'a pas influencé le taux de rémission clinique à S4. Cependant, les résultats étaient meilleurs chez les patients traités de façon concomitante par corticoïdes.

2. Traitement d'entretien :

Les principaux essais de maintien de la rémission sont CLASSIC II et CHARM [13,14]. CLASSIC II [13] est un essai contrôlé randomisé qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement séquentiel par ADA dans le maintien de la rémission clinique chez les patients inclus initialement dans l'essai d'induction CLASSIC I. Ces patients avaient reçu en ouvert de l'ADA à la dose de 40 mg à S0 (S4 de CLASSIC I) et à S2. Le sous groupe de patients en rémission à S0 et à S4 étaient randomisés en 3 groupes pour recevoir soit de l'ADA 40 mg toutes les 2 semaines soit de l'ADA 40 mg par semaine soit un placebo. Le taux de rémission clinique à la 56ème semaine était significativement plus élevé dans les 2 groupes ayant reçu de l'ADA (respectivement 79 et 83 % dans les groupes ADA 40 mg toutes les 2 semaines et ADA 40 mg par semaine) par

rapport au groupe contrôle (44 %). L'essai CHARM est une étude de plus grande envergure qui a inclus 854 sujets ayant une MC modérée à sévère, réfractaire au traitement médical standard et naïfs ou pas d'IFX [14]. Les patients recevaient en ouvert un traitement d'induction par ADA à la dose de 80 / 40 mg à S0 / S2, puis les sujets répondeurs étaient randomisés à la 4ème semaine en 3 groupes pour recevoir soit du placebo soit de l'ADA 40 mg toutes les semaines soit de l'ADA 40 mg toutes les 2 semaines. A la semaine 56, le taux de rémission clinique était significativement plus élevé dans les groupes ayant reçu de l'ADA (36 - 41 %) par rapport au placebo (12 %). L'efficacité de l'ADA ne différait pas selon le rythme d'administration des injections. De même, le taux de réponse clinique était significativement plus élevé dans les groupes ayant reçu de l'ADA par rapport au placebo. De plus, le traitement séquentiel par ADA a permis d'obtenir un sevrage en corticoïdes chez environ un tiers des malades et ceci de façon significative par rapport au placebo. Les hospitalisations liées ou non à la maladie de Crohn ainsi que les interventions chirurgicales majeures étaient également significativement moins fréquentes sous traitement d'entretien par rapport au placebo [15]. En effet, le recours à une chirurgie majeure était 9 fois plus important dans le groupe placebo (4,1 %) par rapport aux groupes ayant reçu de l'ADA en séquentiel (0,3 – 0,6 %) [15].

3. Adalimumab en 2ème ligne :

Plusieurs essais ont évalué de façon spécifique l'efficacité de l'ADA en 2ème ligne dans le traitement de la MC luminale chez les patients en perte de réponse ou intolérants à l'IFX [16-20]. Il s'agit d'études ouvertes et à faible effectif mais qui ont montré globalement de bons résultats aussi bien pour l'induction que le maintien de la rémission clinique. Cependant, ces résultats restent assez variables d'une étude à l'autre avec un taux de réponse clinique à S4 variant de 41 à 83 % et un taux de rémission clinique allant de 58 à 72 % à 1 an (Tableau 1). Cette efficacité de l'ADA en 2ème ligne a été confirmée par un seul essai contrôlé randomisé qui a été mené chez 325 patients ayant une MC modérée à sévère, réfractaire au traitement médical et en perte de réponse ou intolérants au traitement par IFX [12]. Les patients ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir soit un traitement d'induction par ADA à la dose de 160 / 80 mg à S0 / S2 soit un placebo. A la 4ème semaine, 21 % des patients du groupe ADA versus 7 % du groupe placebo étaient en rémission clinique avec une différence statistiquement significative. En terme de réponse clinique, le traitement d'induction par ADA a permis de récupérer environ la moitié des patients et ceci de façon significative par rapport au placebo. Les résultats étaient comparables entre les groupes en perte de réponse à l'IFX et les patients intolérants. Le point le plus discutable de l'étude concerne la définition de la perte de réponse qui était plus rétrospective que prospective et qui était définie par l'obtention d'une réponse initiale à au moins 2 doses d'IFX de 5mg/kg chacune, avec absence d'amélioration ou aggravation clinique 2 semaines après la dernière injection. De plus il n'a pas été précisé si une optimisation du traitement par IFX a été réalisée avant de changer d'anti-TNF [12]. L'efficacité de l'ADA en 2ème ligne a été aussi démontrée pour

Tableau 1 : Résultats du traitement par ADA en 2^{ème} ligne dans la maladie de Crohn luminale

	MC luminale N	Schéma thérapeutique	Date d'évaluation	Réponse clinique	Rémission clinique
Sandborn (16)	17	80/40mg	S4	41 %	12 %
Hinojosa (17)	36	160/80mg	S4	83 %	42 %
Peyrin-Biroulet (18)	24	80/40mg	S4	—	67 %
		40mg/2 semaines	S52	—	58 %
Oussalah (19)	53	40mg/2 semaines	S52	67,8 %	—
Lopez (20)	21	40mg/2 semaines	S52	—	72 %

Tableau 2 : Résultats de l'ADA dans la MC fistulisante

	Patients MC fistulisante N	Schéma thérapeutique	Date d'évaluation	Fermeture complète des fistules N (%)	Fermeture de > 50 % des fistules initialement productives N (%)
Hinojosa (17)	22	160/80 mg	S 4	9 (41 %)	5 (23 %)
Sandborn (16)	9	80/40 mg	S12	5 (56 %)	3 (33 %)
		40mg/2 semaines			
Oussalah (19)	10	40mg/2 semaines	S26, S52, S130	6 (60 %)	—

le maintien de la rémission. En effet, chez les patients répondeurs à S4, le traitement séquentiel par ADA permettait de maintenir la réponse clinique chez presque 2/3 des malades avec un taux de rémission clinique de 40 % à 1 an [21]. Dans l'essai CHARM, un sous groupe de patients en perte de réponse ou intolérants à l'IFX a été aussi étudié. Chez ces patients, les taux de rémission clinique à S26 et S56 étaient significativement plus élevés dans les groupes traités par ADA par rapport au groupe contrôle et étaient comparables à ceux obtenus dans le groupe de patients naïfs d'IFX [14].

B. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN FISTULISANTE

Les formes fistulisantes représentent environ 30 % de l'ensemble des maladies de Crohn. Les fistules peuvent être soit anopérinéales, soit entérales (le plus souvent entéro-entérales) [22]. Il s'agit de complications invalidantes et souvent résistantes au traitement médical standard. L'IFX a montré son efficacité essentiellement dans la MC avec fistules ano-périnéales [23]. Concernant l'ADA, il n'existe pas d'études ayant évalué de façon spécifique l'efficacité de cette molécule chez ces patients. Dans l'essai CHARM, l'analyse d'un sous groupe de malades ayant une MC fistulissante suggère l'efficacité de l'ADA dans cette indication [14]. En effet, le taux de fermeture complète des fistules à S56 était obtenu chez 33 % des patients avec une différence statistiquement significative par rapport au groupe de patients ayant reçu le placebo (13 %) [14]. Cette efficacité était maintenue chez 90 % des patients après 2 ans de traitement séquentiel par ADA [24]. En 2^{ème} ligne, l'efficacité de l'ADA dans les formes fistulisantes de la

MC est difficile à évaluer (Tableau 2). En effet, on dispose d'études rétrospectives et à faible effectif avec des résultats difficiles à interpréter [16, 17, 19]. Dans la seule étude contrôlée randomisée qui a inclus des patients en perte de réponse ou intolérants à IFX, seulement 14 % des patients avaient des fistules entéro-cutanées [12]. Chez ces patients, les taux de réponse et de rémission clinique à S4 étaient faibles dans le groupe traité par ADA estimés respectivement à 15 et 5 % sans différences significatives comparativement au placebo (respectivement 20 et 5 %). La encore, il est difficile de tirer des conclusions vu le nombre limité des patients. Ainsi, d'autres essais prospectifs et à plus grand effectif sont nécessaires afin de mieux démontrer l'efficacité de l'ADA chez les patients ayant une MC fistulissante.

MODALITES PRATIQUES DU TRAITEMENT

L'ADA est commercialisé en boîtes sous 2 formes : seringue ou stylo à usage unique et à administration sous cutanée. Chaque boîte contient 2 seringues ou stylos préremplis de 0,8 ml et contenant chacune 40 mg d'ADA [1].

Le schéma d'induction, recommandé par l'AMM du produit, est de 80 mg à la semaine 0 (S0) suivi de 40 mg à la 2^{ème} semaine (S2). Cependant, s'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, la posologie de 160 / 80 mg à S0 / S2 peut être utilisée [1]. Dans l'essai CLASSIC-I [11], les résultats étaient meilleurs chez les patients traités de façon concomitante par corticoïdes et il est donc mentionné dans le libellé de l'AMM que pour le traitement d'induction, l'ADA doit être administré en association avec des corticoïdes et qu'il

peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. Toutefois, il est souvent administré en monothérapie même en dehors de ces situations.

Après le traitement d'induction, le schéma thérapeutique recommandé pour le traitement d'entretien est une dose de 40 mg d'ADA administrée toutes les 2 semaines. En cas de perte de réponse, l'intervalle d'administration du traitement peut être réduit à une semaine.

EFFETS SECONDAIRES

L'ADA a été initialement utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde avec actuellement un recul d'une dizaine d'années [25]. Au cours des MICI, le recul est de plus de 5 ans. La toxicité et les effets indésirables de cette molécule semblent être similaires entre les différentes pathologies et comparables à ceux observés avec les autres anti-TNF en particulier l'infliximab [25-27].

A. Réactions au site d'injection et réactions d'hypersensibilité :

Les réactions locales au site d'injection représentent l'effet indésirable le plus fréquent au cours du traitement par ADA. Elles sont de différents types : douleur, tuméfaction, érythème, prurit, saignement... et peuvent, par leur intensité, conduire à l'arrêt du traitement. Dans l'étude CLASSIC I, la survenue d'une intolérance locale a été notée chez 29,3% des patients ayant reçu un traitement d'induction par ADA et chez seulement 16% des patients recevant du placebo [11]. Lors du traitement séquentiel, la survenue d'intolérance locale semble être moins fréquente. En effet, dans une compilation récente des 6 études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ADA au cours de la maladie de Crohn, le taux de survenue de douleurs au point d'injection était de 3,2 par 100 patients traités en cas de traitement séquentiel par ADA à la dose de 40mg toutes les 2 semaines [28]. Chez les patients traités par ADA en 2ème ligne après intolérance à l'IFX, la survenue de réactions au site d'injection était comparable à celle observée chez les sujets recevant du placebo [12].

B. Immunisation à l'ADA :

L'ADA est un anti-TNF α totalement humanisé et donc théoriquement non immunogène. Cependant, l'homologie avec une molécule humaine ne semble pas être complète et il persiste un risque d'immunisation anti-ADA. En effet, on a noté le développement d'anticorps anti-ADA dans différents essais cliniques [13, 29]. Ces données sont essentiellement fournies par les essais de maintien de la rémission. Dans l'essai CLASSIC II, 2,6 % des patients ont développé des anticorps anti-ADA, appartenant tous au groupe de patients sans traitement immunosuppresseur concomitant [13]. Dans une étude récente le taux d'anticorps anti-ADA atteignait 9,2 % et le traitement immunosuppresseur concomitant n'avait pas d'influence sur le développement de ces anticorps [29]. En pratique clinique, seuls les anticorps qui interfèrent avec l'efficacité du produit ou qui induisent des effets indésirables sont intéressants à étudier. West et al, ont étudié 30 patients

atteints d'une maladie de Crohn en perte de réponse à l'IFX et traités par ADA [30]. Les anticorps anti-ADA ont été détectés chez 5 patients dont 4 étaient non répondeurs à l'AD. Les auteurs ont conclu au fait que les anticorps anti-ADA pouvaient influencer négativement la réponse à l'ADA. Les résultats d'une étude récente, ayant évalué l'influence de la concentration sérique d'ADA et de la survenue d'anticorps anti-ADA sur la réponse clinique, n'a pas réussi à démontrer une relation directe entre la survenue de ces anticorps et la perte de réponse [29]. Cependant, cette étude a retrouvé une corrélation significative entre l'adalimumabémie et la réponse clinique avec une concentration sérique d'ADA qui était plus faible chez les patients ayant développé des anticorps anti-ADA faisant donc suggérer leur rôle dans la survenue d'une perte de réponse à l'ADA.

C. Formation d'auto-anticorps :

Le traitement par anti-TNF induit une lyse cellulaire avec passage systémique de fragment d'ADN pouvant être responsable de la formation d'auto-Anticorps (Auto-AC). Il s'agit donc essentiellement d'anticorps anti-nucléaires de type lupique. La survenue de ces auto-AC a été observée dans 19 % des cas lors du traitement d'induction par ADA et semble être moins fréquente par rapport au traitement par IFX [11]. La plupart de ces auto-AC restent de nature biologique. En effet, seulement 4 malades parmi les 3160 patients traités par ADA dans les différents essais cliniques ont présenté des manifestations cliniques de lupus induit [28]. Les symptômes étaient essentiellement à type d'arthralgies et de manifestations cutanées.

D. Néoplasies et lymphomes :

Le TNF joue un rôle important dans l'apoptose et la suppression tumorale. De ce fait, il a été suggéré que les anti-TNF pourraient entraîner une augmentation du risque de néoplasies. Cependant, dans une méta analyse récente ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF au cours de la maladie de Crohn, il n'a pas été retrouvé de différence significative quand au risque de survenue de cancer chez les patients traités par anti-TNF par rapport aux témoins [27]. Ces résultats ont été aussi confirmés chez les patients traités par ADA. En effet, chez ces patients, le taux d'incidence standardisé de néoplasie (en dehors des cancers cutanés et des lymphomes) était similaire à ce qui est attendu dans la population générale et le taux global de néoplasie observé chez les 3160 patients ayant une maladie de Crohn réfractaire et traités par ADA dans les différents essais était de 1,1 % [28]. Cependant, il a été noté un risque significativement plus élevé de cancers cutanés chez les patients traités par ADA par rapport à la population générale [28]. Ce risque concerne essentiellement le carcinome cutané épidermoïde dont le taux d'incidence standardisé est multiplié par 5,26 par rapport à ce qui est attendu dans la population générale.

Concernant le risque de lymphome, 2 cas ont été recensés parmi les 3160 patients traités par ADA dans les différents essais [28]. Par ailleurs, dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T a été rapportée

chez des patients ayant une maladie de Crohn et traités par anti-TNF α . Une revue de la littérature a identifié 28 cas dont trois avaient reçu un traitement par ADA en 2^{ème} ligne. Il s'agissait pour la majorité d'hommes jeunes ayant également reçu de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine [31]. Ces immunosuppresseurs sont eux-mêmes associés à une incidence accrue de maladies lymphoprolifératives surtout si associés à une sérologie Epstein Barr Virus (EBV) positive. Ainsi, plusieurs facteurs semblent être incriminés : l'activité de la maladie intestinale, le traitement par anti-TNF, le traitement immunosuppresseur concomitant ainsi que l'infection par l'EBV. Il est donc difficile d'incriminer directement les anti-TNF et en particulier l'ADA dans la survenue de ces néoplasies.

E. Infections et tuberculose :

Le TNF α est un médiateur majeur des défenses anti-infectieuses de l'organisme en agissant essentiellement sur le recrutement et l'activation des macrophages et des lymphocytes B et T. Il joue également un rôle crucial dans l'immunité anti-tuberculeuse : formation et bon fonctionnement des granulomes, modulation de la réponse au mycobactérium tuberculosis... et agit aussi en synergie avec l'interféron gamma [32]. Les risques infectieux liés à l'utilisation des anti-TNF sont de mieux en mieux connus et semblent être comparables entre les différentes molécules. Concernant l'ADA, le nombre d'événements infectieux était estimé à 115 par 100 patients traités par an [28]. Il s'agissait en majorité d'infections bénignes mais également d'infections sévères observées dans 5,8 % des cas à type d'abcès intra-abdominaux (2,5 %) et de surinfections intestinales (1 %). Cependant, dans une méta-analyse récente, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le risque d'infections sévères chez les patients traités par les anti-TNF par rapport aux témoins [27]. Les infections opportunistes sont aussi fréquentes au cours du traitement par ADA observées chez 2 % des patients et représentées essentiellement par les candidoses buccales moins fréquemment systémiques [28]. Il est actuellement bien établi qu'il existe un risque de réactivation tuberculeuse chez les patients traités par anti-TNF. Ce risque a été déjà rapporté avec l'IFX et a été estimé à 53,8 par 100 000 patients traités. Il est de 27,1 par 100 000 patients traités par ADA. Dans une compilation récente de 6 études, on a recensé 3 cas de tuberculose parmi les 3160 patients traités par ADA pour une maladie de Crohn réfractaire. Tous ces patients recevaient un traitement concomitant par corticoïdes et/ou azathioprine [28]. Ainsi, il est actuellement recommandé d'évaluer le risque infectieux avant de débiter un traitement par anti-TNF. En pratique, il est recommandé de dépister une éventuelle tuberculose latente par un interrogatoire détaillé afin de vérifier la vaccination par le BCG et rechercher la notion de contag tuberculeux, un examen clinique, une radiographie du thorax et une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine. En cas de tuberculose latente, il faut entreprendre une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse avec 2 schémas possibles : soit rifampicine et isoniazide (INH) pendant 3 mois, soit INH seul pendant 6 à 9 mois. Dans tous les cas, le traitement par ADA sera débuté au moins 3 semaines après le début de la chimioprophylaxie. Une tuberculose patente constitue une

contre-indication au traitement par ADA et impose un traitement anti-tuberculeux complet. Dans ce cas, le traitement par ADA doit être différé jusqu'à la fin du traitement anti-TBC en s'assurant de la disparition des signes cliniques, radiologiques et de la stérilisation bactériologique de la tuberculose. Si l'intérêt de l'ADA est considéré comme majeur, un délai d'au moins 2 mois est nécessaire.

F. Autres effets indésirables:

D'autres effets indésirables plus rares ont été décrits au cours du traitement par ADA :

- Complications neurologiques démyélinisantes : Ces complications ont été déjà rapportées lors du traitement par IFX. Dans une compilation récente de 6 études ayant inclus 3160 patients ayant une MC réfractaire et traités par ADA, on a recensé 6 complications neurologiques démyélinisantes (0,2 %) dont 1 cas de sclérose en plaque, 2 cas de syndrome de Guillain-Barré et 3 cas de névrite optique [28].
- Installation ou aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive : L'ADA est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (dyspnée de stade III-IV selon la classification de la New York Heart Association) [33].
- Anomalies des tests hépatiques : Il s'agit le plus souvent d'une augmentation modérée et asymptomatique des enzymes hépatiques de cholestase et/ou de cytolys avec régression des anomalies après arrêt du traitement [33].
- Manifestations dermatologiques: La survenue d'éruptions cutanées non spécifiques et polymorphes a été décrite au cours du traitement par ADA. Des cas de véritables psoriasis induits ou aggravés par l'ADA ont été aussi décrits [33].

CONCLUSION

L'ADA est un anticorps anti-TNF α totalement humanisé et à administration sous-cutanée. Les résultats montrent l'efficacité de cette molécule dans la maladie de Crohn luminale réfractaire au traitement médical standard, incluant corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ainsi que chez les patients en perte de réponse ou intolérants à l'IFX. Par ailleurs, des essais contrôlés randomisés et de large effectif sont désormais attendus afin d'envisager une AMM dans la maladie de Crohn fistulisante et la RCH. La tolérance de cette molécule est comparable à celle rapportée avec les autres molécules anti-TNF avec un risque moindre d'immunisation et donc probablement de perte de réponse. Cette relative bonne tolérance nécessite tout de même d'être confirmée en pratique clinique et sur un long suivi.

Références

1. Abbott laboratories. Monographie Adalimumab. www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf
2. Casinotti A, Ardizzone S. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biologics: Targets and Therapy* 2008; 2: 763-77.
3. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:241-8
4. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-79
5. Shen C, Assche GV, Colpaert S. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21:251-8
6. Chadhary R, Butler M, Playford RJ. Anti-TNF antibody induced stimulated T lymphocyte apoptosis depends on the concentration of the antibody and etanercept induces apoptosis at rates equivalent to infliximab and adalimumab at 10 micrograms per ml concentration. *Gastroenterology* 2006;130:A696
7. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248-57
8. Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL. Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007;133:137-49
9. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(suppl 1):12-18
10. Weisman MH, Moreland LW, First DE. Efficacy, pharmacokinetic and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003;25:1700-21
11. Hanauer SB, Sandborn WJ. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130: 323-33.
12. Sandborn WJ, Rutgeerts P. Adalimumab induction therapy for Crohn Disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007; 146:829-38.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56; 1232-39.
14. Colombel JF, Sandborn WJ. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
15. Feagan BG, Panaccione R. Effects of Adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: Results from the CHARM Study. *Gastroenterology* 2008; 135:1493-1499.
16. Sandborn WJ, Hanauer S. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1984-9.
17. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:409-18.
18. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:675-80.
19. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:416-23.
20. Lopez Placios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes Ferre M, Diaz-Rubio M. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease: An open label study. *Spanish J Gastroenterol* 2008;100:676-81.
21. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-309.
22. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
23. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
24. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 58:940-48.
25. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68 :1863-69
26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
27. Peyrin-Birouet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:644-53.
28. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1308-19.
29. Karmiris K, Paintaud G, Noman M. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of Adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628-40.
30. West RL, Zelinkova Z. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1122-26.
31. Ochenrider MG, Patterson DJ. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:144-8.
32. Theis VS, Rhodes JM. Minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27: 19-30.
33. Hoentjen F, Van Bodegraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.