



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Efficacité, tolérance et facteurs prédictifs de réponse à l'optimisation du traitement par Adalimumab en cas de perte de réponse secondaire dans la maladie de Crohn.

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2015 à 18h00
au pôle formation
Par Nicolas Duveau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Madame le Docteur Maria NACHURY

Monsieur le Docteur Romain GERARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

MC	MALADIE DE CROHN
ADA	ADALIMUMAB
IFX	INFLIXIMAB
mg	MILLIGRAMMES
40mg/2sem	40 MG TOUTES LES DEUX SEMAINES
80mg/2sem	80 MG TOUTES LES DEUX SEMAINES
40mg/sem	40 MG TOUTES LES SEMAINES
CRP	PROTEINE C-REACTIVE
IQR	ECART INTERQUARTILE
OR	ODDS RATIO
IC	INTERVALLE DE CONFIANCE

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Liste des abréviations	10
Table des matières	11
Résumé	12
Introduction	14
Matériel et méthodes	16
I. Sélection des patients.....	16
II. Recueil des données	16
III. Objectifs de l'étude	17
IV. Méthodes statistiques	17
Résultats	19
I. Caractéristiques des patients	19
II. Traitement d'induction par ADA et perte de réponse secondaire	20
III. Efficacité de l'optimisation de l'ADA.....	22
A. Réponse à 3 mois de l'optimisation par ADA	22
B. Réponse à 12 mois de l'optimisation par ADA	25
C. Réponse prolongée après optimisation par ADA.....	28
D. Evolution des patients non répondeurs à 12 mois de l'optimisation	29
IV. Tolérance de l'optimisation	30
Discussion	31
Conclusion	35
Références bibliographiques	36

RESUME

Contexte : L'adalimumab (ADA) est un traitement anti-TNF efficace dans l'induction et le maintien d'une réponse clinique chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn (MC). Peu d'options thérapeutiques efficaces sont actuellement disponibles en cas de perte de réponse secondaire à l'ADA, mettant en évidence l'importance de l'optimisation du traitement dans cette situation. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité initiale et prolongée de l'optimisation de l'ADA et d'identifier des facteurs prédictifs d'une réponse clinique en cas de perte de réponse secondaire au traitement.

Méthode : Du mois de janvier 2007 au mois de décembre 2014, nous avons mené une étude rétrospective et observationnelle dans le service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Tous les patients porteurs d'une MC ayant bénéficié d'une optimisation de l'ADA pour perte de réponse secondaire ont été inclus. La réponse clinique était définie par l'amélioration significative des paramètres cliniques de la MC motivant la poursuite du traitement par ADA, associé à un sevrage complet en corticoïdes, sans introduction d'un immunosuppresseur ni recours à un traitement chirurgical. Les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'optimisation ont été étudiés par analyse de régression logistique univariée et multivariée.

Résultats : Cent vingt-quatre patients ont été inclus. L'âge médian à l'optimisation de l'ADA était de 30 ans (IQR : 29 - 42). Soixante-neuf (55.6%) patients avaient été traités antérieurement par l'IFX. L'optimisation était réalisée en réduisant l'intervalle à 40 mg par semaines (40mg/sem) chez 100/124 (80.6%) patients et en

augmentant la dose à 80 mg toutes les 2 semaines (80mg/2sem) chez 24/124 (19.4%) patients. A trois mois, une réponse clinique était observée chez 99/124 (79.3%) patients. En analyse multivariée, une durée de traitement par ADA avant l'optimisation supérieure à 10 mois (OR 4.35, 95% IC : 1.35 - 14.00; p = 0.01) et un phénotype sténosant de la MC (OR 2.55, 95% IC : 1.00 - 6.45; p = 0.04) étaient associés à une réponse clinique à trois mois. A 12 mois, l'optimisation de l'ADA permettait d'obtenir une réponse clinique chez 62/107 (60.9%) patients. En analyse multivariée, un schéma d'administration à 40mg/sem (OR 3.64, 95% IC: 1.28 – 10.37; p = 0.03) et un taux de CRP inférieur à 5 mg/l à l'optimisation (OR 6.64, 95% IC: 1.40 – 27.53; p = 0.01) étaient associés à une réponse clinique à 12 mois. L'ADA a été arrêté chez seulement 4/124 (3.2%) pendant le suivi pour effets indésirables.

Conclusion : L'optimisation de l'ADA est une option thérapeutique bien tolérée qui permet de restaurer et de maintenir une réponse clinique chez la majorité des patients porteurs de MC en perte de réponse secondaire à l'ADA. Un traitement prolongé avant optimisation et un schéma d'administration à 40 mg par semaine sont associés à une meilleure efficacité de l'optimisation de l'ADA à court et moyen termes.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique inflammatoire intestinale caractérisée par l'alternance de périodes de poussée entrecoupées par des périodes de rémission clinique¹. Durant ces phases de rémission clinique persiste une inflammation biologique et tissulaire, favorisant la survenue de complications de type sténoses et fistules. Obtenir un contrôle profond de l'inflammation est nécessaire pour prévenir la survenue de complications qui représentent des séquelles digestives irréversibles à l'origine d'un handicap fonctionnel^{2,3}. Les principaux traitements ayant montré leur efficacité dans la prise en charge de la MC sont les immunosuppresseurs (thiopurines⁴ et le méthotrexate⁵) et, plus récemment, les traitements antagonistes du tumor necrosis factor (anti-TNF) tel que l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA) ; l'avènement des anti-TNF a permis d'obtenir une réponse clinique chez la majorité des malades et de maintenir cette réponse de façon prolongée^{6,7}. Néanmoins, un certain nombre de patients présentant une réponse initiale au traitement anti-TNF perdent secondairement le bénéfice du traitement et présentent une rechute clinique de la MC⁸. Différents taux de perte de réponse secondaire ont été rapportés selon la définition utilisée ; dans la majorité des cas, la perte de réponse secondaire est définie par la nécessité d'une augmentation des doses d'anti-TNF, avec un taux de perte de réponse estimé à 13.0% par patient-année pour l'IFX⁹ et à 20.3% patient-année pour l'ADA¹⁰.

Les options thérapeutiques vis-à-vis des patients en perte de réponse au anti-TNF sont une augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement, le changement ("switch") vers un autre anti-TNF ou un traitement issu

d'une autre classe thérapeutique¹¹. En raison d'un faible nombre de molécules disponibles actuellement chez les malades en perte de réponse aux anti-TNF, la gestion de l'optimisation du traitement par anti-TNF en cas d'échappement secondaire demeure un enjeu thérapeutique majeur chez les patients atteints de MC. L'efficacité et la tolérance de l'optimisation de l'IFX ont été bien étudiées chez les patients porteurs d'une MC : les taux de réponse clinique à 6 semaines et à 12 mois sont satisfaisants, estimés à 65% et 40% respectivement⁹. Seuls de rares effets secondaires immuno-allergiques à l'injection et quelques cas d'infections opportunistes ont été décrits, rendant compte d'un bon profil de tolérance de cette stratégie⁹. Enfin, il a été suggéré qu'un doublement de doses d'IFX à 10 mg/kg était plus efficace qu'une réduction de l'intervalle d'injection à 6 semaines¹². Concernant l'optimisation de l'ADA, peu d'études ont été réalisées, en dehors de l'analyse de sous-groupes d'essai prospectif^{7,13,14,15} et de quelques études rétrospectives limitées en grande partie par le faible nombre de patients inclus^{16,17}.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à court et à long terme de l'optimisation de l'ADA, et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse clinique à l'optimisation, chez les patients présentant une MC avec perte de réponse secondaire à l'ADA.

MATERIEL ET METHODES

I. Sélection des patients

Nous avons conduit une étude rétrospective et observationnelle du mois de janvier 2007 au mois de décembre 2014, dans le service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Les patients étaient inclus s'ils présentaient les critères suivants : (1) un diagnostic de MC selon les critères cliniques, endoscopiques, morphologiques et histologiques habituels, (2) une réponse initiale au traitement d'induction par ADA, (3) une poursuite du traitement d'entretien par ADA selon un schéma de 40 mg toutes les 2 semaines (40mg/2sem), (4) une perte de réponse secondaire au traitement par ADA, définie par une augmentation de l'activité clinique de la maladie conduisant à une optimisation du traitement par ADA soit par doublement des doses à 80 mg toutes les 2 semaines (80mg/2sem), soit en réduisant l'intervalle des injections à 40 mg par semaine (40mg/sem), et (5) un suivi d'au moins 3 mois après optimisation de l'ADA.

II. Recueil des données

La date d'inclusion des patients correspondait à la date d'optimisation de l'ADA. Les données cliniques et biologiques ont été obtenues grâce au logiciel sillage et aux dossiers médicaux utilisés par les praticiens gastro-entérologues du service des maladies de l'appareil digestif. Les données suivantes ont été recueillies de manière anonyme : âge, sexe, durée d'évolution de la maladie, localisation et phénotype de la maladie (selon la classification de Montreal¹⁸), statut tabagique, nombre de résections intestinales antérieures, exposition antérieure à un traitement

immunosuppresseur (thiopurines, methotrexate) et/ou à un traitement anti-TNF (IFX ou certolizumab pegol), principale indication ayant motivé l'introduction de l'ADA (MC luminale ou périnéale), dose d'induction et de maintenance de l'ADA, durée du traitement par ADA avant optimisation, traitements associés (immunosuppresseur et/ou corticoïdes) à l'optimisation de l'ADA, taux de C-réactive protéine (CRP, considéré comme normal si taux inférieur à 5 mg/l) à l'inclusion et durant le suivi.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse clinique à l'optimisation de l'ADA à 3 mois et à 12 mois de suivi. La réponse clinique à l'optimisation était définie par une amélioration significative des paramètres cliniques et biologiques de la MC motivant la poursuite du traitement par ADA, associé à un sevrage complet en corticoïdes, sans introduction d'un immunosuppresseur ni recours à un traitement chirurgical.

Les objectifs secondaires étaient : (1) d'évaluer la réponse biologique (définie par une diminution voire une normalisation de la CRP) à 3 mois et à 12 mois, (2) d'identifier des facteurs prédictifs de réponse clinique à 3 mois et à 12 mois, (3) d'évaluer le taux de réponse prolongée après l'optimisation de l'ADA, et (4) d'évaluer la tolérance de l'optimisation à l'ADA.

IV. Méthodes statistiques

Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur la population incluse ; la médiane avec écart interquartile (IQR) a été calculée pour les données continues et les pourcentages ont été utilisés pour les variables discrètes. Une analyse de régression logistique univariée et multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs de réponse clinique à 3 mois et 12 mois ; seules les variables univariées avec un $p <$

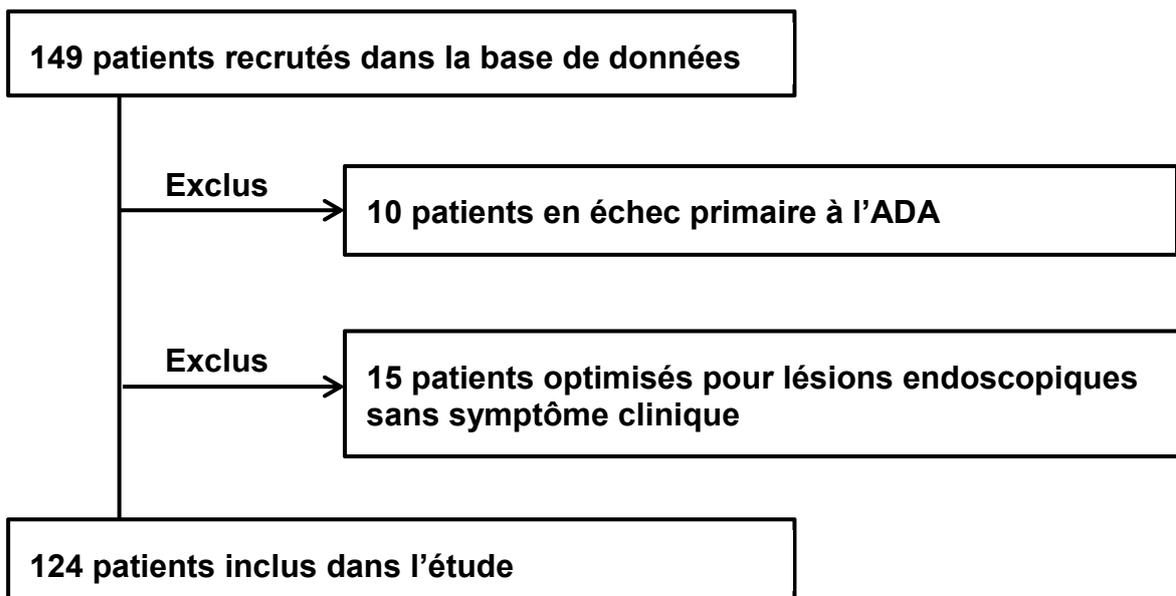
0.10 ont été incluses dans l'analyse multivariée. Les résultats de la régression logistique étaient exprimés par un odds ratios (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC). La proportion de patients avec réponse clinique était décrite à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre groupes étaient réalisées par le test du log-rank. Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Stata 14 (StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Entre octobre 2007 et novembre 2014, 149 patients porteurs d'une MC ont eu une optimisation du traitement par ADA dans le service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Dix patients en échec primaire à l'ADA et 15 patients dont l'optimisation était indiquée uniquement sur l'existence de lésions endoscopiques sans symptôme de MC ont été exclus. Au total, 124 patients ont été inclus dans l'analyse finale (Figure 1).

Figure 1 : Inclusions des patients



Les caractéristiques des malades au moment de l'optimisation de l'ADA sont présentées dans le Tableau 1. Soixante-treize (58.8%) patients étaient de sexe féminin ; l'âge médian à l'optimisation de l'ADA était de 30 ans (IQR : 29 - 42). La durée médiane de la MC à l'inclusion était de 8 ans (IQR : 3 - 13). Cinquante (40.3%) patients avaient eu une chirurgie de résection intestinale. Cent trois (83.0%) patients présentaient un échec ou une intolérance à un traitement immunosuppresseur. Soixante-neuf (55.6%) patients avaient été traités antérieurement par l'IFX parmi lesquels 5 (4.0%) avaient également reçu un traitement par certolizumab pegol.

II. Traitement d'induction par ADA et perte de réponse secondaire

L'ADA a été introduit pour une MC luminale chez 119 (95.9%) patients et pour une MC périnéale chez 5 (4.1%) patients. De manière concomitante à l'introduction de l'ADA, 28 (22.5%) patients recevaient un traitement immunosuppresseur et 22 (17.7%) patients avaient une corticothérapie. La durée médiane entre l'introduction et l'optimisation de l'ADA était de 10 mois (IQR : 4 - 27). Avant optimisation du traitement par ADA, les immunosuppresseurs ont été arrêtés chez 5 (4.0%) malades et introduits chez 10 (8.0%) malades.

Au moment de l'optimisation de l'ADA, 26 (20.9%) patients recevaient un traitement immunosuppresseur et 16 (12.9%) patients une corticothérapie. Le taux de CRP était disponible pour 104 (83.8%) patients : le taux médian était de 11 mg/l (IQR : 0 - 30) et 68 patients (65.3%) avaient un taux de CRP > 5 mg/L. L'optimisation de l'ADA consistait en un rapprochement des injections à la posologie de 40mg/sem chez 100 (80.6%) patients et en un doublement de la dose à la posologie de 80 mg/2sem chez 24 (19.4%) patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des malades au moment de l'optimisation de l'ADA.

Femme, n (%)	73 (58%)
Age median (IQR) (a)	30 (29 - 42)
Durée médiane (IQR) de la maladie (a)	8 (3 - 13)
Localisation de la MC (classification de Montréal), n (%)	
<i>L1 (Iléale isolée)</i>	32 (26%)
<i>L2 (Colique isolée)</i>	15 (12%)
<i>L3 (Iléo-colique)</i>	77 (62%)
<i>L4 (Atteinte du tube digestif haut)</i>	0 (0%)
Phénotype de la MC (classification de Montréal), n (%)	
<i>B1 Non inflammatoire non sténosante</i>	59 (47%)
<i>B2 Sténosante</i>	47 (38%)
<i>B3 Fistulisante</i>	18 (15%)
<i>p (atteinte périnéale associée)</i>	59 (47%)
Statut tabagique, n (%)	
<i>Non fumeur</i>	60 (48%)
<i>Tabagisme actif</i>	14 (12%)
<i>Tabagisme sevré</i>	50 (40%)
Résection intestinale antérieure, n (%)	50 (40%)
Exposition antérieure à un immunosuppresseur, n (%)	
<i>Thiopurines</i>	101 (82%)
<i>Methotrexate</i>	32 (25%)
Exposition antérieure à un anti-TNF, n (%)	
<i>Infliximab</i>	69 (55%)
<i>Certolizumab pegol</i>	5 (4%)
Traitement concomitant à l'introduction de l'ADA, n (%)	
<i>Immunosuppresseur</i>	28 (22%)
<i>Corticoïdes</i>	22 (18%)
Indication de l'optimisation, n (%)	
<i>Maladie luminale et périnéale</i>	121 (97%)
<i>Maladie périnéale</i>	3 (3%)
Temps médian (IQR) jusqu'à l'optimisation (m)	10 (4 - 27)

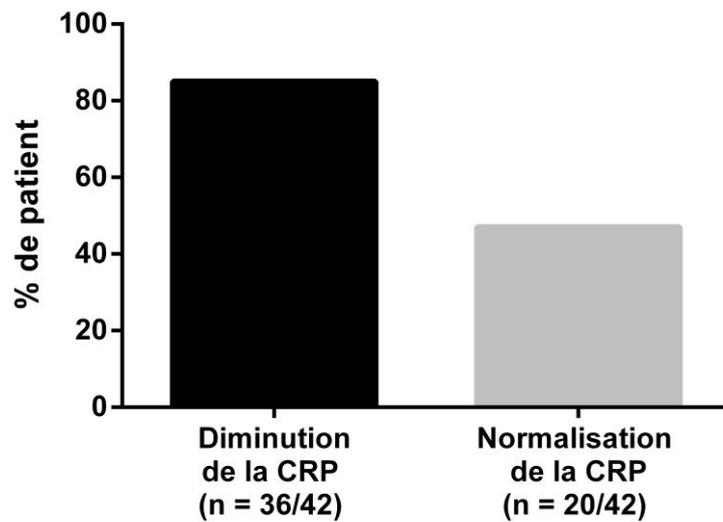
Traitement concomitant à l'optimisation de l'ADA, n (%)	
<i>Immunosuppresseur</i>	26 (21%)
<i>Corticoïdes</i>	16 (13%)
Schéma thérapeutique maintenu après optimisation, n (%)	
<i>40 mg toutes les semaines</i>	100 (80%)
<i>80 mg toutes les 2 semaines</i>	24 (20%)
Taux médian de protéine C-réactive, n = 104 (%)	
<i>CRP ≤ 5mg/L</i>	36 (34%)
<i>CRP > 5mg/L</i>	68 (65%)
Abréviations: ADA, adalimumab; MC, maladie de Crohn; anti-TNF, antagoniste du Tumor Necrosis Factor; mg, milligrammes; CRP, protéine C-réactive; a, année; m, mois	

III. Efficacité de l'optimisation de l'ADA

A. Réponse à 3 mois de l'optimisation par ADA

A trois mois de suivi, 99/124 (79.3%) patients présentaient une réponse clinique sans corticoïde à l'optimisation de l'ADA. Parmi les 16 patients qui recevaient une corticothérapie au moment de l'optimisation, 10 (62.5%) étaient sevrés en corticoïdes à 3 mois de suivi.

Le taux de CRP était disponible à l'inclusion et à 3 mois de suivi chez 42 patients ayant une réponse clinique après l'optimisation. Le taux de CRP avait diminué chez 36/42 (85.7%) patients et s'était normalisé chez 20/42 (47.6%) patients (Figure 2A). Le taux médian de décroissance de la CRP étaient de 23 mg/L (IQR : 6 - 35).

Figure 2A : Evolution du taux de CRP à 3 mois.

Les facteurs prédictifs de réponse clinique à 3 mois de l'optimisation de l'ADA identifiés en analyse univariée et multivariée sont présentés dans le Tableau 2. En analyse multivariée, une durée de traitement par ADA avant l'optimisation supérieure à 10 mois (OR 4.35, 95% IC : 1.35 - 14.00; $p = 0.01$) et un phénotype sténosant de la MC (OR 2.55, 95% IC : 1.00 - 6.45; $p = 0.04$) étaient associés de manière significative à une réponse clinique à trois mois.

Tableau 2 : Analyse de régression logistique univariée et multivariée des facteurs prédictifs de réponse clinique à 3 mois de l'optimisation du traitement par ADA.

Facteurs prédictifs de réponse à l'optimisation de l'ADA	OR univariées (95% IC)	p	OR multivariées (95% IC)	p
Femme	0.94 (0.38 - 2.31)	0.89		
Age médian	1.69 (0.67 - 4.08)	0.26		
Tabagisme actif	1.20 (0.49 - 2.90)	0.68		
Durée médiane de la MC	1.67 (0.67 - 4.17)	0.26		
Localisation de la MC (classification de Montréal)				
<i>L1 (iléale isolée)</i>	-	-		
<i>L2 (colique isolée)</i>	0.28 (0.05 - 1.36)	0.28		
<i>L3 (iléo-colique)</i>	0.59 (0.16 - 1.79)	0.31		
Phénotype de la MC (classification de Montréal)				
<i>B1 Non B2- Non B3</i>	-	-		
<i>B2 Sténosante</i>	4.35 (1.20 - 14.65)	0.009	4.35 (1.35 - 14.00)	0.01
<i>B3 Fistulisante</i>	1.41 (0.40 - 4.97)	0.58		
p (atteinte périnéale associée)	1.47 (0.59 - 3.60)	0.39		
Traitement antérieur par anti-TNF	0.62 (0.24 ; 1.55)	0.30		
Durée sous ADA avant optimisation > 10 mois	2,55 (1.00 - 6.58)	0.04	2.55 (1.00 - 6.45)	0.04
Optimisation pour maladie anale (comparé à luminale)	0.55 (0.04 - 4.57)	0.63		
Immunosuppresseur concomitant	0.80 (0.28 - 2.28)	0.67		
Corticoïde concomitant	0.35 (0.11 - 1.12)	0.06	0.35 (0.11 - 1.09)	0.07
Schéma 40mg/sem (comparé à 80 mg/2sem)	2.44 (0.88 - 6.72)	0.07	2.44 (0.90 - 6.61)	0.07
Protéine C-réactive ≤ 5mg/L	3.33 (1.00 – 11.21)	0.03	1.66 (0.63 - 4.34)	0.29

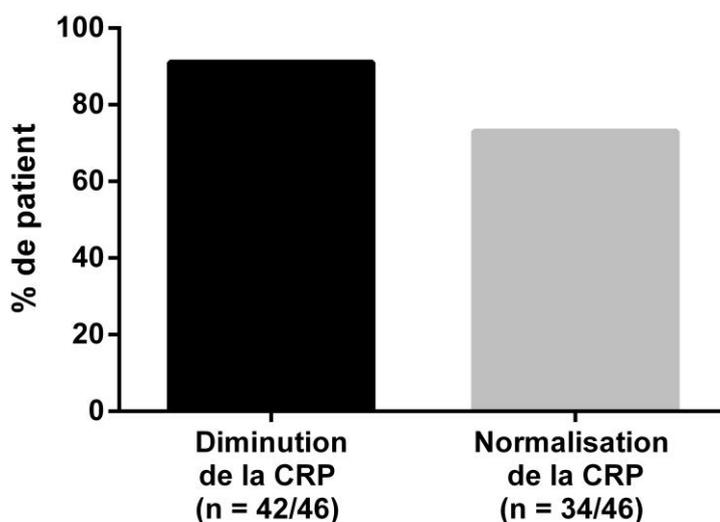
Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance; MC, maladie de Crohn; 40mg/1sem, 40 mg toutes les semaines ; 80 mg/2sem, 80 mg toutes les 2 semaines

B. Réponse à 12 mois de l'optimisation par ADA

Parmi les 124 malades inclus, 107 (86.3%) ont été évalués à 12 mois de suivi : 62/107 (60.9%) patients présentaient une réponse clinique sans corticoïde à 12 mois de l'optimisation de l'ADA.

Le taux de CRP était disponible à l'inclusion et à 12 mois de suivi chez 46 patients ayant une réponse clinique après l'optimisation : le taux de CRP avait diminué chez 42/46 (91.3%) patients et s'était normalisé chez 34/46 (73.9%) patients (Figure 2A). Le taux médian de décroissance chez ses patients était de 14 mg/L (IQR: 8 - 29).

Figure 2B : Evolution des CRP à 12 mois.



Les facteurs prédictifs de réponse clinique à 12 mois de l'optimisation de l'ADA identifiés en analyse univariée et multivariée sont présentés dans le Tableau 3. En analyse multivariée, un traitement d'entretien de l'ADA après optimisation par 40 mg/sem comparé à 80 mg/2sem (OR 3.64, 95% IC : 1.28 - 10.37 ; p = 0.03) et un taux normal de CRP à l'optimisation de l'ADA (OR 6.64, 95% IC : 1.40 - 27.53 ; p = 0.01) étaient associés de manière significative à une réponse clinique à 12 mois.

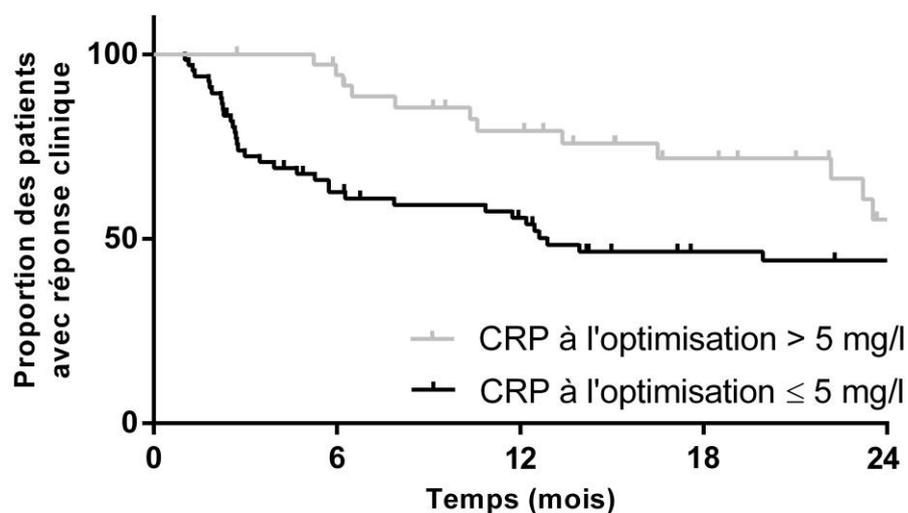
Tableau 3 : Analyse de régression logistique univariée et multivariée des facteurs prédictifs de réponse clinique à 12 mois de l'optimisation du traitement par ADA.

Facteurs prédictifs de réponse à l'optimisation de l'ADA	OR univariées (95% IC)	p	OR multivariées (95% IC)	p
Femme	0.71 (0.32 - 1.58)	0.40		
Age médian	0.76 (0.35 - 1.66)	0.50		
Tabagisme actif	0.75 (0.34 - 1.65)	0.48		
Durée médiane de la MC	1.23 (0.57 - 2.69)	0.58		
Localisation de la MC (classification de Montréal)				
<i>L1 (iléale isolée)</i>	-	-		
<i>L2 (colique isolée)</i>	1.03 (0.26 - 4.06)	0.96		
<i>L3 (iléo-colique)</i>	0.82 (0.33 - 2.04)	0.67		
Phénotype de la MC (classification de Montréal)				
<i>B1 Non B2- Non B3</i>	-	-		
<i>B2 Sténosante</i>	1.25 (0.53 - 2.94)	0.60		
<i>B3 Fistulisante</i>	0.56 (0.17 - 1.78)	0.32		
p (atteinte périnéale associée)	1.14 (0.52 - 2.47)	0.73		
Traitement antérieur par anti-TNF	1.01 (0.46 - 2.20)	0.97		
Durée sous ADA avant optimisation > 10 mois	0.75 (0.34 - 1.62)	0.46		
Optimisation pour maladie anale (comparé à luminale)	0.40 (0.03 - 4.83)	0.46		
Immunosuppresseur concomitant	0.96 (0.36 - 2.53)	0.93		
Corticoïde concomitant	1.25 (0.41 - 3.75)	0.69		
Schéma 40mg/sem (comparé à 80 mg/2sem)	7.15 (1.73 - 29.31)	0.001	3.64 (1.28 - 10.37)	0.03
Protéine C-réactive ≤ 5mg/L	3.22 (1.16 - 8.94)	0.01	6.64 (1.40 - 27.53)	0.01

Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance; MC, maladie de Crohn; 40mg/1sem, 40 mg toutes les semaines ; 80 mg/2sem, 80 mg toutes les 2 semaines

Les facteurs prédictifs de réponse à 12 mois ont également été étudiés en analyse de survie avec des résultats comparables : un traitement d'entretien de l'ADA après optimisation de 40 mg/sem comparé à 80 mg/2sem ($p = 0.01$) et un taux normal de CRP le jour de l'optimisation de l'ADA comparé à un taux anormal ($p = 0.04$) étaient associés à une survie prolongée avec réponse clinique (Figures 3A et 3B).

Figure 3A : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence clinique après l'optimisation du traitement par ADA dans les groupes CRP ≤ 5 mg/l et CRP > 5 mg/l à la date de l'optimisation.

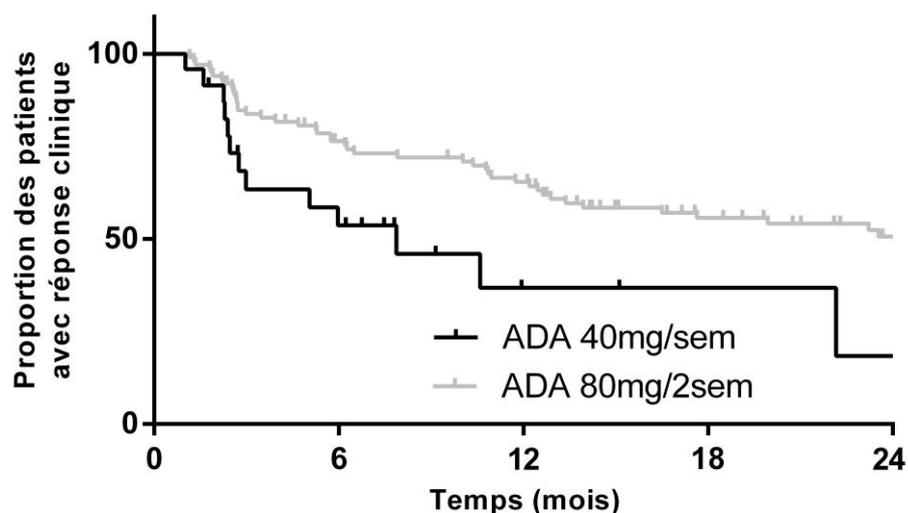


Patients à risque

CRP > 5 mg/l	37	33	25	17	9
CRP ≤ 5 mg/l	67	40	32	21	19

Valeur du test Log-rank $p = 0.04$

Figure 3B : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence clinique après l'optimisation du traitement par ADA dans les groupes patients traités avec 40 mg toutes les semaines d'ADA (40mg/sem) et patients traités avec 80 mg toutes les 2 semaines d'ADA (80 mg/2sem).



Patients à risque

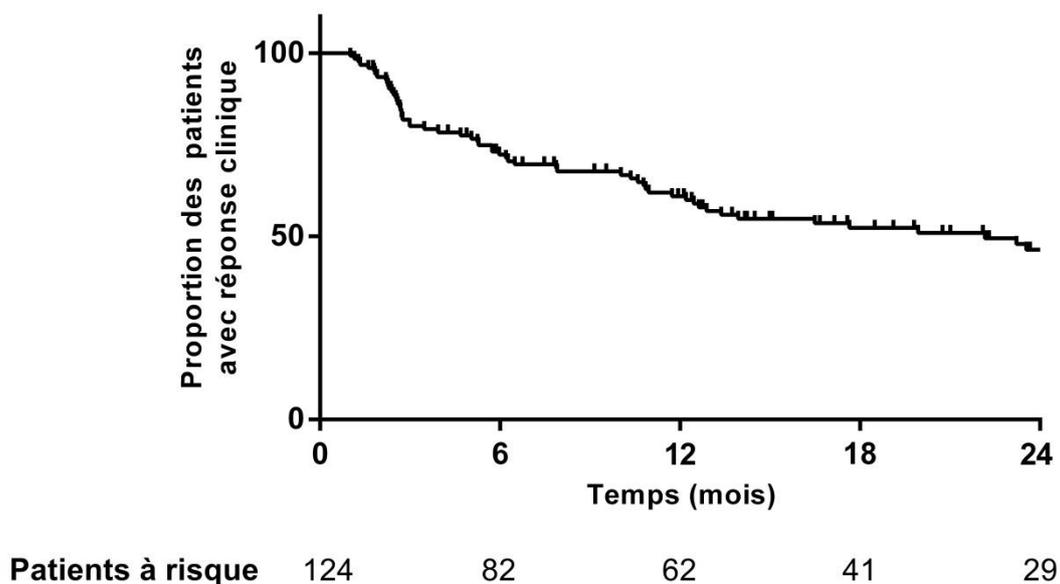
ADA 40mg/sem	100	70	58	38	27
ADA 80mg/2sem	24	12	4	3	2

Valeur du test Log-rank $p = 0.01$

C. Réponse prolongée après optimisation par ADA

La durée médiane de suivi des malades après optimisation était de 16 mois (IQR : 6 - 32). La probabilité cumulée de réponse clinique sans corticoïde après optimisation était de 79%, 71%, 60% et 46% à 3, 6, 12 et 24 mois respectivement. (Figure 4).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence clinique après l'optimisation de l'ADA. La durée médiane de suivi était de 16 mois (IQR : 6 - 32).



D. Evolution des patients non répondeurs à 12 mois de l'optimisation

Sur les 45 patients non répondeurs à 12 mois, une corticothérapie a été introduite chez 5/45 (11.1%), un immunosuppresseur a été introduit chez 4/45 (8.8%), un immunosuppresseur et une corticothérapie ont été introduits de façon concomitante chez 4/45 (8.8%) ; 11/45 (24.4%) ont eu une nouvelle optimisation à 80 mg toutes les semaines (80 mg/1sem), 21/45 (46%) ont arrêté le traitement par ADA et 7/45 (15.5%) ont bénéficié d'une chirurgie de résection intestinale. Une réponse clinique à trois mois a été observée chez 6/11 (54.4%) des patients qui ont bénéficié d'une nouvelle optimisation à 80mg/sem.

IV. Tolérance de l'optimisation

Parmi les 124 patients ayant bénéficié d'une optimisation de l'ADA, 8/124 (6.4%) patients ont présenté un évènement indésirable (Tableau 4). Les infections et les arthralgies étaient les évènements les plus fréquents, retrouvées respectivement chez 3/124 (2.4%) et chez 2/124 (1.6%) patients.

Le seul évènement indésirable grave reporté était une myocardite immunologique sévère chez un patient de 23 ans, ayant conduit à l'arrêt de l'ADA. Trois autres patients ont développé des effets indésirables non graves mais ayant conduit à l'arrêt de l'ADA : une vascularite cutanée leucocytoclasique, des arthralgies invalidantes et un psoriasis induit. Après optimisation, l'ADA a été arrêté chez 4/124 patients (3.2%) au total en raison d'un effet secondaire.

Aucun décès et aucune maladie néoplasique ne sont apparus pendant le suivi. Aucune réaction allergique n'a été observée.

Tableau 4 : Effets indésirables liés à l'ADA rapportés après optimisation

de l'ADA.

	Nombre de patients	EIG	Arrêt de l'ADA
Patient avec EI, n (%)	8 (6.4%)	1 (0.8%)	4 (3.2%)
Maladie immunologique			
<i>Myocardite sévère</i>	1	1	1
Infections			
<i>Infection à HSV</i>	2		
<i>Pneumopathie</i>	1		
Effets secondaires cutanés			
<i>Vascularite cutanée leucocytoclasique</i>	1		1
<i>Psoriasis</i>	1		1
Arthralgie	2		1
Maladie néoplasique	0		
Décès	0		

Abréviation: ADA, adalimumab; EI, effet indésirables ; EIG, effet indésirable grave; HSV, herpès simplex virus

DISCUSSION

L'ADA est un traitement efficace pour l'induction et le maintien d'une réponse clinique chez la majorité des patients porteurs d'une MC⁷. Néanmoins, la perte de réponse secondaire à l'ADA est un problème fréquent avec un risque estimé à 20.3% par patient-année¹⁰. En cas de perte de réponse à l'ADA, l'optimisation du traitement (soit en augmentant la dose injectée soit en raccourcissant le délai entre deux injections) est une option thérapeutique fréquemment adoptée¹¹. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature scientifique concernant l'efficacité, la tolérance et l'identification de facteurs prédictifs de l'optimisation de l'ADA. Nous rapportons, dans ce travail incluant 124 malades présentant une perte de réponse secondaire à l'ADA, un taux de réponse clinique après optimisation de l'ADA de 79% à 3 mois et de 60% à 12 mois de suivi. De plus, nous avons identifié plusieurs facteurs prédictifs de réponse clinique à l'optimisation de l'ADA: une durée de traitement par ADA avant optimisation supérieure à 10 mois et un phénotype sténosant étaient prédictifs d'une réponse clinique à trois mois tandis qu'un schéma d'optimisation de 40mg/sem comparé à 80 mg/2sem et un taux normal de CRP au moment de l'optimisation de l'ADA étaient prédictifs d'une réponse clinique à 12 mois. Enfin, nous rapportons ici peu d'effets secondaires indésirables, rendant compte d'un bon profil de tolérance de l'optimisation de l'ADA.

Dans les essais thérapeutiques CHARM⁷ et CLASSIC II¹⁴, études randomisées comparant les taux de rémission clinique chez les patients traités par ADA contre placebo, les analyses de sous-groupe en ouvert chez les malades ayant été optimisés, rapportaient une réponse clinique à 56 semaines de l'introduction de

l'ADA chez 59/89 (66%) et 41/71 (58%) des patients respectivement. Dans l'essai thérapeutique en ouvert ACCESS¹³, comparant la réponse clinique d'un traitement par ADA chez des patients naïfs à des patients non-naïfs d'anti-TNF dans une cohorte de 350 malades, une réponse clinique était retrouvée chez 71% des patients dans un sous-groupe de 120 malades ayant été optimisés à 40mg/sem. Ces essais avaient pour objectif l'évaluation de la réponse clinique à 1 an (CHARM et CLASSIC II) et à 6 mois (ACCESS) de l'introduction de l'ADA, indépendamment du moment de l'optimisation, et les résultats de sous-groupe des patients optimisés ne traduisaient donc pas l'efficacité réelle de l'optimisation de l'ADA. Dans une étude rétrospective s'intéressant à 720 patients traités par ADA, Baert et coll.¹⁶ rapportent une réponse clinique chez 67% des patients à 6 mois de suivi dans un sous-groupe de 201 malades ayant nécessité l'optimisation à 40mg/sem. La principale limite de ce travail était la définition de la réponse clinique, définie uniquement par la poursuite de l'ADA 6 mois après l'optimisation, indépendamment de l'amélioration clinique ou biologiques des malades, ni de l'introduction d'un immunosuppresseur et/ou d'une corticothérapie. Enfin, le suivi de ce sous-groupe de malades optimisés ne s'étendait pas au-delà de 6 mois. Récemment, Ma et coll.¹⁷ ont rapporté la première étude rétrospective s'intéressant spécifiquement à l'optimisation du traitement par ADA en cas de perte de réponse secondaire dans la MC chez 92 patients : une réponse clinique était observée chez 80% à 24 semaines après l'optimisation¹⁷. Notre travail représente ainsi la plus grande cohorte rétrospective étudiant spécifiquement l'optimisation de l'ADA, et confirme les données d'efficacité à court terme et à moyen de cette stratégie avec des taux de réponse clinique de 79% à 3 mois et de 60% à 12 mois.

La plupart des études évaluant l'optimisation de l'ADA n'ont pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de réponse à l'optimisation du traitement. Seule la

présence d'une corticothérapie lors de l'optimisation était rapportée par Ma et coll.¹⁷ Dans notre étude, nous avons tout d'abord montré qu'une durée de traitement par ADA avant optimisation supérieure à 10 mois, ainsi qu'un phénotype sténosant de la maladie, étaient prédictifs d'une réponse clinique à 3 mois en analyse multivariée. Cela confirme que les patients ayant une réponse prolongée avant optimisation du traitement sont sensibles aux mécanismes d'action des anti-TNF, et sont des bons candidats à l'augmentation des doses administrées en cas de perte de réponse au traitement. Ma et coll. avaient également rapporté qu'un taux de CRP inférieur à 10 mg/l au moment de l'optimisation était également prédictif de l'efficacité de l'optimisation de l'ADA¹⁷, mais uniquement en analyse univariée. Notre travail confirme cette donnée en analyse multivariée et en analyse de survie suggérant fortement qu'un taux normal de CRP à l'optimisation est un facteur prédictif de réponse à 12 mois. Enfin, dans l'étude de Ma et coll.¹⁷, sur les 92 patients ayant bénéficié d'une optimisation de l'ADA, un seul patient avait un schéma intensifié à 80 mg/2sem. Notre étude a inclus 24 patients avec un schéma d'optimisation à 80 mg/2sem et 100 patients à 40m/sem, permettant d'inclure le mode d'optimisation comme variable étudiée dans l'analyse univariée et multivariée. Nous montrons donc, pour la première fois, qu'un schéma d'optimisation de 40mg/sem est supérieur à un schéma de 80 mg/2sem en ce qui concerne la réponse clinique prolongée à l'optimisation du traitement.

Notre étude présente cependant quelques limites essentiellement liées à son caractère rétrospectif. Tout d'abord, la réponse clinique n'était pas définie par l'évaluation d'un score clinico-biologique validé dans la MC tel que le Harvey Bradshaw Index (HBI)¹⁹ ou le Crohn Disease Activity Index (CDAI)²⁰. Néanmoins, l'ensemble des données était recueilli auprès de médecins exerçant dans un centre tertiaire, et la définition choisie de la réponse clinique correspond à un des objectifs

réel du traitement de la MC au quotidien : l'amélioration significative des paramètres cliniques et biologiques de la MC associée à un sevrage complet des corticoïdes, sans introduction d'un immunosuppresseur ni recours à un traitement chirurgical. De plus, les patients ayant une réponse clinique à l'optimisation avaient une négativation de la CRP dans plus de la moitié des cas si celle-ci était élevée au moment de l'optimisation, mettant en évidence l'association d'une réponse biologique à la réponse clinique observée. L'absence de taux d'ADA et d'anticorps anti-ADA au moment de l'optimisation manque également dans notre analyse. L'étude de Roblin et coll. suggère qu'un taux sérique bas d'ADA et un taux élevé d'anticorps anti-ADA sont associée à un échec de l'optimisation par ADA²¹. Ainsi, il serait préférable de discuter chez ces patients en première intention un switch vers un autre anti-TNF ou une autre biothérapie. Néanmoins, des données publiées divergent et rapportent des taux de réponse clinique à l'optimisation du traitement par IFX comparables chez des malades immunisés et non immunisés contre l'IFX, indépendamment des taux sériques d'IFX²². Ces résultats suggèrent que l'optimisation de l'ADA devrait être effectuée chez tous les malades en perte de réponse aux anti-TNF, en aveugle des résultats des dosages sériques d'anti-TNF et d'anticorps dirigés contre les anti-TNF.

CONCLUSION

L'optimisation de l'ADA est efficace chez la majorité des malades atteints de MC pour restaurer une nouvelle réponse clinique en cas de perte de réponse secondaire à l'ADA. Notre étude confirme que cette option est à privilégier en pratique clinique, d'autant plus que peu d'alternatives thérapeutiques existent à l'heure actuelle chez les malades en perte de réponse aux anti-TNF. Par ailleurs, notre étude suggère que les patients avec une réponse prolongée avant l'optimisation du traitement de l'ADA répondent mieux à l'intensification du traitement, et que le schéma d'optimisation à la dose de 40 mg par semaine semble plus efficace pour obtenir une réponse clinique prolongée. Des études prospectives, incluant un monitoring rapproché des taux sériques et des anticorps anti-ADA, sont nécessaires chez les patients porteurs d'une MC en perte de réponse secondaire à l'ADA afin de déterminer le schéma idéal d'optimisation de l'ADA et de définir un algorithme thérapeutique précis en cas de perte de réponse secondaire au traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):28-62.
2. Pariente B, Mary J-Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann Index to Assess Digestive Tract Damage in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. janv 2015;148(1):52-63.e3.
3. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Kostanjsek N, Kamm MA, Hibi T, et al. Disability in inflammatory bowel diseases: Developing ICF core sets for patients with inflammatory bowel diseases based on the international classification of functioning, disability, and health: *Inflamm Bowel Dis*. janv 2010;16(1):15-22.
4. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 15 juill 1995;123(2):132-42.
5. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1 juin 2000;342(22):1627-32.
6. 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*. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
7. 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.
8. 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.
9. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. mars 2009;104(3):760-7.
10. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):674-84.
11. Chowers Y, Sturm A, Sans M, Papadakis K, Gazouli M, Harbord M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohns Colitis*. oct 2010;4(4):367-76.

12. 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.
13. Panaccione R, Loftus EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol.* août 2011;25(8):419-25.
14. 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.
15. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 nov 2013;38(10):1236-47.
16. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis.* mars 2013;7(2):154-60.
17. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2014;40(9):1044-55.
18. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* juin 2006;55(6):749-53.
19. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 8 mars 1980;1(8167):514.
20. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* mars 1976;70(3):439-44.
21. 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.
22. 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.

AUTEUR : Nom : DUVEAU

Prénom : Nicolas

Date de Soutenance : 30 septembre 2015

Titre de la Thèse :

Efficacité, tolérance et facteurs prédictifs de réponse à l'optimisation du traitement par adalimumab en cas de perte de réponse secondaire dans la maladie de Crohn.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Hépatogastro-entérologie

DES + spécialité : Gastro-entérologie et hépatologie

Mots-clés : maladie de Crohn, adalimumab, optimisation, perte de réponse

Contexte : L'adalimumab (ADA) est un traitement anti-TNF efficace dans l'induction et le maintien d'une réponse clinique chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn (MC). Peu d'options thérapeutiques efficaces sont actuellement disponibles en cas de perte de réponse secondaire à l'ADA, mettant en évidence l'importance de l'optimisation du traitement dans cette situation. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité initiale et prolongée de l'optimisation de l'ADA et d'identifier des facteurs prédictifs d'une réponse clinique en cas de perte de réponse secondaire au traitement.

Méthode : Du mois de janvier 2007 au mois de décembre 2014, nous avons mené une étude rétrospective et observationnelle dans le service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Tous les patients porteurs d'une MC ayant bénéficié d'une optimisation de l'ADA pour perte de réponse secondaire ont été inclus. La réponse clinique était définie par l'amélioration significative des paramètres cliniques de la MC motivant la poursuite du traitement par ADA, associé à un sevrage complet en corticoïdes, sans introduction d'un immunosuppresseur ni recours à un traitement chirurgical. Les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'optimisation ont été étudiés par analyse de régression logistique univariée et multivariée.

Résultats : Cent vingt-quatre patients ont été inclus. L'âge médian à l'optimisation de l'ADA était de 30 ans (IQR : 29 - 42). Soixante-neuf (55.6%) patients avaient été traités antérieurement par l'IFX. L'optimisation était réalisée en réduisant l'intervalle à 40 mg par semaines (40mg/sem) chez 100/124 (80.6%) patients et en augmentant la dose à 80 mg toutes les 2 semaines (80mg/2sem) chez 24/124 (19.4%) patients. A trois mois, une réponse clinique était observée chez 99/124 (79.3%) patients. En analyse multivariée, une durée de traitement par ADA avant l'optimisation supérieure à 10 mois (OR 4.35, 95% IC : 1.35 - 14.00; p = 0.01) et un phénotype sténosant de la MC (OR 2.55, 95% IC : 1.00 - 6.45; p = 0.04) étaient associés à une réponse clinique à trois mois. A 12 mois, l'optimisation de l'ADA permettait d'obtenir une réponse clinique chez 62/107 (60.9%) patients. En analyse multivariée, un schéma d'administration à 40mg/sem (OR 3.64, 95% CI: 1.28 – 10.37; p = 0.03) et un taux de CRP inférieur à 5 mg/l à l'optimisation (OR 6.64, 95% CI: 1.40 – 27.53; p = 0.01) étaient associés à une réponse clinique à 12 mois. L'ADA a été arrêté chez seulement 4/124 (3.2%) pendant le suivi pour effets indésirables.

Conclusion : L'optimisation de l'ADA est une option thérapeutique bien tolérée qui permet de restaurer et de maintenir une réponse clinique chez la majorité des patients porteurs de MC en perte de réponse secondaire à l'ADA. Un traitement prolongé avant optimisation et un schéma d'administration à 40 mg par semaine sont associés à une meilleure efficacité de l'optimisation de l'ADA à court et moyen termes.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Madame le Docteur Maria NACHURY

Monsieur le Docteur Romain GERARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE