



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Influence du surpoids et de l'obésité sur la réponse à l'INFLIXIMAB
dans l'année suivant le début du traitement chez des patients atteints
d'une maladie de Crohn.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2016 à 18h00
Au Pôle recherche
Par Loïc Guerbau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE

Madame le Docteur Maria NACHURY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Romain GERARD

Avertissement

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

Liste des abréviations

CHRU	CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE
CRP	PROTEINE C-REACTIVE
CTC	CORTICOTHERAPIE
HBI	HARVEY BRADSHAW INDEX
MC	MALADIE DE CROHN
mg	MILLIGRAMMES
IC	INTERVALLE DE CONFIANCE
IFX	INFLIXIMAB
IMC	INDICE DE MASSE CORPOREL
IS	IMMUNOSUPPRESSEURS
IQR	ECART INTERQUARTILE
RR	RISQUE RELATIF
TNF	TUMOR NECROSIS FACTOR
10 mg/kg	10 MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME
5 mg/kg	5 MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes	4
I. Sélection des patients	4
II. Recueil de données.....	4
III. Définition de l'Indice de Masse Corporelle	5
IV. Objectifs de l'étude	5
V. Méthodes statistiques.....	6
Résultats	7
I. Caractéristiques des patients.....	7
II. Critères de jugement principal : taux et délai d'optimisation de l'IFX	11
III. Critères de jugement secondaire : survenue d'un événement péjoratif dans les douze mois suivant le début de l'IFX	17
Discussion	20
Conclusion	24
Références bibliographiques	25

RESUME

Contexte : L'Infliximab (IFX) est un traitement anti-TNF α ayant montré son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC). Néanmoins, 57 % des malades sont en échec thérapeutique dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients atteints de MC sur la réponse à l'IFX durant la première année de traitement.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective dans le service des maladies de l'Appareil Digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Tous les patients atteints d'une MC, ayant bénéficié de l'introduction d'IFX entre janvier 2010 et mai 2014, ont été inclus. L'IMC permettait de distinguer 3 groupes de patients selon la définition de l'OMS : IMC normal ($< 25 \text{ Kg/m}^2$), surpoids ($25 \text{ Kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$) et obèses ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$). L'objectif principal était de comparer les taux et les délais d'optimisation d'IFX dans l'année suivant l'introduction du traitement parmi les trois groupes de patients. Les objectifs secondaires étaient de comparer: (1) la survenue d'une chirurgie de résection intestinale et/ou d'une chirurgie ano-périnéale, (2) la mise en route d'une CTC ou d'un traitement IS, (3) l'arrêt du traitement/changement de classe thérapeutique, (4) la survenue d'un événement péjoratif (défini par la survenue d'un des événements précédents : optimisation, chirurgie, introduction CTC ou IS, et arrêt de l'IFX). Une analyse de régression logistique multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'optimisation de l'IFX.

Résultats : Cent quarante patients ont été inclus. A 12 mois du début du traitement par IFX, le taux d'optimisation de l'IFX était significativement plus élevé chez les patients en surpoids et chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal : 52%, 56% et 20% respectivement ($p = 0.0002$). Le délai d'optimisation était significativement plus court chez les patients en surpoids et chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal: 7 mois, 7 mois et 10 mois respectivement ($p = 0,03$). Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les trois groupes de malades concernant: le taux de chirurgie ($p = 0.64$), le taux d'arrêt d'IFX ($p = 0.13$), l'introduction d'une CTC ou d'un IS ($p = 0.47$). La survenue d'un événement péjoratif était statistiquement plus fréquente chez les patients obèses et en surpoids par rapport aux patients ayant un IMC normal: 83%, 86%, 43% respectivement (p respectif $p = 0.0005$ et $p = 0.0009$). En analyse multivariée, un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ était prédictif d'une optimisation de l'IFX dans les douze mois suivant l'instauration du traitement.

Conclusion : Nous rapportons ici la première étude démontrant une optimisation plus fréquente et plus rapide de l'IFX chez les patients obèses et en surpoids atteints de MC. Ces résultats suggèrent que ces patients pourraient justifier d'un schéma d'induction avec des posologies d'IFX plus élevées et un contrôle rapproché des concentrations résiduelles d'IFX.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'obtention d'une rémission profonde et prolongée est nécessaire afin de prévenir la destruction irréversible du tube digestif (1,2). Les principaux traitements utilisés dans la MC sont les thiopurines (3), le méthotrexate (4), et plus récemment les antagonistes du Tumor Necrosis Factor (TNF) (5). L'Infliximab (IFX), un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF alfa, a montré son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints d'une MC luminale et /ou ano-périnéale. Cependant, un échec primaire du traitement est observé chez 10 à 30% des patients et 23 à 46% des patients présentent une perte de réponse secondaire dans les douze mois suivant l'instauration de l'IFX (6,7). Au total, plus d'un tiers des patients sont en échec de l'IFX dans l'année suivant son instauration, nécessitant une optimisation de la dose de l'IFX.

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à l'échec du traitement par IFX. Le plus fréquemment rapporté est une immunisation contre l'IFX. L'immunisation consiste en la production d'anticorps dirigés contre le fragment variable (Fab) de la molécule, à l'origine de la formation d'un complexe immunitaire éliminé par le système réticulo-endothélial, majorant ainsi la clairance de l'IFX (6,8). La clairance de l'IFX est également sous l'influence de facteurs tels que le surpoids et l'obésité, avec plusieurs hypothèses physiopathologiques suggérées (8). En effet, il a été démontré

que la clairance d'une molécule est influencée par le volume de distribution, lui-même dépendant du poids du patient (9). De plus, plusieurs études suggèrent que l'excès de tissu adipeux modifie les données pharmacocinétiques des anti-TNF α et exerce des propriétés immuno-modulatrices en majorant la production d'adipocytokines telles que le TNF α , contribuant ainsi à la pathogénèse des états inflammatoires (10,11). Ainsi, le surpoids et l'obésité pourraient expliquer en partie l'échec du traitement par IFX.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients atteints de MC sur la réponse à l'IFX durant la première année de traitement.

MATERIELS ET METHODES

I. Sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective et observationnelle dans le service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille. Les patients étaient inclus s'ils présentaient les critères suivants : (1) un diagnostic de MC (avec ou sans localisation ano-périnéale) selon les critères cliniques, endoscopiques, morphologiques et histologiques habituels, (2) l'introduction d'un traitement par IFX entre janvier 2010 et mai 2014 et (3) un suivi d'au moins 12 mois après introduction de l'IFX.

II. Recueil de données

La date d'inclusion des patients correspondait à la date d'introduction de l'IFX. L'ensemble des données cliniques, biologiques, endoscopiques, et radiologiques a été obtenu via le logiciel informatisé SILLAGE ainsi que par les dossiers médicaux manuscrits utilisés par les médecins du service des maladies de l'appareil digestif. Les données suivantes ont été recueillies de manière anonyme à l'introduction du traitement par IFX (T0): âge, sexe, durée d'évolution de la maladie, localisation et phénotype de la maladie selon la classification de Montréal (12), statut tabagique, l'existence d'un antécédent de chirurgie de résection intestinale, la notion d'exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur (thiopurines, Methotrexate) et/ou à un traitement anti-TNF (Adalimumab ou Certolizumab),

l'indication principale ayant motivé l'introduction de l'IFX (maladie luminale ou ano-périnéale), la dose d'induction de l'IFX, l'éventuelle association de l'IFX à un immunosuppresseur (IS) et/ou à une corticothérapie (CTC) lors de l'initiation du traitement, le score d'Harvey Bradshaw (HBI, élevé si supérieur à 4) et la C-réactive protein (CRP, élevée si supérieure à 5 mg/l). L'HBI et la CRP étaient également collectés à douze mois. Le schéma d'administration d'IFX consistait en une dose d'induction de 5 mg/kg à 0, 2, et 6 semaines puis une maintenance de 5 mg/kg par 8 semaines.

III. Définition de l'Indice de Masse Corporelle

L'IMC était calculé à l'introduction de l'IFX et était considéré comme une variable continue. Dans l'analyse réalisée, l'IMC était utilisé comme une variable catégorielle, stratifiée selon la définition de l'OMS: $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (IMC normal), $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ (patients en surpoids) et $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (patients obèses).

IV. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de comparer les taux et les délais d'optimisation d'IFX dans l'année suivant l'introduction du traitement parmi les trois groupes de patients ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ et $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Une optimisation était définie par une majoration de la posologie d'IFX à 10 mg/kg et/ou par un raccourcissement de l'intervalle entre deux perfusions en deçà de 8 semaines.

Les objectifs secondaires étaient de comparer parmi les trois groupes dans l'année suivant le début du traitement : (1) la survenue d'une chirurgie de résection intestinale et/ou d'une chirurgie ano-périnéale, (2) la mise en route d'une CTC ou d'un traitement IS, (3) l'arrêt du traitement/changement de classe thérapeutique, (4)

la survenue d'un événement péjoratif (défini par la survenue d'un des événements précédents : optimisation, chirurgie, introduction CTC ou IS, et arrêt de l'IFX).

V. Méthodes statistiques

Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur la population incluse, comprenant le calcul de la médiane avec écart interquartile pour les données continues et avec pourcentages pour les variables discrètes. L'indépendance entre deux variables qualitatives a été étudiée par un test du chi-deux. Un test de Student a été réalisé pour les comparaisons entre chaque groupe. Le taux d'optimisation de l'IFX a été calculé dans les trois groupes, et comparé entre chacun des groupes par un test exact de Fischer. Une analyse de régression logistique univariée et multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'optimisation de l'IFX; seules les variables univariées avec un $p < 0.20$ 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).

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Stata 14 (StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

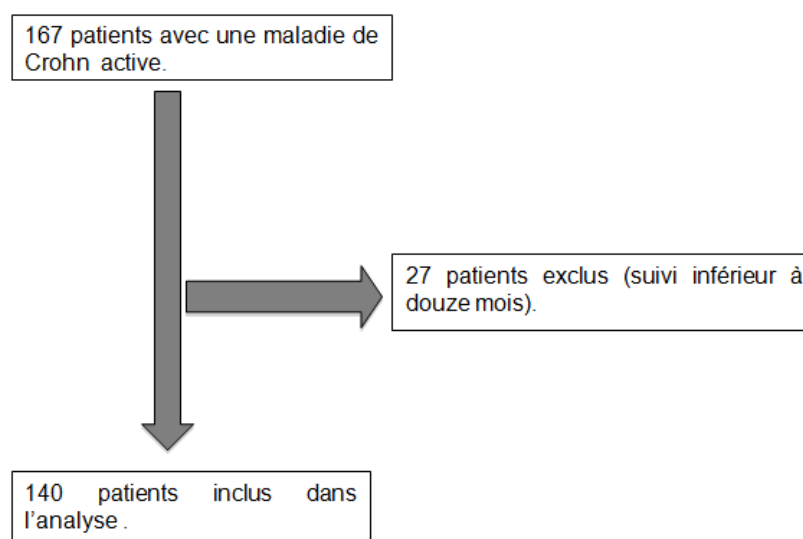
RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Entre janvier 2010 et mai 2014, 167 patients atteints d'une MC active ont bénéficié de l'introduction d'un traitement par IFX dans le service des maladies de l'appareil digestif du CHRU de Lille. Parmi eux, 27 patients ont été exclus de l'étude en raison d'un suivi inférieur à 12 mois après l'introduction de l'IFX.

Au total, 140 patients ont été inclus dans l'analyse finale (figure 1).

Figure 1: Diagramme de flux de patients à l'inclusion.

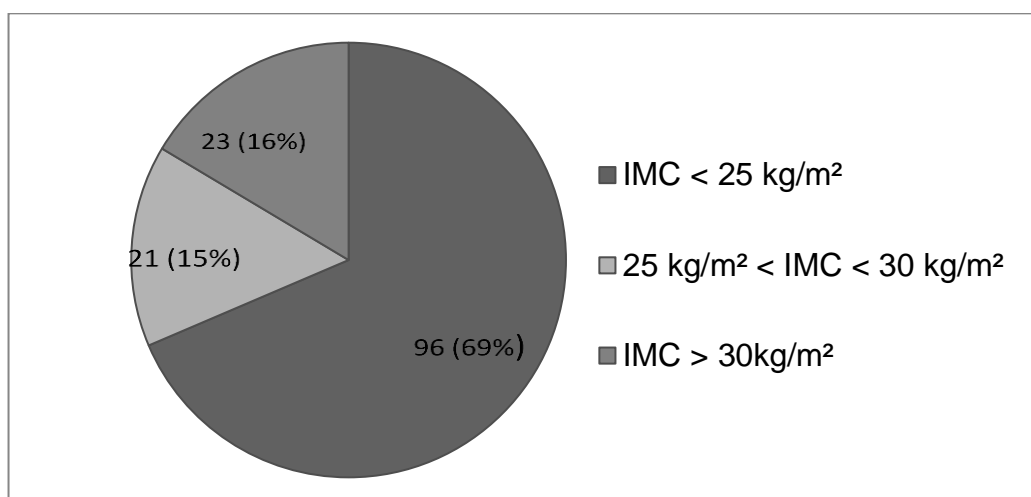


Les caractéristiques des malades au moment de l'introduction du traitement par IFX sont présentées dans le Tableau 1.

Soixante-neuf (49%) patients étaient de sexe masculin; l'âge médian à l'introduction de l'IFX était de 32 ans (IQR 25-42). La durée médiane de la MC du diagnostic à l'inclusion était de 53 mois (IQR 9-156). L'IMC médian à l'inclusion était de 22 kg/m² (IQR 20-27).

La répartition des patients selon l'IMC était la suivante : 96 (69%) dans le groupe IMC < 25kg/m², 21 (15%) dans le groupe surpoids, et 23 (16%) dans le groupe obèse (figure 2).

Figure 2: Distribution des patients selon leur IMC (N=140).



Cent-huit (77%) malades bénéficiaient de l'introduction d'IFX pour une maladie de Crohn luminale, et 32 (23%) patients pour une maladie périnéale. L'HBI était collecté pour tous les patients avec une médiane de 6 (IQR 4-8), le taux de CRP était disponible pour 135 (96%) malades avec un taux médian de 10 mg/l (IQR 4-25), et 89 (66%) malades avaient une CRP >5 mg/L à l'introduction de l'IFX.

Les caractéristiques des malades à l'introduction de l'IFX étaient comparables dans les 3 groupes concernant : le statut tabagique, le phénotype et localisation de la

MC au diagnostic selon la classification de Montréal, activité clinique de la maladie selon l'HBI, taux de CRP, existence d'un traitement IS concomitant à l'introduction de l'IFX, et antécédent de chirurgie de résection intestinale. En revanche, les malades en surpoids/obèses étaient statistiquement plus âgés au diagnostic et à l'initiation de l'IFX que les malades avec un IMC inférieur à 25 kg/m² (âge médian respectif : 28, 32, 23 ans ; $p < 0.05$ et 35, 43, 29 ans ; $p < 0.05$) sans différence statistiquement significative entre les patients obèses et en surpoids ($p = 0.19$).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'initiation de l'IFX (N= 140).

	Population globale	IMC < 25	25<IMC<30	IMC>30	p
Homme n (%)	69 (49)	49 (51)	9 (43)	11 (48)	
HBI à l'initiation de l'IFX (IQR)	6 (4-8)	6 (4-7)	6 (4-8)	6 (3-8)	0.98
Age médian au diagnostic (IQR), a	25 (20-32)	23 (20-29)	28 (22-36)	32 (26-40)	0.0003
Age médian à l'introduction de l'IFX (IQR), a	32 (25-42)	29 (23-38)	35 (28-44)	43 (36-48)	0.0011
Tabagisme actif, n (%)	45 (32)	31 (33)	6 (29)	8 (35)	0.9
Dure médiane de la maladie (IQR), m	53 (9-157)	54 (8-150)	50 (19-166)	54 (11-170)	0.8
Localisation de la MC (classification de Montréal), n (%)					0.67
L1 (iléale isolée)	47 (34)	34 (35)	6 (28)	7 (30)	
L2 (colique isolé)	27 (19)	18 (19)	2 (10)	7 (31)	
L3 (iléo-colique)	66 (47)	44 (46)	13 (62)	9 (39)	
Phénotype de la MC (classification de Montréal), n (%)					0.95
B1 (inflammatoire)	84 (60)	57 (59)	13 (61)	14 (61)	
B2 (sténosant)	35 (25)	24 (25)	5 (25)	6 (26)	
B3 (fistulisant)	13 (9)	9 (10)	3 (14)	1 (4)	
Sténosant et fistulisant	8 (6)	6 (6)	0 (0)	2 (9)	
P (atteinte périnéale associée), n (%)	46 (33)	32 (33)	7 (33)	7 (33)	0.49
Exposition antérieure à un anti-TNF, n (%)	31 (22)	24 (25)	4 (19)	3 (13)	0.43
Exposition antérieure à un IS, n (%)	81 (57)	53 (51)	16 (76)	12 (52)	0.17
Résection intestinale antérieure, n (%)	56 (40)	40 (41)	7 (33)	9 (39)	0.77
Traitement IS concomitant à l'introduction de l'IFX, n (%)	69 (49)	48 (50)	11 (52)	10 (43)	0.78
Indication de l'IFX, n (%)					0.85
Maladie luminale	108 (77)	74 (77)	17 (81)	17 (74)	
Maladie périnéale	32 (23)	22 (23)	4 (19)	6 (26)	
IMC médian (kg/m ²) (IQR)	22 (20-27)	20 (19-22)	27 (26-28)	31 (31-35)	
CRP > 5 mg/l à l'initiation de l'IFX, n (%)	89 (66)	62 (68)	15 (71)	12 (52)	0.34
CRP médiane à l'initiation de l'IFX (mg/l) (IQR)	10 (4-25)	10 (5-31)	7 (5-11)	9 (2-22)	0.30

Abréviations: IFX, Infliximab; MC, Maladie de Crohn; TNF, Tumor Necrosis Factor; mg, milligrammes; CRP, C-Reactive Protein; a, année; m, mois; IMC, Indice de Masse Corporelle; HBI, Harvey Bradshaw Index.

II. Critères de jugement principal : taux et délai d'optimisation de l'IFX

Parmi les 140 malades ayant bénéficié de l'introduction de l'IFX, 43 (31%) ont été optimisés dans l'année suivant le début du traitement. Le délai médian d'optimisation était de 8 mois (IQR 5-10).

Les principaux types d'optimisation étaient une augmentation de la posologie d'IFX à 10 mg/kg/8 semaines pour 14 (33%) malades, à 5mg/kg/4 semaines pour 14 (33%) malades, à 5 mg/kg/6 semaines pour 10 (23%) malades et à 5 mg/kg/7 semaines pour 5 (11%) malades. Les principales indications de l'optimisation étaient l'inefficacité primaire (définie par l'absence d'amélioration significative des paramètres cliniques et biologiques de la MC à 12 semaines de l'introduction de l'IFX) pour 15 (35%) malades et la perte de réponse secondaire (définie par une détérioration significative des paramètres cliniques et biologiques de la MC après une réponse primaire) concernant 27 (63%) malades. Un (2%) patient était optimisé pour des manifestations extra-digestives de la MC. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes concernant les indications d'optimisation. Les principaux types et indications d'optimisation sont représentées dans le tableau 2.

Trente (70%) malades avaient une CRP > 5mg/l à l'optimisation, et la CRP médiane à l'optimisation était de 11 (IQR 5-19) (respectivement 10mg/l, 12 mg/l, 9mg/l pour les malades avec IMC < 25 kg/m², en surpoids et obèses, sans différence statistiquement significative entre les trois groupes p = 0.5).

Tableau 2 : Optimisation dans l'année suivant le début du traitement par IFX : taux, délai, indication et régime d'optimisation

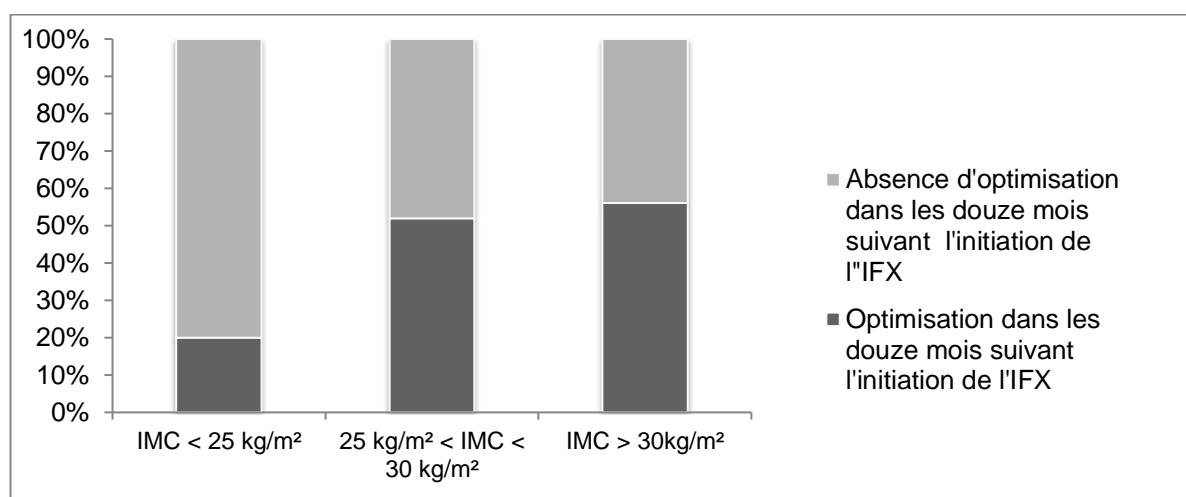
	Population globale	IMC<25 kg/m ²	25 kg/m ² <IMC<30kg/m ²	IMC>30 kg/m ²	p
Optimisation dans l'année, n (%)	43 (31)	19 (20)	11 (52)	13 (56)	0.0002
Délai médian d'optimisation (IQR), mois	8 (5-10)	10 (5-9)	7 (5-10)	7 (6-11)	0.0311
CRP médiane à l'optimisation (mg/l) (IQR)	11 (5-19)	10 (6-23)	12 (5-21)	9 (7-24)	0.5
Nombre de patients avec une CRP > 5 mg/l à l'optimisation, n (%)	30 (70)	12 (63)	8 (73)	10 (17)	0.68
Indications d'optimisation, n (%)					0.95
- Inefficacité primaire	15 (35)	6 (32)	4 (36)	5 (38)	
- Perte de réponse	27 (63)	12 (63)	7 (64)	8 (62)	
- Symptômes extra-digestifs	1 (2)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	
Régime d'optimisation, n(%)					
- 5mg/kg /7s	5 (11)	3 (16)	1 (9)	1 (8)	
- 5mg/kg/6s	10 (23)	4 (21)	2 (18)	4 (31)	
- 5mg/kg/4s	14 (33)	6 (32)	4 (36)	4 (31)	
- 10mg/kg/8s	14 (33)	6 (32)	4 (36)	4 (31)	

Abréviations: IFX, infliximab; mg, milligrammes; CRP, C-Reactive Protein; IMC, Indice de Masse Corporelle; HBI, Harvey Bradshaw Index; s, semaine

Dans les douze mois suivant l'instauration du traitement par IFX, le pourcentage de malades ayant eu une optimisation de l'IFX était significativement plus élevé chez les malades en surpoids et obèses en comparaison des malades avec un IMC inférieur à 25 kg/m² : 11/21 (52%), 13/23 (56%) et 19/96 (20%) respectivement (p = 0.0044 et p = 0.0011) (figure 3).

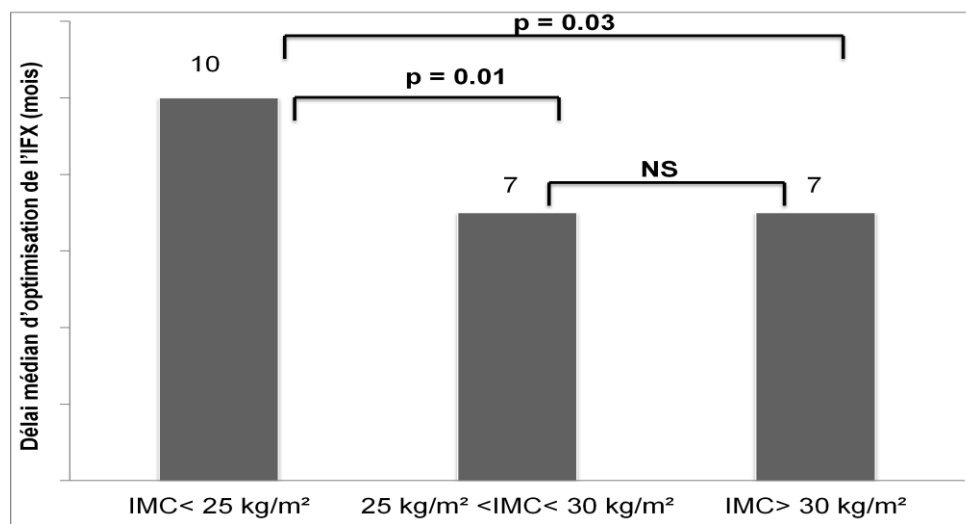
Figure 3: Taux d'optimisation de l'IFX dans les 12 mois suivant son initiation dans les 3 groupes de patients.

Taux global d'optimisation de l'IFX: 31 %



Le délai d'optimisation était significativement plus court chez les malades en surpoids et obèses par rapport aux malades présentant un IMC inférieur à 25 kg/m²: respectivement 7 (IQR 5-9), 7 (IQR 5-10) et 10 (IQR 6-11) mois (p = 0.01 et p = 0.03 respectivement) (figure 4).

Figure 4: Délais médians d'optimisation de l'IFX (mois) dans les 3 groupes.



Il n'a été constaté aucune différence statistiquement significative entre les malades en surpoids et les malades obèses en ce qui concerne le taux et le délai d'optimisation de l'IFX ($p = 1.00$ et $p = 0.93$ respectivement).

Les facteurs prédictifs d'optimisation de l'IFX identifiés en analyse univariée et multivariée sont présentés dans le Tableau 4.

En analyse univariée, un IMC > 25 kg/m² (RR: 3.38 , IC 95% (1.50 - 7.59); $p = 0.002$), un HBI > 5 à l'introduction de l'IFX (RR: 2.49, IC 95% (1.15 - 5.39); $p = 0.02$), un âge à l'initiation de l'IFX > 32 ans (RR: 2.22, IC 95% (1.02 – 4.84; $p = 0.04$), une durée médiane de la MC supérieure à 53 mois (RR :1.91, IC95% (0.89 – 4.11) ; $p = 0.09$), un traitement antérieur par anti-TNF (RR :1.90, IC95% (0.80 – 4.5) ; $p = 0.13$), la prise de CS à l'initiation de l'IFX (RR :1.90, IC95% (0.86 – 4.30) ; $p = 0.11$) étaient significativement associés à l'optimisation de l'IFX dans les douze mois suivant l'instauration du traitement.

En analyse multivariée, un IMC > 25 kg/m² (RR: 3.38 , IC 95% (1.56 - 7.35); p = 0.002), un HBI > 5 à l'introduction de l'IFX (RR: 2.49, IC 95% (1.17 - 5.29); p = 0.02) et un âge à l'initiation de l'IFX > 32 ans (RR: 2.22, IC 95% (1.04 – 4.77; p = 0.04) étaient significativement associés à l'optimisation de l'IFX dans les douze mois suivant l'instauration du traitement.

Tableau 4. : Analyse de régression logistique univariée et multivariée des facteurs prédictifs d'optimisation du traitement par IFX dans les douze mois (n = 140).

Facteurs prédictifs d'optimisation de l'IFX.	RR univariés (95% IC)	p	RR multivariés (95% IC)	p
Femme	1.56 (0.56 - 4.32)	0.38		
Age médian à l'introduction de l'IFX > 32 ans	2.22 (1.02 – 4.84)	0.04	2.22 (1.04 – 4.77)	0.04
Durée médiane de la MC	1.91 (0.89 – 4.11)	0.09	1.91 (0.90 - 4.06)	0.09
Tabagisme actif	1.08 (0.49 – 2.37)	0.86		
Atteinte périnéale associée	1.41 (0.65 – 3.07)	0.38		
Résection intestinale antérieure	0.58 (0.26 – 1.27)	0.17	0.58 (0.26 – 1.26)	0.17
Traitement antérieur par anti-TNF	1.90 (0.80 – 4.50)	0.13	1.92 (0.83 - 4.46)	0.13
Exposition antérieure à un IS	1.60 (0.74 – 3.50)	0.23		
HBI > 5 à l'initiation de l'IFX	2.49 (1.15 – 5.39)	0.02	2.49 (1.17 – 5.29)	0.02
C-reactive protein > 5 à l'initiation de l'IFX	1.60 (0.76 – 3.40)	0.21		
Immunosuppresseur concomitant	0.50 (0.23 – 1.08)	0.07	0.50 (0.24 – 1.07)	0.07
IMC > 25 Kg/m ²	3.38 (1.50 – 7.59)	0.002	3.38 (1.56 – 7.35)	0.002
CS à l'initiation de l'IFX	1.90 (0.86 – 4.30)	0.11	1.90 (0.86 – 4.18)	0.86
Abréviations: IC, Intervalle de Confiance; MC, Maladie de Crohn; IMC, Indice de Masse Corporelle; IFX, Infliximab; HBI, Harvey Bradshaw Index; CS, Corticostéroïdes.				
Les valeurs en gras indiquent les risques relatifs statistiquement significatifs dans l'analyse multivariée.				

III. Critères de jugement secondaire : survenue d'un événement péjoratif dans les douze mois suivant le début de l'IFX

Dans l'année suivant l'introduction du traitement par IFX, 13 (9%) malades ont nécessité une chirurgie. Pour ces 13 malades, il s'agissait d'une chirurgie de résection intestinale. Quatre (3 %) d'entre eux ont également nécessité une chirurgie ano-périnéale. Une corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur ont été instaurés chez 21 (15%) malades. Chez 10 (7%) malades le traitement par IFX était interrompu. La survenue d'un événement péjoratif (défini par la survenue d'un des événements suivants : optimisation, chirurgie, introduction CTC ou IS, et arrêt de l'IFX) était constaté chez 78 (56%) malades.

Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les trois groupes de malades ($IMC < 25\text{kg/m}^2$, $25\text{ kg/m}^2 < IMC < 30\text{ kg/m}^2$ et $IMC > 30\text{kg/m}^2$) concernant: le taux de chirurgie, respectivement 9/96 (9%), 1/21 (5%), 3/23 (13%) ($p = 0.64$), l'introduction d'une corticothérapie ou d'un IS, respectivement 13/96 (14%), 5/21 (24%), 3/23 (13%) ($p = 0.47$) et le taux d'arrêt d'IFX, respectivement 4/96 (4%), 3/21 (14%), 3/23 (13%) ($p = 0.13$).

En revanche, la survenue d'un événement péjoratif était statistiquement plus fréquent chez les malades en surpoids (18/21 (86%)) et obèses (19/23 (83%)) comparés aux malades avec un $IMC < 25\text{ kg/m}^2$ (41/96 (43%)), ($p = 0.0005$ et $p = 0.0009$). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les malades en surpoids et obèses concernant la survenue d'un événement péjoratif ($p = 1$) (figure 5).

Figure 5: Survenue des critères de jugements secondaires dans les 12 mois suivant l'initiation de l'IFX dans les 3 groupes.

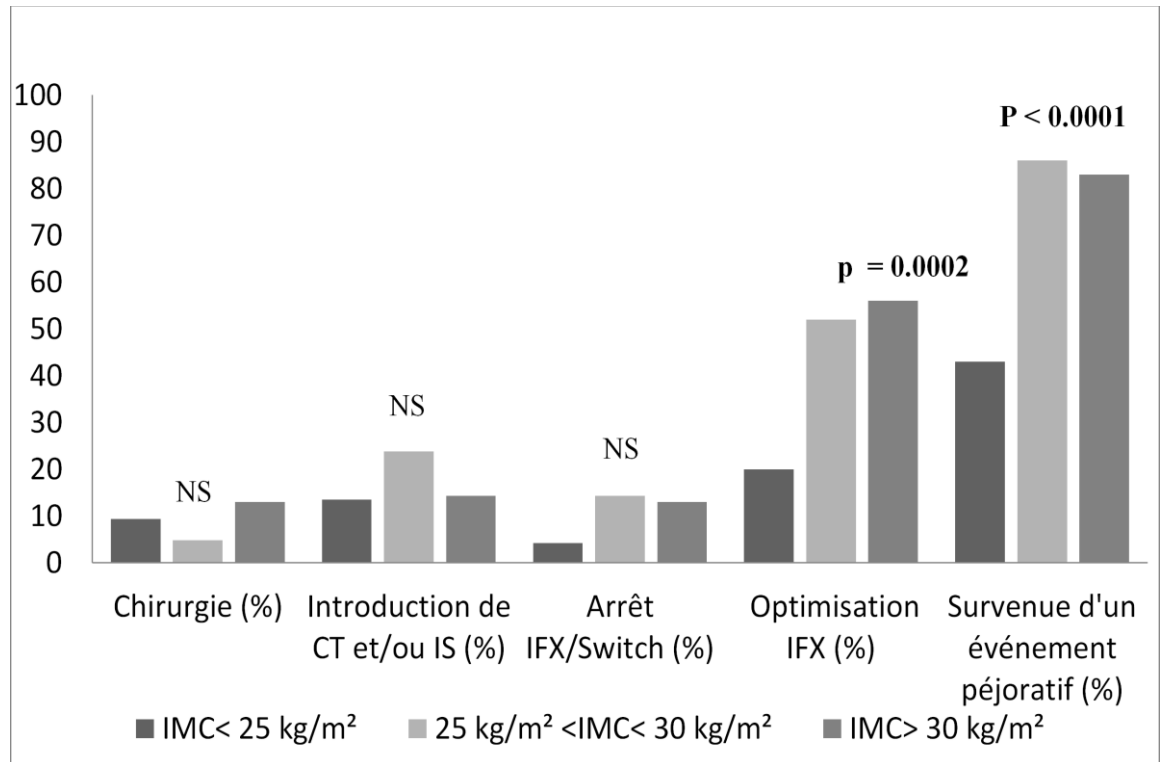


Tableau 3 : survenue des critères de jugement principaux et secondaires dans les douze mois suivant l'initiation de l'IFX.

	IMC < 25	25 < IMC < 30	IMC > 30	p
Délai médian d'optimisation de l'IFX (mois)	10	7	7	0.0311
Optimisation de l'IFX, n (%) (1)	19 (20)	11 (52)	13 (56)	0.0002
Chirurgie, n (%) (2)	9 (9)	1 (5)	3 (13)	0.64
Introduction de CT et/ou d'IS, n (%) (3)	13 (14)	5 (24)	3 (13)	0.47
Arrêt de l'IFX/Switch, n (%) (4)	4 (4)	3 (14)	3 (13)	0.13
Survenue d'un événement péjoratif, n (%) (1/2/3/4)	41 (43)	18 (86)	19 (83)	<0.0001

DISCUSSION

L'optimisation de l'IFX est un évènement fréquent et concerne plus d'un tiers de malades porteurs d'une MC la première année de traitement (6). Dans notre étude, le taux d'optimisation d'IFX était de 31 % avec un délai médian de 8 mois après l'introduction de l'IFX. Nous avons constaté que le surpoids et l'obésité étaient associés à une diminution de la réponse à l'IFX avec une optimisation plus fréquente et plus rapide du traitement chez ces malades. Ces résultats suggèrent que les malades en surpoids ou obèses pourraient présenter une évolution de la maladie plus sévère et donc nécessiter une stratégie thérapeutique plus agressive afin d'éviter une inefficacité primaire ou une perte de réponse secondaire. La prévalence croissante de l'obésité à l'échelle mondiale, en particulier au sein des pays occidentaux, avec 32% des adultes en France classés comme étant en surpoids et 15% obèses (13), conduit à une augmentation significative de malades atteints de maladies médiées par l'immunité. Au surplus, certaines données récentes suggèrent que la prévalence de la surcharge pondérale serait plus importante chez les patients atteints de MICI avec des taux de surpoids/obésité variant de 32% à 52% des malades (14,15).

Les données de la littérature rapportent que les patients obèses atteints de MC présentent une maladie plus active, nécessitent plus régulièrement des hospitalisations, et présentent plus fréquemment des manifestations anopérinéales par rapport aux malades ayant un IMC < 25 kg/m² (16). De plus, le recours à une première chirurgie de résection intestinale est plus précoce chez les malades obèses par rapport aux malades avec un IMC < 18,5 kg/m² (respectivement 24 mois contre

252 mois, $p = 0,043$) (17). Peu d'études ont évalué la réponse au traitement anti-TNF chez les patients en surpoids ou obèses atteints d'une MC. En rhumatologie, l'étude de Klaasen et al a démontré que la masse grasse pourrait affecter la réponse à l'IFX, en raison d'une corrélation négative entre l'IMC et la réponse clinique à l'IFX chez les malades atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (18). Un autre travail, concernant les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par IFX, rapporte des résultats concordants, avec une influence négative d'un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ sur la réponse clinique et biologique à 6 mois de l'introduction de l'IFX. L'analyse multivariée identifiait l'IMC comme étant un facteur prédictif d'échec du traitement à 6 mois, quels que soient les critères de réponse considérés (Bath Spondylarthrite Ankylosante Disease Activity Index, CRP) (19). En ce qui concerne les MICI, une étude nord-américaine, incluant 124 malades (MC et recto colite hémorragique (RCH)) traités par IFX, a constaté qu'un IMC plus élevé était associé à un risque accru de poussée de la maladie inflammatoire sous-jacente définie comme la nécessité d'une optimisation de la dose d'IFX, et/ou l'utilisation de corticoïdes, et/ou l'arrêt de l'IFX, et/ou la nécessité d'une hospitalisation ou d'une chirurgie de résection intestinale (20). Les principales limites de cette étude sont la nature hétérogène de la population étudiée (incluant des patients atteints de MC ou de RCH), une longue durée de suivi (3 ans) avec un risque important de modification de l'IMC au cours du suivi. Des données contradictoires ont été récemment publiées, dans une étude évaluant la réponse à l'IFX chez 388 patients atteints d'une MC, Brown et al ont montré que l'augmentation de l'IMC était associée à une réduction du risque de perte de réponse à l'IFX et de chirurgie dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement (21). Cependant, les malades obèses étaient exclus de l'analyse, et l'ensemble des sujets inclus bénéficiaient de l'introduction du traitement par IFX entre 1999 et 2012, avec des régimes d'administration de l'IFX très

hétérogènes (intermittent, continu), ne reflétant donc pas sa pratique d'utilisation actuelle (22). Enfin, le tabagisme, facteur majeur dans le maintien de la rémission (23,24), n'était pas recueilli.

Notre travail concerne une population homogène, n'incluant que des patients atteints d'une MC, pendant une période d'inclusion récente, limitée à 4 ans (2010-2014) et avec un suivi limité à 12 mois après l'initiation de l'IFX. Enfin, nous montrons pour la première fois en analyse multivariée, qu'un IMC > 25 kg/m² chez les patients atteints d'une MC, est un facteur prédictif indépendant d'optimisation de l'IFX dans les 12 mois suivant le début du traitement. Une étude récente rapporte que l'optimisation de l'IFX dans les douze premier mois de traitement chez les patients atteints d'une MC est un facteur prédictif indépendant d'échec au-delà de la première année de traitement (25). Ainsi, les malades obèses ou en surpoids atteints de MC nécessitent une attention particulière concernant le contrôle de leur maladie dans la première année suivant le début du traitement, avec idéalement des dosages d'infliximabémie rapprochés pour adapter précocement le traitement.

Notre étude comporte cependant quelques limites essentiellement liées à son caractère rétrospectif. Les données ont été néanmoins collectées à partir d'un registre prospectif, complété par un gastro-entérologue spécialisé en MICI lors de l'examen clinique du patient avant l'administration de chaque perfusion d'IFX. Par ailleurs, les critères de jugements principaux (le taux et le délai d'optimisation IFX) sont objectifs et limitent ainsi des biais d'évaluation de l'activité de la maladie et de réponse au traitement. Enfin, nous ne disposons pas des concentrations sériques résiduelles d'IFX et des dosages des anticorps anti-IFX. Certaines études ont suggéré, en effet, qu'une concentration sérique faible d'IFX et des niveaux élevés d'anticorps anti-IFX seraient associés à une perte de réponse plus fréquente chez les patients atteints d'une MC (26). De ce fait, il aurait été intéressant de comparer, entre

les trois groupes de notre population étudiée, les taux résiduels d'IFX et la présence d'anticorps anti-IFX, l'IMC modifiant le volume de distribution ainsi que la pharmacocinétique de l'anti-TNF alpha par la libération d'adipocytokines.

CONCLUSION

Les patients en surpoids/obèses atteints d'une MC présentent une optimisation de l'IFX plus fréquente et plus rapide dans l'année suivant son initiation. Ces résultats suggèrent que ces malades pourraient justifier d'un schéma d'induction avec des posologies plus élevées d'IFX et un contrôle rapproché des concentrations résiduelles d'IFX. Des études prospectives, incluant une surveillance rapprochée des taux sériques et des anticorps anti-IFX, apparaissent donc nécessaires chez les patients en surpoids/obèses atteints de MC afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique chez ce groupe de malades.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2011;17(6):1415-22.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
6. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2011;33(9):987-95.
7. Siegel CA, Melmed GY. Predicting Response to Anti-TNF Agents for the Treatment of Crohn's Disease. *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2009;2(4):245-51.
8. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2014;20(12):2247-59.
9. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DDJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clin Pharmacokinet.* 13 sept 2012;49(2):71-87.
10. Peyrin Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut.* avr 2007;56(4):577-83.
11. Karagiannides I, Pothoulakis C. Neuropeptides, Mesenteric Fat, and Intestinal Inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2008;1144:127-35.

12. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. juin 2006;55(6):749-53.
13. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 16 juill 2016]. Disponible sur: <https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.htmlmodule1&module2&module3&module4&module5&module6>
14. Moran GW, Dubeau M-F, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2013;19(13):2949-56.
15. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes Facts*. 2009;2(6):370-2.
16. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. févr 2002;21(1):51-7.
17. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The Impact of Increased Body Mass Index on the Clinical Course of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2006;4(4):482-8.
18. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1 févr 2011;63(2):359-64.
19. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R115.
20. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2013;19(10):2118-24.
21. Brown P, Clark T, Dowson G, Warren L, Hamlin J, Hull M, et al. Relationship of Body Mass Index to Clinical Outcomes after Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 19 mars 2016;
22. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. janv 2016;7(1):e135.
23. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. mars 1994;106(3):643-8.
24. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2013;19(1):23-9.

25. Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Ferrante M, Van Assche G, Gils A, et al. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 9 août 2016;
26. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* oct 2015;64(10):1539-45.

AUTEUR : Nom : GUERBAU

Prénom : Loïc

Date de Soutenance : 23 septembre 2016

Titre de la Thèse : Influence du surpoids et de l'obésité sur la réponse à l'INFLIXIMAB dans l'année suivant le début du traitement chez des patients atteints d'une maladie de Crohn.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Hépto-gastro-entérologie

DES + spécialité : Gastro-entérologie et hépatologie

Mots-clés : maladie de Crohn, infliximab, optimisation, obésité

Résumé :

Contexte : L'Infliximab (IFX) est un traitement anti-TNF α ayant montré son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC). Néanmoins, 57 % des malades sont en échec thérapeutique dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients atteints de MC sur la réponse à l'IFX durant la première année de traitement.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective dans le service des maladies de l'Appareil Digestif du centre hospitalier et universitaire de Lille. Tous les patients atteints d'une MC, ayant bénéficié de l'introduction d'IFX entre janvier 2010 et mai 2014, ont été inclus. L'IMC permettait de distinguer 3 groupes de patients selon la définition de l'OMS : IMC normal ($< 25 \text{ Kg/m}^2$), surpoids ($25 \text{ Kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$) et obèses ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$). L'objectif principal était de comparer les taux et les délais d'optimisation d'IFX dans l'année suivant l'introduction du traitement parmi les trois groupes de patients. Les objectifs secondaires étaient de comparer: (1) la survenue d'une chirurgie de résection intestinale et/ou ano-périnéale, (2) la mise en route d'une CTC ou d'un traitement IS, (3) l'arrêt du traitement/changement de classe thérapeutique, (4) la survenue d'un événement péjoratif (défini par la survenue d'un des événements précédents : optimisation, chirurgie, introduction CTC ou IS, et arrêt de l'IFX). Une analyse de régression logistique multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'optimisation de l'IFX.

Résultats : Cent quarante patients ont été inclus. A 12 mois du début du traitement par IFX, le taux d'optimisation de l'IFX était significativement plus élevé chez les patients en surpoids et chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal : 52%, 56% et 20% respectivement ($p = 0.0002$). Le délai d'optimisation était significativement plus court chez les patients en surpoids et chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal: 7 mois, 7 mois et 10 mois respectivement ($p = 0,03$). Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les trois groupes de malades concernant: le taux de chirurgie ($p = 0.64$), le taux d'arrêt d'IFX ($p = 0.13$), l'introduction d'une CTC ou d'un IS ($p = 0.47$). La survenue d'un événement péjoratif était statistiquement plus fréquente chez les patients obèses et en surpoids par rapport aux patients ayant un IMC normal: 83%, 86%, 43% respectivement (p respectif $p = 0.0005$ et $p = 0.0009$). En analyse multivariée, un $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$ était prédictif d'une optimisation de l'IFX dans les douze mois suivant l'instauration du traitement.

Conclusion : Nous rapportons ici la première étude démontrant une optimisation plus fréquente et plus rapide de l'IFX chez les patients obèses et en surpoids atteints de MC. Ces résultats suggèrent que ces patients pourraient justifier d'un schéma d'induction avec des posologies d'IFX plus élevées et un contrôle rapproché des concentrations résiduelles d'IFX.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Asseseurs :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLE ; Madame le Docteur Maria NACHURY ; Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Romain GERARD