

Gastro-entérologie 2001: Blocage du TNF- α comme concept thérapeutique de la maladie de Crohn

C. Beglinger

Introduction

Les progrès de ces dernières années ont considérablement modifié le traitement de la maladie de Crohn. Des substances produites par technologie génétique permettent un traitement sur mesure. L'étude clinique et le développement de tels médicaments ont été étonnamment brefs, du concept à l'application clinique. L'une de ces substances, l'infliximab, un anticorps anti-TNF- α , est présentée et discutée ci-dessous.

L'infliximab est un anticorps chimère humain-murine monoclonal, se liant au facteur nécrosant tumoral alpha (TNF- α) et le neutralisant. Cet anticorps se lie au TNF- α aussi bien en solution que fixé dans les membranes. Les cellules exprimant le TNF- α peuvent être lysées après liaison de l'infliximab soit par le complément soit par des mécanismes cellulaires. In vivo, l'infliximab forme rapidement un complexe avec le TNF- α , réaction qui bloque l'effet du TNF- α . Une étude in vitro récemment publiée suggère que l'infliximab induit l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules T stimulées. Nous ne savons pas encore exactement si ce modèle est le reflet de son effet thérapeutique.

Efficacité de l'infliximab dans la maladie de Crohn

Maladie de Crohn active

L'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Crohn d'activité modérée à importante a été documentée dans plusieurs études cliniques contrôlées. La dose utilisée dans la plupart de ces études est celle qui est actuellement recommandée, soit 5 mg/kg de poids corporel en perfusion unique. Tous les patients recrutés dans ces études n'avaient pas répondu aux traitements conventionnels, et étaient pour la plupart soit dépendants soit résistants aux stéroïdes.

Le critère d'évaluation (endpoint) principal des études en vue de l'enregistrement a été la proportion de patients bénéficiant d'une amélioration clinique évidente. L'un des critères secondaires a été la proportion de patients en rémis-

sion clinique totale. Après une seule perfusion d'infliximab à raison de 5 mg/kg de poids corporel, 81% des patients traités par infliximab ont été cliniquement améliorés, contre 17% de ceux traités par placebo, ceci après 4 semaines ($p < 0,001$). Et 48% des patients traités par infliximab se sont trouvés en rémission clinique, contre 4% de ceux traités par placebo ($p < 0,01$). D'autres expériences ont été publiées depuis lors, portant sur plusieurs milliers de patients souffrant d'une maladie de Crohn active. Elles ont montré que les meilleurs résultats sont obtenus dans les situations suivantes: au lieu d'une seule perfusion d'infliximab, il faut donner initialement 2 perfusions au moins à intervalles de 2 semaines; et il faut toujours administrer en parallèle un traitement immunomodulateur (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate).

Maladie de Crohn avec fistules

Quelque 30% des patients souffrant d'une maladie de Crohn sont porteurs de fistules; et malheureusement les guérisons spontanées sont rarissimes. Il en existe deux types: périanales et abdominales, ou entériques. Les fistules périanales sont beaucoup plus fréquentes que les entériques. Le traitement par infliximab ouvre donc de nouvelles possibilités thérapeutiques. L'efficacité de l'infliximab a été documentée dans plusieurs études contrôlées contre placebo. Dans la maladie de Crohn avec fistules, l'infliximab est avant tout indiqué chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement adéquat. Les patients suivants, porteurs de fistules, doivent être traités par infliximab: patients ayant des fistules périanales ou entéro-cutanées, entéro-vésicales ou recto-vaginales. Avant tout traitement d'infliximab, il faut exclure un abcès par imagerie adéquate (CT ou IRM abdominale, ultrasons endorectaux pour fistules périanales).

Traitement d'infliximab à répétition

De rares patients ont besoin d'un traitement à répétition par infliximab. Un tel traitement est indiqué si d'autres formes de traitement ont échoué, et si la symptomatologie du patient ne

peut être améliorée qu'avec l'infliximab. Le traitement par infliximab doit être intégré dans une stratégie thérapeutique à long terme, comprenant en plus des immunomodulateurs.

Résumé

Le traitement de la maladie de Crohn active par anticorps anti-TNF- α a donné des améliorations fantastiques chez de nombreux patients. L'efficacité et la sécurité de l'infliximab ont été documentées chez plusieurs milliers de pa-

tients. Il reste encore des doutes sur son efficacité à long terme, et sur les autres immunomodulateurs pouvant le mieux lui être associés.

Le développement de molécules s'attaquant spécifiquement au processus inflammatoire, et bloquant les cytokines spécifiques, a ouvert de nouvelles options thérapeutiques et fourni de nouvelles connaissances sur la pathogenèse de la maladie de Crohn. Ces molécules ont eu une influence positive énorme chez certains patients dont la maladie suivait une évolution dramatique, améliorant ainsi considérablement leur qualité de vie.

Références

- 1 Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: Suppl 4,16-22; discussion 38.
- 2 Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3274-8.
- 3 Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7 Suppl 1: S23-9.
- 4 Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease-healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4: 23-8; discussion 38.
- 5 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340: 1398-405.
- 6 Rampton DS. Management of Crohn's disease. *BMJ* 1999; 319:1480-5.
- 7 Rutgeerts PJ. The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1515-25.
- 8 Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease-induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 4: 9-15; discussion 38.
- 9 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337: 1029-35.