

Original Article

Open Access Journal



Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

Fatima Zahra Lasri¹, Oumaima Elqabissi¹, Fatima Zahra Ajana³, Ikram Errabih²,
Mina Ait El Cadi¹

¹Pharmacie de l'hôpital Ibn Sina, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

²Service de Gastroentérologie B de l'hôpital Ibn Sina, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc

³Service de Gastroentérologie C de l'hôpital Ibn Sina, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc



Abstract

Copyright: © 2021 The Authors. Published by Medical Editor and Educational Research Publishers Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

How to Cite: Lasri, fatima zahra, elqabissi, O., Ajana, F. Z., Errabih, I., & ait el cadi, mina. (2024). Utilisation des anti-TNF α dans les maladies Inflammatoires chroniques. Jour Med Resh and Health Sci, 7(7), 3171–3177. <https://doi.org/10.52845/JMRHS/2024-7-7-2>

Corresponding Author: Fatima Zahra Lasri

Introduction:

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est un terme décrivant une maladie caractérisée par une inflammation gastro-intestinale (1) ils sont chroniques et incurables, se manifestant par des périodes de rechute et de rémission.

Les principales formes des MICI sont la maladie de Cohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). En fait, environ 10-15 % des cas de colite ne peuvent être définis comme une RCH ou la MC, et sont donc qualifiées comme des colites de type MICI non classifiées ou colite indéterminée (2).

Les biothérapies, notamment les anti-TNF α , jouent un rôle central dans la gestion des MICI en raison de leur capacité avérée à contrôler efficacement l'inflammation. Ces traitements ont entraîné des changements significatifs dans l'évolution naturelle de la maladie, offrant aux patients des perspectives de gestion et de traitement considérablement améliorées.

L'objectif de mon travail est d'évaluer l'utilisation des biothérapies anti-TNF chez les patients atteints de MICI du CHU Ibn Sina de Rabat, tout en analysant leurs caractéristiques cliniques et leurs traitements antérieurs.

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée à la pharmacie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat durant l'année 2023, portant sur l'analyse des comptes rendus des patients suivis pour MICI sous traitement anti-TNF. Les patients inclus sont ceux ayant reçu au moins une injection d'anti-TNF pour traiter une MICI, tandis que ceux traités par anti-TNF pour d'autres indications ont été exclus. La collecte des données a débuté par l'identification des patients ayant reçu un traitement anti-TNF en 2023, basée sur les prescriptions envoyées à la pharmacie, restreinte ensuite aux patients atteints de MICI. Les comptes rendus des patients ont été analysés après avoir été envoyés à l'adresse e-mail du comité de biothérapie, un groupe interdisciplinaire réunissant des seniors en gastroentérologie, médecine interne, dermatologie, néphrologie et pharmacie, chargé d'examiner les dossiers des patients nécessitant une biothérapie pour développer des plans de traitement personnalisés. La saisie des données, leur analyse et leur représentation graphique ont été effectuées avec Microsoft Office Excel, tandis que l'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel Jamovi. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et la fréquence, et les variables quantitatives par la moyenne, l'écart-type, la médiane et les intervalles interquartiles.

Résultats :

La répartition des anti-TNF selon les services révèle une forte prévalence de leur utilisation en gastro-entérologie, où 79 % des traitements sont administrés. Cette tendance souligne que les patients atteints de MICI représentent la majorité des cas traités par cette classe thérapeutique. La médecine interne utilise 18 % des anti-TNF, tandis que le service de dermatologie en consomme seulement 3 %, reflétant une utilisation moins fréquente dans d'autres pathologies inflammatoires.(Figure1)

La population de l'étude comprend 99 patients, avec un âge moyen au moment du diagnostic de $30,5 \pm 13,3$ ans et un âge moyen de nos patients de $39,2 \pm 14,5$ ans avec des extrêmes allant de 16 à 72 ans. La majorité des patients (92,9 %) souffrent de la maladie de Crohn (MC), et 56,6 % sont des femmes. Le tabagisme est présent chez

7,1 % des patients et l'alcoolisme chez 2 % (tableau 1).Les patients sont répartis selon les tranches d'âge, avec une représentation significative des âges jeunes et moyens, ce qui est cohérent avec l'âge moyen de la population étudiée(figure 2).

26,7 % des patients ont des antécédents pathologiques autres que leurs MICI, et 13,3 % ont subi une chirurgie non liée à leur diagnostic de MICI, l'appendicectomie étant la plus fréquente (58 %)(Figure3). En outre, 53,3 % des patients ont subi au moins une chirurgie liée à leur MICI, avec une proportion atteignant 100 % chez les patients atteints de la MC. Les types de chirurgies incluent la résection iléo-caecale, la colectomie subtotale avec double stomie, et d'autres interventions pour des complications telles que l'occlusion intestinale, la fistulectomie, la résection iléo-sigmoïdienne et le traitement des abcès anaux.....De plus, 7 patients, représentant 7,8 % de notre échantillon, ont des antécédents familiaux de MICI, cette prévalence atteignant 100 % chez les patients atteints de la MC.

Environ 26,3 % des patients ont déjà reçu des corticostéroïdes, 21,2 % des salicylés, et 45,5 % de l'azathioprine. La 6-mercaptopurine est moins fréquemment prescrite (12,1 %) (Figure4). Les principaux motifs d'arrêt des traitements conventionnels incluent les échecs aux immunosuppresseurs (15,5 %) et les événements indésirables (14,1 %), avec une prévalence significative d'intolérance digestive aux immunosuppresseurs ou aux 5-ASA (57 %)(Figure5).

Sur un total de 721 prescriptions d'anti-TNF effectuées par les deux services de gastrologie de notre hôpital en 2023, nous avons observé que l'infliximab est le traitement le plus largement utilisé (76 %), suivi de l'adalimumab (25 %) et du golimumab (1 %). L'infliximab est largement utilisé pour traiter à la fois la MC et la RCH dans notre étude, en raison de son efficacité perçue dans les deux conditions, ainsi qu'à sa disponibilité et à son expérience clinique plus étendue par rapport aux autres médicaments biologiques comme l'Adalimumab et le Golimumab.

Les motifs de demande d'anti-TNF incluent principalement l'indication de l'anti-TNF (82 %),

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

l'optimisation du traitement (12 %), le switch dû au développement d'anticorps (5 %), et la désescalade thérapeutique (1 %)(figure6). Pour les patients nécessitant une optimisation du traitement, un dosage du taux résiduel et des

anticorps anti-TNF a été réalisé pour 12 patients ;Le bilan pré-anti-TNF nécessaire à l'administration d'anti-TNF est mentionné dans les comptes rendus dans seulement 12 % des cas.

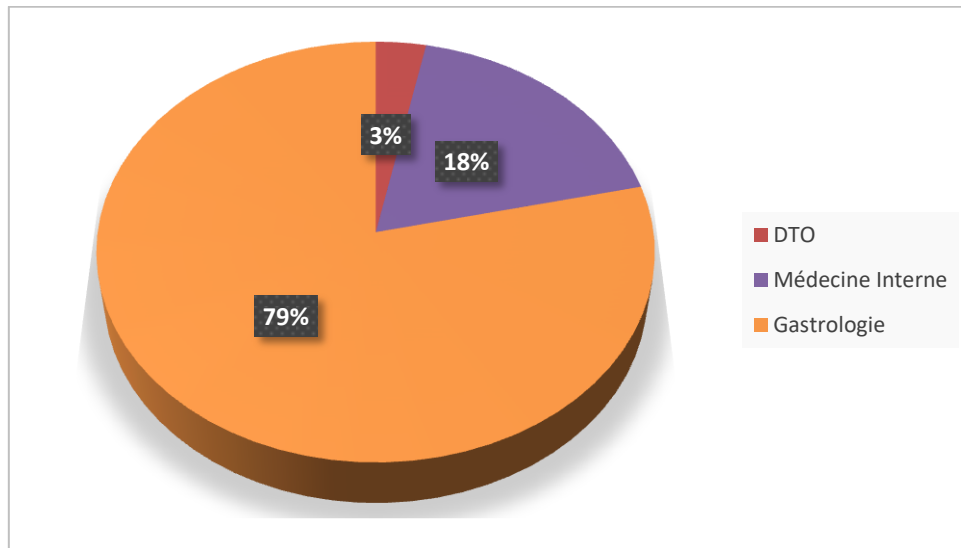


Figure 1: Répartition des anti-TNF selon les services

Tableau 1: Description de la population de l'étude.

Variables	Valeur N=99
Âge du diagnostic (en années) ^a	30,5±13,3
Âge (en années) ^a	39,2±14,5
Type de MICI ^b :	
MC	92(92,9%)
RCH	7(7,1%)
Sexe ^b :	
Femme	56(56,6%)
Hommes	43(43,3%)
Tabagisme ^b	7(7,1%)
Éthylisme ^b	2(2%)

^a exprimé en moyenne ± Écart type

^b exprimé en effectif (pourcentage)

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

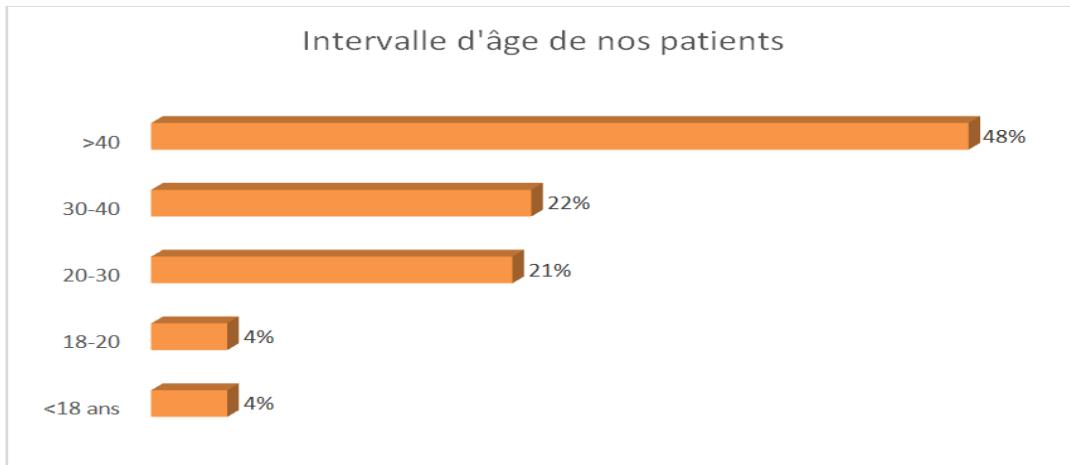


Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge

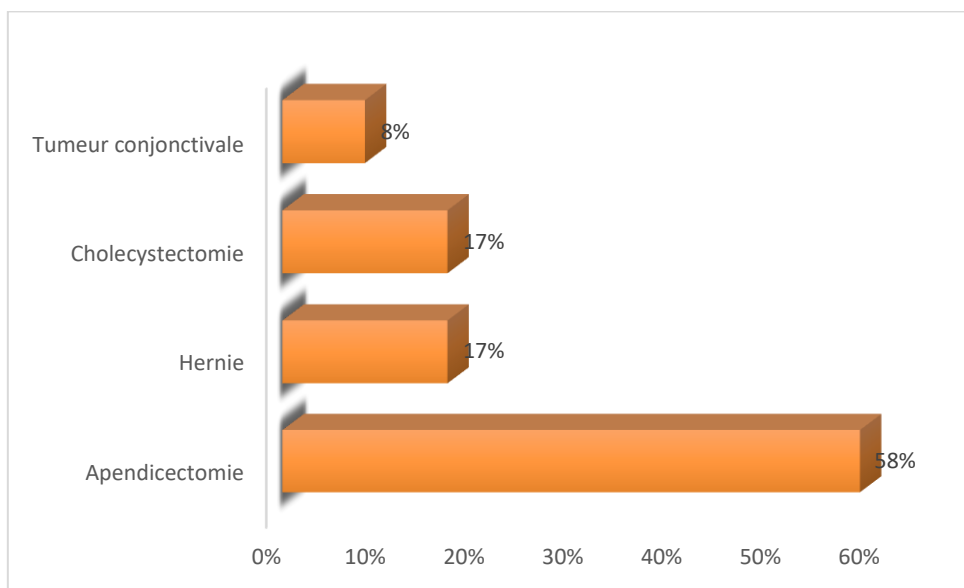


Figure 3: Antécédant chirurgicaux de notre population

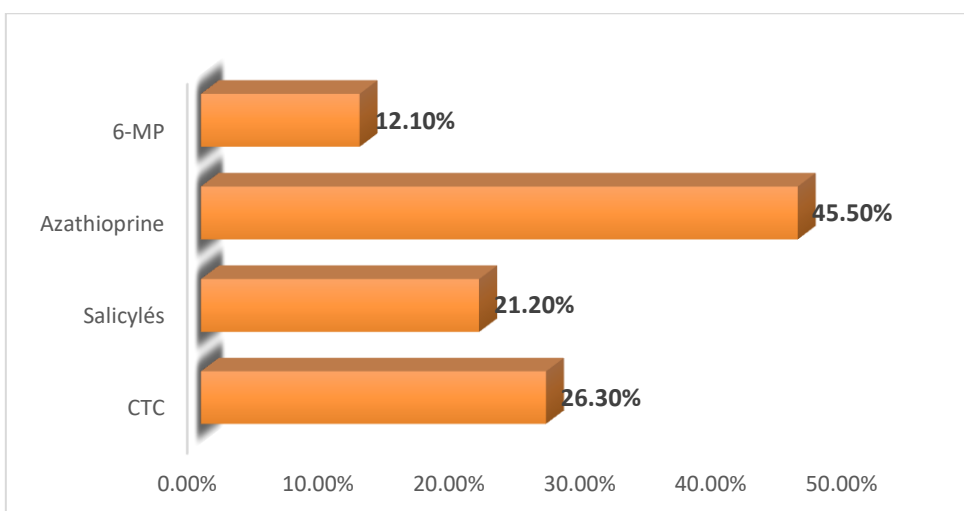


Figure 4: Traitement conventionnel reçu par notre population

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

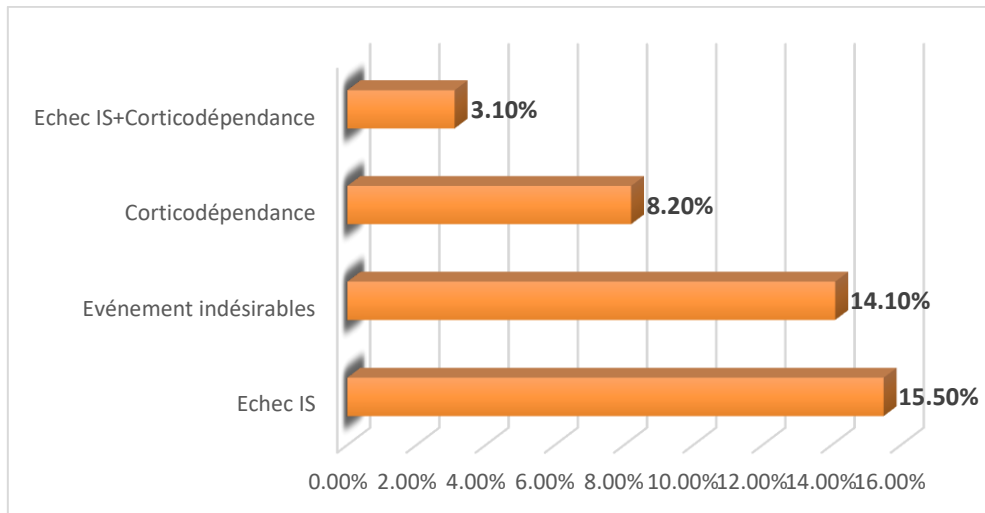


Figure 5: motif d'arrêt de traitement conventionnel

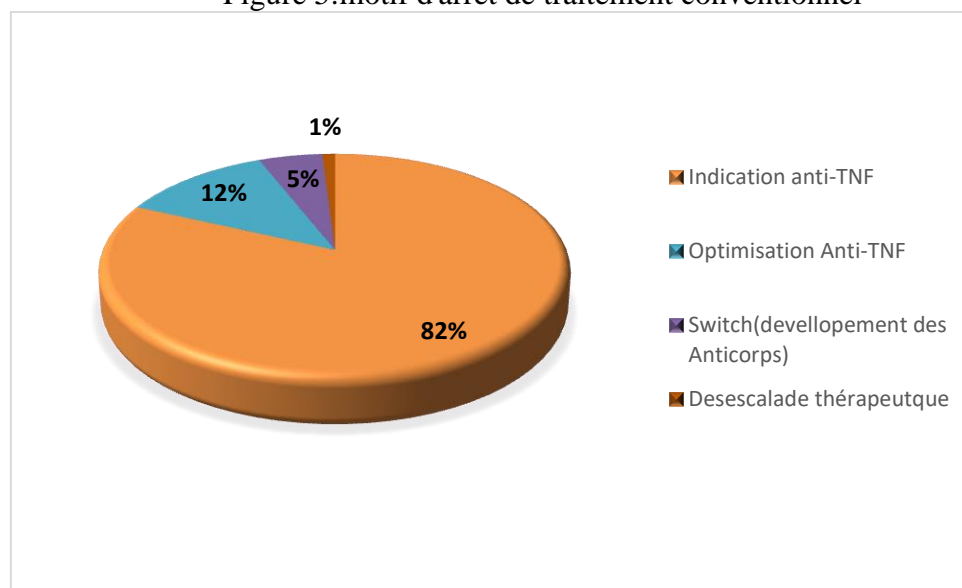


Figure 6: Motifs de demande d'anti-TNF

Discussion

Les MICI ont tendance à affecter principalement les individus jeunes et actifs, ils peuvent se manifester à tout âge, mais le pic d'incidence se situe à l'adolescence et au début de l'âge adulte(3), Cette population touchée subit des coûts médicaux élevés et une réduction de la productivité(4).

Les facteurs démographiques et cliniques, tels que l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'étendue de la maladie, le tabagisme, la présence de complications telles que la maladie périanale ou colique, ainsi que l'historique du traitement, y compris les échecs précédents ou les interventions chirurgicales, sont des éléments à considérer comme des facteurs de risque liés aux MICI. Par exemple les hommes de moins de 35 ans sont plus exposés au risque de lymphome hépatosplénique à cellules T après un traitement à la thiopurine avec

ou sans anti-TNF, tandis que les risques d'infection et de tumeur maligne augmentent chez les patients âgés de plus de 65 ans(5).

Les MICI peuvent conduire à des complications telles que des retards de croissance et des interventions chirurgicales(3). En règle générale, la chirurgie pour les MICI est réservée aux cas où les traitements médicaux ne parviennent pas à contrôler la maladie et/ou lorsque les patients développent des symptômes obstructifs. La chirurgie peut également être utile en cas de maladie complexe ou compliquée (fistules, abcès) ou de récurrence postopératoire (3).

Les anti-TNF, comme l'infliximab, adalimumab et golimumab, ont révolutionné le traitement de la MC et de la RCH (6), avec des résultats positifs sur l'induction et le maintien de la rémission, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie (7),

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

cependant les résultats à long terme des patients traités avec des anti-TNF sont encore inconnus et ces médicaments posent un certain nombre de problèmes de sécurité(8),notamment un taux non négligeable de perte de réponse (9).

L'échec du traitement par anti-TNF peut être attribué à deux origines principales : Dans le premier cas (échec pharmacocinétique), des concentrations inadéquates de médicament atteignent le site d'action, en raison de deux mécanismes possibles : 1) le développement d'anticorps anti-TNF, qui peuvent bloquer le site actif du médicament (neutralisation) ou simplement accélérer sa clairance (non-neutralisation) et 2) l'indisponibilité ou la perte du médicament non imputable à la formation d'anticorps (comme la perte de médicaments dans les selles en cas de RCH active) ,et le second cas (échec pharmacodynamique)qui va résulter a un changement vers une voie immunopathogène différente, résultant en une insensibilité au mécanisme d'action du médicament (9).

Il semble que l'association avec les thiopurines puisse prévenir l'échec pharmacocinétique en réduisant l'immunogénicité de l'infliximab, avec pour conséquence des taux sériques d'infliximab plus élevés(9), et une corrélation positive de l'association entre la pharmacocinétique des agents anti-TNF et les schémas posologiques de l'azathioprine (9).Dans la cohorte PANTS, la combinaison l'infliximab ou l'adalimumab avec un immunosuppresseur , a été identifiée comme un facteur protecteur contre l'immunogénicité pour les deux agents (Hazard Ratio [HR] 0,39 [0,32–0,46] pour l'infliximab, HR 0,44 [0,31–0,64] pour l'adalimumab, $p < 0,0001$ pour les deux)(10) a permis d'induire une rémission clinique et une guérison de la muqueuse intestinale (11).Une tendance à la supériorité de l'azathioprine sur le méthotrexate a été observée (12).

La prise en charge habituelle, en cas de développement d'anticorps contre un agent anti-TNF, consiste à passer à un autre agent anti-TNF(13). Roblin et son équipe ont mené une étude, Ces résultats indiquent que l'ajout d'azathioprine peut améliorer l'efficacité du traitement chez les patients atteints de MICI qui ont échoué à leur premier anti-TNF en raison de son immunogénicité, sans différence notable entre la MC et la RCH ni entre l'infliximab et l'adalimumab(14).

En raison de l'expiration des brevets, des biosimilaires de l'infliximab et de l'adalimumab ont été développés. L'accès des patients aux produits biologiques a été excellent pour certains d'entre eux, mais limité pour d'autres. Cette limitation est en partie due au coût élevé des produits biologiques (6).Le coût du traitement biologique est un problème pour de nombreux patients atteints de MICI(6).

Une revue systématique et une méta-analyse distinctes ont montré qu'un risque global de rechute et une conséquence grave comme une colectomie après l'arrêt ou désescalade des anti-TNF de 44% chez les patients atteints de la MC et de 38% chez ceux atteints de RCH, et une autre étude observationnelle prospective a rapporté les résultats après l'arrêt de l'infliximab chez 51 patients en rémission clinique : 18 (35%) patients ont dû reprendre une thérapie biologique, avec un seul patient ne répondant pas et nécessitant une colectomie(5).

Une étude de cohorte rétrospective a comparé l'évolution de la RCH en rémission clinique depuis au moins 12 mois chez des patients ayant continué ou arrêté l'infliximab. Les patients ayant interrompu l'infliximab présentaient un risque plus élevé de rechute (Hazard Ratio 3,41 [95% IC 1,88-6,20] ; $p < 0,001$). Une autre étude a rapporté un taux de rechute de 60 % chez les patients atteints de RCH après 4 à 5 ans de suivi(15).

La présence d'une maladie périanale augmente le risque de rechute après l'arrêt d'un traitement biologique, justifiant souvent la poursuite du traitement dans ce cas. De plus, chez les patients ayant subi de multiples résections intestinales antérieures et présentant un faible risque de rechute, une désescalade du traitement peut être évitée pour prévenir le syndrome de l'intestin court(5).

Cette analyse nous permettra de constituer notre base de données incluant à la fois des patients traités avec des produits biologiques et ou conventionnelle. Grâce à cette base de données, nous pourrions suivre de manière méthodique et approfondie la réponse au traitement de ces patients. En analysant l'efficacité des biothérapies anti-TNF, en surveillant les effets indésirables et en identifiant les facteurs liés à une réponse positive ou négative, nous pourrions améliorer la prise en charge des patients atteints de MICI. En fournissant des données précises et actualisées,

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

cette approche éclairera les décisions cliniques et contribuera à optimiser les soins dispensés.

Les pharmaciens hospitaliers jouent un rôle crucial dans la gestion et le suivi des patients atteints de MICI sous traitement anti-TNF. Leur implication comprend le développement de protocoles de préparation, la mise en place d'un suivi régulier incluant des évaluations cliniques et biologiques, la gestion des réactions indésirables et des comorbidités, ainsi que la surveillance lors du changement de traitement. Ils contribuent également à l'intégration de nouvelles thérapies et assurent la formation des patients pour une meilleure gestion des effets secondaires et une meilleure observance thérapeutique.

Conclusion

Cette étude nous permet la compréhension et la gestion des MICI, en particulier en ce qui concerne l'utilisation des biothérapies anti-TNF. En collectant des données exhaustives sur la réponse au traitement, les effets indésirables et les facteurs associés à la réussite ou à l'échec thérapeutique, elle offre une perspective précieuse pour les cliniciens et pour nous les pharmaciens hospitaliers dans l'optimisation des stratégies thérapeutiques pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients atteints de MICI.

Références :

1. Wang C, Baer HM, Gaya DR, Nibbs RJB, Milling S. Can molecular stratification improve the treatment of inflammatory bowel disease? *Pharmacol Res.* oct 2019;148:10444-2.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 8 août 2002;347(6):417-29.
3. Sandberg K, Yarger E, Saeed S. Updates in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 1 mai 2020; 50(5):100785.
4. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis.* oct 2008;14 Suppl 2:S2-3.
5. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 janv 2020;5(1):63-79.
6. Wolf DC. Biosimilars in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Inflammatory Bowel Diseases. *avr 2016;22(4):994-7.*
7. Gece KB, Khanna R, van den Brink GR, Ponsioen CY, Löwenberg M, Jairath V, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut.* juin 2013;62(6):803-7.
8. Alrubaiy L, Rikaby I, Hutchings HA, Williams JG. Can the inflammatory bowel disease biologics registry lead to improved quality of care? *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 1 sept 2015;10(3):373-5.
9. Privitera G, Pugliese D, Onali S, Petito V, Scaldaferri F, Gasbarrini A, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease – from traditional immunosuppressors towards the new paradigm of dual targeted therapy. *Autoimmunity Reviews.* 1 juin 2021;20(6):102832.
10. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 mai 2019;4(5):341-53.
11. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease | *NEJM* [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904492>
12. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *Journal of Crohn's and Colitis.* 5 oct 2020;14(10): 1354-63.
13. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2017;46(11-12):1037-53.
14. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and

Utilisation Des Anti-TNF α Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques

antidrug antibodies: a prospective randomised trial | Gut [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/69/7/1206>

15. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Østergaard Thomsen O, Seidelin

JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. Scand J Gastroenterol. mai 2012;47(5): 518-27.