

Cette fiche rédigée en 2015 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé. Elle est destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament. Elle peut être téléchargée gratuitement sur ce site.

### **Indications et efficacité**

L'infliximab (Remicade<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>, Remsisma<sup>®</sup>) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF $\alpha$ . Le TNF $\alpha$  est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'infliximab est **un anticorps** monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF $\alpha$ . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps dit «chimérique». Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. L'infliximab fait partie de la famille des traitements anti-TNF, comme l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>), le certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) et le golimumab (Simponi<sup>®</sup>).

Au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), ce traitement a démontré son efficacité par plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Il a **obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France dès 2000**. Depuis, cette AMM a été progressivement élargie à d'autres maladies (**rectocolite hémorragique**, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis).

Dans les MICI, l'AMM correspond actuellement à 5 situations :

- les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

- les malades ayant une fistule (communication anormale entre l'intestin ou l'anus et la peau ou un autre organe), compliquant la maladie de Crohn, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués
- les malades ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans ayant une poussée sévère de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

### **Modalités d'utilisation**

L'infliximab est administré selon un schéma initial, dit « **d'induction** », **comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6**. En cas de réponse au traitement d'induction, **un traitement d'entretien** par des perfusions régulières d'infliximab **toutes les huit semaines** est ensuite proposé.

La posologie est ajustée au poids corporel (5 mg/kg). En cas de diminution d'efficacité, votre médecin peut être amené soit à augmenter la dose (10 mg/kg généralement) soit à raccourcir l'intervalle entre deux perfusions.

Les perfusions sont réalisées lors d'une hospitalisation de jour. L'infliximab s'administre par **une perfusion intraveineuse** de 2 heures lors des 3 première perfusions, puis d'1 heure si la tolérance est bonne. La durée de perfusion est parfois allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent (voir ci-dessous). Avant la perfusion, pour en améliorer la tolérance, il est parfois injecté des médicaments diminuant le risque d'allergie (corticoïdes et/ou anti-histaminiques). Une surveillance en hôpital de jour pendant 1 à 2 heures est nécessaire après chaque perfusion.

L'infliximab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le methotrexate (Methotrexate®). La durée de cette association est au minimum de 6 mois.

### **Précautions d'emploi**

Avant de débiter le traitement par infliximab, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans un cas qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. Il faut en particulier s'assurer :

- de l'**absence d'infection**.

Le TNF $\alpha$  participe à la lutte contre les infections et l'administration d'un anti-TNF comme l'infliximab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. La maladie de Crohn peut faciliter les abcès et il est important d'être sûr qu'on n'a pas méconnu cette complication, notamment en cas de fistule. On recherche aussi des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic.

On réalise des tests sanguins à la recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B, et du VIH (les recherches des virus hépatite C, EBV et CMV sont également fréquemment réalisées).

On s'assure également qu'il n'y a pas de signes en faveur d'une tuberculose passée inaperçue, car des cas de réactivation d'une **tuberculose** latente ont été observés avec l'adalimumab. Pour ce faire :

- on recherche des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque (voyage ou résidence dans une région du monde à risque).
- on vérifie que la vaccination par le BCG a été faite (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par infliximab sera impossible pendant 3 semaines).
- on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute.
- de l'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)
- de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence)
- de l'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par anti-TNF.

L'instauration d'un traitement par infliximab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins

inactivés, comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

### **Suivi médical et risques d'effets secondaires**

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

#### **1. Immunisation a l'infliximab**

L'infliximab est une protéine qui est étrangère à l'organisme et il peut parfois se développer, avec le temps, des **anticorps dirigés contre ce médicament** (immunisation).

Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cela peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit, soit d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) en association avec l'infliximab diminue ce risque d'immunisation.

Les manifestations allergiques (moins de 5% des cas au cours des études) surviennent le plus souvent **pendant la perfusion du produit**, ce qui justifie votre hospitalisation ainsi que la surveillance qui suit la perfusion. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, d'une éruption sur la peau, d'un gonflement du visage ou d'une baisse de la pression artérielle. Si la réaction allergique n'est pas trop forte, on peut simplement ralentir la perfusion ; sinon il faut l'interrompre et administrer un traitement anti-allergique.

Dans certains cas, on pourra tenter de reprendre le traitement en prenant des précautions renforcées.

Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée, quelques jours après la perfusion : fièvre, douleurs articulaires ou musculaires.

L'immunisation est favorisée par les interruptions du traitement ou l'espacement des perfusions. Il est donc nécessaire de bien se conformer aux instructions données par votre médecin concernant la régularité du traitement.

#### **2. Infections**

L'infliximab agit en diminuant le TNF- $\alpha$  qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes.

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la **tuberculose** qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de

tuberculose sévère ont été rapportés. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi), le risque de cette infection a cependant diminué, les personnes menacées étant mieux identifiées et préalablement traitées.

D'autres infections ont été observées sous infliximab sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL (sinusites) par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections spécifiques en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors **d'infection opportuniste**. Un avis médical auprès de votre généraliste ou gastroentérologue est donc nécessaire **en cas de fièvre**. Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés, ce qui justifie de rechercher la trace de cette infection par une prise de sang (cf précautions d'emploi).

### **3. Autres effets indésirables**

Des **éruptions** sur la peau sont parfois observées au cours du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation « paradoxale » au niveau de la peau. Avant de donner un traitement pour ces lésions cutanées, il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une infection de la peau.

En cas de psoriasis ou d'eczéma, un traitement par des pommades à base de cortisone suffit à obtenir une guérison. Dans les cas les plus marqués, il faut interrompre le traitement pour que les lésions disparaissent.

Des céphalées (maux de tête) peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec les anti-TNF, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leur survenue reste encore incertaine. Les anti-TNF sont des traitements très surveillés et tous les incidents observés dans les pays où ils sont utilisés sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable. On a ainsi signalé :

- des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).
- des cas de cancer chez des patients traités par l'infliximab. Mais, à l'exception du mélanome dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous infliximab, le

nombre de cas de cancer ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes) ne peut être écarté.

#### **4. Précaution pour la grossesse**

Théoriquement, par précaution, il faut éviter d'utiliser l'infliximab au milieu de la grossesse. Les informations recueillies jusqu'à présent n'ont pas révélé de risque particulier pour le bon déroulement de la grossesse tant pour la mère que chez le nouveau né. **En cas de nécessité, l'infliximab peut toutefois être utilisé tout au long de la grossesse**, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés au nombre encore limité de cas rapportés) et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Si le traitement est administré au cours du troisième trimestre de la grossesse, il franchit la barrière placentaire et l'infliximab peut être détecté après la naissance dans le sang des nouveau-nés et jusqu'à 6 mois. Il existe alors une possibilité d'immunosuppression chez ces enfants qui pourraient avoir un risque accru d'infection et de moins bonne efficacité des vaccinations, qui doivent cependant être réalisées. En revanche, la réalisation des vaccins vivants (rougeole-oreillons-rubéole, varicelle, tuberculose (BCG), rotavirus) doit être retardée jusqu'à 1 an. Le pédiatre et le médecin traitant doivent être informés.

#### **5. Biosimilaires**

En 2015, le brevet de l'infliximab (Rémicade®) est tombé dans le domaine public ce qui a conduit à l'arrivée de deux biosimilaires de cette molécule, également dénommés « infliximab », que sont l'Inflectra® et le Remsima®. Un biosimilaire est une copie d'un médicament biologique de référence déjà autorisé, qui ne peut être strictement identique au produit de référence étant donné sa complexité. Il en existe déjà pour plusieurs molécules comme l'érythropoïétine.

Sur la base d'études de bio-équivalence et d'essais comparatifs de non infériorité menés en rhumatologie, l'Inflectra® et le Remsima® ont obtenu par extrapolation l'ensemble des AMM du Rémicade®. Cependant, il existe à ce jour peu de données concernant l'efficacité et

la sécurité de ces deux nouveaux infliximab en gastroentérologie, dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

En pratique clinique, le gastroentérologue aura à choisir un infliximab dans deux situations : en initiation de traitement chez un nouveau patient n'ayant jamais reçu d'infliximab ou chez un malade déjà en cours de traitement. En 2013, l'ANSM a émis des recommandations à ce sujet qui rejoignent d'ailleurs celles de plusieurs sociétés savantes :

- en initiation, le choix est libre entre l'infliximab princeps et les biosimilaires
- chez un malade en cours de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement avec le même infliximab dans la mesure du possible, sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires. Il s'agit ici d'appliquer un principe de précaution.