



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
2010

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN NOUVEL
ANTI-TNF- α DANS LA MALADIE DE CROHN :
LE CIMZIA®

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

20 Septembre 2010 à 17h.

Pour obtenir le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Fatiha BOUALAM**
Née le 11 Août 1980 à Tazourakht (Maroc)

Membres du Jury :

Président : Mme Chantal FINANCE, PU-PH, UHP, Nancy 1, Faculté de Pharmacie, CHU Nancy

Juges : Mme Béatrice DEMORE, MCU-PH, UHP, Nancy 1, Faculté de Pharmacie, CHU Nancy
Mr Jean-Etienne FORTIER, Pharmacien industriel, UCB Pharma, Belgique
Mr Laurent PEYRIN-BIROULET, PU-PH, UHP, Nancy 1, Faculté de Médecine, CHU Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Madame FINANCE, Présidente et Directrice de thèse,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et la direction de ce travail.

Je vous remercie d'avoir encadré cette thèse, de l'avoir relue et corrigée et d'avoir su me conseiller. Merci encore pour votre patience durant ce long travail.

Aux membres du Jury :

A Madame Béatrice DEMORE

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de lire ma thèse. Je suis honorée de vous compter parmi les juges et de recevoir votre avis expert sur les traitements de la maladie de Crohn.

A Monsieur PEYRIN-BIROULET

Praticien hospitalier en Hépato-Gastroentérologie au CHU Brabois.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de vous joindre au Jury et merci pour votre disponibilité. Vos publications ont contribué à mon savoir et j'espère à mon tour apporter ma pierre à l'édifice des connaissances par le biais de cette thèse. Je vous remercie pour l'œil éclairé et critique que vous apportez à mon travail.

A Jean-Etienne FORTIER

Pharmacien Industriel chez UCB Pharma.

Nous étions au même moment sur les bancs de la fac et tu fais à présent partie de mon Jury de thèse. Merci d'avoir si gentiment accepté d'y participer.

A ma famille,

A Maman,

Sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour ton soutien, tes encouragements, ton amour, ta patience et ton courage. Je t'aime très fort. Qu'Allah te récompense de tes efforts et sacrifices.

A Papa,

Tu nous as toujours poussés à nous surpasser et reculer sans cesse nos limites...

A Kaltoum, Farida, Mohamed, Samiaa, Yassin, El-Alami, Rachid,

Vous m'avez toujours apporté votre soutien et vos encouragements, votre savoir et votre humour. Vous avez contribué à la personne que je suis aujourd'hui. Je suis fière d'être votre little sister. Qu'Allah nous garde toujours réunis.

A Latifa,

La petite dernière et pourtant un modèle pour ses aînés. Tu nous as surpassés. Merci pour la fierté que tu me procures et la sagesse dont tu fais preuve. Qu'Allah te comble de bonheur et de réussite.

A Youssef,

Merci pour ta patience à mes côtés, ton soutien, ton amour, ta gentillesse et tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Je t'aime.

A mes amies,

A Sofia,

Tu m'as permis d'élargir mes horizons et tu as rendu mes années étudiantes si joyeuses. Merci pour ton dévouement et ta présence.

A Cécile, Christelle, Elisabeth, Elize, Hélène, Marie-Reine,

Votre compagnie au long de ces longues années d'études ont permis de les faire passer plus vite. Merci pour ces bons moments passés ensemble et pour votre amitié.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I LA MALADIE DE CROHN	2
1. Généralités.....	2
1.1. Définition	2
1.2. Etiologie et Epidémiologie.....	2
1.2.1. Etiologie	2
1.2.2. Epidémiologie	3
1.3. Diagnostic.....	3
1.4. Caractéristiques de la maladie.....	3
2. Clinique	4
2.1. Maladie chronique inflammatoire	4
2.2. Obstruction intestinale.....	5
2.3. Fistulisation avec ou sans infection.....	5
2.4. Atteinte péri-anale	5
2.5. Manifestations extra-intestinales.....	6
2.6. Complications.....	6
2.6.1. Les complications locales.....	7
2.6.2. Les complications générales et nutritionnelles.....	7
2.6.3. La colite aiguë grave : une entité clinico-endoscopique	7
2.7. Evolution et pronostic	8
2.7.1. Evolution	8
2.7.2. Pronostic.....	8
3. Physiopathologie	8
3.1. Qu'est-ce que le TNF- α ?	9
3.2. Comment agit le TNF- α ?	10
4. Thérapeutiques existantes	11
4.1. L'aspect nutritionnel	12
4.1.1. La diététique	12
4.1.2. La thérapie entérale	12
4.1.3. La Nutrition Totale Parentérale (TPN).....	12
4.2. Les médicaments à visée symptomatique	13
4.3. Les thérapies spécifiques.....	14
4.3.1. Les dérivés amino-salicylés	14
4.3.2. Les antibiotiques	14
4.3.3. Les corticostéroïdes.....	15
4.3.4. Les immunomodulateurs	16
4.3.4.1. Azathioprine, Mercaptopurine ou Methotrexate.	16
4.3.4.2. Les thérapies anti-TNF- α	17
4.4. La chirurgie	19

II BIOTHÉRAPIES: ANTICORPS ANTI-TNF ET AUTRES APPROCHES..... 21

1.	Etanercept.....	22
1.1.	Forme Pharmaceutique.....	22
1.2.	Composition et structure	22
1.3.	Mécanisme d'action	23
1.4.	Indications	24
1.4.1.	Polyarthrite rhumatoïde.....	24
1.4.2.	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	24
1.4.3.	Rhumatisme psoriasique	24
1.4.4.	Spondylarthrite ankylosante	25
1.4.5.	Psoriasis en plaques.....	25
1.4.6.	Psoriasis en plaques de l'enfant	25
1.5.	Contre-indications	25
1.6.	Posologie et mode d'administration.....	25
1.7.	Effets indésirables	26
2.	Adalimumab.....	27
2.1.	Forme Pharmaceutique.....	27
2.2.	Composition et structure	27
2.3.	Mécanisme d'action	27
2.4.	Indications	28
2.4.1.	Polyarthrite rhumatoïde.....	28
2.4.2.	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	28
2.4.3.	Rhumatisme psoriasique	28
2.4.4.	Spondylarthrite ankylosante	29
2.4.5.	Maladie de Crohn.....	29
2.4.6.	Psoriasis.....	29
2.5.	Contre-indications	29
2.6.	Posologie et mode d'administration.....	30
2.7.	Effets indésirables	30
3.	Infliximab.....	31
3.1.	Forme pharmaceutique	31
3.2.	Composition et structure	32
3.3.	Mécanisme d'action	32
3.4.	Indications	33
3.4.1.	Maladie de Crohn	33
3.4.2.	Polyarthrite Rhumatoïde	33
3.4.3.	Rectocolite hémorragique	34
3.4.4.	Spondylarthrite ankylosante	34
3.4.5.	Rhumatisme psoriasique	34
3.4.6.	Psoriasis.....	34
3.5.	Contre-indications	35
3.6.	Posologie et mode d'administration.....	35
3.6.1.	Maladie de Crohn active, sévère	35
3.6.2.	Maladie de Crohn active fistulisée	36
3.7.	Effets indésirables	36
4.	Tysabri®.....	38

III LE CIMZIA®..... 41

1. Pharmacologie	41
1.1. Structure	41
1.2. Mécanisme d'action	43
1.3. Profil pharmacodynamique	47
1.3.1. Constante d'affinité	47
1.3.2. Neutralisation du signal induit par le TNF- α	48
1.3.3. Anticorps anti-certolizumab pegol	48
1.3.4. Niveau de CRP (protéine C-Réactive)	49
1.4. Profil Pharmacocinétique	50
1.5. Métabolisme	52
1.5.1. Absorption.....	52
1.5.2. Distribution.....	52
1.5.3. Métabolisme et élimination.....	53
1.6. Toxicité.....	54
2. Mode de synthèse	55
3. PEGylation	57
3.1. Développement de la PEGylation	57
3.2. Chimie de la PEGylation.....	58
3.2.1. Modification du groupe Amine	58
3.2.2. Conjugaison au groupe imidazole de l'histidine	60
3.2.3. Conjugaison au résidu thiol-cystéine	61
3.2.4. Conjugaison à un groupe carboxylique, aux résidus Arginine ou hydroxyle, ou aux oses	62
3.2.5. Conjugaison au résidu glutamine par voie enzymatique.....	63
3.2.6. PEG libérables.....	63
3.3. Paramètres critiques à prendre en considération lors de la PEGylation.....	63
3.3.1. Structure et taille du PEG.....	64
3.3.2. Séquence protéinique ciblée par la conjugaison	65
3.4. Conséquences biologiques de la PEGylation	65
3.4.1. Temps de circulation prolongé.....	66
3.4.2. Une immunogénicité et une toxicité réduites.....	67
3.4.3. Augmentation de la solubilité en milieu organique	68
3.4.4. Cas particuliers observés.....	69
3.5. Exemples d'applications réussies.....	69
3.5.1. Les interférons.....	69
3.5.1.1. PEG-interféron- α -2b	70
3.5.1.2. PEG-interféron- α -2a.....	70
3.5.2. Le Pegvisomant	70
3.6. Cas du certolizumab pegol	72
4. Etudes Cliniques.....	76
4.1. Etudes de Phase II	76
4.1.1. Etude de phase II par voie intraveineuse.....	76
4.1.1.1. Matériel et méthodes	76
4.1.1.2. Résultats	81

4.1.1.3.	Conclusions	89
4.1.2.	Etude de phase II par voie sous-cutanée	92
4.1.2.1.	Matériel et méthodes	92
4.1.2.2.	Résultats	96
4.1.2.3.	Conclusions	104
4.2.	Etudes de Phase III	106
4.2.1.	Etude d'induction de la rémission : PRECISE 1	106
4.2.1.1.	Matériel et méthodes	106
4.2.1.2.	Résultats	109
4.2.2.	Etude de maintien de la rémission : PRECISE 2	118
4.2.2.1.	Matériel et méthodes	118
4.2.2.2.	Résultats	121
4.2.2.3.	Conclusions	130
4.2.3.	Etude d'efficacité à long terme du certolizumab pegol : PRECISE 3	133
4.2.3.1.	Objectif de l'étude	133
4.2.3.2.	Méthodes	133
4.2.3.3.	Résultats	134
4.2.3.4.	Conclusion	134
4.2.4.	Etude de réinduction chez des patients ayant échoué au traitement: PRECISE 4	135
4.2.4.1.	Objectif de l'étude	135
4.2.4.2.	Méthodes	135
4.2.4.3.	Résultats	136
4.2.4.4.	Conclusions	137
4.2.5.	Etude d'évaluation de la posologie de certolizumab pegol: WELCOME .	138
4.2.5.1.	Objectif de l'étude	138
4.2.5.2.	Matériels et méthodes	138
4.2.5.3.	Résultats	139
4.2.5.4.	Conclusions	139
4.3.	Conclusion	140

IV INTERET DU CIMZIA® ET PERSPECTIVES D'AVENIR..... 141

1.	Comparaison aux autres anti-TNF- α	141
1.1.	Intérêt économique	141
1.2.	Efficacité	143
1.2.1.	Comparaison des stœchiométries de liaison au TNF- α	143
1.2.2.	Inhibition de la production de cytokines	144
1.3.	Facilité d'emploi	145
2.	Aspects règlementaires / Mise sur le marché	145
2.1.	Aux Etats-Unis	145
2.2.	En Europe	146
2.3.	Autres indications	148

CONCLUSION..... 149

ANNEXES..... 150

BIBLIOGRAPHIE..... 166

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune connue et décrite depuis longtemps, mais aujourd'hui encore, sa cause reste inconnue, malgré les nombreux travaux de recherche en cours.

Parallèlement, les laboratoires pharmaceutiques rivalisent d'ingéniosité et d'originalité pour développer des molécules visant à contrer les symptômes de cette maladie, à défaut d'en cibler la cause.

Afin de mieux comprendre les objectifs visés par les thérapies sans cesse plus innovantes, il est important de s'attarder un moment sur la maladie de Crohn elle-même, sur ses origines possibles ainsi que ses symptômes, que nous développerons dans une première partie.

Par ailleurs, il est intéressant de prendre connaissance, dans une deuxième partie, du contexte thérapeutique actuel de cette maladie et bien connaître les différentes voies de traitement de la maladie qui s'offrent au choix du patient pour améliorer sa qualité de vie au jour le jour.

Puis, dans une troisième partie, nous nous attarderons plus particulièrement sur une molécule en cours de développement dans le traitement de la maladie de Crohn, le Cimzia®. Bien que faisant partie du groupe thérapeutique bien connu des anti-TNF- α , celui-ci se distingue particulièrement par sa structure originale composée d'un fragment d'anticorps (le fragment Fab nécessaire à son action) et de 2 molécules de Polyéthylène Glycol, destinées à améliorer le profil pharmacocinétique et pharmacologique de la molécule.

C'est donc une initiative tout à fait originale qui a été entreprise par le laboratoire pharmaceutique UCB (en collaboration avec CellTech) et qui mérite que l'on s'intéresse de près au développement de ces nouvelles technologies de pointe mises au service du patient.

Nous allons donc analyser dans un premier temps la structure si particulière de ce précurseur dans la classe des anti-TNF- α et s'intéresser à son mode de production. Puis nous verrons en détail les études cliniques qui ont été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn, ainsi que les effets obtenus auprès de ces patients.

Nous pourrions alors analyser, dans une quatrième partie, les bénéfices apportés par cette molécule par rapport aux molécules préexistantes et envisager l'avenir de telles technologies dans le traitement de la maladie de Crohn.

I La maladie de Crohn

1. Généralités

1.1. Définition

La maladie de Crohn appartient au groupe des maladies auto-immunes et peut être définie comme une entérite segmentaire ou plurisegmentaire pouvant atteindre n'importe quelle partie du tube digestif, d'évolution chronique et ulcéro-scléreuse. Un terme équivalent est celui d'iléocolite granulomateuse ou aussi iléite régionale.

Elle correspond à une inflammation chronique d'un segment de l'intestin grêle, le plus souvent de l'iléon terminal et se traduit cliniquement par des douleurs abdominales spastiques évoluant par poussées, et par la présence de sang et de pus dans les selles. [Medinfos, 2004]

1.2. Etiologie et Epidémiologie

1.2.1. Etiologie

La pathogénie de la maladie est pour l'instant complètement inconnue. Certains chercheurs suggèrent un dysfonctionnement du système immunitaire qui résulterait en une réaction exagérée à un agent environnemental, alimentaire ou infectieux. Cependant, aucun antigène n'a été identifié, si ce n'est que le tabagisme contribue au développement et à l'exacerbation de la maladie de Crohn. Un agent infectieux, *Mycobacterium paratuberculosis*, a également été incriminé mais sans preuve formelle. [Medinfos, 2004]

Certains signes suggèrent une prédisposition génétique à ce dysfonctionnement du système immunitaire. De récentes études ont permis de mettre en évidence l'implication du gène *CARD15*, *Caspase activating recruitment domain 15*, aussi connu sous le nom de NOD2, *Nucleotide Oligomerisation Domain 2*. Ce gène coderait un récepteur intra cellulaire au

muramyl dipeptide, qui est un des composants du peptidoglycane bactérien, et serait impliqué dans l'activation et l'upregulation¹ du NFκB. [Gaya et al., 2006]

1.2.2. Epidémiologie

Au cours des dernières années, l'incidence de la maladie de Crohn n'a cessé d'augmenter, aussi bien chez les populations occidentales nord-européennes et anglo-saxonnes, que dans les populations du tiers-monde, noires et d'Amérique latine.

La maladie est rencontrée chez l'adulte jeune, de 20 à 30 ans, avec une incidence particulière aux Etats-Unis, en Angleterre et en Europe du Nord. En France, elle est moins fréquente et respecte un gradient nord/sud. L'incidence varie entre 1 et 6/100 000.

On retrouve généralement une même incidence chez les deux sexes, et la maladie s'étend habituellement dans une même famille.

C'est une maladie du sujet jeune qui peut être grave, et en tant que telle, impose une prise en charge spécialisée à long terme. La plupart des personnes touchées développent la maladie avant 35 ans, le plus souvent entre 15 et 25 ans. [Medinfos, 2004]

1.3. Diagnostic

Le diagnostic de Maladie de Crohn n'est fait que plusieurs mois ou années après les premiers symptômes et, de plus, les lésions précèdent elles-mêmes ces symptômes d'une période relativement longue. [Medinfos, 2004]

Le diagnostic se basera essentiellement sur la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, mais surtout sur la coloscopie et la biopsie. Un diagnostic différentiel est parfois nécessaire pour éliminer d'autres pathologies intestinales (voir annexe A).

1.4. Caractéristiques de la maladie

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune chronique récurrente, caractérisée par une inflammation irrégulière trans pariétale qui implique n'importe quel segment du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus.

¹ **Upregulation:** Cela correspond à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface d'une cellule cible rendant cette dernière plus sensible à une hormone ou autre agent

Un tiers des cas de maladie de Crohn impliquent uniquement l'intestin grêle, plus communément l'iléon terminal. La moitié des cas implique l'intestin grêle et le côlon (le plus souvent l'iléon terminal et le côlon adjacent proximal).

Dans 20% des cas, seul le côlon est affecté. Un tiers des patients ont des maladies péri-anales associées (fistules, fissures, abcès...). Seul un petit nombre de patients ont une implication de la bouche (aphtes ulcéreux) ou du tractus intestinal supérieur.

Contrairement à la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn est un processus transpariétal qui peut résulter en une inflammation et une ulcération de la muqueuse, un rétrécissement des intestins, un développement de fistules et une formation d'abcès. Le tabagisme favorise fortement le développement de la maladie de Crohn, crée une résistance aux thérapies médicales et engendre des rechutes chez les patients. [Tierney et al., 2006]

2. Clinique

En raison de la variabilité de la localisation et de la sévérité de l'inflammation, la maladie de Crohn peut présenter une grande variété de symptômes.

Le médecin doit attacher une importance particulière aux épisodes de fièvres, à la sensation générale de « bien-être » du patient, à son poids, sa nutrition, à la présence d'une douleur associée à une tendresse de la masse abdominale à l'examen rectal, et aux manifestations extra intestinales. [Tierney et al., 2006]

Le plus souvent, on observe la présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants :

2.1. Maladie chronique inflammatoire

C'est le symptôme le plus courant de la maladie. On retrouve également ce symptôme chez les patients souffrant d'iléite ou d'iléocolite.

Les patients présentent une fièvre modérée, une sensation de malaise, une perte de poids et une perte d'énergie. Ces symptômes peuvent s'accompagner de diarrhées généralement non sanglantes et souvent intermittentes. Des crampes ou une douleur constante au niveau du quadrant droit inférieur ou au niveau péri-ombilical sont présentes. Une palpation de l'abdomen révèle une sensibilité au niveau du quadrant droit inférieur. Une masse palpable et

sensible correspondant à un épaissement de la paroi intestinale enflammée peut être présente dans la partie inférieure de l'abdomen.

2.2. Obstruction intestinale

Un rétrécissement de l'intestin grêle peut résulter de l'inflammation. Les patients présentent souvent des ballonnements postprandiaux, des crampes et de bruyants borborygmes².

Cela se présente parfois chez les patients ayant des symptômes inflammatoires (comme vu ci-dessus). Mais le plus souvent, l'obstruction intestinale survient plus tard dans la maladie, à partir d'une fibrose chronique sans autre manifestation systémique ou signe d'inflammation.

2.3. Fistulisation avec ou sans infection

Certains patients développent des ulcérations qui pénètrent à travers l'intestin et forment des fistules³ en de nombreux endroits. Les fistules au niveau du mésentère sont le plus souvent asymptomatiques, mais peuvent donner lieu à des abcès intra-abdominaux ou rétro-péritonéaux qui se manifestent par des fièvres, des frissons, une masse abdominale tendre et une leucocytose.

Les fistules présentes du côlon à l'intestin grêle jusqu'à l'estomac peuvent conduire à un développement bactérien avec diarrhées, perte de poids et malnutrition.

Les fistules au niveau de la vessie ou du vagin donnent lieu à des infections récurrentes.

Les fistules entérocutanées se produisent souvent au niveau de cicatrices chirurgicales.

2.4. Atteinte péri-anale

Un tiers des patients ayant une implication du gros intestin ou de l'intestin grêle développent une maladie péri-anale qui se manifeste par des fissures anales, des abcès péri-anaux, et des fistules.

² *Borborygme*: Bruit analogue à un gargouillement, produit par le déplacement de gaz dans l'intestin ou dans l'estomac.

³ *Fistules* : Orifice ou conduit anormal, accidentel, pathologique ou congénital, donnant passage à des matières organiques (matières fécales, urine), à des produits de sécrétion ou à du pus.

2.5. Manifestations extra-intestinales

D'autres symptômes peuvent également se présenter : des aphtes sont fréquents, on observe une prévalence accrue de calculs biliaires dus à la malabsorption de sels biliaires de l'iléon terminal ; des calculs rénaux avec des cristaux d'urate ou d'oxalate de calcium peuvent également se produire.

2.6. Complications

A la différence de la rectocolite hémorragique, l'évolution de la maladie de Crohn est chronique et capricieuse, extrêmement difficile à schématiser. L'évolution se fait par poussées dont l'intensité et la fréquence varient selon les sujets. La tendance naturelle se fait vers la fistulisation, la sténose et l'abcédation. Une rémission spontanée n'est pas exceptionnelle. [Medinfos, 2004]

La grossesse n'a pas de conséquence sur la maladie. En particulier, le traitement doit être poursuivi car son arrêt aurait des conséquences fâcheuses. L'extension topographique est la règle, plus fréquente en cas de traitement chirurgical à l'occasion de récurrence locale.

De nombreux indices de suivi d'une poussée, dont le plus utilisé est celui de Best, sont basés sur différents paramètres cliniques, biologiques et endoscopiques.

L'indice de Best constitue un moyen simple de surveillance clinique : il associe des signes cliniques comme le nombre de selles, les douleurs abdominales et le bien-être général, aux possibles manifestations extradiigestives, aux signes anaux, à la présence d'une masse abdominale, à l'institution d'un traitement antidiarrhéique et à la valeur de l'hématocrite. Une valeur liminale de 150 distingue les formes actives des formes inactives. Une valeur supérieure à 450 objective une maladie de Crohn très active (voir annexe B).

2.6.1. Les complications locales

- L'occlusion intestinale est la conséquence d'une sténose, parfois précédée par un syndrome de Koenig⁴. La maladie atteint alors obligatoirement le grêle. La sclérose peut alors engainer également l'uretère.
- La perforation se fait le plus souvent en péritoine fermé. L'abcédation et la fistulisation, le plus souvent entéro-entérales, en représentent le terme. La fistule peut aussi être entéro-vésicale ou entéro-génitale avec respectivement pneumaturie et émission fécale par le vagin. Les moyens d'imagerie actuels permettent de suspecter les lésions dont le diagnostic précis ne sera qu'opératoire.
- Les complications périnéo-anales sont fréquentes. Elles peuvent aboutir à des délabrements considérables avec destruction sphinctérienne ou évolution sténosante.
- Les hémorragies digestives massives et la cancérisation (risques d'adénocarcinome ou sarcome multipliés par 10 ou 20) sont rares.

2.6.2. Les complications générales et nutritionnelles

- Lors des poussées et des surinfections, l'altération de l'état général est habituelle.
- La malabsorption est la conséquence d'une réduction de la surface d'absorption ou d'un dysmicrobisme en amont d'une sténose : anémie, sidéropénie, lymphopénie, hypoprotidémie et œdèmes, ostéomalacie et hypocalcémie, déficits vitaminiques B12, E et D.

2.6.3. La colite aiguë grave : une entité clinico-endoscopique

L'association d'une poussée clinique très sévère et de lésions endoscopiques graves impose une conduite à tenir urgente : voie veineuse centrale avec nutrition parentérale totale, corticothérapie systémique à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j et surveillance rapprochée en milieu médico-chirurgical.

⁴ *Syndrome de Koenig* : Décrit tout d'abord par Cruveilhier en 1852, puis en 1890 par König, il s'agit d'un syndrome se caractérisant par la survenue de crises de douleurs localisées à l'abdomen et dont les épisodes augmentent brutalement en quelques minutes.

La colectomie subtotala est pratiquée si l'amélioration n'est pas manifeste au bout de quelques jours. Ainsi la mortalité est nulle et les interventions se voient dans 25% des cas.

2.7. Evolution et pronostic

2.7.1. Evolution

L'évolution de la maladie de Crohn se fait souvent par poussées séparées par des rémissions cliniques plus ou moins longues ; la guérison est rare. La sévérité des poussées est en général appréciée sur l'indice de Best. Comme vu précédemment, les complications les plus fréquentes sont les occlusions, les fistules, les abcès et perforations, plus rarement les hémorragies et, en cas de maladie de Crohn colique, la colite aiguë grave avec éventuellement colectasie aiguë.

A long terme, le risque de cancer intestinal est plus élevé que dans la population générale. Chez l'enfant, le retard staturo-pondéral est fréquent. [SNFGE, 1999]

2.7.2. Pronostic

Il n'y a aucun critère prédictif de l'évolution de la maladie de Crohn. Cependant, l'évolution observée peut prendre 2 masques opposés :

- Chez certains patients, l'évolution est rapide et grave, imposant une chirurgie rapide avec un risque élevé de récurrence.
- Chez d'autres, la maladie évolue lentement. La chirurgie n'est nécessaire qu'après un long délai et les récurrences postopératoires sont tardives.

3. Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Crohn est encore mal élucidée. On la présente généralement comme un mécanisme complexe impliquant une prédisposition polygénétique, un dérèglement immunologique ainsi qu'une exposition à des facteurs environnementaux.

Certains gènes ont été identifiés mais ceux-ci n'expliquent qu'une minorité des cas.

Par ailleurs, ce qui semble plus certain est que la maladie de Crohn soit caractérisée par une réaction immunitaire classique type T helper 1. [Brown S.J. and Abreu M.T., 2005]

Dès les années 1990, une augmentation de l'expression du Facteur Nécrosant des Tumeurs (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) a été observée chez les patients souffrant de cette maladie. Depuis lors, le rôle du TNF- α dans la pathogenèse des inflammations intestinales a été largement investiguée et il apparaît clairement que le TNF- α est une cytokine cruciale dans la pathogenèse de la maladie de Crohn.

Le rôle central du TNF- α a été souligné par l'observation, chez une souris génétiquement modifiée exprimant un haut niveau de TNF- α , du développement irrégulier d'une inflammation intestinale similaire à celle observée dans la maladie de Crohn.

3.1. Qu'est-ce que le TNF- α ?

Le TNF- α est classé parmi les cytokines. C'est un médiateur de l'immunité cellulaire. [Allain P., 2005]

Le TNF- α est une glycoprotéine de type II transmembranaire de 26kDa qui peut exister sous forme soluble ou liée à la membrane. Les 2 formes sont biologiquement actives

Le TNF- α est libéré de manière enzymatique à partir de la membrane sous l'action de l'enzyme de conversion du TNF- α (TNF- α Converting Enzyme TACE). Il est libéré de la membrane sous forme d'une protéine de 17 kDa qui s'agglomère pour former des trimères.

Le TNF- α présente de larges propriétés biologiques. Dans le cadre de la maladie de Crohn, sa fonction la plus importante est d'agir en tant que cytokine pro-inflammatoire et régulateur de la survie cellulaire.

Il existe deux types de récepteurs du TNF : les TNFR1 (ou p55) et les TNFR2 (ou p75), qui peuvent tous deux être membranaires ou solubles. Les récepteurs solubles neutralisent le TNF- α circulant, alors que les récepteurs membranaires régulent les effets biologiques du TNF- α .

Traditionnellement, les TNFR1 étaient considérés comme les médiateurs clé, agissant comme des « récepteurs de mort » capables d'initier l'apoptose cellulaire, alors que les TNFR2 étaient largement vus comme des récepteurs « transmetteurs » (ligand-passing) capturant le TNF et le transmettant au TNFR1.

Plus récemment, cependant, il est apparu clairement que le TNFR2 régule également certaines propriétés biologiques du TNF- α . [Brown S.J. and Abreu M.T., 2005].

3.2. Comment agit le TNF- α ?

Le TNF- α est majoritairement produit par les macrophages, les cellules T et les neutrophiles activés. L'expression du TNF- α est déclenchée en réponse à une gamme de stimuli inflammatoires, particulièrement les éléments microbiens, et ce via la transcription du gène TNF- α régulée par la voie du NF κ B et préalablement par la voie du p38 α MAP kinase (Mitogen Activated Protein). [Brown S.J. and Abreu M.T., 2005]

La sécrétion du TNF- α est notamment stimulée par l'endotoxine qui est un lipopolysaccharide provenant de bactéries gram négatif, mais également par des extraits de membranes d'autres bactéries, virus, champignons, ainsi que les membranes des cellules tumorales.

Sa sécrétion est également augmentée par les interleukines 1 et 2 (IL1 et IL2) ainsi que par l'interféron γ (IFN γ). [Allain P., 2005]

Les cellules T CD4 mucosales produisent un excès d'interféron- γ et d'interleukine 2 ainsi que des niveaux élevés d'interleukine 12 (IL12), cytokines qui vont favoriser la sécrétion de TNF- α . [Brown S.J. and Abreu M.T., 2005]

Comme illustré par la figure n° 1, le TNF- α détient un rôle central dans la cascade inflammatoire [Sands B.E., 2004]. L'une de ses nombreuses propriétés est en effet d'être pro-inflammatoire, aussi bien de manière directe qu'indirecte, via la libération de cytokines IL1, IL6 et IFN γ . [Allain P., 2005]

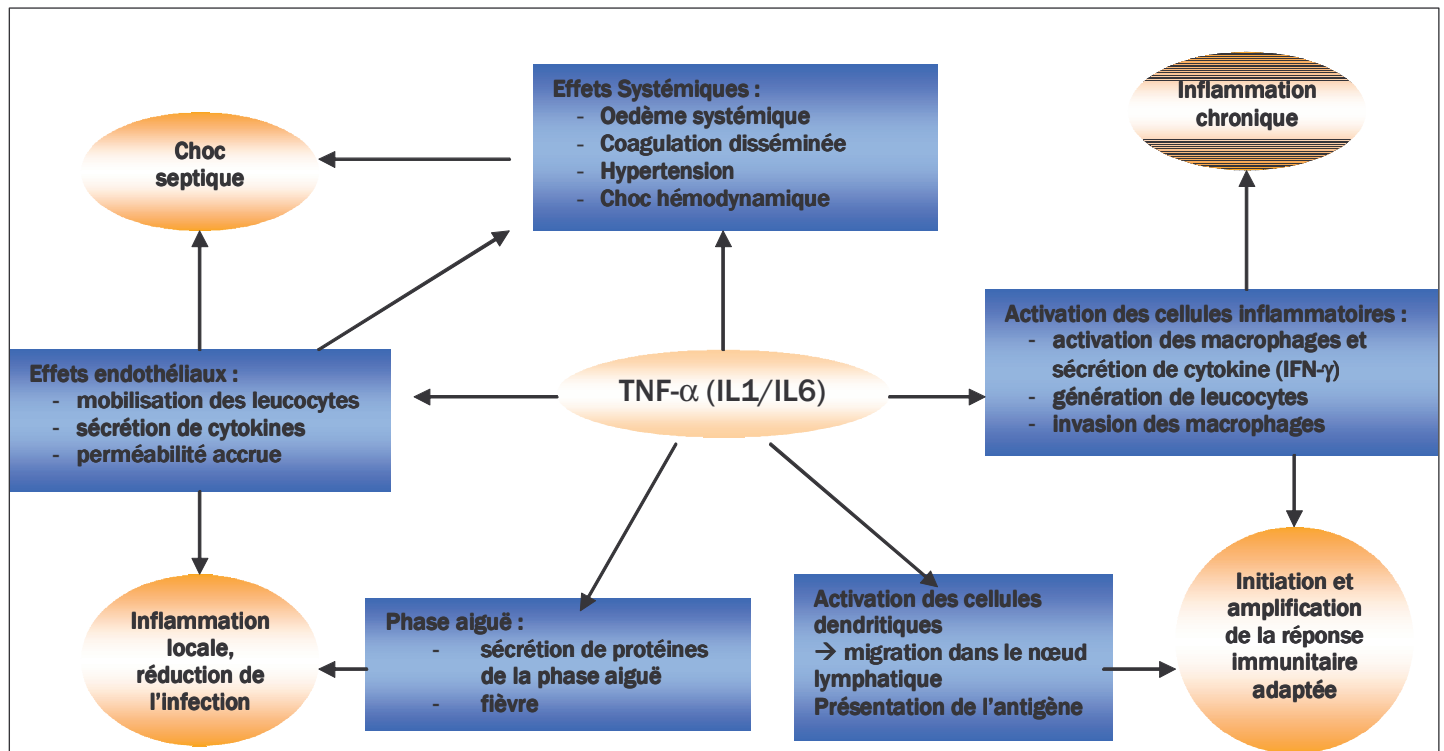


Figure N°1: rôle du TNF- α , IL1et IL6 dans le système immunitaire

[Dingermann T and, Zündorf I., 2006]

Le mécanisme précis par lequel la sécrétion de TNF- α est augmentée est encore mal élucidé. Mais il apparaît clairement que cette cytokine joue un rôle dans l'inflammation intestinale observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Ceci aide donc à mieux comprendre pourquoi les thérapeutiques vont principalement être ciblées sur la neutralisation du TNF- α .

4. Thérapeutiques existantes

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune chronique qui est caractérisée par des phases d'exacerbation et des périodes de rémission.

Comme aucune thérapie spécifique n'existe, les traitements actuels visent l'amélioration symptomatique et le contrôle du processus de la maladie. Le traitement doit être adapté à chaque patient et à ses symptômes spécifiques. A noter toutefois, que l'arrêt du tabagisme est conseillé à tous les patients. [Tierney et al., 2006]

La thérapeutique va être axée sur différentes cibles :

4.1. L'aspect nutritionnel

4.1.1. La diététique

Les patients doivent suivre un régime alimentaire équilibré avec le moins de restrictions possibles. L'intolérance au lactose étant commune, les produits laitiers seront à éviter chez les patients se plaignant de flatulences ou de diarrhées.

Les patients présentant principalement une implication du côlon, bénéficieront d'un complément en fibres.

Inversement, les patients présentant des symptômes obstructifs, seront placés sous régime pauvre en fibres.

La résection de plus de 100 cm de l'iléum terminal résulte en une malabsorption des graisses : dans ce cas, un régime hypolipidique est recommandé. L'administration de vitamine B12 (100µg/mois en intramusculaire) est souvent nécessaire pour les patients ayant eu une résection iléale. [*Tierney et al., 2006*]

4.1.2. La thérapie entérale

Un supplément nutritionnel entéral par une voie nasogastrique peut être requis chez les enfants et adolescents ayant un pauvre apport nutritionnel et un retard de croissance.

4.1.3. La Nutrition Totale Parentérale (TPN)

La TPN est utilisée à court terme chez les patients en phase active de la maladie ayant une perte progressive de poids, ou chez ceux en attente de chirurgie souffrant de malnutrition mais qui ne tolèrent pas la nutrition entérale à cause de leur haut niveau d'obstruction, la forte présence de fistules, de diarrhées sévères ou de douleur abdominale.

La TPN est requise en long terme chez un nombre limité de patients ayant subi des résections intestinales considérables résultant en un syndrome de l'intestin court⁵ accompagné de malnutrition.

4.2. Les médications à visée symptomatique

Les traitements visent à traiter la diarrhée essentiellement : il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels la diarrhée est présente. Une approche de traitement rationnel empirique conduit souvent à une amélioration thérapeutique qui peut écarter le besoin en corticostéroïdes ou en agents immunosuppresseurs.

L'implication de l'iléum terminal dans la maladie ou la résection de l'iléum peut entraîner la réduction de l'absorption des acides biliaires qui mènent à une diarrhée sécrétoire du côlon. Ce type de diarrhée répond le plus souvent à un traitement par cholestyramine 2 à 4 g ou au colestipol 5g, deux à trois fois par jour avant les repas, afin de lier les sels biliaires mal absorbés.

Les patients présentant une maladie iléale importante ou une résection iléale de plus de 100 cm ont une malabsorption des sels biliaires si bien qu'une stéathorrhée peut apparaître. Ces patients doivent bénéficier d'un régime hypolipidique ; les agents liants des sels biliaires exacerbent la diarrhée et ne doivent donc pas être administrés.

Les patients atteints de la maladie de Crohn sont à risque quant à l'apparition d'une croissance bactérienne au niveau de l'intestin grêle. Ceci est notamment dû aux fistules entérales, à la résection iléale et à la motilité réduite de l'intestin [Tierney et al., 2006]. Les antibiotiques à large spectre sont souvent prescrits pour traiter les complications infectieuses. Le métronidazole peut aussi aider à soulager les symptômes non infectieux de la maladie tels que les diarrhées et les crampes abdominales. [The Merck Manual of Medical Information, 2006]

D'autres causes possibles de la diarrhée sont la déficience en lactase et le syndrome de l'intestin court⁵. L'utilisation d'antidiarrhéiques classiques peut se révéler bénéfique chez certains patients [Tierney et al., 2006]. Ces traitements incluant des substances anticholinergiques, telles que le diphénoxylate, le lopéramide et la codéine, sont absorbés oralement et de préférence avant les repas. L'absorption de préparations à base de

⁵ Syndrome de l'intestin court : (ou Short Bowel Syndrome SBS) : Syndrome associé à la résection d'un segment de l'intestin qui va entraîner le plus souvent des problèmes de malabsorption et de diarrhée.

méthylcellulose ou de psyllium aide parfois à prévenir l'irritation en rendant les selles plus fermes. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

4.3. Les thérapies spécifiques

4.3.1. Les dérivés amino-salicylés

Le traitement anti-inflammatoire est basé essentiellement sur des dérivés amino-salicylés tels que l'acide 5-Amino Salicylique (5-ASA) contenu dans la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®), l'osalazine (DIPENTUM®), la mésalazine (PENTASA®, ROWASA®) : ces substances peuvent supprimer les symptômes et réduire l'inflammation, particulièrement au niveau du gros intestin. La mésalazine est également efficace dans la prévention des récurrences. Ils sont indiqués dans les formes légères à modérées de la maladie. [*Tierney et al., 2006*], [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*], [*Cortot A., 2003*]

Cependant, toutes ces thérapeutiques sont beaucoup moins efficaces quand il s'agit de poussées sévères ou dans le maintien des rémissions. L'utilisation des agents 5-ASA est en déclin au profit de l'avènement de nouvelles thérapeutiques.

4.3.2. Les antibiotiques

[*Tierney et al., 2006*] Chez les patients présentant une maladie légère et ne répondant pas aux aminosalicylés, la thérapie antibiotique par le métronidazole (10mg/kg/j) ou la ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour) semble être, dans les essais cliniques conduits, tout aussi efficace que les aminosalicylés.

La ciprofloxacine est plus efficace dans les iléites alors que le métronidazole est efficace dans les iléocolites ou les colites. De plus, le métronidazole est le choix le plus commun pour traiter les abcès et fistules péri-anales.

Cependant, l'utilisation prolongée de métronidazole peut affecter les nerfs (hyperkinésie, vertiges et convulsions) et résulter en une sensation de picotement dans les bras et les jambes. Cet effet disparaît généralement avec l'arrêt du traitement, mais les rechutes de la maladie ne sont pas rares dans ce cas. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

4.3.3. Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes suppriment de façon significative les symptômes aigus chez la plupart des patients, qu'ils soient atteints au niveau du gros intestin ou de l'intestin grêle. Cependant, les corticostéroïdes ne modifient pas la maladie sous-jacente. [Tierney et al., 2006]

Généralement, les doses élevées sont administrées pour calmer l'inflammation majeure et ses symptômes. La dose est ensuite diminuée et le corticoïde est arrêté dès que possible. [The Merck Manual of Medical Information, 2006]

La prednisolone à 40-60 mg par jour est généralement administrée chez les patients en phase active aiguë de la maladie. Après une amélioration à deux semaines, le dosage est progressivement diminué de 5 mg par semaine jusqu'à atteindre une dose de 20 mg par jour. Une diminution lente de 2,5 mg par semaine est ensuite recommandée. Environ 20 % des patients ne peuvent pas être complètement soustraits au traitement par corticothérapie sans subir une explosion symptomatique. De plus, 75 % des patients qui obtiennent une rémission initiale sous corticothérapie feront une rechute dans l'année qui suit.

L'utilisation à long terme de corticoïdes à faibles doses (2,5 à 10 mg/j) doit être évitée à cause des nombreuses complications inhérentes telles que les nécroses aseptiques des hanches, l'ostéoporose, la cataracte, le diabète et l'hypertension.

La forme « libération iléale » du budésonide (Entocort®, 9 mg une fois par jour pendant 8 semaines), induit une rémission chez 50 à 70 % des patients présentant une forme légère à modérée de la maladie impliquant l'iléum terminal ou le côlon ascendant. Son effet est supérieur au mésalazine et comparable à la prednisolone, avec moins d'effets indésirables liés aux stéroïdes. Il sera donc le traitement de choix en cas de corticothérapie longue durée.

Cependant, les effets à long terme sur le métabolisme osseux sont encore mal élucidés. Les précautions générales liées à un traitement par corticothérapie long terme doivent être appliquées (supplémentation en calcium et en vitamine D, suivie de la densitométrie osseuse...)

Les patients recevant une corticothérapie long terme devraient également recevoir une thérapie par immunomodulateurs (comme décrit plus loin) dans le but de les sevrer des corticoïdes. [Tierney et al., 2006]

En outre, les corticostéroïdes, tels que la prednisolone administrée oralement, peuvent diminuer de façon significative la fièvre et la diarrhée, soulager les douleurs abdominales et améliorer l'appétit et la sensation de bien-être. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

Les patients présentant des symptômes persistants malgré la corticothérapie orale ou ceux présentant une forte fièvre, des vomissements persistants, des preuves d'une obstruction intestinale, une importante perte de poids, une tendresse abdominale ou la suspicion d'un abcès, doivent être hospitalisés. Les corticoïdes sont alors administrés par voie intraveineuse et un apport nutritionnel (entéral ou parentéral) est mis en place. [*Tierney et al., 2006*]

4.3.4. Les immunomodulateurs

4.3.4.1. Azathioprine, Mercaptopurine ou Methotrexate.

L'azathioprine et la mercaptopurine sont efficaces en traitement long terme de la maladie de Crohn. [*Tierney et al., 2006*] Les immunomodulateurs tels que l'azathioprine et la mercaptopurine, qui modifient l'action du système immunitaire, sont efficaces chez les patients ne répondant pas aux autres traitements et sont spécialement efficaces dans le maintien de longues périodes de rémission. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

Ils sont plus utiles dans le traitement des patients qui ne répondent pas aux autres traitements, ceux qui nécessitent des cures répétées ou chroniques de corticostéroïdes, et ceux qui présentent des fistules internes ou péri-anales. [*Tierney et al., 2006*]

Ils améliorent de façon significative l'état général du patient, diminuent le besoin en corticostéroïdes et guérissent souvent les fistules. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

Ces agents permettent l'élimination ou la réduction de la corticothérapie dans environ 75 % des cas et la fermeture des fistules dans 30 % des cas.

Afin de minimiser le risque de dépression de la fonction de la moelle osseuse (leucopénie, thrombocytopénie, anémie), le traitement doit être initié à une dose de 50 mg par jour et est progressivement augmenté de 25 mg toutes les 2 semaines, jusqu'à atteindre un maximum de

1 à 1,5 mg/kg/j pour la mercaptopurine ou 2 à 2,5mg/kg/j pour l'azathioprine, à déterminer selon la réponse clinique et l'absence de signes de dépression de la moelle osseuse (Polynucléaires > 4000/mm³). [Tierney et al., 2006]

Certaines autorités favorisent l'initiation de ces agents directement à leur dose maximale, à condition que l'activité fonctionnelle de la TPMT⁶ (ThioPurineMéthylTransférase) ait été évaluée au préalable. La numération formule sanguine doit être monitorée toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à ce qu'un dosage stable soit établi, puis tous les 3 mois.

Le temps moyen pour obtenir une réponse au traitement est de 4 mois. Ces agents ne sont donc d'aucun intérêt dans les crises aiguës de la maladie.

Une fois que les patients ont atteint la phase de rémission, ces médicaments réduisent le taux de rechute à 3 ans de 60 % à moins de 25 %.

Le méthotrexate (25 mg en intramusculaire ou sous-cutané chaque semaine pendant 12 semaines, suivi d'une dose de 12,5 à 12 mg une fois par semaine) est de plus en plus utilisé chez les patients qui ne répondent pas au traitement ou qui sont intolérants à la mercaptopurine ou à l'azathioprine.

Son absorption orale pouvant être instable, l'administration parentérale est plus souvent recommandée.

D'autres agents immunosuppresseurs ont été investigués dans la maladie de Crohn tels que la ciclosporine et la thalidomide ; cependant, leur efficacité a été modeste et leur toxicité plus grande que les thiopurines. [The Merck Manual of Medical Information, 2006]

De fortes doses de ciclosporine peuvent aider à réduire l'inflammation et soigner les fistules, mais ne peuvent pas être administrées sur du long terme.

4.3.4.2. Les thérapies anti-TNF- α

Une des premières thérapeutiques anti-TNF- α ayant été indiquée dans le traitement de la maladie de Crohn fut l'infliximab (REMICADE®).

⁶ TPMT Thiopurinéméthyltransférase : L'Aza doit être métabolisée pour être active. Après son absorption elle est transformée en 6-MP. La 6-MP peut alors entrer dans trois voies métaboliques distinctes. Elle peut être oxydée en acide ThioUrique par le Xanthine Oxydase ou méthylée par la ThioPurineMéthylTransférase (TPMT) en 6-Méthyl MercaptoPurine. Elle peut être convertie en 6-ThioGuanineNucléotides (6-TGN), qui sont les métabolites actifs et toxiques de la 6-MP. La TPMT est donc l'enzyme clef de l'élimination de l'Aza, et les variations de son activité peuvent expliquer les différences interindividuelles de l'efficacité et la toxicité de l'Aza.

L'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique IgG1, fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante mise en culture par perfusion continue, est un autre agent modifiant la réponse immunitaire. L'infliximab peut être administré par voie intraveineuse pour les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn qui ne répondent pas aux autres traitements. Cependant, les bénéfices de chaque cure étant de courte durée, d'autres traitements sont nécessaires entre deux injections d'infliximab.

L'infliximab est utilisé pour le traitement de patients présentant une maladie modérée à sévère et répondant mal aux corticostéroïdes ou aux autres immunomodulateurs tels que l'azathioprine ou la mercaptopurine ou également chez les patients chez lesquels on observe une explosion symptomatique dès que les corticoïdes sont diminués, ceux qui présentent une maladie sévère nécessitant une hospitalisation, ou présentant une maladie fistulissante. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

L'infliximab est également utilisé en remplacement des corticostéroïdes pour promouvoir une amélioration initiale rapide alors que les autres immunosuppresseurs mettent des semaines à des mois avant que des effets thérapeutiques puissent être observés. La posologie d'administration de l'infliximab est de 5mg/kg en intraveineuse à renouveler après 2 et 6 semaines puis toutes les 8 semaines. On observe une amélioration chez les deux tiers des patients et une rémission chez un tiers d'entre eux.

Une thérapie concomitante avec d'autres agents immunomodulateurs (tels que mercaptopurine, azathioprine ou méthotrexate) est recommandée afin de diminuer le risque de développement d'anticorps dirigés contre l'infliximab, qui conduirait à un risque accru de réaction anaphylactique lors de l'administration intraveineuse ainsi qu'une réponse clinique au traitement diminuée ou inexistante. [*Tierney et al., 2006*]

La réponse maximale à une thérapie par infliximab est observée dans les 2 semaines chez la plupart des patients, mais diminue graduellement sur 3 mois. Après la réponse clinique initiale, les symptômes réapparaissent dans plus de 80 % des cas dans l'année qui suit si aucun autre traitement n'est initié. Les différentes options de thérapies dites d'entretien incluent l'administration à long terme d'autres agents immunosuppresseurs (mercaptopurine, azathioprine ou méthotrexate) avec la nécessité d'administrer de l'infliximab à une dose

d'entretien de 5mg/kg toutes les 8 semaines (avec ou sans l'administration concomitante d'autres agents immunomodulateurs).

Une thérapie systématique d'entretien est associée à une probabilité accrue de réponse maintenue dans le temps ainsi qu'une plus faible probabilité de développer des anticorps. Cette thérapeutique d'entretien est de plus en plus utilisée.

L'adalimumab (HUMIRA®) est un anticorps monoclonal humain qui est aussi efficace que l'infliximab pour le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. Des études contrôlées visant à évaluer les effets de l'adalimumab dans la Maladie de Crohn ont été menées et certaines études « open » ont démontré une efficacité chez certains patients présentant une intolérance ou une perte de réponses à l'infliximab. L'HUMIRA ® vient d'ailleurs d'obtenir l'autorisation de son indication dans le traitement de la maladie de Crohn. [Tierney et al., 2006]

Les thérapies anti-TNF existantes seront vues plus en détail dans la deuxième partie

4.4. La chirurgie

Environ 50 % des patients auront recourt au moins à une intervention chirurgicale. Les principales indications de la chirurgie sont l'intolérance aux thérapeutiques médicales, les abcès intra abdominaux, les hémorragies massives, les fistules péri-anales et les obstructions intestinales. [Tierney et al., 2006]

Le recours à la chirurgie est nécessaire quand l'intestin est obstrué ou lorsque les abcès et fistules ne se soignent pas.

Une opération pour extraire les sections atteintes de l'intestin peut soulager les symptômes indéfiniment, mais ne soigne pas la maladie. [The Merck Manual of Medical Information, 2006]

Après la chirurgie, les récurrences cliniques ont lieu chez 20 % des patients durant la première année et chez 80 % des patients dans les 10-15 ans. Une prophylaxie post-chirurgicale à l'aide de mésalamine (PENTASA® 4g/j, ASACOL® 3,6 à 4,8 g/j) est souvent recommandée afin de réduire le risque de récurrence clinique, bien que les bénéfices semblent être dérisoires.

D'après de récentes études cliniques, une thérapie immunosuppressive à long terme par mercaptopurine (50 mg/j) serait plus efficace qu'un placebo dans la prévention de récurrences cliniques et endoscopiques après une résection iléocolique. [*Tierney et al., 2006*]

La maladie de Crohn a tendance à récidiver dès que les portions d'intestin restantes sont jointes, malgré les nombreuses thérapeutiques initiées après l'intervention afin de diminuer cette récurrence.

Une seconde intervention est en fin de compte nécessaire chez près de la moitié des patients. Par conséquent, la chirurgie n'est effectuée que dans des cas de complications bien spécifiques ou en cas d'échec des autres thérapeutiques.

Cependant, les patients ayant subi une intervention chirurgicale considèrent que leur qualité de vie s'est améliorée. [*The Merck Manual of Medical Information, 2006*]

II Biothérapies: Anticorps anti-TNF et autres approches

Nous avons vu précédemment que les thérapies anti-TNF- α occupent une place prépondérante dans le traitement de la maladie de Crohn. Nous allons à présent nous attacher plus en détail aux différents anti-TNF- α présents actuellement sur le marché.

Les thérapeutiques anti-TNF- α existantes se basent principalement sur des anticorps monoclonaux recombinants. Ceux-ci peuvent être de différentes natures : murine, chimérique ou humanisée.

Ces différents types d'anticorps sont définis comme suit :

- anticorps murin

C'est un anticorps issu à 100% d'une lignée cellulaire de souris.

- anticorps chimérique

Un anticorps chimérique (humain à 60%) correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin

- anticorps humanisé

Un anticorps humanisé (humain à 90%) correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determining region CDR) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline (Ig) humaine. Ces anticorps humanisés ne comportent qu'une fraction minime de l'anticorps de souris : ils sont mieux tolérés par l'organisme humain et ont donc une demi-vie plus longue.

[Klauffke O., 2007]

Il existe actuellement sur le marché 3 thérapies anti-TNF- α :

- ENBREL® Etanercept
- HUMIRA® Adalimumab
- REMICADE® Infliximab

Pendant longtemps, seul l'infliximab était indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn. Depuis 2007 cependant, l'adalimumab est venu s'ajouter aux thérapeutiques disponibles pour traiter cette maladie.

Ces 3 thérapeutiques reposent toutes sur le même principe : inhiber l'action du TNF- α . Cependant, ces 3 anticorps monoclonaux diffèrent par leur structure et leur mode de synthèse.

1. Etanercept

1.1. Forme Pharmaceutique

L'etanercept est commercialisé sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable existant sous 2 dosages différents : 25 et 50 mg. Le solvant est contenu dans une seringue pré-remplie.

1.2. Composition et structure

L'etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Il est obtenu en fusionnant les domaines CH2, CH3 (CH = heavy chain, chaînes lourdes), et Charnière (constituant le fragment Fc) d'une molécule d'immunoglobuline humaine avec la partie du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs (TNF).

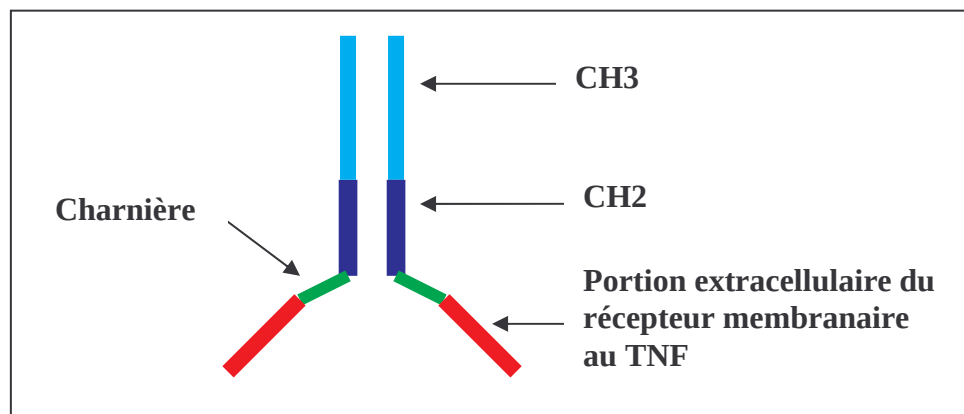


Figure N°2: Structure schématique de l'Etanercept.

[Health Value, 2007]

L'etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

L'etanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant

des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières, CH2 et CH3, mais pas la région CH1 de l'IgG1.

L'etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité de l'etanercept est déterminée en mesurant sa capacité à neutraliser l'inhibition de la croissance des cellules A375 médiée par le TNF- α . Elle est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg. [EMEA, 2010]

De plus, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

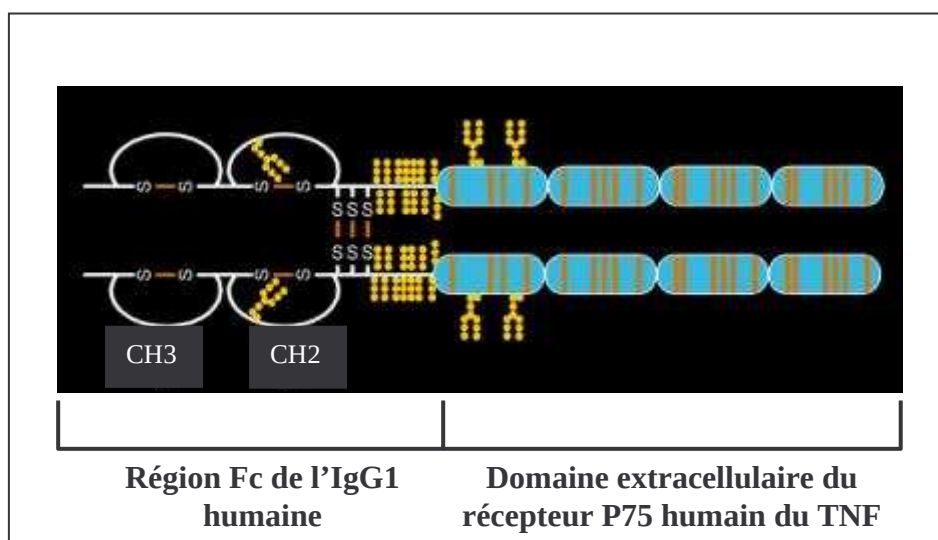


Figure N°3: Structure chimique de l'Etanercept.

[Molta, 2010]

1.3. Mécanisme d'action

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF.

Le mécanisme d'action supposé de l'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux récepteurs TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. L'etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en

aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF. [EMEA, 2010]

1.4. Indications

1.4.1. Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel®, en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel® est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel®, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

1.4.2. Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enbrel® est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Enbrel® n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

1.4.3. Rhumatisme psoriasique

Enbrel® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été démontré qu'Enbrel® améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

1.4.4. Spondylarthrite ankylosante

Enbrel® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

1.4.5. Psoriasis en plaques

Enbrel® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

1.4.6. Psoriasis en plaques de l'enfant

Enbrel® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

1.5. Contre-indications

Enbrel® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Septicémie ou risque de septicémie : un traitement par Enbrel® ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection évolutive y compris les infections chroniques ou localisées.

1.6. Posologie et mode d'administration

La dose généralement recommandée de ce médicament, dans toutes les indications précitées, est de 25 mg, administré deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées.

L'administration se fait par voie sous cutanée.

1.7. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors des traitements par Enbrel® est une réaction au site d'injection pouvant inclure saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement, et qui est parfois accompagnée de fièvre.

D'autres effets indésirables, notamment liés au caractère immunosuppresseur de l'etanercept ont également été rapportés. C'est le cas de très fréquentes infections telles que bronchites, cystites, infections cutanées, voire des infections plus graves comme certaines pneumonies ou septicémies, ou plus rarement, des cas de tuberculose.

D'autres troubles affectant divers organes ont été observés :

- Troubles du système sanguin et lymphatique : thrombocytopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, et plus rarement, aplasie médullaire.
- Troubles du système immunitaire : réactions allergiques, formation d'auto-anticorps, chocs anaphylactiques.
- Troubles du système nerveux avec de rares cas de convulsions et de démyélinisation du Système Nerveux Central pouvant évoquer une sclérose en plaques.
- Troubles hépatobiliaires avec élévation des enzymes hépatiques.
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, angioedème, urticaire, éruption cutanée, vascularite cutanée.
- Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif avec de rares cas de lupus.
- Troubles cardiaques : certains cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés.

Outre ces effets, l'apparition de tumeurs malignes de différents types et de lymphomes ont été rapportés lors des essais cliniques.

Certains patients ont également tendance à développer des anticorps antinucléaires (anti ADN natif, anticardioplipines et autres auto-anticorps), parfois associés à un syndrome lupique.

2. Adalimumab

2.1. Forme Pharmaceutique

Humira® se présente sous forme d'une solution injectable conditionnée en seringue ou stylo pré-remplis en verre. Chaque seringue ou stylo a une contenance de 0,8 mL soit 40 mg d'adalimumab. [EMEA, 2009]

2.2. Composition et structure

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

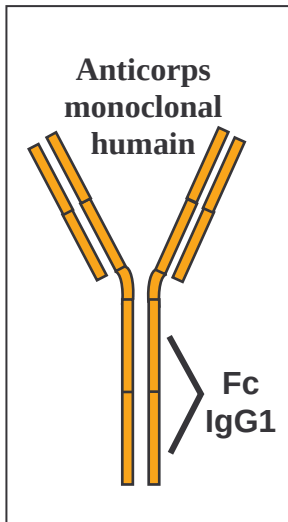


Fig. 4A

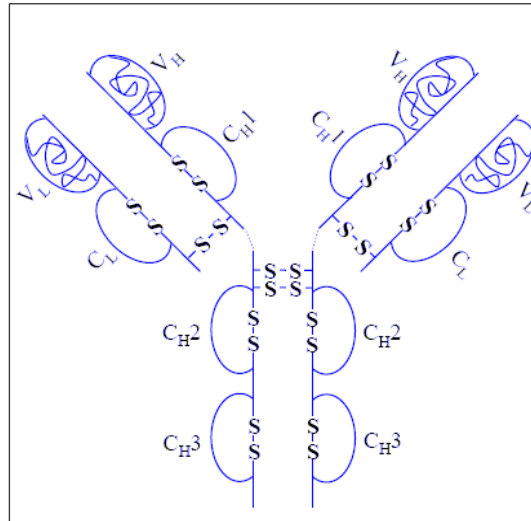


Fig. 4B

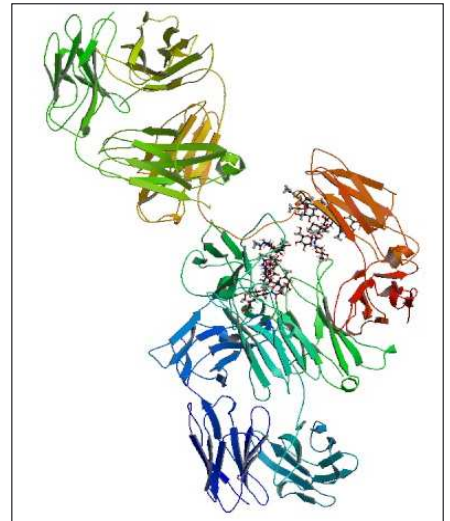


Fig. 4C

Figure N° 4: Structure de l'Adalimumab : Isotype IgG1 100% humain.

Fig. 4a : structure schématique ; Fig. 4b : structure montrant les ponts disulfure ;

Fig. 4C : structure tridimensionnelle

[Peyrin-Biroulet L. and, Bigard M.A., 2006] [Wikipedia, 2010]

2.3. Mécanisme d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes. [EMEA, 2009]

2.4. Indications

2.4.1. Polyarthrite rhumatoïde

Humira®, en association au méthotrexate, est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Humira® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'Humira® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. [EMEA, 2009]

2.4.2. Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Humira® en association au méthotrexate est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

Humira® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

2.4.3. Rhumatisme psoriasique

Humira® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

2.4.4. Spondylarthrite ankylosante

Humira® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

2.4.5. Maladie de Crohn

Humira® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Pour le traitement d'induction, Humira® doit être administré en association avec des corticoïdes. Humira® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

2.4.6. Psoriasis

Humira® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

2.5. Contre-indications

L'adalimumab est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV, voir annexe C).

2.6. Posologie et mode d'administration

Dans le cas général, la posologie recommandée est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée.

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira® est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Humira® et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira® pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira® toutes les semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

2.7. Effets indésirables

Là encore, tout comme l'etanercept, de nombreux effets indésirables sont rapportés chez les patients traités par Humira® :

- Troubles généraux et conditions liées au site d'administration : réaction au site d'injection (érythème et/ou prurit, douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons), fatigue (incluant asthénie et malaise), syndrome grippal.
- Infections ou infestations des voies respiratoires supérieures

- Troubles sanguins et du système lymphatique : lymphopénie, anémie.
- Troubles du système nerveux : céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies.
- Troubles vasculaires : hypertension
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, douleur nasopharyngée, congestion nasale.
- Troubles gastro-intestinaux : nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, ulcération buccale.
- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : rash, prurit, rash érythémateux, rash prurigineux, perte des cheveux.
- Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os : arthrite.
- Troubles hépatobiliaires avec élévation des enzymes hépatiques (y compris alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase).

Outre ces effets indésirables, certains cas de tumeurs malignes et de troubles lymphoprolifératifs ont été rapportés lors des études cliniques et en post-marketing.

De même, la recherche d'auto-anticorps s'est révélée positive chez 12% des patients traités par Humira® après 24 semaines de traitement. [EMEA, 2009]

3. Infliximab

3.1. Forme pharmaceutique

Remicade® se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. La poudre contient 100 mg d'infliximab et est à diluer avec 10 mL d'eau pour préparation injectable de sorte à obtenir un dosage de 10mg/mL. [EMEA, 2009]

3.2. Composition et structure

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris IgG1 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante mise en culture par perfusion continue.

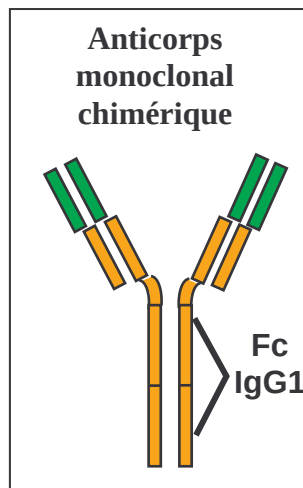


Fig. 5A

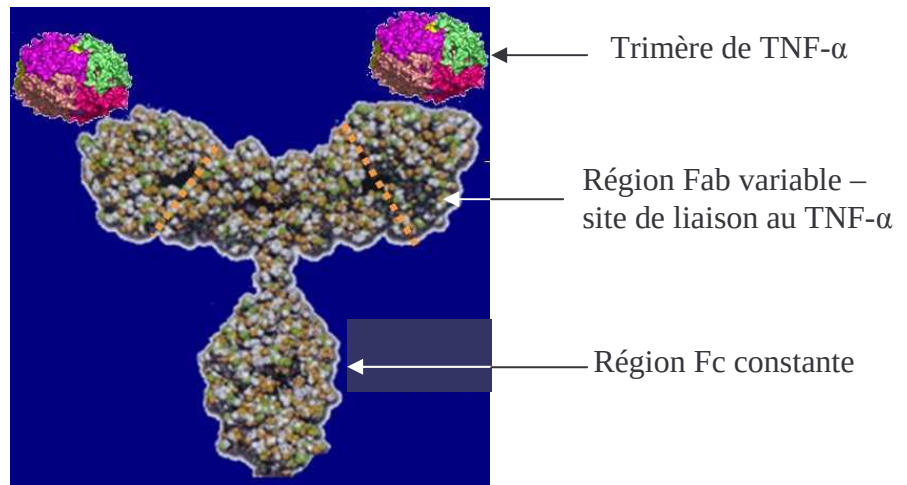


Fig. 5B

Figure N°5 : Structure de l'Infliximab : Anticorps monoclonal chimérique. Isotype IgG1 75% humain. Fig. 5A : structure schématique de l'infliximab ; Fig. 5B : Structure tridimensionnelle.

[Peyrin-Biroulet L., Bigard M.A., 2006] [Wikimedia, 2006]

3.3. Mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α mais pas à la lymphotoxine α (TNF- β). L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF- α dans une grande variété de tests biologiques *in vitro*. L'infliximab a prévenu la maladie chez les souris transgéniques qui développent une polyarthrite suite à l'expression de TNF- α humain et lorsqu'il est administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatriser. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF- α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF- α . [EMEA, 2009]

3.4. Indications

3.4.1. Maladie de Crohn

Remicade® fut le 1^{er} anticorps monoclonal indiqué dans la maladie de Crohn chez l'adulte. Il est notamment indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Remicade® est également indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Remicade a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

3.4.2. Polyarthrite Rhumatoïde

Remicade®, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs⁷ : disease modifying anti-rheumatic drugs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

3.4.3. Rectocolite hémorragique

Remicade® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

3.4.4. Spondylarthrite ankylosante

Remicade® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

3.4.5. Rhumatisme psoriasique

Remicade® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs⁷ a été inadéquate.

Remicade® doit être administré en association avec le méthotrexate ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

3.4.6. Psoriasis

Remicade® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

⁷ DMARD : disease modifying anti-rheumatic drugs: C'est une catégorie de médicaments définie par leur utilisation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde afin de ralentir sa progression. Ce terme est souvent utilisé par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens visant à traiter l'inflammation mais pas la cause sous-jacente.

3.5. Contre-indications

Remicade® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA, voir annexe C).
- Remicade® ne doit pas être administré chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.

3.6. Posologie et mode d'administration

L'administration se fait pour toutes les indications précitées par voie intraveineuse.

Dans la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, la posologie est généralement de 5mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures.

La posologie dans le traitement de la maladie de Crohn se subdivise en 2 types de classification :

3.6.1. Maladie de Crohn active, sévère

Dans ce cas, la posologie est de 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

3.6.2. Maladie de Crohn active fistulisée

Dans ce cas, la posologie est de 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (voir « Ré-administration » ci-après et la rubrique 4.4).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la ré-administration en cas de réapparition des signes et symptômes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

3.7. Effets indésirables

Tous les patients recevant Remicade® doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi

qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol, et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents.

Pendant le traitement par Remicade®, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

Les effets indésirables observés sont semblables à ceux observés avec les autres anti-TNF- α :

- Infections et infestations : le plus souvent virales (grippe, infection à herpès).
- Affection du système immunitaire : réaction de type sérique et plus rarement, chocs anaphylactiques.
- Affections vasculaires : bouffées de chaleur.
- Affections du système nerveux : céphalée, vertige/étourdissement. Plus rarement : atteintes démyélinisantes (telles que sclérose en plaques et névrite optique), syndrome de Guillain-Barré, neuropathies...
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : infection des voies respiratoires hautes, basses (bronchite, pneumonie), dyspnée, sinusite. Plus rarement : pneumopathies interstitielles/fibrose pulmonaire.
- Affections gastro-intestinales : nausée, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, pancréatite.
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée. Plus rarement : vascularite cutanée.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion, fièvre.
- Troubles hépatobiliaires : transaminases hépatiques élevées. Plus rarement : hépatite.

Plus rarement on observe :

- Affections psychiatriques : dépression, confusion, agitation, amnésie, apathie, nervosité, somnolence, insomnie.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique, agranulocytose.

Le risque de développement de tumeurs malignes et de troubles lymphoprolifératifs est, là encore, présent. Depuis la commercialisation de Remicade® en 1998 et jusqu'à 2005, 1909 cas de tumeurs malignes suspectées ont été rapportés.

D'autre part, certains patients ont développé des anticorps anti-nucléaires et/ou des anticorps anti ADN double brin durant le traitement par infliximab. Des cas de lupus et de syndrome type lupus restent cependant peu fréquents. [EMEA, 2009]

4. Tysabri®

Outre les trois anti-TNF- α précités, d'autres thérapies basées sur des anticorps monoclonaux sont actuellement à l'étude dans la maladie de Crohn.

C'est le cas de la spécialité Tysabri®.

Le Tysabri®, dont la dénomination commune internationale est le natalizumab, est un anticorps IgG4 anti- α 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par génie génétique.

Sa structure est la suivante :

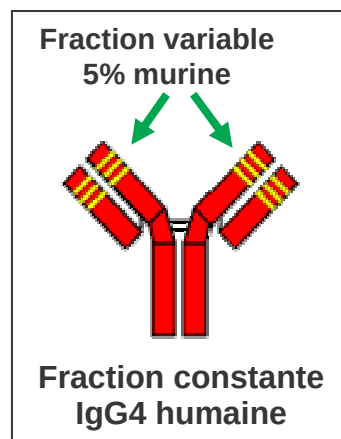


Figure N°6 : Structure schématique du natalizumab.

[Peyrin-Biroulet L., Bigard M.A., 2006]

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité α 4 des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine α 4 β 1 en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular

cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressing cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires.

Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires. [EMEA, 2009]

Le natalizumab est actuellement indiqué dans la sclérose en plaques et est administré par voie intraveineuse.

Certaines études en cours suggèreraient une efficacité dans la maladie de Crohn. Durant ces études, une réduction du score CDAI⁸ de 70 points ainsi qu'une diminution des taux de protéine C réactive (indicateur du niveau d'inflammation) ont été observés chez le groupe de patients traités par natalizumab. Le traitement semblerait assez bien toléré, bien que des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), une infection virale opportuniste du cerveau menant souvent au décès ou à des handicaps sévères, soient rapportés chez les patients traités pour sclérose en plaques.

L'observation de cet effet indésirable a d'ailleurs valu un retrait du marché de la spécialité en 2004. Celle-ci a été réintroduite suite à une réévaluation de l'autorisation de mise sur le marché courant mars 2007.

Le traitement par Tysabri® doit donc se faire sous surveillance médicale stricte. Les données disponibles actuellement ne permettent pas encore son administration dans le traitement de la maladie de Crohn. [Gosh S. *et al*, 2003]

⁸ CDAI : Crohn's Disease Activity Index : index d'activité de la maladie de Crohn. L'indice CDAI est un outil de recherche utilisé pour quantifier les symptômes des patients atteints de la maladie de Crohn. Cela revêt une importance dans les études de recherches effectuées sur les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Crohn, la majorité des études des nouveaux médicaments utilisant le score CDAI afin de définir la réponse ou une rémission de la maladie.

Nous constatons donc que les anti-TNF- α existants sur le marché actuel diffèrent tous par leur structure et leur nature, l'objectif étant à chaque fois de mieux cibler le TNF- α et de limiter les effets indésirables, qui, nous l'avons vu sont nombreux.

Cependant, actuellement, seuls le Remicade® et l'Humira® sont indiqués dans la maladie de Crohn, et leurs effets indésirables sont souvent mal tolérés par les patients, ce qui ne leur laisse que peu d'alternative.

Nous allons à présent voir comment le Cimzia®, nouveau venu dans cette classe thérapeutique, peut être une troisième option thérapeutique pour les patients, et en quoi il diffère de ses analogues anti-TNF- α .

III Le CIMZIA®

La molécule correspondant au CIMZIA® est le certolizumab pegol, ou encore CDP870 (nom de code donné par le laboratoire dans les premières phases de recherche), un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (d'où le suffixe –zumab) qui a été PEGylé et ciblant le TNF- α . C'est le premier type de cette catégorie. *[WHO, 2007]*

1. Pharmacologie

Contrairement aux autres anticorps monoclonaux qui sont entiers, c'est-à-dire qu'ils comportent le fragment Fc et les fragments Fab (Fab = fragment de reconnaissance de l'antigène) de l'anticorps, le certolizumab ne contient pas de fragment Fc. Ceci représente un avantage économique considérable puisque s'agissant d'une petite partie d'anticorps, celle-ci peut être produite par culture en bioréacteur chez des bactéries, contrairement aux autres anticorps monoclonaux qui utilisent l'expression par des cellules de mammifères.

Après culture, le fragment obtenu est PEGylé par l'adjonction de deux molécules de Poly Ethylène Glycol⁹. *[Anonymous, 2005]*

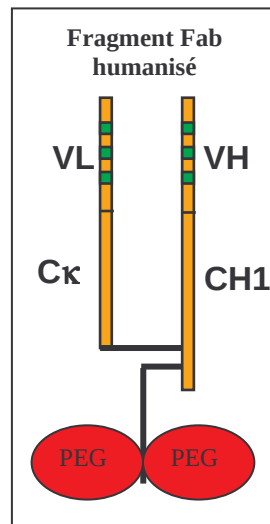
1.1. Structure

Le certolizumab pegol est un peptide de formule brute $C_{2115}H_{3252}N_{556}O_{673}S_{16}$.

C'est une immunoglobuline, anti-TNF- α (facteur α de nécrose tumorale humaine), comportant un pont disulfure entre le fragment Fab de la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris CDP870 humanisé PEGylé au niveau le l'acide aminé Cystéine positionné en Cys-221. *[WHO, 2004]*

La structure du certolizumab pegol fut déterminée par cristallographie à rayons X. Le fragment Fab possède une structure commune à tous les fragments Fab : une chaîne lourde, une chaîne légère et une zone charnière (voir Figure N° 7). *[Smith B. et al., 2008]*

⁹ PEG: Polyéthylène Glycol: polymère linéaire constitué de molécules d'éthylène glycol



VL : chaîne légère variable
 VH : chaîne lourde variable
 CH1 : zone charnière
 PEG : Poly Ethylène Glycol
 Cκ : Chaîne légère constante

Figure N°7 : Structure schématique du certolizumab pegol: fragment Fab humanisé uniquement, pas de fragment Fc. Isotype IgG4 95% humain.

[Peyrin-Biroulet L. and Bigard M.A., 2006]

La dispersion sous rayons X montre que le certolizumab pegol est une molécule hautement flexible, asymétrique et présentant, en solution, les propriétés dictées par celles du PEG. La fraction PEG est attachée au fragment Fab à un point spécifique proche de l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde, mais n'interagit pas directement avec la surface du Fab. Le PEG est flexible et couvre en réalité tout ou partie du fragment Fab. La figure n° 8 suivante représente la structure tridimensionnelle du certolizumab pegol. *[Smith B. et al., 2008]*

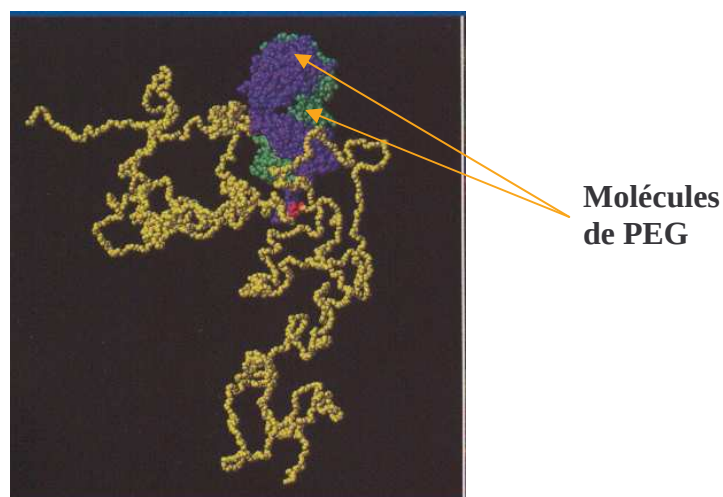


Figure N° 8 : Structure tridimensionnelle du certolizumab pegol: la partie colorée en bleu et vert représente les molécules de PEG.

[UCB Group, 2007]

1.2. Mécanisme d'action

Etant donné que la région Fc est absente, le CIMZIA® n'a pas les fonctions effectrices associées à cette région de l'anticorps comme la liaison au complément par exemple. Par conséquent, une haute affinité de liaison est obtenue, sans induire de cytotoxicité chez le patient.

Le certolizumab pegol exerce son activité en se liant uniquement au TNF- α , sans se lier aux récepteurs cellulaires des anticorps. Cette propriété distingue le certolizumab des autres anti-TNF- α disponibles sur le marché, qui peuvent également fixer le complément, lyser les cellules et activer d'autres composés du système immunitaire via leur portion Fc.

Des anticorps anti-idiotypiques contre le certolizumab ont été observés *in vivo*. De tels anticorps ont le pouvoir de réduire l'efficacité de liaison du certolizumab au TNF- α , et d'altérer sa demi-vie plasmatique. Cependant, même après des administrations répétées, il n'apparaît aucun changement au niveau de la clairance plasmatique ni de l'efficacité du certolizumab, du moins pour la durée de l'étude menée. [Kaushik V.V. and Moots R.J., 2005]

Les différents mécanismes d'action mis en évidence pour l'efficacité d'un anti-TNF- α dans la maladie de Crohn incluent l'induction de l'apoptose aussi bien des monocytes que des lymphocytes T, la neutralisation du TNF- α membranaire, une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps et une cytotoxicité complément dépendante, et un signal inversé via le TNF- α membranaire. [Shen C. et al., 2005]

Grâce aux études de phase III qui ont été menées, [Sandborn W.J. and Feagan B.G., 2007], [Schreiber S. et al., 2007b], il est à présent possible de réévaluer le mécanisme potentiel d'action requis pour une efficacité dans l'indication de la maladie de Crohn. Pour soutenir ces données, une série d'études *in vitro* ont été menées afin de comparer méthodiquement les différents agents anti-TNF- α .

Contrairement à ce qui a été publié dans la littérature, une liaison de l'etanercept aux cellules excréant du TNF- α membranaire (mTNF α) a été observée. Déterminer si cette liaison aboutit effectivement à la neutralisation de l'activité biologique du TNF- α membranaire est compliqué par le fait que le mTNF α peut être clivé de la surface cellulaire et former le sTNF α (TNF- α de surface). Afin de contrer ceci, des cellules NS0 furent transfectées pour exprimer

une forme de mTNF α dans lequel le site de clivage protéolytique fut muté. Des études de co-culture furent menées à l'aide de cette lignée cellulaire et d'une lignée cellulaire reporter qui exprime la luciférase en réponse à une stimulation par le TNF- α . Les 4 agents anti-TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab et certolizumab pegol) ont effectivement neutralisé le mTNF α . [Nesbitt A. et al., 2007]

L'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept contiennent tous la portion Fc de l'IgG1, qui est capable de déclencher une cytotoxicité dépendant du Complément (CDC) ainsi qu'une cytotoxicité cellule-médiée anticorps dépendante (ADCC). Le potentiel de destruction des cellules exprimant du mTNF- α est donc bien réel. Le certolizumab pegol ne contient pas la portion Fc et n'est donc pas capable de médier ces effets. Les tests menés à l'aide d'une lignée cellulaire transfectée stable exprimant le mTNF- α l'ont d'ailleurs confirmé et ont également démontré que les 3 autres agents anti-TNF- α sont également capables de cytotoxicité CDC et ADCC. [Nesbitt A. et al., 2007]

L'induction de l'apoptose chez les cellules capables d'induire la pathologie dans la maladie de Crohn est un potentiel mécanisme d'action des autres agents anti-TNF- α . Cependant, des tests ont montré que contrairement à ces agents, le certolizumab pegol n'induit pas d'apoptose : la proportion de cellules apoptotiques n'a pas été augmentée, même à des concentrations de 100 μ g/mL (Figure n°9)

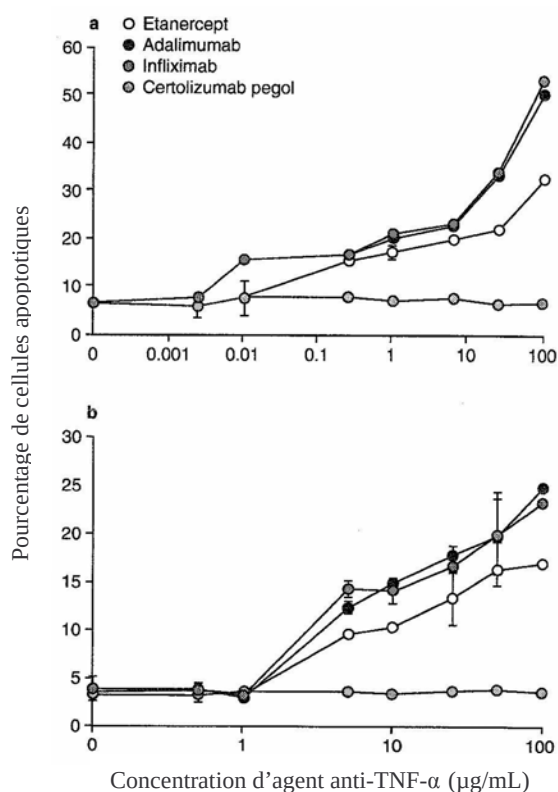


Figure N° 9 : Effet sur la proportion de cellules apoptotiques des différents agents anti-TNF- α .

[Nesbitt A. et al., 2007]

Les récentes données positives des études cliniques menées avec le certolizumab pegol suggèrent que ses effets sur le niveau d'apoptose des cellules ne sont probablement pas à l'origine de son effet thérapeutique sur la maladie de Crohn. Cependant, étant donnée que ces études furent menées sur des cellules sanguines périphériques, la possibilité que les cellules de la lamina propria réagissent différemment n'est pas exclue.

Les neutrophiles sont souvent présents au niveau des sites d'inflammation. L'effet de l'incubation des dérivés sanguins neutrophiles périphériques sous différents anti-TNF- α a donc été testé. Aucune augmentation du niveau de libération de myéloperoxydase (MPO) à partir des cellules ni de mort cellulaire (définie par le niveau de capture de l'iodure de propidium) n'a été observée avec le certolizumab pegol, même à des niveaux tels que 100 μg/mL. Par contre, les 3 autres agents anti-TNF- α ont induit une libération de MPO concentration-dépendante, comme le montre la Figure n° 10. [Nesbitt A. et al., 2007]

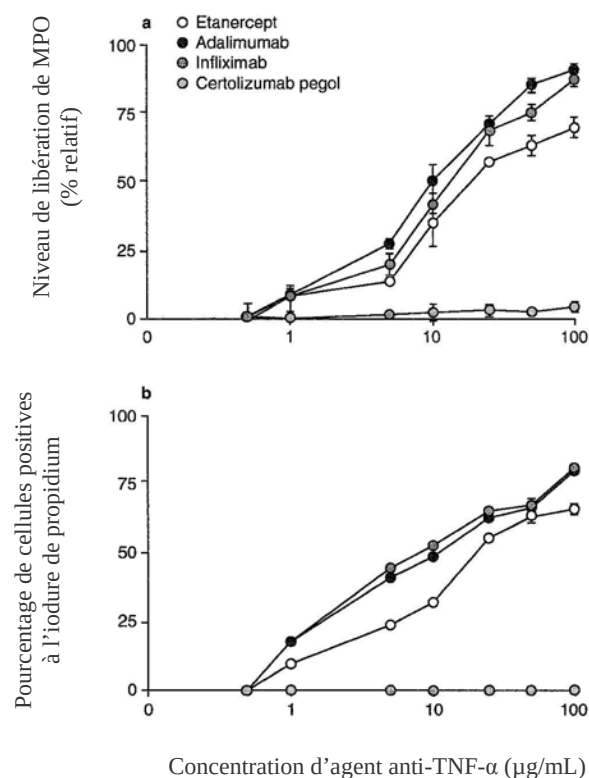


Figure N° 10 : (a) Libération de myéloperoxydase (MPO) et (b) capture d'iodure de propidium par les neutrophiles sous l'effet de différents agents anti-TNF- α .

[Nesbitt A. et al., 2007]

Il ne fut pas possible de déterminer si la mort cellulaire a résulté de la libération du MPO ou inversement. L'implication clinique de ces observations n'est pas encore très claire mais soutient le fait que les anticorps monoclonaux peuvent avoir différents effets biologiques malgré le fait qu'ils aient la même cible. Cependant, sous les conditions testées, il apparaît clairement que le certolizumab pegol ne semble pas médier d'apoptose cellulaire. [Nesbitt A. et al., 2007]

Ces données laissent toujours en suspens la question du mécanisme d'action du certolizumab pegol. [Nesbitt A. et al., 2007] De récentes publications [Moreland L.W. et al., 2002], [Eissner G et al., 2000], [Cominelli F., 2004], ont suggéré que le signal inverse via le mTNF- α pouvait altérer les réponses cellulaires aux stimuli, comme le lipopolysaccharide bactérien. Afin de déterminer si le certolizumab pegol pouvait affecter la production de cytokine induite par le lipopolysaccharide, des monocytes sanguins périphériques humains ont été incubés dans du

certolizumab pegol pendant une heure, rincés, puis stimulés par le lipopolysaccharide. Après 4 heures, le surnageant fut collecté et les niveaux d'interleukine IL-1 β furent mesurés. Une inhibition de la production d'IL-1 β fut observée aux concentrations supérieures à 0,1 μ g/mL (voir Figure n° 11).

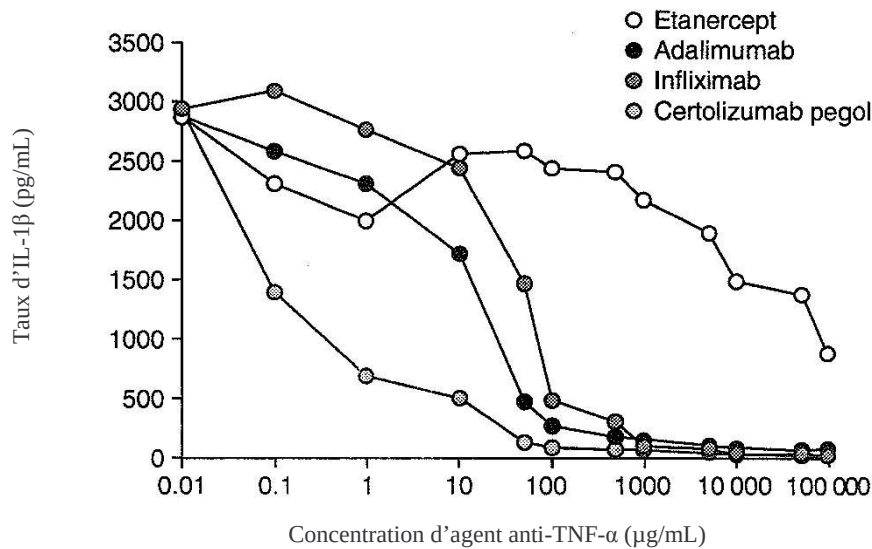


Figure N° 11 : Inhibition de la production d'IL-1 induite par le lipopolysaccharide par des monocytes sous l'effet de différents agents anti-TNF.

[Nesbitt A. *et al.*, 2007]

L'infliximab et l'adalimumab ont également inhibé cette production, alors que l'etanercept n'a médié qu'une inhibition partielle. Ces résultats semblent refléter l'efficacité clinique des agents anti-TNF- α dans la maladie de Crohn. L'implication des bactéries dans l'induction de l'inflammation excessive observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn fournit un lien intéressant entre ces observations et la cause potentielle sous-jacente de la maladie.

[Nesbitt A. *et al.*, 2007]

1.3. Profil pharmacodynamique

1.3.1. Constante d'affinité

Le certolizumab pegol se lie avec une grande affinité au TNF- α soluble et membranaire. Dans une étude *in vitro*, le certolizumab pegol a montré une plus grande affinité pour le TNF- α soluble (exprimé en fonction de la constante de dissociation K_d) que celle de l'adalimumab ou

de l'infliximab, mais pas plus grande que celle de l'etanercept : les valeurs des K_d reportées étaient, respectivement de 89.3, 157.4, 227.2 et 33.4 pmol/L. [Gramlick G. et al., 2006a]

1.3.2. Neutralisation du signal induit par le TNF- α

Selon les études *in vitro* qui ont été réalisées sur des lignées cellulaires de carcinome pulmonaire humain A549 transfectées à l'aide d'un système TNF- α dépendant du gène luciférase reporter, le pouvoir de neutralisation du certolizumab pegol envers le TNF- α membranaire était similaire à celui de l'adalimumab et de l'infliximab, mais deux fois plus puissant que celui de l'etanercept. [Gramlick G. et al., 2006b]

Les études *in vitro* ont démontré que le certolizumab pegol était au moins deux fois plus puissant que l'infliximab ou l'adalimumab, mais similaire à l'etanercept, en ce qui concerne la neutralisation du signal induit par le TNF- α soluble.

Toujours selon ces études, le certolizumab pegol n'intervient pas dans l'apoptose des lymphocytes et monocytes normaux activés au dessus du niveau de contrôle négatif. En comparaison, sous les conditions testées dans cette étude, l'apoptose de ces cellules fut induite par l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept. [Fossati G. and Nesbitt A., 2005]

1.3.3. Anticorps anti-certolizumab pegol

Les niveaux d'anticorps anti-certolizumab pegol étaient très faibles ou indétectables au test ELISA après une administration unique faite par voie intraveineuse (1, 5 ou 20 mg/kg) lors des études menées chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (n = 36). Des anticorps furent détectés dans tous les groupes de traitement, avec cependant une incidence plus faible dans le groupe ayant reçu la plus forte dose. [Choy E.H. et al., 2002]

[Vetterlein O. et al., 2006] Les anticorps anti-infliximab présents dans le plasma de 20 patients atteints de la Maladie de Crohn n'ont pas réagi avec le certolizumab pegol. Tous les échantillons plasmatiques ont eu une concentration d'anticorps anti-certolizumab pegol inférieure au seuil de quantification de la méthode ELISA. Ces observations suggèrent que le

traitement au certolizumab pegol devrait être possible chez des patients qui ont développé une réponse antigénique aux autres thérapies anti-TNF.

De plus, le développement d'anticorps anti-certolizumab pegol semble ne pas affecter l'efficacité du certolizumab pegol. Durant les semaines 0 à 12 de l'étude de phase II, 12 % des patients traités par 400 mg de certolizumab pegol ont eu au moins un résultat positif à la recherche d'anticorps anti-certolizumab pegol. Bien que les concentrations plasmatiques du certolizumab pegol étaient apparemment inférieures à celles observées chez les patients présentant des anticorps anti-certolizumab pegol à la semaine 12, la proportion de répondeurs dans les sous-groupes anticorps positifs et anticorps négatifs étaient les mêmes (44 % dans chaque sous-groupe).

L'étude de phase III PRECISE (Pegylated antibody fRagment Evaluation in Crohn's dIsease : Safety and Efficacy) qui a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du certolizumab pegol, a aussi enregistré une faible incidence de séroconversion d'auto-anticorps ; la proportion de patients étant négatifs quant à la présence initiale d'auto-anticorps et devenant positifs après l'arrêt du traitement ou à la dernière semaine de traitement était $\leq 8,3$ % pour les anticorps antinucléaires et $\leq 1,4$ % pour les anticorps anti-ADN double brin. [Schreiber S. et al., 2005]

1.3.4. Niveau de CRP (protéine C-Réactive)

Toujours dans l'étude PRECISE, les niveaux de CRP (Protéine C-Réactive) moyens furent réduits de 7,0 mg/L initialement, à 4,0 mg/L chez la population de patients en intention de traitement à la semaine 6 du traitement par certolizumab pegol 400 mg qui avait été administré par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, puis une fois toutes les 4 semaines jusqu'à 24 semaines. Cette réduction fut maintenue à la semaine 26. De plus, dans le sous-groupe de patients ayant un niveau de CRP ≥ 10 mg/L, l'administration de certolizumab pegol a résulté en une réduction du niveau moyen de CRP de 28 mg/L à 13,5 et 15 mg/L chez les patients en intention de traitement respectivement aux semaines 6 et 26. Par contre, dans le groupe placebo, les niveaux moyens de CRP étaient de 8.5, 9.0 et 9.0 mg/L chez les patients en intention de traitement, et 25.5, 23.0 et 27.0 mg/L chez les patients ayant un niveau initial de CRP ≥ 10 mg/L, respectivement au moment initial, à la semaine 6 et 26.

Le certolizumab pegol a donc l'effet de diminuer le taux de CRP, quelque soit le niveau initial. *[Sandborn W.J. et al., 2006]*

1.4. Profil Pharmacocinétique

Les études *in vivo* réalisées chez des souris ont révélé que la demi-vie plasmatique du CDP-870 se situait entre 11 et 14 jours, comparable à celle des anticorps humanisés complets. L'augmentation de la demi-vie plasmatique résultant de l'attachement du PEG aux fragments Fab permet de réduire la dose à seulement une dose par mois. Ces résultats ont été confirmés dans des études conduites chez 36 patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde auxquels on a administré par voie intraveineuse 1, 5 ou 20 mg/kg de CDP-870. Après une réinjection du produit, le profil sérique du CDP-870 était similaire à celui observé après une injection unique.

Lors d'une étude de phase I, la demi-vie plasmatique du CDP-870 observée chez l'humain était de 11 jours. *[Kaushik V.V. and Moots R.J., 2005]*

Les données concernant le profil pharmacocinétique du certolizumab pegol par voie sous-cutanée sont limitées à celles disponibles chez les volontaires sains. Des données très limitées sur la pharmacocinétique du certolizumab sont issues de 2 petites études de phase I *[Baker M., Stephen S., 2006]* qui eurent lieu chez 40 volontaires sains. Une dose unique de 20, 60 ou 200 mg de certolizumab pegol fut administrée par voie sous-cutanée (chez 24 patients) ou 0.3, 1, 3, ou 10 mg/kg par administration intraveineuse lente durant 1 heure (16 patients). *[Blick S. and Curran M., 2007]*

Le certolizumab pegol a montré un profil pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée de 20, 60, ou 200 mg chez 6 volontaires sains lors d'une étude randomisée en double aveugle et à dose croissante.

La biodisponibilité du certolizumab pegol en sous-cutané est très élevée (estimée à 100 %). Chez des volontaires sains, le volume apparent de distribution était de 45 mL/kg, et la clairance était de 0,17 mL/h/kg (donnée modélisée). *[Baker M. et al., 2006]*

La PEGylation du fragment Fab du certolizumab résulte en une durée de vie plus longue (313 heures chez des volontaires sains ; donnée modélisée).

Le certolizumab pegol a montré une pharmacocinétique linéaire avec une augmentation de la concentration sérique de certolizumab pegol et de l'aire sous la courbe (AUC) proportionnelle à l'augmentation des doses administrées. Le temps moyen d'élimination $t_{1/2}$ fut de 311 heures. Le volume de distribution moyen apparent fut de 45 mL/kg, et la clairance moyenne fut de 0,72 mL/kg/h. Le modèle pharmacocinétique prévoit une biodisponibilité de pratiquement 100 %. La biodisponibilité du certolizumab pegol administré par voie sous-cutanée varie entre 76 et 88 %, contre une biodisponibilité de 100 % pour le certolizumab pegol administré par voie intraveineuse. [Rivkin A., 2009]

Plusieurs fragments Fab PEGylés au hasard furent administrés chez des rats et il s'avéra que les demi-vies plasmatiques furent d'autant plus augmentées que le nombre de molécules de PEG de 5 kDa était élevée (voir Figure n° 12). [Chapman A.P., 2002]

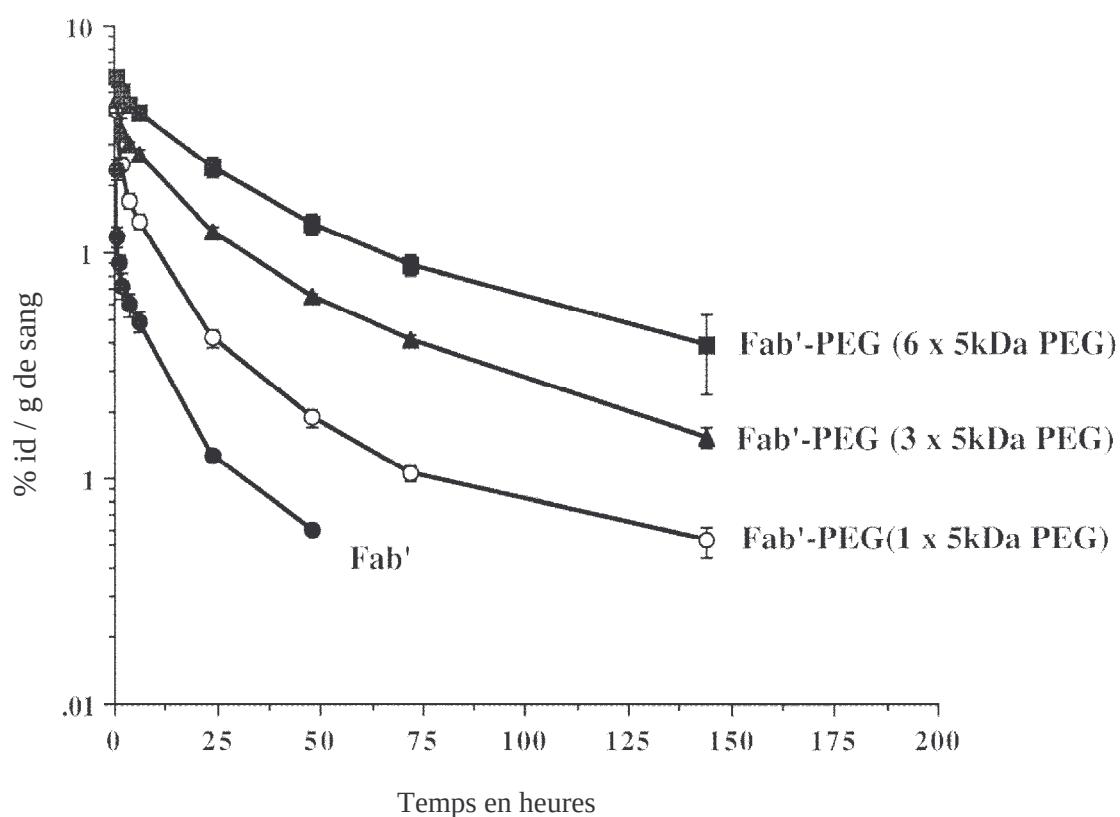


Figure N° 12 : Clairance pharmacocinétique de fragments Fab marqués à ^{125}I chez des rats : effet de la conjugaison de multiples PEGs.

[Chapman A.P., 2002]

Comme attendu, le fragment Fab non conjugué a la demi-vie plasmatique la plus courte, avec une aire sous la courbe (AUC) inférieure à 4% de celle d'un anticorps complet intact. L'addition site-spécifique de chaînes de PEGs de plus en plus lourdes a conduit à une augmentation spectaculaire des valeurs de demi-vie plasmatiques, l'aire sous la courbe augmentant d'un facteur 7 pour une seule chaîne de PEG de 25kDa ajoutée, d'un facteur 13,5 lorsqu'on attache une chaîne de 40 kDa et d'un facteur 21 si l'on fixe deux chaînes de 25 kDa. L'amélioration de la durée de demi-vie provient principalement de l'augmentation de la phase de distribution.

Aucune étude pharmacocinétique n'a eu lieu chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Selon le fabricant, l'insuffisance rénale pourrait altérer la pharmacocinétique du polyéthylène glycol de la molécule. Cependant, aucune donnée n'est disponible afin de faire des recommandations spécifiques de dosage, le nombre de patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique durant les études cliniques ayant été insuffisant. *[Rivkin A., 2009]*

1.5. Métabolisme

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose administrée. La pharmacocinétique observée chez les patients présentant la maladie de Crohn a été cohérente avec celle observée chez le volontaire sain. *[EMA, 2010]*

1.5.1. Absorption

Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de certolizumab pegol ont été atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. Le certolizumab pegol a une biodisponibilité (F) d'approximativement 80 % (de 76 % à 88 %) après une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse. *[EMA, 2010]*

1.5.2. Distribution

En ce qui concerne sa distribution, le PEG ne s'accumule dans aucun organe spécifique. Une étude menée chez le rat a montré que la distribution du certolizumab pegol était similaire à un

fragment Fab PEGylé anti-TNF de rat, ce qui sous-entend que la liaison au TNF n'est pas un médiateur majeur de la distribution du PEG dans les tissus. [Parton T. et al., 2008]

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 litres lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant la maladie de Crohn. [EMA, 2010]

1.5.3. Métabolisme et élimination

De nombreuses études cliniques et précliniques non publiées par Celltech ont démontré qu'il n'y avait pas de réactions immunologiques contre le CDP-870. Par conséquent, même après l'administration de doses répétées, la clairance plasmatique n'était pas augmentée par l'apparition d'anticorps anti CDP-870.

Tout comme de nombreuses protéines administrées, le CDP-870 est capté par le foie et métabolisé. Etant donné que le CDP-870 est synthétisé chez *E. Coli*, les fragments Fab ne sont pas glycosylés, ce qui pourrait influencer le métabolisme *in vivo* du CDP-870. [Anonymous, 2005]

La PEGylation retarde l'élimination de ces molécules de la circulation par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

Le fragment Fab' contient des composés protéiques et devrait être dégradé en peptides et en acides aminés par protéolyse. Le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé du plasma et est excrété par voie rénale. [EMA, 2010]

Des analyses d'urine ont montré que l'excrétion était maximale au bout du 6^{ème} jour, puis décroissante ensuite. Au 84^{ème} jour, la quantité moyenne cumulative excrétée atteint 65 %. L'excrétion urinaire totale fut de 73 % et la demi-vie de 23 jours. Le PEG fut aussi détecté dans les selles jusqu'au 42^{ème} jour, avec 18 % d'excrétion par cette voie. La dose totale excrétée fut donc de 91 % de la dose administrée. [Parton T. et al., 2008]

1.6. Toxicité

Les études pivots de sécurité préclinique ont été conduites chez le singe *Cynomolgus*. Chez le rat et le singe, à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme, l'histopathologie a révélé une vacuolisation cellulaire, principalement dans les macrophages, dans un certain nombre de sites (ganglions lymphatiques, sites d'injection, rate, surrénales, utérus, col utérin, plexus choroïde cérébral et cellules épithéliales des plexus choroïdes). Il est vraisemblable que cette observation soit due à la capture cellulaire de la fraction PEG. Les études fonctionnelles *in vitro* de macrophages humains vacuolisés ont indiqué que toutes les fonctions étudiées étaient conservées. Les études chez le rat ont indiqué que > 90 % du PEG administré étaient éliminés dans les 3 mois suivant l'administration d'une dose unique, l'urine étant la principale voie d'excrétion.

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi, les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryofœtal, péri- et post-natal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNF α de rat PEGylé (cTN3 PF), après suppression prolongée du TNF α . Chez les rats mâles, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une tendance à la réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Il n'a, jusqu'à présent, pas été établi que ces résultats étaient transposables à l'homme. Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec Cimzia. [EMA, 2010]

2. Mode de synthèse

Le certolizumab pegol est dérivé d'un anticorps de souris anti-TNF- α humain qui a été sélectionné pour sa haute affinité de liaison et son potentiel neutralisant du TNF- α . [Rose-John S. and Schooltink H., 2003]

Le certolizumab pegol a été construit en greffant la région courte hypervariable déterminante de la complémentarité (« short hypervariable complementarity determining CDRs ») dérivée de l'anticorps monoclonal de souris HTNF40, sur un fragment Fab d'une immunoglobuline humaine.

La production d'anticorps et de fragments d'anticorps est coûteuse. Une solution potentielle fut d'exprimer les fragments d'anticorps tel que le fragment Fab, dans des systèmes d'expression bactérienne comme *Escherichia Coli*. Les larges volumes utilisés ainsi que les temps de culture plus courts de cette méthode conduisent à un résultat beaucoup plus économique et à des quantités de protéines produites bien plus élevées que celles obtenues dans la production mettant en jeu des cellules de mammifères. En utilisant cette méthode de production, le coût de fabrication du CDP-870 est diminué de 10 à 20 fois par rapport aux autres anticorps qui sont classiquement produits par culture dans des cellules de mammifères. [Dinesen L. and Travis S., 2007]

Les fragments Fab de cet anticorps ont été reconstitués par la technologie d'ADN recombinant, humanisés et synthétisés par culture en Fed-Batch¹⁰ (culture à apport contrôlé de substrat) chez *Escherichia Coli*. Le rendement de ce mode de production a atteint entre 300 et 1200 mg de protéines par litre de culture bactérienne.

La technologie *E. Coli* utilisée présente de nombreux avantages comparés à ceux de la production d'anticorps utilisant des cellules de mammifères. Celle-ci inclut, outre de plus faibles coûts de production, un cycle de production plus rapide (2 à 3 jours contre 2 à 3 semaines), un rendement plus élevé, une facilité à passer à une échelle de production plus

¹⁰ Fed-batch: fermentation alimentée en Fed-batch : Culture de cellules ou de microorganismes dans laquelle les nutriments sont périodiquement ajoutés au bioréacteur.

grande (scale up) ainsi qu'un procédé moins sensible menant à un approvisionnement fiable. [Kaushik V.V. and Moots R.J., 2005]

Une fois le problème de synthèse résolu, un autre problème réside : les anticorps ont une demi-vie plasmatique très courte. Ce problème peut être à son tour contourné par conjugaison à un polyéthylène glycol, d'où une augmentation de la durée de demi-vie plasmatique de la protéine conjuguée. Ceci est permis soit en évitant la clairance rénale étant donné que le polymère augmente la taille apparente de la molécule au dessus des limites de filtration glomérulaire, et/ou par la fuite des mécanismes de clairance cellulaire. [Dinesen L. and Travis S., 2007] [Chapman A.P., 2002]

Pour ce faire, une méthode de conjugaison spécifique du site a été développée, méthode dans laquelle un résidu mono-cystéine a été introduit dans la zone charnière du fragment Fab afin de permettre une liaison covalente de la molécule de PEG. L'affinité antigénique du fragment Fab couplé au PEG est comparable à celle de l'anticorps d'origine. [Weir N. et al., 2006]

Le fragment Fc manquant, l'anticorps CDP-870 exerce uniquement son activité par sa liaison au TNF- α et ne peut pas se lier aux récepteurs cellulaires des anticorps. Cette propriété distingue le CDP-870 des autres thérapeutiques anti-TNF- α , qui pourraient activer d'autres composantes du système immunitaire via la portion Fc. [Blick S. and Curran M., 2007]

3. PEGylation

Le terme PEGylation décrit la modification de molécules biologiques par conjugaison covalente avec un polyéthylène glycol (PEG), un polymère non toxique et non immunogénique. Les polymères de PEG sont composés d'unités répétitives d'éthylène glycol, qui peuvent se présenter sous formes linéaires ou ramifiées, avec des groupes fonctionnels à l'une ou plusieurs extrémités permettant ainsi des possibilités variées de conjugaison.

Cette méthode est utilisée pour palier aux inconvénients liés à certains composés biopharmaceutiques. La PEGylation modifie les propriétés physico-chimiques de la molécule biomédicale, telles que sa configuration, ses liaisons électrostatiques, son hydrophobicité, et résulte en une amélioration du comportement pharmacocinétique de la molécule.

En général, la PEGylation améliore la solubilité de la molécule et diminue son immunogénicité. La PEGylation augmente également la stabilité du composé et le temps de rétention des conjugués dans le sang, et réduit la protéolyse et l'excrétion rénale, conduisant ainsi à la réduction de sa fréquence d'administration. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

3.1. Développement de la PEGylation

La principale stratégie de conjugaison aux polymères provient des études pionnières d'Abuchowski *et al.* en 1970, études qui furent bientôt suivies par de nombreuses autres études et améliorations. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les chercheurs mirent à leur avantage les propriétés uniques du PEG : l'avantage du PEG réside dans le fait qu'il possède, en plus de ses propriétés biologiques favorables, une très grande solubilité aussi bien en milieu aqueux qu'en milieu organique, une grande flexibilité, une haute hydratation qui augmente son volume hydrodynamique, et une large gamme de masses moléculaires. [Abuchowski A. *et al.*, 1977]

Toutes ces propriétés sont transmises au composé auquel le PEG est lié. Par conséquent, les protéines conjuguées au PEG présentent une solubilité accrue, deviennent résistantes aux anticorps, aux enzymes protéolytiques et aux cellules, et, en raison de leur taille augmentée, sont ultra-filtrées de manière ralentie par les reins.

Les protéines sont des molécules délicates, faciles à dénaturer et à inactiver. Le premier obstacle pour parvenir à un couplage réussi au PEG fut de découvrir une chimie de liaison qui soit assez légère pour ne pas altérer la protéine. Plusieurs stratégies chimiques pour convertir le groupe PEG hydroxyle-terminal en groupe réagissant avec les résidus aminoacides de la protéine furent décrites. [Harris J.M. and, Chess R.B., 2003]

Les groupes thiol-cystéine, lorsqu'ils sont présents, sont très pratiques ; étant donné qu'ils sont plutôt rares dans la protéine, ils permettent une conjugaison site-spécifique. De plus ils peuvent être introduits par génie génétique au niveau des sites désirés de la séquence.

L'amélioration des propriétés du PEG, notamment la synthèse de structures spécifiques (ramifiées en particulier), constitua un point considérable dans le développement des thérapies biologiques. [Roberts M.J. et al., 2002]

3.2. Chimie de la PEGylation

Il existe plusieurs méthodes chimiques permettant d'aboutir à la PEGylation d'un composé. Ces différentes méthodes sont passées en revue dans les paragraphes suivants.

3.2.1. Modification du groupe Amine

Les groupes aminoacides des protéines sont les résidus les plus exploités dans la PEGylation par alkylation ou acylation. Le procédé utilisé pour effectuer la PEGylation peut avoir une influence négative sur les caractéristiques de surface de la protéine ; l'alkylation maintient une charge amine positive, alors que l'acylation conduit à un amide neutre. Dans certains cas, de telles modifications se sont avérées critiques pour le maintien de l'activité biologique de la protéine. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Le trichlorotriazine est un activateur de PEG qui permet de maintenir la charge du groupe amine. Il fut utilisé par Abuchowski *et al.* lors de leur travail pionnier, mais fut abandonné plus tard à cause de sa toxicité (voir Figure n° 13 a). [Abuchowski A. et al., 1977]

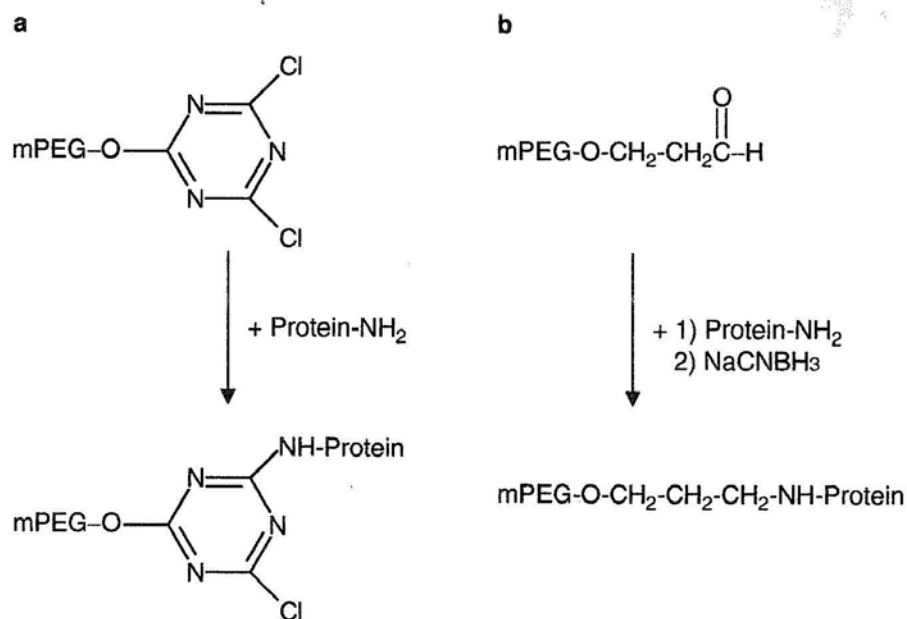


Figure N° 13 : Modification du groupe aminoacide conférant une charge positive à la protéine : (a) trichlorotriazine ; (b) aldéhyde.

[Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les PEG-aldéhydes (voir Figure n° 13 b) et les PEG-époxydes représentent des alternatives valides. En particulier, l'aldéhyde réagit avec les amines pour donner une base de Schiff, qui à son tour est réduite en une amine secondaire stable.

Alors que le rôle de la charge est généralement important pour la clairance des peptides, ceci n'est pas critique pour les protéines, en particulier si elles sont de grande taille, car de nombreux résidus Lysine et des Arginines fortement chargées sont présents. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les PEGs présentant une extrémité carboxylique activée avec un N-hydrosuccinimide (NHS) (voir Figure n° 14 a) sont des agents particulièrement acylants. Dans certains cas, un séparateur doit être présent entre le polymère de PEG et la molécule activée, afin d'introduire les propriétés spécifiques du conjugué.

Les PEGs activés en carbonate (par exemple le p-nitrophénylchloroformate, le benzotriazole, le succinimidyl carbonate (voir Figure n° 14 b à d) sont aussi fréquemment utilisés et donnent lieu à des liaisons uréthane moins stables avec la protéine. [Veronese F.M. et al., 2001]

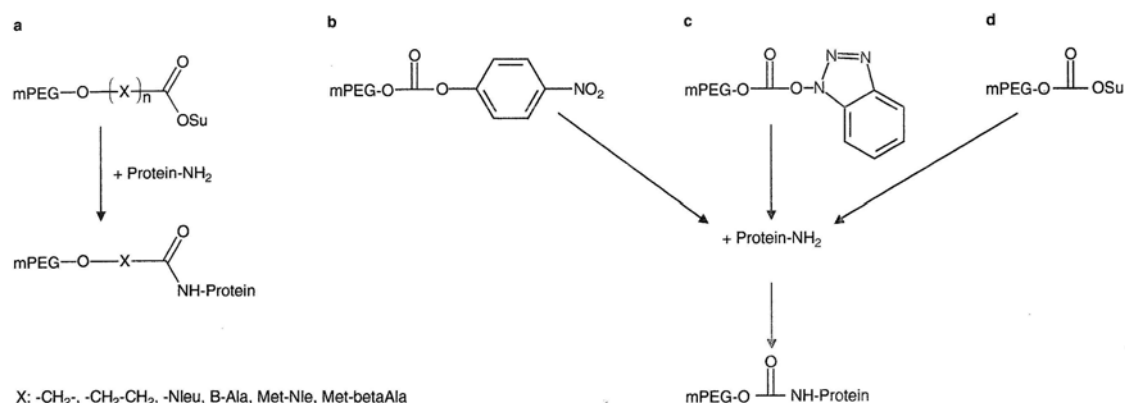


Figure N°14 : Modification du groupe aminoacide menant à une perte de la charge positive de la protéine : (a) N-hydroxysuccinimide; (b) p-nitrophénylchloroformate ; (c) benzotriazole ; (d) succinimidyl carbonate.

[Veronese F.M and Mero A., 2008]

Il est intéressant de noter que les groupes ϵ -amino de lysine possèdent une constante de dissociation acide pKa plus grande que les protéines α -amino terminales ; ceci permet d'avoir un site de conjugaison préférentiel et conduit à des produits mieux définis et plus actifs biologiquement si la réaction est menée à pH bas, c'est-à-dire uniquement lorsque le groupe α -amino est réactif. Cette propriété fut exploitée notamment dans la production du pegfilgrastim (NEULASTA® utilisé dans la neutropénie post chimiothérapie cytotoxique).

3.2.2. Conjugaison au groupe imidazole de l'histidine

Le groupe amine secondaire de l'histidine a une constante pKa plus basse que celle d'un groupe amine primaire. A un pH proche de la neutralité, un PEG correctement activé peut être conjugué à ce niveau. La liaison acyle-histidine n'est cependant pas stable et le conjugué se comporte en pro-drogue, libérant lentement la protéine, comme c'est le cas pour le PEG-interféron- α -2b (VIRAFERON PEG®). [Veronese F.M and Mero A., 2008] [Lee S. and McNemar C., 1997]

3.2.3. Conjugaison au résidu thiol-cystéine

Les réactifs PEG-cystéine peuvent conjuguer des protéines en formant soit des thio-éthers stables (par exemple le maléimide (voir Figure n° 15 a) ou le vinylsulfone (voir Figure n° 15 b), soit des disulfures (comme par exemple le PEG-pyridylsulfure (voir Figure n° 15 c). Ces derniers conduisent à une protéine PEG-conjuguée qui peut être libérée dans des conditions réductives parfois présentes dans l'organisme. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

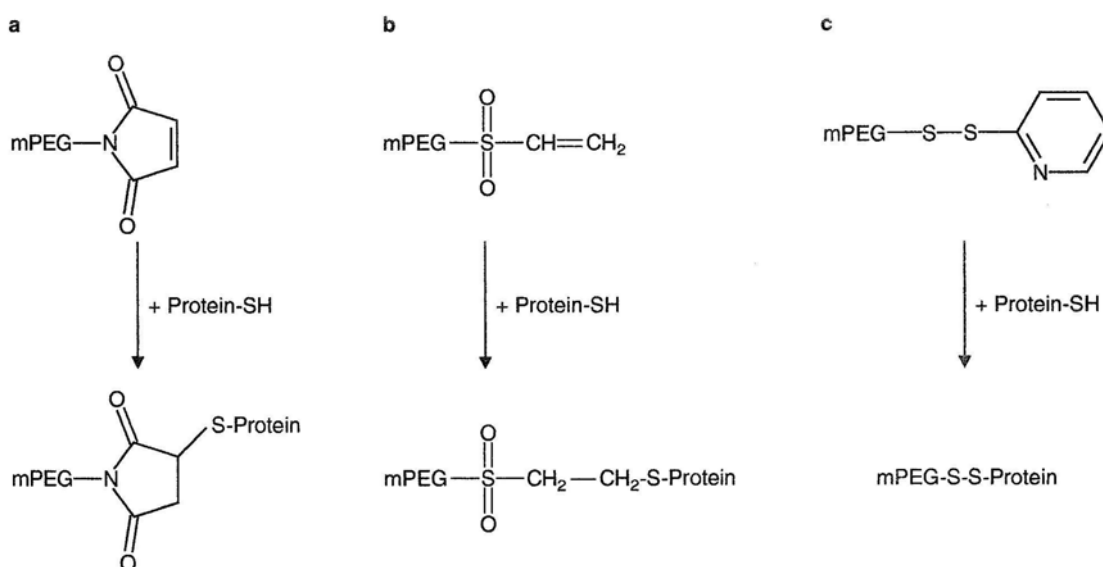


Figure N° 15 : Polyéthylène glycols réactifs envers les groupes thiols : (a) maléimide; (b) vinylsulfone ; (c) pyridylsulfure.

[Veronese F.M and Mero A., 2008]

Il n'y a que de rares exemples de protéines comportant des résidus cystéine libres pouvant être utilisés pour la conjugaison. En effet, cet acide aminé, lorsqu'il est présent, est généralement impliqué dans des réactions catalytiques ou des ponts disulfures. Un exemple que l'on peut citer est le facteur de croissance G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), dans lequel une cystéine libre est partiellement exposée et où la conjugaison n'a lieu qu'après une dénaturation partielle réversible de la protéine native. Par ailleurs, il existe de nombreux exemples dans lesquels la cystéine est introduite par génie génétique à un niveau ciblé de la séquence protéinique. C'est en particulier le cas du certolizumab pegol. [Veronese F.M et al., 2007]

Très récemment, une stratégie astucieuse fut inventée pour profiter des cystéines impliquées dans des ponts disulfures. La cystéine est tout d'abord libérée par une réaction de réduction, puis la cystéine libre est mise en réaction avec un PEG thiol-réactif bi-fonctionnel afin de donner un pont stable avec le polymère attaché. [Balan S. et al., 2007]

3.2.4. Conjugaison à un groupe carboxylique, aux résidus Arginine ou hydroxyle, ou aux oses

Le couplage direct du PEG-NH₂ aux groupes carboxyliques d'une protéine activée n'est pas possible en raison du fait que ces groupes réagiraient avec les amines de la protéine elle-même conduisant ainsi à des liaisons intra ou intermoléculaires. Une solution originale fut trouvée lors des études de Zalipsky et Meno-Rudolph par l'utilisation de PEG hydrazide, qui réagit à pH bas comme un donneur d'amine. Cependant, à ce jour, aucune application n'a été trouvée.

Il existe quelques exemples de PEGs arginine-réactifs : ils sont principalement basés sur les groupes dicarbonyles vicinaux, bien que la méthode n'ait pas atteint d'application utile à cause du manque de spécificité de la réaction. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les fonctions alcool de la sérine et la thréonine et le groupe phénol de la tyrosine sont des sites potentiels de modification par des PEGs acylants, mais pour les modifications de la sérine et la thréonine, les protéines ne peuvent généralement pas résister aux conditions sévères de la réaction chimique.

Dans le cas de la tyrosine, l'ester de phénol obtenu par acylation est instable dans l'eau. C'est pour cette raison que de nombreux chercheurs suppriment toute liaison ester instable à la fin de l'amino-PEGylation par le biais d'un traitement léger par une hydroxylamine.

La liaison du PEG aux résidus sucrés des glycoprotéines est basée sur une ouverture oxydative du sucre donnant un aldéhyde qui réagira avec le PEG hydrazide. La réaction de couplage est menée à pH bas afin d'éviter des réactions avec les résidus aminés de la protéine qui sont protonés sous ces conditions. [DeFrees S. et al., 2006]

3.2.5. Conjugaison au résidu glutamine par voie enzymatique

Alors qu'il n'existe pas de méthode chimique impliquant une réaction spécifique de l'amide de la glutamine, la conjugaison peut être obtenue par voie enzymatique en utilisant des transglutamases spécifiques ou non (enzymes présentes dans tous les organismes et extraites de sources bactériennes).

Ceci implique une réaction transamidase entre la glutamine de la protéine et un PEG-NH₂ en tant que donneur nucléophile. Cette PEGylation est très spécifique, étant donné qu'elle requiert non seulement une séquence particulière autour du résidu glutamine mais aussi, comme découvert récemment, une corrélation entre le site spécifique de conjugaison et la flexibilité de la chaîne protéique. [Fontana A. et al., 2008]

3.2.6. PEG libérables

Une méthode permettant la libération prolongée de la protéine native à partir du conjugué PEGylé dans le sang (comme dans la stratégie classique de la pro-drogue de faible poids moléculaire) fut mise au point afin d'éviter la perte d'activité qui accompagne la PEGylation covalent stable. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les PEGs libérables sont connus depuis longtemps, comme par exemple par conjugaison succinimidyl succinate, mais ce n'est que récemment que la stratégie a été sérieusement considérée et que des chimies astucieuses ont été développées pour permettre la libération de la protéine au niveau d'un site spécifique. Ces méthodes sont généralement basées sur une portion activatrice qui, par réaction enzymatique ou hydrolyse aqueuse, libère un groupe qui catalyse le détachement du polymère, libérant ainsi la protéine native.

En choisissant soigneusement le groupe chimique de la portion activatrice, on peut obtenir une longue rétention du conjugué inactif dans le sang ainsi qu'une libération lente et contrôlée de la protéine native. [Zhao H. et al., 2006]

3.3. Paramètres critiques à prendre en considération lors de la PEGylation

Certains paramètres importants doivent être pris en compte avant d'envisager une PEGylation. D'une part la structure et la taille du PEG sont des critères essentiels, et d'autre

part, la séquence de la protéine ciblée par la conjugaison est déterminante. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

3.3.1. Structure et taille du PEG

En effet, la taille du polymère joue un rôle déterminant dans le comportement de la molécule conjuguée. Pendant longtemps, le seul polymère qui fut utilisé fut un PEG de 5kDa. Ce choix fut basé sur le fait que ce polymère était facile à activer et la conjugaison ne nécessite pas d'installation spécialisée de chimie.

Il fut aussi découvert que la masse de PEG lié était importante pour déterminer le temps de séjour dans le sang. La masse nécessaire peut être obtenue en conjuguant plusieurs petites chaînes de PEG à la protéine ou en liant un PEG de haut poids moléculaire. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Une nouvelle structure de polymères, appelés PEG ramifiés (ou PEG₂), et caractérisés par 2 chaînes de polymères liées à une portion activée, fut découverte (voir Figure n° 16). L'importance de ce composé réside dans le fait que cette forme permet un masquage plus grand de la surface de la protéine, lui conférant ainsi une plus grande protection grâce à un « effet parapluie ».

De plus, le PEG₂ permet la liaison d'une double masse de polymère par la modification d'un seul résidu aminoacide de la protéine, ce qui la rend plus active biologiquement.

Cette forme de PEG fut un réel succès et donna naissance à des produits importants : le peginterféron- α -2a, le pegaptanib et le certolizumab pegol. [Harris J.M. and Chess R.B., 2003]

pharmaceutiques du PEG, ce qui inclut une solubilité augmentée, une stabilité dans une large gamme de températures et de pH, ainsi qu'une haute mobilité dans la solution. [Fishburn S., 2008]

Cependant, alors que pour les pro-drogues l'activité réside en la libération de la molécule parent, les conjugués stables constituent une nouvelle espèce active. Ces nouvelles molécules possèdent des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes de la molécule de départ, bien qu'elles puissent agir sur le même récepteur ou enzyme. L'encombrement stérique créé par le gros polymère de PEG est souvent à la base de l'affinité de liaison diminuée qui résulte de la conjugaison au PEG. Cet inconvénient est compensé par le fait que le temps de circulation plasmatique est prolongé, ce qui, en addition du fait que le PEG réduit l'immunogénicité de la molécule initiale, confère un profil pharmacologique très amélioré. Ceci se traduit non seulement par une efficacité améliorée mais aussi par une réduction de la fréquence d'administration et donc à une meilleure observance du patient.

Il est également important de noter que la conjugaison au PEG, en limitant la diffusion transmembranaire, retient souvent la molécule dans le compartiment sanguin et résulte ainsi en une diminution du volume de distribution. Par conséquent, une libération contrôlée des pro-drogues PEGylées peut être obtenue en utilisant le PEG liant approprié. [Harris J.M. and Chess RB., 2003]

3.4.1. Temps de circulation prolongé

La prolongation de la demi-vie plasmatique caractéristique que le PEG confère aux protéines et peptides résulte de deux principaux effets : une diminution de la clairance rénale et une augmentation de la protection contre la dégradation protéolytique, ce qui diminue la clairance globale de la molécule.

Etant donné que les polymères de PEG sont hautement hydratés, avec deux molécules d'eau par éthylène glycol, leur rayon hydrodynamique est approximativement 5 à 10 fois plus grand que celui prédit par leur poids moléculaire nominal. Ceci est à la base d'une augmentation spectaculaire de la taille moléculaire effective du conjugué PEGylé. [Fishburn S., 2008]

Pour des PEG de faibles poids moléculaires, la clairance s'effectue essentiellement au niveau rénal ; au dessus d'un poids moléculaire d'environ 20 kDa, la filtration rénale diminue en faveur d'une excrétion biliaire, et au dessus de 50 kDa, la clairance hépatobiliaire domine.

Il est important de noter que la PEGylation des protéines qui sont habituellement éliminées par endocytose récepteur-médiée n'altère généralement pas la voie d'élimination, bien que des ralentissements de ce processus aient été observés. [Maamra M. et al., 2004]

Pour de nombreuses protéines et peptides, la rapide dégradation protéolytique par les enzymes circulantes représente un des principaux challenges dans la production de thérapeutiques viables. Le PEG fournit une protection contre les protéases et les peptidases en diminuant l'accès aux enzymes protéolytiques. De plus, la mobilité continue du domaine PEG fournit une flexibilité suffisante pour permettre des interactions de haute affinité entre le récepteur cible et la portion protéine, conduisant ainsi à l'effet biologique. Les molécules PEGylées conservent donc leur efficacité tout en acquérant une plus grande stabilité plasmatique.

Le modèle le plus probable qui pourrait expliquer la protection contre la protéolyse implique un processus dynamique dans lequel la portion PEG hyperhydratée, mais néanmoins mobile, créerait une obstruction stérique du domaine de la protéine qui sert de substrat d'enzyme, réduisant ainsi la fréquence des collisions favorables. [Fishburn S., 2008]

3.4.2. Une immunogénicité et une toxicité réduites

L'effet stérique des chaînes de PEG hydratées qui empêche l'accès aux enzymes protéolytiques conduit également à réduire l'immunogénicité des protéines PEGylées. En effet, la portion PEG minimise l'exposition des déterminants antigéniques, réduisant ainsi la génération d'anticorps neutralisants. Ceci résulte non seulement en une augmentation de la durée de demi-vie plasmatique mais conduit également à une diminution de la toxicité de la molécule conjuguée.

L'absorption des molécules PEGylées par les cellules de Küppfer du foie a également été rapportée, et alors que certains rapports indiquent qu'une telle absorption intracellulaire de molécules PEGylées peut mener à une vacuolisation, aucune conséquence toxique de ce phénomène n'a été observée. [Webster R. et al., 2007]

Approuvée par la FDA¹¹ depuis de nombreuses années en tant que produit sûr pour usage aussi bien externe qu'interne, le PEG est utilisé comme excipient dans de nombreuses préparations pour usage médical telles que des formules laxatives, et des produits pour coloscopie (à très hautes doses).

Administré par voie parentérale, le PEG est excrété par voie rénale à une vitesse dépendante du poids moléculaire et du site d'injection. Les PEGs de plus de 40 kDa ont une vitesse d'excrétion fortement réduite, mais l'excrétion rénale reste toutefois possible grâce à la flexibilité des chaînes du PEG ou au détachement de ces chaînes par le système réticulo-endothélial. Le PEG est également lentement oxydé par l'alcool déshydrogénase ou par d'autres oxydases telles que le cytochrome P450. Il peut aussi être excrété dans la bile. [Kawai F., 2002]

Plusieurs études ont montré que le PEG était sans danger pour l'administration parentérale, que ce soit en imagerie ou dans la composition de liposomes circulants de longue durée. Cependant, comme avec toute nouvelle entité chimique, sa sécurité dépend de sa nature chimique (longueur de la chaîne, conjugués,...), de la dose et du mode d'administration. C'est pourquoi chaque nouveau composé doit être étudié indépendamment. Cependant, il faut noter que comparé à la forte teneur en protéine, la quantité de PEG administrée dans les conjugués est généralement très faible et ne doit donc pas être un obstacle à son utilisation thérapeutique. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

3.4.3. Augmentation de la solubilité en milieu organique

La PEGylation modifie les propriétés physico-chimiques des protéines de telle sorte qu'elles deviennent solubles dans les solvants organiques. Dans le cas des enzymes, cela ouvre la possibilité de conduire des réactions hautement sélectives en milieu non aqueux, ce qui présente un avantage non négligeable dans les synthèses organiques dans lesquelles ces enzymes peuvent être utilisées en tant que biocatalyseurs. [Greenwald R.B. et al., 2003]

¹¹ FDA: Food and Drug Administration : c'est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis d'Amérique.

3.4.4. Cas particuliers observés

Il existe cependant des exemples intéressants où des comportements inattendus furent observés après conjugaison. Par exemple, une augmentation de l'activité envers les substrats de faibles poids moléculaires est observée avec la trypsine PEGylée ainsi que l'aminooxydase PEGylée. Ces résultats s'expliquent par une affinité pour les substrats plus grande résultant du nouveau microenvironnement créé par l'amphiphilie du PEG ou par une modification favorable de la structure tridimensionnelle. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Un autre comportement inattendu fut observé pour la PEGylation d'un agent de chélation à base de peptides : l'addition du PEG donna lieu à une agrégation plus forte ainsi qu'à la formation de micelles. [Visentin R. et al., 2004] Il y eu également d'autres cas où la PEGylation conféra de nouvelles propriétés biologiques : c'est le cas de la PEGylation de la cholestérol oxydase qui change de spécificité de substrat en passant du cholestérol total au HDL-cholestérol. Même cas pour l'hormone de croissance, le pegvisomant, qui voit son activité passer d'agoniste à antagoniste. [Pradhananga S. et al., 2002]

3.5. Exemples d'applications réussies

3.5.1. Les interférons

Les interférons, combinés avec la ribavirine orale, sont les traitements les plus utilisés dans les infections virales ou les maladies à cellules prolifératives. Cependant, les interférons standards ont une demi-vie assez courte (4 à 5 heures) et sont indétectables dans le sang après 24 heures. Par conséquent, une injection sous-cutanée trois fois par semaine est requise afin d'atteindre des niveaux plasmatiques à fluctuations négligeables et de minimiser les intervalles de temps durant lesquels la concentration protéique serait assez basse pour permettre au virus de se répliquer et de développer des mutations de résistance. [Veronese F.M and Mero A., 2008] [Fishburn S., 2008]

Les niveaux plasmatiques d'interférons PEGylés par contre, se maintiennent à des niveaux constants durant plusieurs jours, assurant ainsi une protection antivirale constante.

Actuellement, deux PEG-interférons sont commercialisés et largement utilisés. Tous deux sont un mélange d'isomères mono-conjugués obtenus par liaison aléatoire de PEGs au niveau

du site nucléophile de la protéine ; ils diffèrent au niveau de la taille et la structure du PEG ainsi qu'au niveau des conditions de PEGylation. [Foster G.R., 2004]

3.5.1.1. PEG-interféron- α -2b

Le PEG-interféron- α -2b (ou PEG-IFN α -2b commercialisé sous le nom VIRAFERON PEG® par Schering-Plough) fut obtenu par liaison covalente de l'interféron α -2b avec un PEG de 12 kDa via une liaison uréthane, le PEG étant lié principalement au résidu Histidine His³⁴. Cette liaison est hydrolytiquement instable dans le plasma et, une fois injectée, la protéine est lentement libérée, ce qui évite les problèmes fréquents liés à la PEGylation en termes de liaison au récepteur, de métabolisme et d'excrétion rénale. Cependant, une des conséquences de l'instabilité de la liaison est que le conjugué doit être conservé sous forme de poudre et être reconstitué juste avant l'administration. [Hoofnagle J.H. and Seeff B., 2006]

3.5.1.2. PEG-interféron- α -2a

Le PEG-interféron- α -2a (ou PEG-IFN α -2a commercialisé sous le nom de PEGASYS® par Roche) fut obtenu par liaison covalente de 2 PEG ramifiés de 40 kDa via des liaisons amides aux résidus lysine de l'interféron. Ceci conduisit à un mélange de 4 isomères monopegylés majeurs : au niveau Lys³¹, Lys¹²¹, Lys¹³¹ et Lys¹³⁴. La liaison amide ayant une plus grande stabilité, le conjugué administré circule intact dans le sang et c'est par conséquent le conjugué lui-même qui interagit avec le récepteur plutôt que la protéine libre native.

Récemment, les isomères du PEG-interféron- α -2a furent séparés par chromatographie et leur activité fut évaluée. Les isomères Lys³¹ et Lys¹³⁴ se sont avérés être les plus actifs. Basé sur ces observations, on espère pouvoir créer un nouveau PEG-interféron qui conserverait encore plus l'activité biologique de la protéine native. [Hoofnagle J.H. and Seeff B., 2006]

3.5.2. Le Pegvisomant

Le pegvisomant (commercialisé par Pfizer sous le nom de SOMAVERT®), premier antagoniste spécifique du récepteur de l'hormone de croissance, fut développé dans le traitement de l'acromégalie et représente aujourd'hui le premier composé d'une nouvelle classe de médicaments dans cette maladie. L'acromégalie est un syndrome provenant d'un

excès de production d'hormone de croissance (human growth hormon hGH) par la glande pituitaire, en général en raison d'un adénome pituitaire, et est caractérisée par une hypertrophie des mains, des pieds, du crâne et de la mâchoire. [Veronese F.M and Mero A., 2008] [Fishburn S., 2008]

L'hormone de croissance est composée de 2 sites distincts de liaison au récepteur : l'un présentant une haute affinité et l'autre une plus faible affinité de liaison. La première hormone de croissance mutante testée en tant qu'antagoniste fut le G120K, dans laquelle un résidu lysine fut substitué par une glycine. Le G120K se lie au récepteur de l'hormone de croissance avec une haute affinité mais empêche le signal de transduction. Malheureusement, tout comme l'hormone de croissance elle-même, le G120K a une demi-vie très courte.

Afin de prolonger sa demi-vie plasmatique, une conjugaison aléatoire avec un PEG de 5kDa fut effectuée. Ceci conduisit à une protéine ayant une demi-vie d'environ 100 heures mais présentant une faible affinité pour le récepteur. Pour contrecarrer cet effet, des mutations supplémentaires furent introduites afin de réduire le nombre de sites de liaison potentiels au PEG. A partir de là, la molécule B2036 fut isolée et sélectionnée pour un développement ultérieur.

Le B2036 est un antagoniste présentant une affinité augmentée pour l'un des sites de liaison et une affinité diminuée pour un autre site, mais ne permet pas les changements de conformation nécessaires au signal de transduction. Afin de retarder la clairance plasmatique, 4 à 6 chaînes de PEG de 5kDa furent conjugués, ce qui augmenta le volume hydrodynamique de la protéine et donna naissance au pegvisomant. La PEGylation diminua l'activité agoniste du B2036 d'environ 28 fois, mais l'effet fut contrebalancé par la demi-vie plasmatique fortement améliorée.

Il est à noter que la liaison du pegvisomant à la portion extracellulaire du récepteur fut réduite de 4 à 5 fois comparé au B2036, ce qui conforte l'idée que le PEG provoque un encombrement stérique au niveau du récepteur membranaire. [Pradhananga S. et al., 2002]

Une étude multicentrique évalua le pegvisomant chez 112 patients atteints d'acromégalie qui furent précédemment traités par chirurgie ou par radiothérapie. Comparé au placebo, 12 semaines de traitement par le pegvisomant conduirent à des réductions dose-dépendantes des

niveaux sériques du facteur I de croissance insulin-like (IGF-I), de la protéine III de liaison à l'IGF (IGFBP-III), et sa sous-unité labile en milieu acide, dont les propriétés mitogéniques sont responsables de la croissance et des manifestations cliniques de l'acromégalie.

La FDA a approuvé le pegvisomant en 2003, puis l'EMA en 2004 en traitement de seconde intention de l'acromégalie en cas d'échec des autres thérapies. [Parkinson C. et al., 2003]

3.6. Cas du certolizumab pegol

Selon les études menées *in vitro*, contrairement aux autres agents anti-TNF- α (etanercept, adalimumab et infliximab), le certolizumab pegol ne présente ni cytotoxicité complément-dépendante, ni cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendant, ni apoptose, ni nécrose des neutrophiles,

Ces différences fonctionnelles observées avec le certolizumab pegol résident dans sa structure unique qui ne comprend pas le fragment constant Fc présent dans les autres anti-TNF- α , ainsi que dans son mode de signal à travers la membrane du TNF. [Bourne T. et al., 2008]

La portion PEG utilisée dans le certolizumab pegol a un poids moléculaire de 40 kDa et est composée de 2 branches de 20 kDa chacune. La fixation de PEG dans le cas du certolizumab allonge sa durée de demi-vie plasmatique. [Baker M. et al., 2006a] Dans les études cliniques, ceci a permis une administration toutes les 4 semaines. [Sandborn W.J. et al., 2007a] [Schreiber S. et al., 2007b]

Un des inconvénients de l'adjonction de PEG est d'affecter les propriétés biologiques de la protéine, en réduisant, par exemple, son affinité de fixation à sa cible. Afin de contrecarrer cet inconvénient, le fragment Fab du certolizumab pegol a été conçu de manière à ce que la région charnière contienne un résidu Cystéine libre. Cela permet une fixation site-spécifique du PEG au fragment Fab à un site assez éloigné du site de fixation antigénique. De plus, il a été démontré que cette approche ne présente aucun effet sur l'affinité de la molécule. [Chapman A.P., 2002]

Le tableau I suivant présente l'effet sur l'affinité de fixation de l'anticorps à sa cible en fonction du lieu de fixation du PEG.

<i>Entité</i>	<i>Affinité pour la cible en pmol/L</i>	<i>Compétition ELISA du Fab en %</i>	<i>Essai cell-based du Fab en %</i>
IgG Murine	134	NC	NC
IgG Humaine	132	NC	NC
Fab PEG (fixation site-spécifique)	132	100	100
Fab PEG (fixation aléatoire)	Non testé	53	52

IgG : immunoglobuline G NC : Non contrôlé

**Tableau I : effet de la fixation site spécifique ou aléatoire du polyéthylène glycol (PEG)
sur l'activité du fragment Fab.**

[Chapman A.P., 2002]

La structure détaillée du certolizumab pegol a été déterminée par cristallographie aux rayons X, et la molécule s'avère être très flexible et asymétrique. La portion PEG est fixée au fragment Fab au site spécifique C-terminal, mais il n'interagit pas directement avec la surface du Fab qui reste insensible à n'importe quelle interaction, transposition ou modification de la fraction PEG. [Smith B. et al., 2008]

Actuellement, les thérapies à base d'anticorps sont principalement utilisées pour des maladies chroniques qui nécessitent que les doses d'anticorps soient administrées de manière répétée durant plusieurs mois voire plusieurs années, engendrant des coûts énormes. Une des approches utilisée pour augmenter la stabilité et réduire les coûts de production des anticorps fut d'exprimer des fragments d'anticorps, tels que le fragment Fab, à l'aide d'un système d'expression bactérien tel qu'*Escherichia Coli*. Cette stratégie élimine des étapes potentiellement limitantes pour les essais cliniques : la construction d'une immunoglobuline G intacte et sa difficile expression dans les cellules de mammifères.

Cependant, les fragments d'anticorps, bien qu'ayant un coût de production moindre à grande échelle (étant donné la plus grande capacité de production bactérienne par culture cellulaire comparée à celle des cellules de mammifères), sont excrétés plus rapidement. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Les fragments d'anticorps ont alors été PEGylés afin de diminuer leur antigénicité et leur filtration glomérulaire. Bien que l'addition du PEG améliore la demi-vie plasmatique des fragments, leur capacité à se lier à l'antigène fut réduite au fur et à mesure qu'on augmentait la quantité de PEG liée. Par exemple, la liaison fut réduite de 62 % lorsque trois chaînes de PEG de 5 kDa furent liées, et réduite de 17 % supplémentaires lorsque six PEG de 5 kDa sont liées. Cet inconvénient fut surmonté par une fixation site spécifique d'un PEG de plus grand poids moléculaire au niveau de la région charnière du fragment Fab, de telle sorte que la demi-vie plasmatique *in vivo* fut toujours améliorée sans perte d'affinité de liaison à l'antigène.

De plus, la liaison de PEG à un ou deux sites seulement de la région charnière facilite également la production de conjugués bien définis et identiques d'un lot à l'autre, permettant ainsi une production à large échelle. [Chapman A.P., 2002]

Le développement du certolizumab pegol fut basé sur ce rationnel. C'est un fragment Fab PEGylé d'un anticorps monoclonal humanisé anti-TNF- α qui se lie et neutralise le TNF- α circulant ou transmembranaire. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Dans ce cas, la conjugaison avec un PEG ramifié (PEG₂) permet la rétention des capacités de reconnaissance, une demi-vie plasmatique élevée, et une réduction de l'immunogénicité.

De plus, étant donné que le site spécifique de PEGylation du fragment Fab est une région éloignée du site de reconnaissance antigénique, le conjugué présente la même affinité pour le TNF- α que l'anticorps natif, sans perte d'activité biologique. La conjugaison a lieu au niveau d'un résidu thiol-cystéine libre, en utilisant un PEG₂ de 40 kDa et du maléimide comme réactif. [Blick S. and Curran M., 2007]

Le certolizumab pegol présente l'avantage d'être administré mensuellement par voie sous-cutanée, tout en maintenant une haute affinité de liaison aussi bien pour le TNF- α soluble que transmembranaire. Le certolizumab pegol ne provoque pas d'apoptose des lymphocytes et des monocytes. De plus, les anticorps anti-infliximab ne réagissent pas avec le certolizumab pegol. Un avantage complémentaire de ce composé est que son accumulation se fait de manière préférentielle dans les tissus inflammés, comportement lié à l'effet de perméabilité et de rétention améliorées (Enhanced Permeability and Retention EPR), ce qui ne fut pas observé avec le fragment Fab non PEGylé. [Veronese F.M and Mero A., 2008]

Ces résultats démontrent le potentiel d'une PEGylation correcte pour réduire de nombreuses limitations de la production, les coûts et la toxicité des anticorps entiers, élargissant un peu plus le potentiel pour des thérapeutiques de cette importante classe.

4. Etudes Cliniques

Diverses études cliniques ont été menées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du certolizumab pegol dans différentes maladies auto-immunes.

Des études sont notamment menées dans la Polyarthrite Rhumatoïde, le Psoriasis et enfin la maladie de Crohn.

Nous allons ici bien entendu nous intéresser plus particulièrement aux études menées dans le cadre de la maladie de Crohn.

4.1. Etudes de Phase II

Deux types d'études de phase II ont été menés. Ces études visaient notamment à établir la voie d'administration la plus efficace et la plus adaptée au patient. Ainsi, une étude fut basée sur une administration intraveineuse du certolizumab pegol, tandis que l'autre mettait en œuvre une administration sous cutanée.

4.1.1. Etude de phase II par voie intraveineuse

4.1.1.1. Matériel et méthodes

4.1.1.1.1. Design de l'étude

Ce fut une étude de phase II, en dose unique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, à groupes parallèles, multicentrique, qui fut menée entre Septembre 2001 et Avril 2002 dans 24 centres et 6 pays. (voir Figure n° 17)

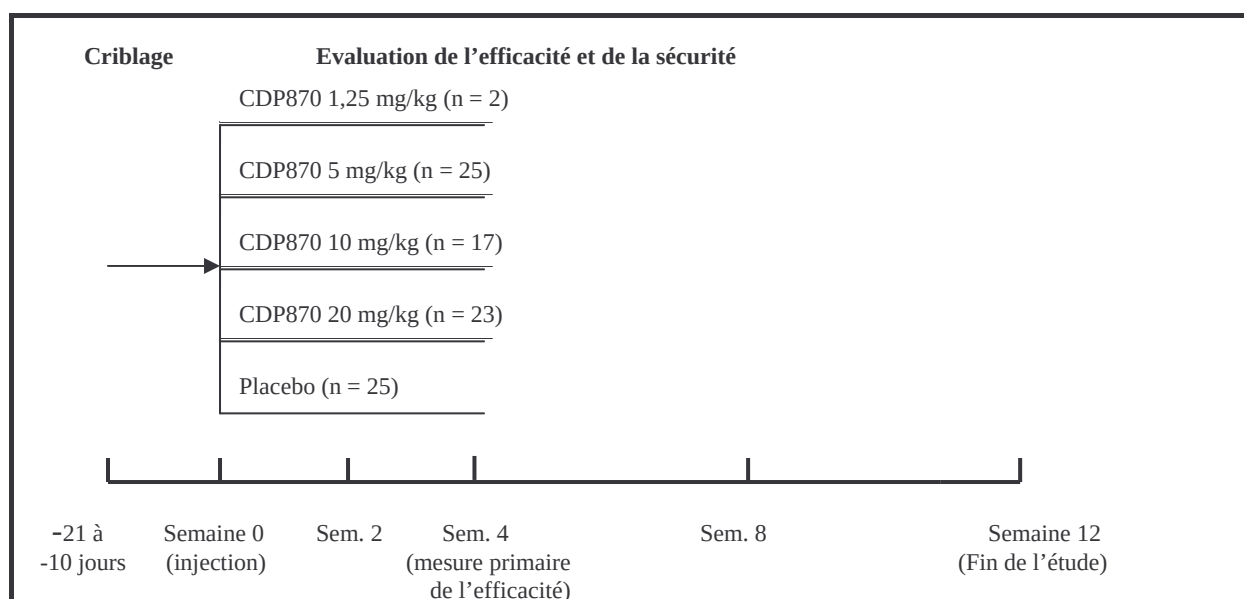


Figure N° 17 : Design de l'étude.

[Winter T.A. et al., 2004]

Lors du criblage, les patients furent randomisés (1:1:1:1) dans l'un des 4 groupes de traitement : CDP 870 à 1,25 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg ou Placebo. Cependant, suite aux résultats d'une étude impliquant des patients dans la polyarthrite rhumatoïde suggérant une faible efficacité de la dose la plus basse, la dose de 1,25 mg/kg de CDP 870 fut remplacée par une dose de 10 mg/kg. Par conséquent, les données dose – réponse furent obtenues pour une gamme de 5 à 20 mg/kg, la dose de 5 mg/kg étant approximativement équivalente à une dose sous-cutanée de 400 mg de CDP 870. [Winter T.A. et al., 2004]

Avant le dosage, les données démographiques furent enregistrées pour chaque patient, ainsi que tout antécédent médical significatif et les pathologies associées. L'activité de la maladie de Crohn (score CDAI) fut évaluée aux semaines 0, 2, 4, 8 et 12 semaines après le traitement. Une évaluation supplémentaire fut conduite après le retrait des patients ayant fait une rechute après l'administration de la dose.

Les tests de laboratoire standards furent exécutés jusqu'à la semaine 12 ou jusqu'au retrait de l'étude ; ceux-ci comportaient les tests hématologiques, biochimiques et urinaires, ainsi que la mesure du taux plasmatique de Protéine C-Réactive (CRP).

Afin de mesurer le taux plasmatique de CDP 870, des échantillons furent prélevés à la semaine 0 (avant la dose et 60 minutes après le début de la perfusion) et aux semaines 2, 4, 8 et 12 ou lors du retrait du patient. [Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.1.2. Patients

Les patients âgés d'au moins 18 ans, présentant un diagnostic clinique de maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère, confirmée par une preuve radiologique, endoscopique ou histologique, et ayant un score CDAI de 220 à 450 points furent éligibles à l'inclusion au sein de l'étude.

Les patients furent autorisés à recevoir une médication concomitante, à condition que le dosage ait été stable avant le début de l'étude pendant les durées suivantes :

- Plus de 8 semaines pour l'azathioprine, le méthotrexate et la mercaptopurine ;
- Plus de 4 semaines pour les antibiothérapies à long terme, la sulfasalazine, le mésalazine, l'olsalazine, ou des analogues similaires ;
- Plus de 2 semaines pour les corticostéroïdes et les traitements topiques ano-rectaux.

Les traitements concomitants devaient en outre être stables durant les 12 semaines de l'étude.

Le consentement éclairé écrit fut recueilli pour tous les patients et le protocole d'étude fut approuvé par les comités d'éthique institutionnels. [Winter T.A. et al., 2004]

Les patients furent exclus de l'étude s'ils présentaient :

- Des fistules et abcès ;
- Une colite ulcéraire ;
- Une perforation de l'intestin ;
- Une obstruction ou un historique de symptômes obstructifs ;
- Une résection de l'intestin importante (plus de 100 cm de l'intestin grêle et/ou plus du côté droit du côlon réséqué) ;
- Une colostomie ou une iléostomie fonctionnelle ;
- Ou une présence de pathogènes entériques dans les selles.

D'autres critères d'exclusion furent :

- Un traitement ou une participation antérieure à une étude clinique comprenant une thérapie anti-TNF durant les 12 semaines de criblage ;
- Un antécédent d'infection grave ou de tuberculose ;

- Des valeurs biochimiques et hématologiques significativement anormales ;
- Ou tout autre état médical considéré par l'investigateur comme justifiant l'exclusion.

Les patients furent autorisés à quitter l'étude si leur état clinique se détériorait, si le protocole n'était pas respecté ou pour des raisons de sécurité.

4.1.1.1.3. Traitements administrés

Le CDP 870 (1.25, 5, 10 ou 20 mg/kg de poids corporel, fourni par Celltech R&D Ltd, Slough, UK) dilué dans un volume fixe de 100 mL de solution saline ou du placebo (100 mL de solution saline) fut administré en dose unique par perfusion intraveineuse lente de 30 minutes.

Les patients restèrent sur le site de l'étude pendant les 30 minutes qui suivirent l'administration et les effets indésirables éventuels furent rapportés.

4.1.1.1.4. Evaluation de l'efficacité

L'efficacité fut analysée chez le groupe en intention de traitement, ce qui inclut tous les patients qui furent randomisés et qui reçurent le médicament, et qui eurent au moins une évaluation d'efficacité post-perfusion.

Etant donné que la dose de 1.25 mg/kg de CDP 870 fut remplacée par la dose de 10 mg/kg au cours de l'étude, les données d'efficacité des 2 patients qui reçurent du CDP 870 à la dose de 1.25 mg/kg ne sont pas représentées. L'efficacité fut évaluée aux semaines 2, 4, 8 et 12. *[Winter T.A. et al., 2004]*

Le critère d'efficacité primaire fut le pourcentage de patients ayant atteint une réponse clinique à la 4^{ème} semaine, définie par une diminution du score CDAI supérieure ou égale à 100 points, ou une rémission (score CDAI $\leq$ 150 points).

Le critère d'efficacité secondaire inclut :

- le nombre de patients présentant une réponse clinique (comme définie précédemment) aux semaines 2, 8 et 12 ;
- le nombre de patients atteignant la rémission ;
- le pourcentage de patients ayant un score CDAI $\geq$ 70 points ;

- les score CDAI et la concentration en CRP jusqu'à 12 semaines suivant l'administration d'une dose unique de CDP 870 en I.V.

4.1.1.1.5. Mesure des concentrations plasmatiques de CDP 870

Les concentrations en CDP 870 furent mesurées à l'aide d'une méthode immunologique « sandwich » ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

La limite de quantification pour les concentrations plasmatiques de CDP 870 était de 0.41 µg/mL. [Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.1.6. Evaluation de la sécurité

Les analyses de sécurité ont été effectuées sur tous les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament.

Les effets indésirables furent monitorés pendant les 2 heures suivant l'administration et à chaque visite durant toute la période de l'étude jusqu'à la semaine 12. Les constantes cliniques standards et les signes vitaux furent enregistrés à chaque visite.

Les critères de sécurité furent le pourcentage de patients ne présentant aucun effet indésirable, les réactions suite à la perfusion, les effets indésirables graves, et les effets indésirables soupçonnés d'être liés au médicament. De plus, les effets indésirables furent regroupés et classés par système fonctionnel, délai d'apparition, sévérité et degré d'imputabilité au médicament. [Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.1.7. Analyses statistiques

L'étude fut de nature exploratoire, c'est pourquoi aucune hypothèse de test formelle ne fut prévue ou exécutée. Un échantillon de taille comprise entre 80 et 100 patients fut considéré comme adéquat pour ce type d'étude.

Pour les critères d'efficacité primaires, une comparaison exploratoire des groupes de traitements fut menée en se basant sur le test du « chi carré » χ^2 .

Pour les critères d'efficacité secondaires, les analyses de Kaplan-Meier (méthode basée sur un calcul de probabilités conditionnelles) furent exécutées. [Winter T.A. et al., 2004]

Des statistiques résumées pour les concentrations plasmatiques de CDP 870 furent calculées pour chaque groupe de dose.

4.1.1.2. Résultats

4.1.1.2.1. Patients

Au total, 92 patients adultes (âge moyen : 35,2 ans) atteints de la maladie de Crohn sévère à modérée (score CDAI compris entre 220 et 450) furent enrôlés dans l'étude et inclus dans le groupe de patients en intention de traitement (dose de CDP 870 : 1,25 mg/kg, n = 2 ; 5 mg/kg, n = 25 ; 10 mg/kg, n = 17 ; 20 mg/kg, n = 23 ; placebo, n = 25).

Il n'y avait pas de différences démographiques significatives dans chacun des groupes de traitements, bien que le groupe placebo comprenne approximativement 3 fois plus de femmes que d'hommes.

A la semaine 12, 22 patients (24 %) furent retirés de l'étude : on a observé une progression de la maladie chez 18 patients (20 %), 8 patients (9 %) furent retirés de l'étude suite à une non-amélioration de leur état, et 2 patients (2 %) furent retirés suite à l'apparition d'effets indésirables (voir Tableau II). Les patients pouvaient cumuler plus d'une raison justifiant le retrait de l'étude.

Durant l'étude, un patient randomisé dans le groupe placebo reçut une dose de 5 mg/kg de CDP 870 à cause d'une erreur de dose. Dans le but de l'analyse d'efficacité (en intention de traiter), ce patient fut inclus dans le groupe placebo. Pour l'analyse de sécurité, il fut inclus dans le groupe CDP 870 à 5 mg/kg. [Winter T.A. et al., 2004]

		CDP 870 (mg/kg)			
	Placebo	1,25	5	10	20
Nombre de patients Randomisés (n)	25	2	25	17	23
Population en intention de traitement (n)	25	2	25	17	23
Population sécurité (n)	24	2	26	17	23
Restant dans l'étude à la semaine 12, n (%)	21 (88)	1 (50)	4 (15)	5 (29)	9 (39)
Raison du retrait de l'étude, n (%)					
Hospitalisation ou thérapie d'urgence	3 (13)	0	3 (12)	5 (29)	7 (30)
Manque d'amélioration	1 (4)	0	2 (8)	0	5 (22)
Effet indésirable	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Décision du patient	0	1 (50)	0	2 (12)	0
Décision clinique	1 (4)	1 (50)	0	1 (6)	1 (4)
Perdu de vue	0	0	0	0	1 (4)

Tableau II : Répartition des patients durant les 12 semaines de l'étude
[Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.2.2. Efficacité

La moyenne absolue du score CDAI des patients de chaque groupe de traitement est représentée dans la Figure n° 18. Une amélioration du score CDAI fut visible dès la 2^{ème} semaine, et la diminution du score CDAI par rapport à la valeur de départ fut similaire dans chaque groupe de traitement (y compris le groupe placebo). [Winter T.A. et al., 2004]

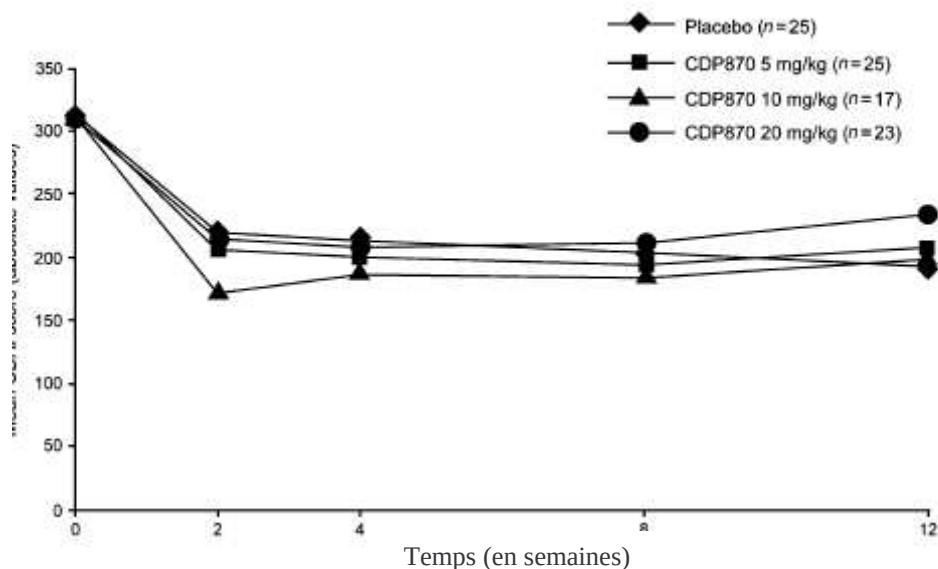


Figure N° 18 : Score CDAI moyen sur 12 semaines chez des patients atteints de la maladie de Crohn (population en intention de traitement) suivant l'administration d'une dose unique de CDP870 (5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo.

[Winter T.A. et al., 2004]

Le pourcentage de patients obtenant une réponse clinique à la semaine 4 (critère d'efficacité primaire) fut comparable dans les groupes de traitement au CDP 870 et le groupe placebo : 60,0 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 38,8 – 81,2), 58,8 % (IC 95 % : 32,5 – 85,2), 47,8 % (IC 95 % : 25,2 – 70,4), et 56,0 % (IC 95 % : 34,5 – 77,5) pour, respectivement, les groupes CDP 870 5, 10, 20 mg/kg et placebo (voir Figure n° 19). [Winter T.A. et al., 2004]

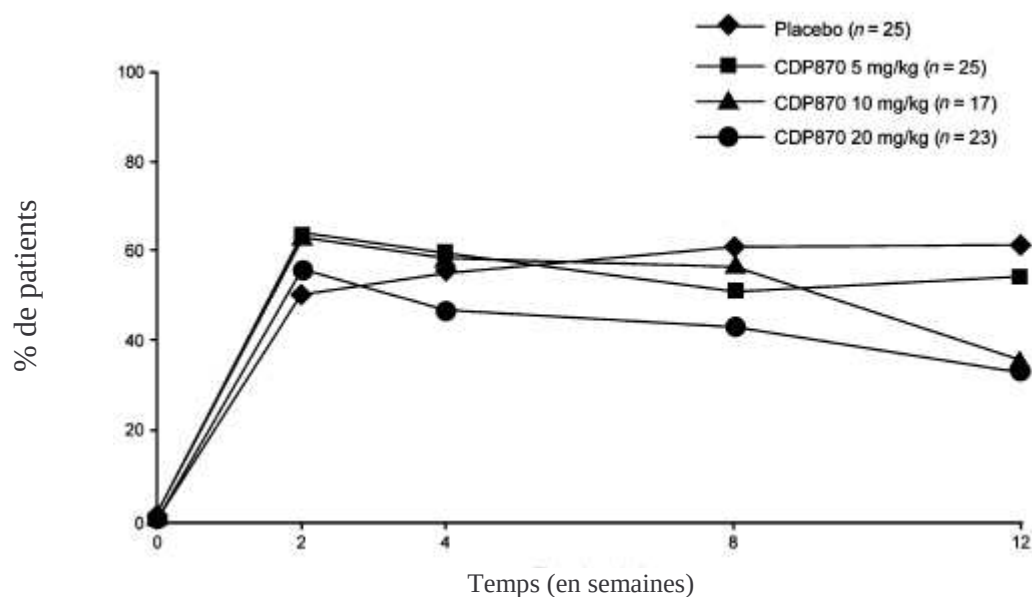


Figure N° 19: Pourcentage de patients (population en intention de traitement) obtenant une réponse clinique (diminution du score CDAI de plus de 100 points) ou une rémission (score CDAI inférieur à 150 points) durant les 12 semaines suivant l'administration intraveineuse unique de CDP870 (5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo.

[Winter T.A. et al., 2004]

Il n'y eut pas de réponse clinique statistiquement significative dans le groupe de traitement par CDP 870 en comparaison avec le groupe traité par le placebo. De même, aucune dose de traitement ne se démarqua clairement. Un taux de réponse au placebo de 52 à 60 % fut observé durant l'étude.

En termes de nombre de patients ayant obtenu une rémission (Figure n° 20), des différences furent marquées entre les différentes doses de traitement jusqu'à la semaine 4. [Winter T.A. et al., 2004]

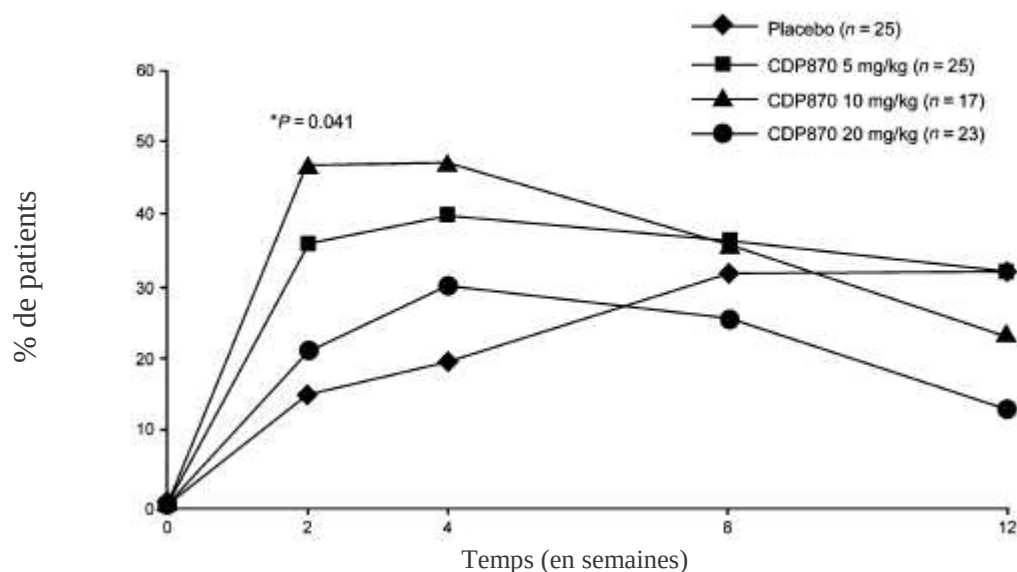


Figure N° 20 : Pourcentage de patients (population en intention de traitement) en rémission (score CDAI inférieur à 150 points) durant les 12 semaines suivant l'administration intraveineuse unique de CDP870 (5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo.
[Winter T.A. et al., 2004]

A la semaine 2, des analyses *post hoc* ont indiqué que la dose de 10 mg/kg de CDP 870 a induit une rémission chez un nombre statistiquement significatif de patients en comparaison avec le groupe placebo (47,1 % (IC 95 % : 20,4 – 73,7) versus 16 % (IC 95 % : 0,0 – 32,4), respectivement.

A la 4^{ème} semaine après l'administration de CDP 870, 47,1 % (IC 95 % : 20,4 – 73,7) des patients traités par une dose de 10 mg/kg étaient en rémission, contre 20,0 % (IC 95 % : 2,3 – 37,7) des patients traités par placebo.

Cependant, ces taux de réponse ne furent pas maintenus à la 12^{ème} semaine, lors de laquelle 32,0 % (IC 95 % : 11,7 – 52,3) des patients du groupe placebo eurent atteint la rémission contre seulement 23,5 % (IC 95 % : 0,4 – 46,6) des patients traités par 10mg/kg de CDP 870.

La moyenne géométrique des valeurs de CRP sont représentés dans la Figure n° 21. Avant la fin de la 2^{ème} semaine, les concentrations de CRP ont diminué dans tous les groupes de traitement par le CDP 870. A ce moment de l'étude, les patients traités par 20 mg/kg de CDP 870 avaient la plus basse moyenne géométrique de niveau de CRP (5,2 mg/L ; IC 95 % : 3,1 – 8,8) comparé aux valeurs observées dans le groupe placebo (10,0 mg/L ; IC 95 % : 6,3 – 15,8). [Winter T.A. et al., 2004]

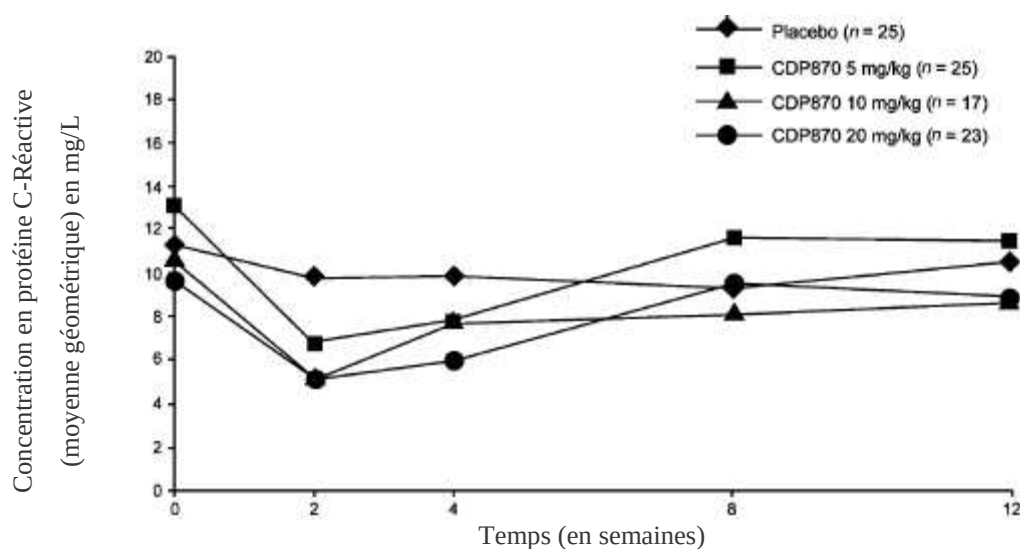


Figure N° 21: concentrations en protéine C-Réactive (moyenne géométrique) durant les 12 semaines suivant l'administration intraveineuse unique de CDP870 (5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn de niveau modéré à sévère (population en intention de traitement).

[Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.2.3. Pharmacocinétique

Le profil de concentrations plasmatiques de CDP 870 en fonction du temps est représenté dans la Figure n° 22 et montre une demi-vie plasmatique d'environ 2 semaines. Avant la fin de la 12^{ème} semaine, les concentrations plasmatiques de CDP 870 tendaient vers la limite de quantification.

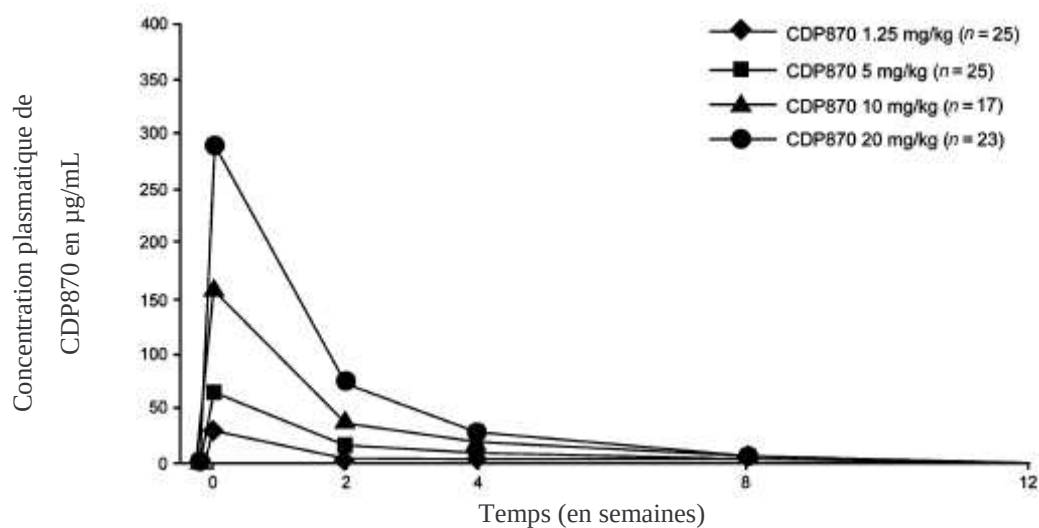


Figure N° 22: Concentrations plasmatique de CDP870 en fonction du temps durant les 12 semaines suivant l'administration intraveineuse unique de CDP870 (1,25, 5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn de niveau modéré à sévère (population de sécurité)

[Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.2.4. Sécurité

L'incidence et la nature des effets indésirables (y compris les effets indésirables graves) observés furent similaires dans les groupes placebo et CDP 870 (voir Tableau III) Aucun patient ne présenta d'effet secondaire qui pu être imputé au traitement avec certitude et le nombre d'effets indésirables éventuellement liés au traitement furent comparables entre le groupe placebo et les groupes traités par le CDP 870. [Winter T.A. et al., 2004]

	Nombre (%) de patients					
		CDP870 (mg/kg)				
Effets indésirables EI	Placebo (n = 24)	1,25 (n = 2)	5 (n = 26)	10 (n = 17)	20 (n = 23)	Toutes doses (n = 68)
Tous EI	15 (62,5)	1 (50,0)	17 (65,4)	11 (64,7)	14 (60,9)	43 (63,2)
EI graves	2 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (5,9)	5 (21,7)	7 (10,3)
EI menant à un retrait de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (4,3)	2 (2,9)
EI non liés au traitement	6 (25,0)	1 (50,0)	7 (26,9)	6 (35,3)	12 (52,2)	26 (38,2)

Tableau III : Résumé des différents effets indésirables (EI) rencontrés durant les 12 semaines suivant l'administration intraveineuse unique de CDP870 (1,25, 5, 10 ou 20 mg/kg) ou de placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn de niveau modéré à sévère (population de sécurité).

[Winter T.A. et al., 2004]

Durant les 12 semaines de l'étude, un total de 164 effets indésirables, dont la majorité furent légers à modérés en intensité, furent rapportés par 43 patients qui ont reçu du CDP 870. Parmi les effets indésirables rapportés, les plus fréquents furent les maux de tête (n = 35), une aggravation de la maladie de Crohn (n = 7), l'infection des voies urinaires (n = 5), des douleurs abdominales (n = 4), de la fièvre (n = 4) et des nausées (n = 4). Deux patients traités par le CDP 870 furent retirés de l'étude après 4 semaines de traitement à cause des effets indésirables rencontrés. Un de ces patients eut une aggravation de la maladie de Crohn ; l'autre un surdosage en amitriptyline associé à l'aggravation de sa maladie de Crohn. Ce patient eut aussi une infection des voies urinaires le jour de son retrait de l'étude.

Globalement, durant l'étude, 9 patients ont présenté 11 effets indésirables graves. Les effets indésirables graves furent rapportés chez des patients des groupes traités par 5 et 10 mg/kg de CDP 870 (représentant 3,8 % et 5,9 % respectivement), 5 patients (21,7 %) du groupe traité par 20 mg/kg de CDP 870, et 2 patients (8,3 %) dans le groupe placebo. La majorité des effets indésirables graves furent de nature gastro-intestinale. Dans le groupe placebo, les effets indésirables graves consistèrent en une exacerbation de la maladie de Crohn (un cas) et un rash érythémateux (un cas). Les effets indésirables graves rapportés par les patients recevant du CDP 870 furent une aggravation de la maladie (3 cas), des douleurs abdominales (2 cas), des obstructions intestinales (2 cas), des abcès péri-anaux (1 cas) et un surdosage en

médicament (1 cas). Huit des 11 effets indésirables graves furent considérés comme non liés au médicament, alors que les 3 cas restants furent considérés comme potentiellement liés (un rash érythémateux chez un patient recevant du placebo ; un cas de maladie de Crohn aggravée et un cas d'abcès péri-anal chez des patients recevant du CDP870 à la dose de 20 mg/kg).

L'incidence des cas d'infections jusqu'à la semaine 4 incluse fut comparable dans les groupes placebo et CDP870 (2 patients soit 8,3 % et 8 patients soit 11,8 %, respectivement), puis légèrement supérieure dans le groupe traité par CDP870 au-delà de la semaine 4 (13 patients soit 19,1 % contre 3 patients soit 12,5 % dans le groupe placebo). Les infections du tractus urinaire furent les plus communes, avec 7 cas (10,3 %) dans le groupe CDP870 et aucun cas dans le groupe placebo.

Les pharyngites et rhinopharyngites furent les 2^{èmes} infections les plus communes avec une incidence similaire dans les 2 groupes de traitement : 1 cas soit 4,2 % dans le groupe placebo et 4 cas soit 5,9 % dans le groupe CDP870. Une seule infection (abcès péri-anal chez un patient ayant reçu 20 mg/kg de CDP870) fut reportée comme un effet indésirable grave. Aucun cas de décès ne fut enregistré durant l'étude, et il n'y eut pas de cas de tuberculose, ni de lupus, ni d'infection opportuniste.

Il n'y eut pas d'effets significatifs du CDP870 sur l'hématologie, sur la biochimie ni sur les analyses urinaires. [Winter T.A. et al., 2004]

4.1.1.3. Conclusions

Bien que le CDP870 soit destiné à une administration sous-cutanée, l'objectif de cette étude fut d'explorer l'utilisation de doses plus fortes que celles administrables par voie sous-cutanée, et d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose intraveineuse unique de CDP870 sur une période de 12 semaines chez des patients présentant une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère.

Le CDP870 administré par voie intraveineuse eut un effet clinique et biologique sur ces patients. En termes de réponse (diminution du score CDAI d'au moins 100 points ou une rémission), un rapide début d'effet fut observé pour toutes les doses évaluées (y compris le placebo), avec un début d'effet évident durant les 2 premières semaines suivant l'administration. Cependant, aucune différence significative des taux de réponse ne fut

observée entre les groupes traités par CDP870 et le groupe placebo. La possibilité que le CDP870 soit moins efficace lorsqu'il est administré par voie intraveineuse ne peut pas être exclue. Par contre, bien qu'aucune différence des taux de réponse ne fut observée entre les différents groupes, une administration intraveineuse unique de 10 mg/kg de CDP870 a induit une rémission chez un nombre de patients beaucoup plus significatif que dans le groupe placebo à la 2^{ème} semaine, et la différence entre les doses fut nette jusqu'à la 4^{ème} semaine. Un effet biologique, en termes de réduction du niveau de CRP fut aussi observé 2 semaines après l'administration.

Des taux de réponse clinique et un nombre similaire de patients atteignant une rémission furent observés suite à une administration unique d'une dose de 5 à 10 mg/kg de CDP870 par voie IV. Curieusement, aucun bénéfice clinique supplémentaire ne fut observé avec une dose supérieure de CDP870 (20 mg/kg). Les études cliniques menées avec d'autres agents biologiques (l'infliximab par exemple), ont montré un phénomène similaire dans lequel la dose la plus efficace n'est pas forcément la plus élevée. La raison en est encore inconnue. L'absence de différences de réponse clinique entre les groupes de traitement par CDP870 et le groupe placebo fut probablement due au fort taux de réponse observé dans ce dernier (52,0 – 60 %), bien que cette étude exploratoire ne fût pas statistiquement prévue pour détecter de telles différences.

Tout au long des 12 semaines de l'étude, l'administration unique de CDP870 fut bien tolérée (même à des doses de 20 mg/kg), confirmant le fait que le certolizumab pegol est bien toléré par voie IV. La majorité (7 sur 9) des effets indésirables graves reportés sous l'effet du traitement par CDP870 furent soit une exacerbation de la maladie de Crohn, soit des symptômes individuels associés à la maladie de Crohn (douleurs abdominales, obstruction intestinale...), comme on peut s'y attendre dans une population de patients atteints de la maladie de Crohn, avec un seul des effets indésirables considéré comme probablement lié au certolizumab pegol.

Les 2 cas d'obstruction intestinale observés durant cette étude ont eu lieu relativement tard (jours 49 et 50), ce qui peut suggérer qu'ils soient plus probablement liés à une récurrence de la maladie plutôt qu'une conséquence du processus de guérison (souvent associé à des fibroses et des obstructions).

Bien que l'incidence des réactions au point d'injection fut directement liée au nombre d'injections reçues, les réactions au point d'injection durant le premier traitement fut rapporté

chez 7 % des patients traités par infliximab. Cependant, aucune réaction au point d'injection ne fut observée durant cette étude, ce qui est encourageant quant à la mise en pratique de cette thérapie. De plus, le traitement par certolizumab pegol ne donna lieu à aucun cas de tuberculose, de lupus ou d'infections opportunistes.

En conclusion, les résultats de cette petite étude exploratoire confirme que l'administration d'une dose unique de CDP870 par voie IV est bien tolérée chez les patients atteints d'une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère. Alors qu'il n'y eut pas de différence de réponse clinique entre les groupes de traitement actifs et le groupe placebo durant les 12 semaines de l'étude à cause d'un taux de réponse élevé dans le groupe placebo, le bénéfice clinique en termes de rémission fut démontré.

4.1.2. Etude de phase II par voie sous-cutanée

4.1.2.1. Matériel et méthodes

4.1.2.1.1. Design de l'étude

Ce fut une étude de phase II, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, à groupes parallèles, étude « dose-effet », recrutant des patients à partir de sites de référence tertiaires.

L'étude fut conçue dans le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du certolizumab pegol par administration sous-cutanée. L'étude fut menée du 15 février 2001 au 12 Mars 2002 dans 58 centres d'investigation cliniques répartis dans 10 pays différents.

Les 3 groupes de traitement actif (certolizumab pegol 100, 200 ou 400 mg) furent comparés au placebo.

Au moment du criblage, les patients furent subdivisés en 1 ou 2 groupes selon qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant tel que les stéroïdes, les immunosuppresseurs ou les anti-infectieux à long terme. Ils furent ensuite randomisés dans l'un des 4 groupes de traitement avec une incidence de 1 : 1 : 1 : 1 pour le certolizumab pegol 100 mg : 200 mg : 400 mg : placebo.

Le code de randomisation fut préparé par un statisticien indépendant et les patients furent assignés au traitement correspondant via un système d'IVRS (Interactive Voice Response System). [Schreiber S. *et al.*, 2005]

Les évaluations d'efficacité furent effectuées toutes les 2 semaines jusqu'à la 12^{ème} semaine, avec une évaluation additionnelle de 8 semaines concernant la sécurité.

Avant le dosage, les données démographiques, ainsi que tout antécédent médical significatif et les maladies concomitantes furent enregistrées pour chaque patient. L'activité de la maladie fut évaluée (à l'aide du score CDAI), de manière prospective durant la semaine précédant le criblage, et après 0, 2, 4, 6, 8, 10, et 12 semaines de traitement ou après retrait de l'étude lorsque c'était le cas. Les patients ont maintenu quotidiennement un journal de leurs symptômes durant l'étude. Aux semaines 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, et au terme de l'étude, la qualité de vie des patients fut évaluée grâce au questionnaire des maladies inflammatoires intestinales (IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (voir annexe D).

Des tests de laboratoire standards incluant l'hématologie, la biochimie et les analyses urinaires, ainsi que la mesure des taux de protéine C-réactive (CRP) sériques, furent menées à chaque visite jusqu'à la 20^{ème} semaine ou au retrait de l'étude. Les investigateurs ne connaissaient pas les résultats des analyses de CRP. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol furent mesurées via un test ELISA, ayant une limite inférieure de détection de 0.41 µg/mL.

Les effets indésirables furent monitorés tout au long de l'étude. La durée et l'intensité de chaque évènement furent enregistrées par l'investigateur ainsi que son imputabilité au médicament. Chaque patient ayant nécessité une modification du traitement ou présenté une exacerbation de la maladie fut retiré de l'étude et fut comptabilisé comme un échec du traitement. [Schreiber S. et al., 2005]

4.1.2.1.2. Patients

Les patients éligibles à participer à l'étude avaient 18 ans minimum et présentaient un diagnostic clinique de maladie de Crohn confirmée par une preuve radiologique, endoscopique ou histologique selon les critères établis de diagnostic. Les patients présentaient une maladie d'intensité modérée à sévère, définie par un score CDAI de 220 à 450 points durant une période de criblage de 7 jours avant que la première dose ne soit administrée.

Les patients furent exclus de l'étude s'ils étaient suspectés ou diagnostiqués au moment du criblage avec :

- un abcès ;
- une perforation intestinale ;
- une obstruction non-inflammatoire durant les 6 mois précédant le criblage ;
- une résection intestinale importante ;
- une colostomie ou iléostomie fonctionnelle ;
- une présence de culture de pathogènes entériques dans les selles ;
- un historique connu de tuberculose.

D'autres critères d'exclusion inclurent un traitement pour la maladie de Crohn :

- au chromoglycate de sodium ;
- au mycophénolate ;

- à la ciclosporine durant les 4 premières semaines suivant l'entrée dans l'étude;
- et une administration de tout autre agent anti-TNF durant les 12 semaines de criblage.

Les patients furent aussi exclus de l'étude s'ils avaient déjà été traités précédemment par anti-TNF et qu'ils présentèrent soit une réaction au point d'injection qui fut suspectée ou confirmée comme étant une réaction immunitaire, soit qui ont présenté un manque de réponse clinique au traitement après l'administration de la première dose. De plus, chaque patient ayant déjà participé à une étude impliquant le certolizumab pegol ne fut pas éligible pour participer à l'étude, tout comme ceux qui ont été impliqués dans une étude clinique quelconque durant les 4 semaines précédant le criblage.

Chaque patient subit une radiographie antéropostérieure du thorax pour un dépistage de la tuberculose au moment du criblage (ou tout du moins durant les 12 semaines précédant le criblage) et au moment de la visite finale de l'étude. [Schreiber S. et al., 2005]

4.1.2.1.3. Traitements concomitants

Une médication concomitante fut permise si le patient était stable sous une dose qui pouvait être administrée durant les 12 semaines de la phase en double-aveugle de l'étude. La période minimale requise avant le criblage concernant la stabilité du traitement fut de :

- 2 semaines pour les stéroïdes : ≤ 9 mg/jour de budésonide, ≤ 24 mg/jour de méthylprednisolone, ≤ 30 mg/jour de prednisone ou prednisolone ;
- 2 semaines pour les traitements topiques ano-rectaux ;
- 4 semaines pour les anti-infectieux à long terme et la mésalazine ou ses analogues (comme par exemple la sulfasalazine, l'olsalazine, ou le balsalazide) ;
- 8 semaines pour les immunosuppresseurs azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate. [Schreiber S. et al., 2005]

4.1.2.1.4. Conditions de réalisation de l'étude

Etant donné que le certolizumab pegol et le placebo ne présentaient pas la même couleur ni la même viscosité, une étude en aveugle complet ne fut pas possible. Par conséquent, le traitement fut administré aux patients par une infirmière ou un médecin qui n'étaient pas du tout impliqués dans l'étude. Toutes les autres personnes impliquées dans l'étude étaient soumises au « blinding » de l'étude. [Schreiber S. et al., 2005]

Le certolizumab pegol 100 mg, 200 mg ou 400 mg ou le placebo furent administrés par voie sous-cutanée. Le certolizumab pegol fut fourni sous forme de solution limpide, incolore à jaune pâle, à une concentration initiale de 200 mg/mL dans une solution tampon de 50 mmol/L d'acétate de sodium et de 125 mmol/L de chlorure de sodium. Une solution saline fut utilisée pour les dilutions et les injections de placebo. Chaque patient reçut 2 injections sous-cutanées (de 1 mL chacune) à des sites d'injection distincts au niveau latéral de la paroi abdominale, ou au niveau externe du haut de la cuisse. Les patients restèrent sur le site de l'étude durant les 30 minutes qui suivirent l'injection et les éventuels effets indésirables furent reportés. La première dose fut administrée aux patients à la semaine 0 et les doses suivantes de la même médication furent administrées aux semaines 4 et 8. [Schreiber S. *et al.*, 2005]

4.1.2.1.5. Analyses statistiques préliminaires

Un échantillon de 260 patients fut considéré comme adéquat pour cette étude, 65 patients furent alloués à chaque groupe de traitement. L'efficacité fut évaluée dans le groupe en intention de traitement. Ceci inclut tous les patients recrutés qui ont reçu au moins une injection et qui eut au moins un point de mesure d'efficacité après la première injection. Les patients qui ont quitté prématurément l'étude furent avancés au stade de la dernière visite de l'étude.

La réponse clinique fut définie comme une diminution du score CDAI de 100 points ou plus, ou une rémission (soit un score CDAI $\leq$ 150 points). Le premier point de mesure d'efficacité fut le pourcentage de patients obtenant une réponse clinique à la semaine 12. Le pourcentage de patients présentant une réponse clinique aux semaines 2, 4, 6, 8 et 10 fut un critère secondaire d'efficacité, tout comme le pourcentage de patients obtenant une rémission aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. Les analyses statistiques de ces résultats furent effectuées à l'aide de la méthode du chi carré et un intervalle de confiance de 95 % fut calculé.

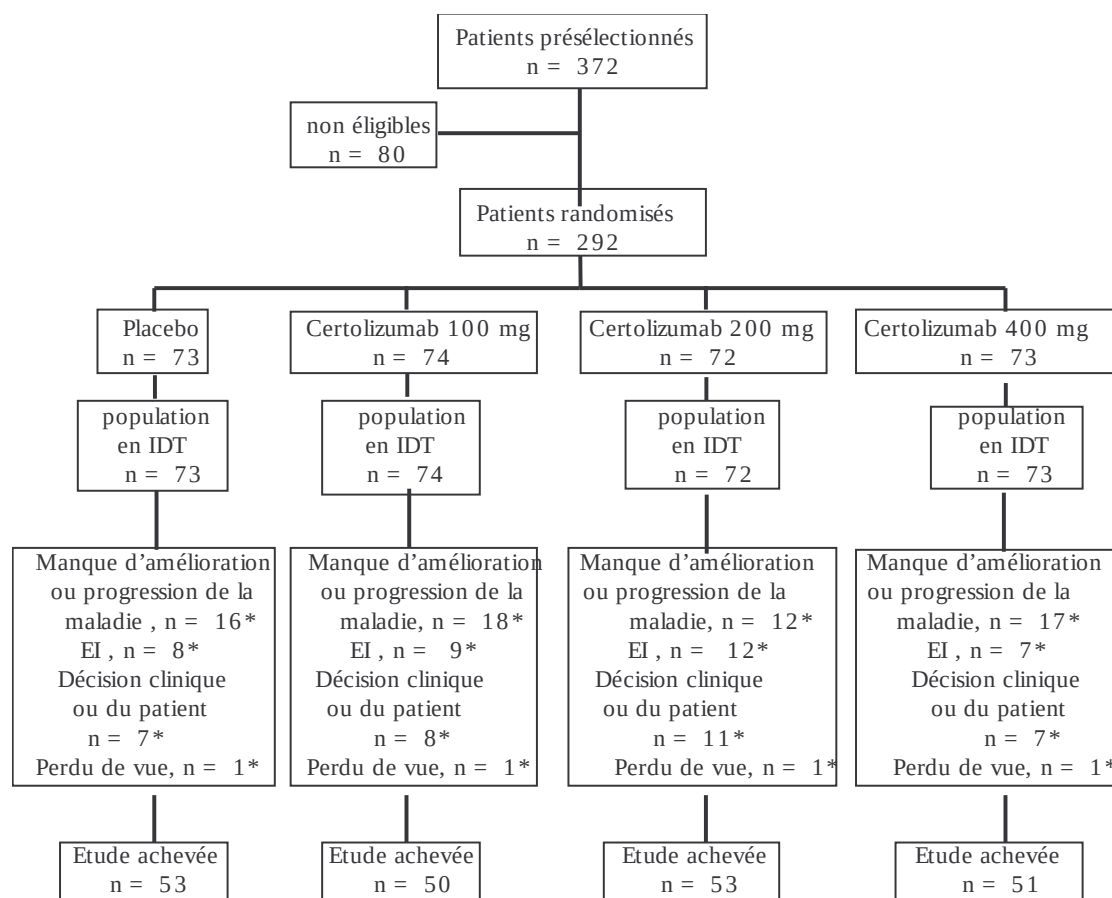
Les résultats des patients recevant 400 mg de certolizumab pegol furent comparés au groupe placebo. Si la comparaison n'était pas significative de plus de 5 %, aucune analyse supplémentaire n'était effectuée. Si la comparaison s'avérait être significative, alors des comparaisons des groupes certolizumab pegol 200 mg versus placebo et certolizumab pegol 100 mg versus placebo étaient effectuées.

L'analyse de sécurité inclut tous les patients qui reçurent au moins une dose de certolizumab. Des variations des signes vitaux de base ainsi que des constantes biochimiques initiales furent analysées. Les patients furent également stratifiés en fonction de leur taux de CRP de base, selon que ce taux soit supérieur ou inférieur à 10 mg/L. Le pourcentage de patients ayant présenté une réponse clinique ou une rémission, que ce soit dans les groupes traités par le certolizumab pegol ou le groupe placebo, fut analysé en fonction de ce niveau de CRP de base. [Schreiber S. *et al.*, 2005]

4.1.2.2. Résultats

4.1.2.2.1. Patients

Le profil de participation des patients à l'étude est représenté par la Figure n° 23.



IDT : en Intention de Traitement

EI : Effets Indésirables

Les patients peuvent présenter plusieurs raisons d'être enregistrés comme retirés de l'étude

Figure N° 23 : Profil de l'étude (durant les 20 semaines de la période de l'étude).

[Schreiber S. et al., 2005]

Au total, 292 patients furent enrôlés dans l'étude. 291 patients furent intégrés dans le groupe en intention de traitement et reçurent soit du certolizumab pegol 100 mg (n = 74), 200 mg (n = 72), 400 mg (n = 72), soit du placebo (n = 73). Un patient qui reçut 400 mg de certolizumab pegol ne montra aucun signe d'efficacité post-injection et fut donc exclu de la population en intention de traitement avant même de lever l'aveugle. La population d'étude de la sécurité du certolizumab pegol inclut les 292 patients. Les caractéristiques démographiques des patients sont représentées dans le Tableau IV suivant.

Variable	Placebo (n = 73)	certolizumab		
		100 mg (n = 74)	200 mg (n = 72)	400 mg (n = 72)
Age moyen (fourchette)	35,8 (19-64)	33,5 (18 - 56)	40,1 (19 - 71)	35,9 (18 - 67)
Sexe, nombre (% de patients)				
Homme	24 (32,9)	35 (47,3)	22 (30,6)	32 (44,4)
Femme	49 (67,1)	39 (52,7)	50 (69,4)	40 (55,6)
Indice de Masse Corporelle moyen, en kg/m ² (fourchette)	23,03 (16,3 - 38,6)	23,06 (15,0 - 37,3)	24,14 (16,2 - 40,7)	22,73 (13,5 - 38,1)
Durée moyenne de la maladie en années (fourchette)	7,95 (0,1 - 27,6)	7,73 (0,0 - 31,8)	8,84 (0,0 - 30,7)	8,43 (0,2 - 26,5)
Antécédent de thérapeutique anti-TNF (% de patients)	16 (21,9)	18 (24,3)	17 (23,6)	12 (16,7)
Concentrations en CRP				
moyenne géométrique en mg/L (fourchette)	7,3 (0,3 - 86,1)	6,2 (0,2 - 141,0) ^a	6,5 (0,2 - 127,0)	7,7 (0,4 - 128,2)
patients ayant une CRP ? 10 mg/L, (% de patients)	28 (38,4)	31 (42,5) ^a	28 (38,9)	32 (44,4)
Site de la maladie (% de patients)				
Duodenum	1 (1,4)	5 (6,8)	2 (2,8)	3 (4,2)
Ileum	54 (74,0)	57 (77,0)	51 (70,8)	56 (77,8)
Caecum	37 (50,7)	45 (60,8)	32 (44,4)	41 (56,9)
Côlon ascendant	31 (42,5)	35 (47,3)	35 (48,6)	36 (50,0)
Côlon transverse	33 (45,2)	32 (43,2)	33 (45,8)	37 (51,4)
Côlon descendant	42 (57,5)	39 (52,7)	40 (55,6)	47 (65,3)
Rectum	36 (49,3)	36 (48,6)	33 (45,8)	32 (44,4)
Péri-anal	23 (31,5)	20 (27,0)	23 (31,9)	21 (29,2)
Autres	5 (6,8)	9 (12,2)	4 (5,6)	7 (9,7)
Résection (% de patients)	27 (37,0)	27 (36,5)	25 (34,7)	27 (37,5)

^a Données manquantes pour un patient

Tableau IV : Caractéristiques démographiques des patients en intention de traitement.

[Schreiber S. et al., 2005]

La majorité des patients (96,6 %) étaient de type Caucasien. Les caractéristiques des patients étaient généralement bien équilibrées à travers les différents groupes de traitement. La plus grande différence observée entre les différents groupes fut la forte prépondérance de femmes dans le groupe placebo (67,1 %) comparée au groupe certolizumab pegol 100 mg (52,7 %) et le groupe certolizumab pegol 400 mg (55,6 %).

Dix-huit patients (24,7 %) du groupe placebo furent retirés de l'étude entre le début de celle-ci et la 12^{ème} semaine. Le nombre de patients correspondants dans les groupes certolizumab pegol 100, 200 et 400 mg furent respectivement 22 (29,7 %), 15 (20,8 %) et 20 (27,4 %). Dans tous les groupes, la majorité des retraits furent dus à une progression de la maladie.

4.1.2.2.2. Efficacité

a. Réponse clinique

Le pourcentage de patients ayant atteint le critère primaire d'évaluation de l'efficacité du traitement (soit une diminution du score CDAI $\geq$ 100 points ou une rémission à la semaine 12) dans la population en intention de traitement est représenté sur la Figure n° 24. [Schreiber S. et al., 2005]

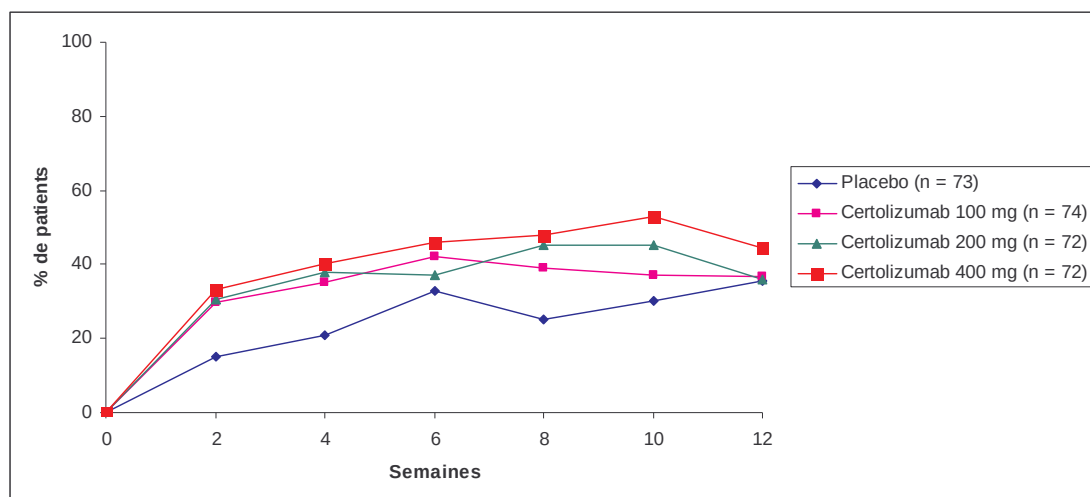


Figure N° 24 : Pourcentage de patients présentant une diminution du score CDAI de 100 points ou plus ou présentant une rémission (score CDAI $\leq$ 150 points).

[Schreiber S. et al., 2005]

Un début d'effet fut évident dès 2 semaines après l'injection et toutes les doses de certolizumab pegol ont montré un bénéfice significatif par rapport au placebo. Le certolizumab pegol a également montré une efficacité significativement plus élevée que le placebo à la 4^{ème} semaine. Les patients ayant reçu 400 mg de certolizumab pegol ont montré un taux de réponse plus élevé à chaque moment de l'étude, avec un pic de réponse observé à la 10^{ème} semaine. Durant toute la durée de l'étude, le taux de réponse clinique des patients recevant du certolizumab pegol fut plus élevé que celui des patients ayant reçu du placebo. Cependant, à la 12^{ème} semaine, la différence entre le placebo et le certolizumab pegol n'est plus très statistiquement significative : pour le certolizumab pegol 400, 200 et 100 mg on obtient 44.4 %, 36.1 % et 36.5 % de réponse, respectivement, contre 35.6 % dans le groupe placebo.

b. Rémission

A la 4^{ème} semaine, tous les groupes traités par certolizumab pegol ont montré un pourcentage de patients présentant une rémission (soit un score CDAI $\leq$ 150 points) significativement plus important que celui du groupe placebo. Un bénéfice significatif par rapport au placebo fut également observé dans les groupes traités par certolizumab pegol 400 mg et 100 mg à la 8^{ème} semaine. Par contre, à la 12^{ème} semaine, les différences entre les groupes placebo et

certolizumab pegol s'amenuisent : les taux de rémission sont alors dans les groupes certolizumab pegol 400, 200 et 100 mg respectivement de 26,4 %, 19,4 % et 27,0 % contre 23,2 % pour le groupe placebo. [Schreiber S. et al., 2005]

c. Réponse biologique

Les concentrations de CRP chez les patients des 4 groupes de traitements sont représentées sur la Figure n° 25.

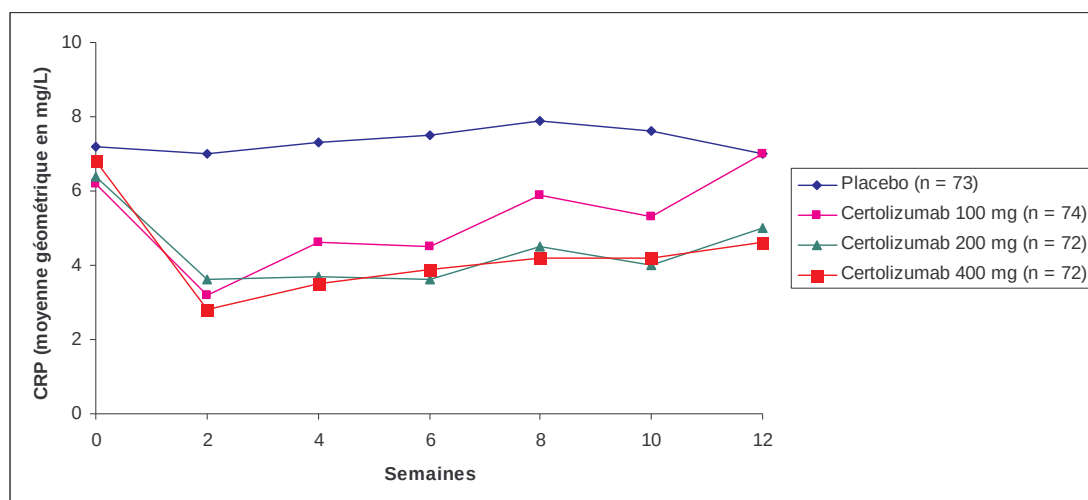


Figure N° 25 : Concentrations Moyennes de CRP (moyenne géométrique) dans le groupe en intention de traitement.

[Schreiber S. et al., 2005]

A la 2^{ème} semaine, les concentrations de CRP furent réduites dans tous les groupes de traitement par certolizumab. A ce stade, les intervalles de confiance à 95 % des taux de CRP moyens dans le groupe placebo et les groupes certolizumab pegol 100 mg et 400 mg ne se chevauchaient pas, ce qui laisse présager une différence significative entre ces groupes et le groupe placebo.

Les données supportent un effet anti-inflammatoire du certolizumab pegol. La concentration moyenne géométrique de CRP la plus faible fut mesurée à la 2^{ème} semaine chez les patients traités par certolizumab pegol 400 mg (2,8 mg/L). La valeur correspondante dans le groupe placebo fut alors de 7,1 mg/L. Les résultats obtenus durant cette période de 12 semaines suggèrent que les traitements par 200 mg et 400 mg de certolizumab pegol seraient plus

efficaces dans le maintien d'une réponse biologique que le traitement par 100 mg de certolizumab. [Schreiber S. et al., 2005]

d. Anticorps

Dans cette population de patients présentant de nombreuses et diverses médications concomitantes (seulement 37,5 % des patients traités par certolizumab pegol 400 mg étaient sous immunomodulateurs concomitants au moment de la mesure de la CRP de base), il s'est avéré que 12,3 % (n = 9 sur 73) des patients recevant 400 mg de certolizumab pegol ont eu au moins un résultat positif en ce qui concerne les anticorps anti-certolizumab pegol durant la période de 12 semaines. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol furent plus faibles chez ces patients, cependant, aucune diminution de l'efficacité ne fut observée : la proportion de patients répondant au traitement à la 12^{ème} semaine fut similaire aussi bien chez les patients anticorps-positifs que les patients anticorps-négatifs, avec 44 % des patients dans chacun des sous-groupes. [Schreiber S. et al., 2005]

e. Scores IBDQ

Les scores IBDQ (moyenne +/- écart-type) totaux furent de 122,9 +/- 26,60 ; 132,2 +/- 30,60 ; 122,9 +/- 27,07 et 126,5 +/- 25,20 pour respectivement les groupes placebo, certolizumab pegol 100 mg, 200 mg et 400 mg. Pour tous les groupes de traitement, il y eut une augmentation des scores IBDQ totaux durant les 2 premières semaines de traitement, augmentation parallèle aux modifications des scores CDAI. La plus grande progression (22,8 points) fut observée dans le groupe traité par 400 mg de certolizumab, contre seulement 10,6 points dans le groupe placebo. Cette tendance se confirma également entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine. [Schreiber S. et al., 2005]

4.1.2.2.3. Sécurité

L'incidence et le type d'effets indésirables furent similaires dans les groupes de traitement actif et placebo (voir Tableau V). [Schreiber S. et al., 2005]

		certolizumab		
	Placebo (n = 73)	100 mg (n = 74)	200 mg (n = 72)	400 mg (n = 73)
Semaines 0 à 12				
EI totaux	51 (69,9)	57 (77,0)	55 (76,4)	48 (65,8)
EI sévères	6 (8,2)	7 (9,5)	10 (13,9)	6 (8,2)
EI menant à un retrait de l'étude	7 (9,6)	9 (12,2)	7 (9,7)	7 (9,6)
Lien avec le médicament administré				
Aucun lien	42 (57,5)	43 (58,1)	44 (61,1)	37 (50,7)
Lien possible	34 (46,6)	35 (47,3)	41 (56,9)	27 (37,0)
Lien probable	3 (4,1)	4 (5,4)	7 (9,7)	3 (4,1)
Lien formel	1 (1,4)	2 (2,7)	3 (4,2)	0
Semaines 13 à 20				
EI totaux	37 (50,7)	28 (37,8)	31 (43,1)	26 (35,6)
EI sévères	11 (15,1)	1 (1,4)	3 (4,2)	4 (5,5)
EI menant à un retrait de l'étude	0	0	0	0
Lien avec le médicament administré				
Aucun lien	34 (46,6)	24 (32,4)	25 (34,7)	21 (28,8)
Lien possible	7 (9,6)	5 (6,8)	9 (12,5)	9 (12,3)
Lien probable	0	0	0	0
Lien formel	0	0	0	0
EI : Effets Indésirables				
Note : Les patients ayant expérimenté plus d'un EI d'une seule catégorie d'EI n'ont été comptabilisés qu'une seule fois dans cette catégorie				

Tableau V : Nombre (et pourcentage) de patients ayant présenté des effets indésirables.

[Schreiber S. et al., 2005]

La majorité des effets observés furent d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par certolizumab pegol durant la phase de traitement en double-aveugle furent :

- des maux de tête (13,2 % vs 16,4 % pour le placebo),
- une aggravation de la maladie de Crohn (11,9 % vs 13,7 % pour le placebo),
- des nausées (11,4 % vs 5,5 % pour le placebo),
- des rhinopharyngites (9,1 % vs 4,1 % pour le placebo),
- des vertiges (6,4 % vs 4,1 % pour le placebo),
- des arthralgies (5,9 % vs 2,7 % pour le placebo),
- des douleurs abdominales (5,9 % vs 5,5 % pour le placebo),
- des douleurs pharyngées (5,0 % vs 5,5 % pour le placebo),
- de la pyrexie (5,0 % vs 4,1 % pour le placebo).

Aucun de ces effets indésirables n'eut lieu avec une incidence supérieure à 5 % durant la phase de suivi des patients traités par certolizumab. L'effet indésirable le plus communément observé aussi bien pendant la période de traitement que la période de suivi fut l'aggravation de la maladie de Crohn (23 cas rapportés). Ceci fut considéré comme éventuellement lié au traitement pour 4 des cas. Il n'y eut aucun décès durant l'étude, ni de cas de lymphomes, de lupus, de tuberculose, ni d'augmentation d'infections opportunistes.

Durant la phase d'étude en double-aveugle, 17 patients du groupe placebo (23,3 %) et 58 patients des groupes certolizumab pegol (26,5 %) ont présenté un effet indésirable infectieux. Les cas d'effet indésirable infectieux durant la période de suivi sont de 10 patients parmi le groupe placebo (13,7 %) et 31 patients dans les groupes certolizumab pegol (14,2 %). Le détail des effets indésirables représentant les complications infectieuses sont représentées dans le Tableau VI suivant. [Schreiber S. et al., 2005]

		certolizumab		
	Placebo (n = 73)	100 mg (n = 74)	200 mg (n = 72)	400 mg (n = 73)
Semaines 0 à 12				
Rhinopharyngite	3 (3; 4,1)	12 (9; 12,2)	7 (7; 9,7)	5 (4; 5,5)
Grippe	3 (3; 4,1)	4 (4; 5,4)	3 (3; 4,2)	1 (1; 1,4)
Infection fongique	0	2 (2; 2,7)	1 (1; 1,4)	2 (2; 2,7)
Sinusite aiguë	3 (3; 4,1)	2 (2; 2,7)	3 (2; 2,8)	0
Gastroentérite à <i>E.Coli</i> ou <i>Campylobacter</i>	0	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)
Bronchite aiguë	2 (2; 2,7)	2 (2; 2,7)	1 (1; 1,4)	0
Infection du tractus urinaire	5 (5; 6,8)	1 (1; 1,4)	2 (1; 1,4)	0
Pharyngite	0	0	0	2 (2; 2,7)
Zona	0	0	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)
Herpès simplex	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)	0	1 (1; 1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)	0	1 (1; 1,4)
Vaginite fongique	2 (1; 1,4)	0	2 (2; 2,8)	0
Candidose orale	1 (1; 1,4)	0	1 (1; 1,4)	0
Abcès	0	2 (2; 2,7)	0	0
Abcès dentaire/ infection	1 (1; 1,4)	2 (2; 2,7)	0	0
Semaines 13 à 20				
Rhinopharyngite	5 (4; 5,5)	4 (4; 5,4)	3 (3; 4,2)	3 (3; 4,1)
Sinusite aiguë	0	1 (1; 1,4)	2 (2; 2,8)	0
Bronchite aiguë	0	1 (1; 1,4)	1 (1; 1,4)	0
Infection gastro-intestinale	1 (1; 1,4)	0	0	1 (1; 1,4)
Grippe	2 (2; 2,7)	0	1 (1; 1,4)	0
Gastroentérite	2 (2; 2,7)	0	0	0
Note : Les effets indésirables en nombre d'occurrences (nombre de patients; % de patients)				

Note : Les effets indésirables sont présentés en nombre d'occurrences (nombre de patients; % de patients)

Tableau VI : Cas d'effets indésirables infectieux se présentant chez plus de 2 patients.

[Schreiber S. et al., 2005]

Les effets indésirables graves suivants furent reportés durant la phase en double-aveugle :

- dans le groupe placebo : 4 patients ont présenté une aggravation de la maladie de Crohn, des verrues génitales furent développées chez un autre patient et un autre présenta des arthralgies.
- dans le groupe certolizumab pegol 100 mg : 2 patients virent leur maladie de Crohn aggravée ; un autre présenta, en plus de l'aggravation de sa maladie, des douleurs abdominales non spécifiques. Des hémorragies rectales, une masse abdominale ainsi qu'une réduction de l'acuité visuelle furent observées chez 3 autres patients de ce groupe ; un autre patient présenta des douleurs abdominales, de la fièvre, des vomissements, et un iléus paralytique ;
- dans le groupe certolizumab pegol 200 mg : 5 patients ont présenté une aggravation de la maladie de Crohn ainsi que de la fièvre ; 2 patients ont eu la vision brouillée ; un

autre une hyperplasie du sein ; et un patient présenta une ulcération de la cheville, des stomatites aphteuses et une thrombocytopénie.

- dans le groupe certolizumab pegol 400 mg : 2 patients virent leur maladie de Crohn aggravée et un patient présenta, en plus des douleurs abdominales, des diarrhées et de la fièvre ; un autre patient eut de la fièvre uniquement et un autre eut des abcès péri-anaux. [Schreiber S. et al., 2005]

Le nombre de patients (et entre parenthèse le pourcentage) qui présentèrent une réaction au niveau du site d'injection fut de 2 (2,7 %), 5 (6,8 %), 4 (5,6 %), et 2 (2,7 %) respectivement dans les groupes placebo, 100 mg, 200 mg, et 400 mg de certolizumab. Toutes ces réactions au site d'injection furent classifiées comme étant d'intensité légère à modérée, et aucune ne résulta en un retrait du patient de l'étude.

L'effet indésirable au site d'injection le plus commun eut lieu dans les 30 minutes après l'administration et consista en une brûlure au site d'injection, effet ayant eu lieu à 3 reprises chez le même patient traité par placebo et 2 fois chacun chez 2 patients ayant reçu du certolizumab pegol 100 mg et 200 mg. Il y eut 2 cas rapportés d'érythème (chez un même patient traité par certolizumab). Il n'y eut aucune incidence de choc anaphylactique.

L'administration sous-cutanée de certolizumab pegol et de placebo fut généralement bien tolérée chez la majorité des patients (78,1 %) recevant 3 injections de la médication.

Le traitement par certolizumab pegol ne résulta en aucun effet significatif sur la température, la pression sanguine, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, ni l'électrocardiogramme. Des analyses biochimiques, hématologiques et urinaires n'ont pas révélé d'effet préjudiciable du traitement. [Schreiber S. et al., 2005]

4.1.2.3. Conclusions

Le résultat de cette étude de phase II suggère que le certolizumab pegol administré par voies sous-cutanée toutes les 4 semaines est cliniquement efficace et bien toléré dans le traitement de la maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère.

Le début d'effet du traitement fut rapide, devenant évident 2 semaines après l'administration. Dans cette étude évaluant les doses administrées, le traitement par 400 mg s'est avéré être le plus efficace, les patients de ce groupe de traitement ayant montré les taux de réponse clinique

les plus élevés. Etant donné que la différence de réponse entre le groupe traité par 400 mg de certolizumab pegol et le groupe placebo ne fut pas significative à la 12^{ème} semaine, des études de phase III sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du certolizumab pegol et pour évaluer la différence par rapport au groupe placebo.

L'administration sous-cutanée fut bien tolérée durant cette étude, les patients n'ayant présenté que très peu d'effets secondaires. Bien que ceci soit encore à confirmer lors des études de phase III, il semble que la voie d'administration sous-cutanée ait contribué à une bonne tolérance du traitement, étant donné que le pic de concentration sérique est moins important que si le produit était administré par voie intraveineuse. De plus, le certolizumab pegol ne comprenant que la fraction Fab, il ne peut pas fixer le complément et donc évite les mécanismes de cytotoxicité complément-dépendante, ce qui a pu également contribuer à son profil de sécurité favorable.

Comme reporté avec les protéines recombinantes existantes, l'infliximab et l'adalimumab, une réponse immunitaire envers le certolizumab pegol fut observée durant cette étude de phase II. Cependant, le nombre de patients anticorps-positifs dans le groupe de patients traités par 400 mg de certolizumab pegol fut relativement bas (9 sur 73 patients), même en présence d'immunosuppresseurs concomitants chez un tiers de la population. Des études de phase III plus étendues permettront de développer plus en détail cette observation.

En conclusion, cette étude de phase II est la première preuve que le certolizumab pegol, administré par voie sous-cutanée à la posologie de 400 mg toutes les 4 semaines, est efficace chez les patients atteints de la maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère. L'étude fut conçue sous l'hypothèse qu'un taux de réponse de 12 % avec le placebo serait obtenu. Le taux de réponse effectivement obtenu fut bien plus élevé (15,1 % à 35,6 % durant la durée de l'étude). Ceci a pu contribuer au manque de différence statistique observé dans la réponse clinique à la semaine 12 entre les différents groupes. Cependant, ceci doit être confirmé lors d'études de phase III.

Il peut s'avérer utile pour de futures études cliniques impliquant des agents anti-TNF, d'utiliser les mesures de CRP : comparé à la population en intention de traitement globale, les patients ayant un niveau de base élevé de CRP ont montré la plus grande différence entre le traitement par certolizumab pegol ou placebo en termes de taux de réponses cliniques et de rémission.

4.2. Etudes de Phase III

La précédente étude de phase II rapportée par Schreiber et Rutgeerts dans la revue *Gastroenterology* en 2005 suggère que le traitement d'induction par le certolizumab pegol serait efficace chez les patients présentant une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère. Chez les patients présentant un niveau de base élevé de CRP (au moins 10 mg/L), une dose de 400 mg de certolizumab pegol toutes les 4 semaines provoqua des taux de réponse significativement différents de ceux du groupe placebo, entre les semaines 4 à 12. Par conséquent, 2 études cliniques additionnelles furent mises en place chez des patients atteints de la maladie de Crohn, patients qui furent stratifiés en fonction de leur niveau de CRP de base.

Ces études furent appelées PRECISE 1 et 2 pour **P**egylated antibody **f**Ragment **E**valuation in **C**rohn's **d**isease : **S**afety and **E**fficacy.

L'étude PRECISE 1 fut une étude qui dura 26 semaines, contrôlée versus placebo, destinée à étudier l'induction de la rémission par traitement par certolizumab pegol chez des patients atteints de la Maladie de Crohn.

L'étude PRECISE 2 fut destinée à évaluer, sur 26 semaines également, le maintien de la rémission par le certolizumab pegol chez des patients ayant obtenu une réponse positive durant la phase d'induction du traitement.

4.2.1. Etude d'induction de la rémission : PRECISE 1

4.2.1.1. Matériel et méthodes

4.2.1.1.1. Design de l'étude

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, fut menée dans 171 centres cliniques entre décembre 2003 et mai 2005. Les patients furent randomisés pour recevoir des injections sous-cutanées de certolizumab pegol à la dose de 400 mg ou du placebo aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines. Ils furent suivis jusqu'à la 26^{ème} semaine. La randomisation fut effectuée de manière centrale et fut stratifiée en fonction du niveau sérique de CRP (≥ 10 ou < 10 mg/L), de la prise concomitante de glucocorticoïdes, et de l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Des diminutions d'au moins 100 points et 70 points du score CDAI furent calculées, et la rémission fut définie par un score absolu de CDAI de 150 points ou moins. Les patients répondirent également au questionnaire IBDQ. Une réponse au traitement fut définie comme une augmentation de 16 points du score IBDQ total par rapport au score obtenu durant la première semaine de l'étude.

Les doses de médications concomitantes sont maintenues constantes, sauf pour les glucocorticoïdes dont la dose pouvait être diminuée selon l'évaluation de l'investigateur. Le traitement a été considéré comme un échec si la dose de glucocorticoïdes avait été élevée au-delà de la dose initiale. [Sandborn W.J. et al., 2007a]

4.2.1.1.2. Patients

Les patients éligibles étaient des adultes atteints de la maladie de Crohn depuis au moins 3 ans avec un score CDAI compris entre 220 et 450. Les patients pouvaient recevoir une thérapie concomitante à doses stables de 5-aminosalicylates, de prednisolone ou son équivalent (à une dose de 30 mg par jour ou moins), d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, de méthotrexate, ou d'antibiotiques.

Les patients présentant les critères suivants n'étaient pas éligibles à participer à l'étude :

- un syndrome de l'intestin court,
- une iléostomie ou une colostomie,
- des symptômes obstructifs avec des rétrécissements,
- des abcès,
- des antécédents de tuberculose, un test positif à la radiographie du thorax ou au test dermique à la tuberculine,
- une maladie démyélinisante,
- un cancer,
- et les patients ayant reçu des agents anti-TNF dans les 3 mois précédant l'étude ou qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité ou un manque de réponse à l'administration d'un antagoniste au TNF. [Sandborn W.J. et al., 2007a]

4.2.1.1.3. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité

Les patients furent évalués aux semaines 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 et 26. Les données furent collectées à partir des journaux tenus par les patients, les effets indésirables et les médications concomitantes furent enregistrés, et les analyses de laboratoire effectuées. Les anticorps au certolizumab pegol furent recherchés par le biais d'un test ELISA. Un niveau d'anticorps supérieur à 2,4 U/mL (une augmentation par un facteur de 2 par rapport à la valeur de la population de référence) fut défini comme étant la limite de détection inférieure. Le niveau de qualité de vie des patients fut mesuré aux semaines 0, 6, 16, et 26 à l'aide du questionnaire IBDQ. [Sandborn W.J. et al., 2007a]

4.2.1.1.4. Analyses statistiques

Les critères primaires de mesure d'efficacité furent une diminution d'au moins 100 points du score CDAI à la semaine 6 et aux semaines 6 et 26 pour les patients ayant un taux de CRP sérique d'au moins 10 mg/L.

Les critères secondaires de mesure d'efficacité inclurent une rémission à la semaine 6 et aux semaines 6 et 26 pour les patients ayant un taux de CRP sérique d'au moins 10 mg/L, et une diminution d'au moins 100 points du score CDAI ainsi qu'une rémission à la semaine 6 et aux semaines 6 et 26 chez tous les patients, quel que soit le taux de CRP.

Les patients qui suspendirent le traitement, que ce soit le certolizumab pegol ou le placebo, furent considérés comme n'ayant pas présenté de réponse au traitement ou n'étant pas en rémission au moment de l'arrêt du traitement. Si les patients reçurent une aide thérapeutique durant l'étude, leur traitement fut considéré comme ayant échoué au moment de la première administration de l'aide thérapeutique.

La population en intention de traitement comprenait tous les patients ayant reçu au moins une injection du traitement et au moins une évaluation d'efficacité après cette injection.

Les caractéristiques de base furent comparées à l'aide du test du chi-carré. Les proportions de patients qui eurent une diminution du score CDAI de 100 points, une rémission ou une modification du score IBDQ furent comparés par régression logique, avec un ajustement en fonction de la région géographique atteinte, de l'utilisation d'immunosuppresseurs, de

l'utilisation de glucocorticoïdes, et du niveau de CRP de base. Toutes les comparaisons furent effectuées à l'aide d'un indice de confiance de 95 % (Indice de confiance 0,05).

Pour les critères d'efficacité primaires correspondant à une diminution d'au moins 100 points du score CDAI aux semaines 6 et 26, il fut estimé que 302 patients étaient nécessaires afin de fournir un pouvoir de 85 % de détecter une différence de 15 % entre 2 groupes d'étude présentant un niveau CRP de base d'au moins 10 mg/L, en supposant un taux de réponse de 30 % dans le groupe certolizumab pegol et de 15 % dans le groupe placebo. Il fut envisagé de recruter le même nombre de patients présentant un niveau CRP de base inférieur à 10 mg/L, conduisant ainsi à un échantillon de 604 patients. [Sandborn W.J. et al., 2007a]

4.2.1.2. Résultats

4.2.1.2.1. Patients

La Figure n° 26 présente la répartition des patients parmi les différents groupes de traitements. Leurs caractéristiques de base furent similaires dans les 2 groupes de traitement. Parmi les patients de la population générale, 185 parmi les 659 (soit 28 %) eurent déjà reçu, puis arrêté, de l'infliximab auparavant (voir Tableau VII). [Sandborn W.J. et al., 2007a]

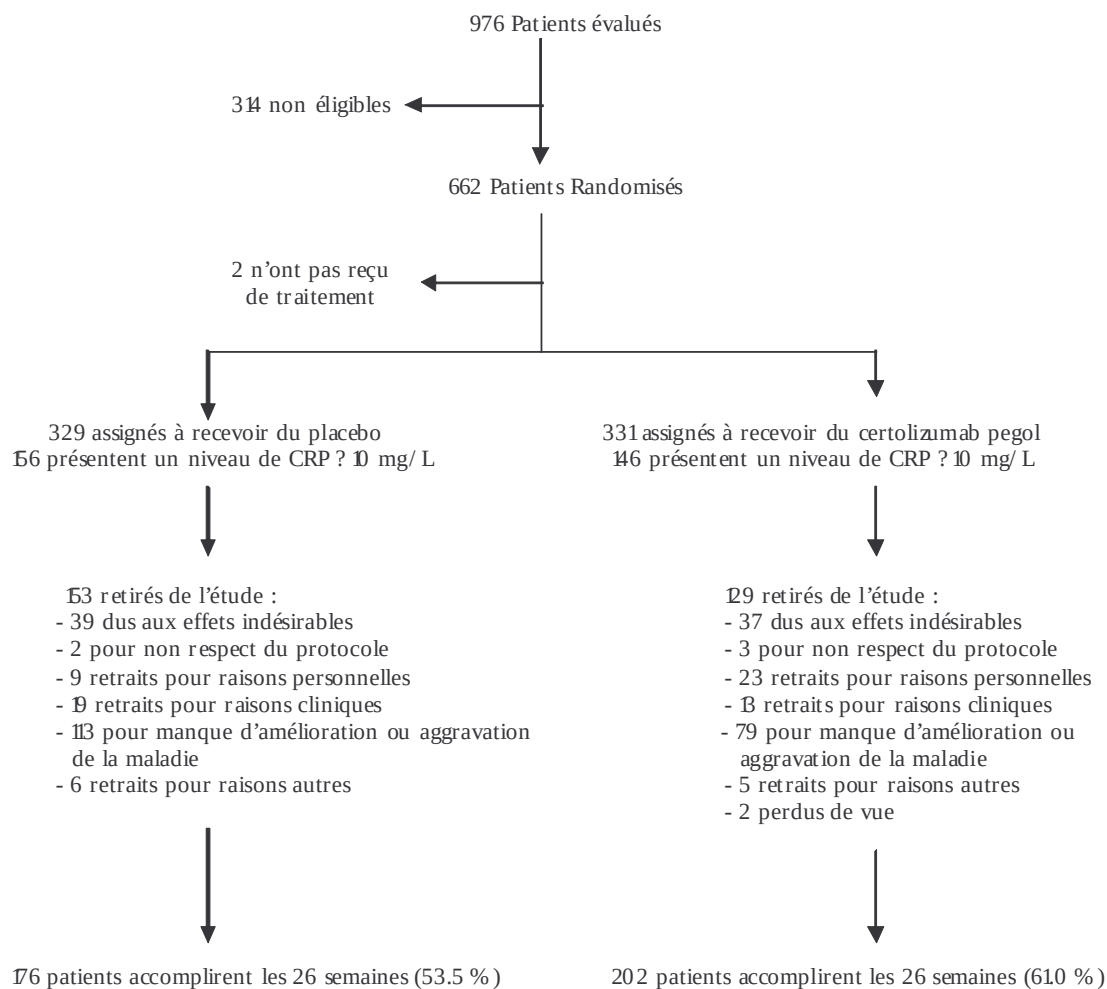


Figure N° 26 : Résultat de l'enrôlement.

[Sandborn W.J. et al., 2007a]

Variable	Groupe Placebo (n = 328)	Groupe Certolizumab (n = 331)
Age moyen (fourchette)	38 +/- 12 (18-77)	37 +/- 12 (18-73)
Sexe , nombre (%) de patients		
Homme	131 (40)	157 (47)
Femme		
Indice de Masse Corporelle moyen, en kg/ m ² (fourchette)	24 +/- 5	24 +/- 5
Durée moyenne de la maladie en années (fourchette)		
Moyenne	8	7
Médiane	5	5
Fourchette	<140	<144
Fumeur (%)	107 (33)	104 (31)
Score CDAI		
Moyenne	297 +/- 62	300 +/- 64
Fourchette	161 - 513	149 - 491
Moyenne géométrique de CRP en mg/ L (fourchette)	9 (2 - 244)	8 (2 - 205)
Site de la maladie (%) de patients)		
Ileum terminal	87 (27)	95 (29)
Côlon	74 (23)	87 (26)
Iléocôlon	167 (51)	149 (45)
Antécédent de thérapeutique sous infliximab	16 (21,9)	18 (24,3)
Toute thérapie (%)	85 (26)	100 (30)
Antécédent de réaction d'hypersensibilité (%)	17 (5)	17 (5)
Réséction (%) de patients)	113 (40)	118 (36)
Traitement concomitant au moment de l'entrée dans l'étude		
Glucocorticoïdes uniquement	75 (23)	72 (22)
Agents immunosuppresseurs uniquement	66 (20)	69 (21)
Glucocorticoïdes combinés aux immunosuppresseurs	55 (17)	57 (17)
Ni glucocorticoïdes ni immunosuppresseurs	132 (40)	133 (40)

Tableau VII : Caractéristique des patients dans la population en intention de traitement.

[Sandborn W.J. et al., 2007a]

4.2.1.2.2. Efficacité

a. Critères primaires d'efficacité

Parmi les patients présentant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L, 54 des 145 patients du groupe certolizumab pegol (37 %) eurent une diminution d'au moins 100 points de leur score CDAI à la 6^{ème} semaine, contre 40 des 154 patients du groupe placebo (26 %). Aux semaines 6 et 26, les valeurs correspondantes furent respectivement de 31 sur 144 (22 %) et 19 sur 154 (12 %).

b. Critères secondaires d'efficacité et analyses exploratoires

Dans la population globale, 115 des 327 patients du groupe certolizumab pegol (35 %) ont eu une diminution d'au moins 100 points du score CDAI à la semaine 6, contre 87 des 325 patients du groupe placebo (27 %). Aux semaines 6 et 26, 75 des 325 patients du groupe certolizumab pegol (23 %) présentèrent une réponse clinique, contre 52 des 325 patients du

groupe placebo (16 %). L'utilisation des agents immunosuppresseurs, d'une thérapie concomitante aux glucocorticoïdes, un précédent traitement à l'infliximab et le statut fumeur ne furent pas associés à l'ampleur de la réponse à la semaine 6 comme à la semaine 26 (voir Tableau VIII).

Variable	Groupe Placebo	Groupe Certolizumab
	nombre/ nombre total (%)	
Diminution ≥ 100 points dans le score CDAI		
Avec niveau de CRP ≥ 10mg/ litre		
à la semaine 6	40/ 154 (26)	54 / 145 (37)
aux semaines 6 et 26	19/ 154 (12)	31/ 144 (22)
Tous patients		
à la semaine 6	87/ 325 (27)	115 / 327 (35)
aux semaines 6 et 26	52/ 325 (16)	75 / 325 (23)
Sans agents immunosuppresseurs		
à la semaine 6	57/ 204 (28)	70/ 202 (35)
aux semaines 6 et 26	33/ 204 (16)	47/ 201(23)
Avec agents immunosuppresseurs		
à la semaine 6	49 / 195 (25)	45 / 125 (36)
aux semaines 6 et 26	33 / 195 (17)	28 / 124 (23)
Sans glucocorticoïdes		
à la semaine 6	38/ 130 (29)	72/ 200 (36)
aux semaines 6 et 26	19/ 130 (15)	46 / 199 (23)
Avec glucocorticoïdes		
à la semaine 6	70/ 240 (29)	43 / 127 (34)
aux semaines 6 et 26	19/ 130 (15)	29 / 126 (23)
Sans antécédent de traitement à l' infliximab		
à la semaine 6	70/ 240 (29)	91/ 229 (40)
aux semaines 6 et 26	43/ 240 (18)	60 / 228 (28)
Antécédent de traitement à l' infliximab		
à la semaine 6	17 / 85 (20)	24 / 98 (24)
aux semaines 6 et 26	9 / 85 (11)	15 / 97 (15)
Patients avec remission		
Avec niveau de CRP ≥ 10mg/ litre		
semaine 6	26 / 154 (17)	32 / 146 (22)
semaine 6 et semaine 26	13 / 154 (8)	19 / 145 (13)
Tous patients		
semaine 6	57/ 326 (17)	71/ 329 (22)
semaine 6 et semaine 26	32/ 326 (10)	47 / 327 (14)

Tableau VIII : Résumé des critères primaires et secondaires d'efficacité et analyses exploratoires dans la population en intention de traitement.

[Sandborn W.J. et al., 2007a]

Les différences entre les groupes certolizumab pegol et placebo furent significatives dès la 2^{ème} semaine et le restèrent jusqu'à la 26^{ème} semaine. (voir Figure n° 27 A et B).

Fig. 27 A

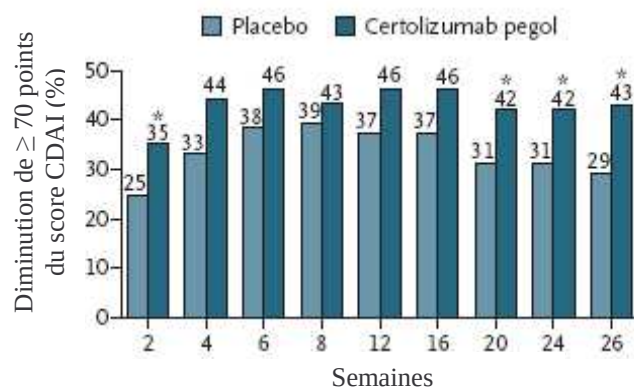


Fig. 27 B

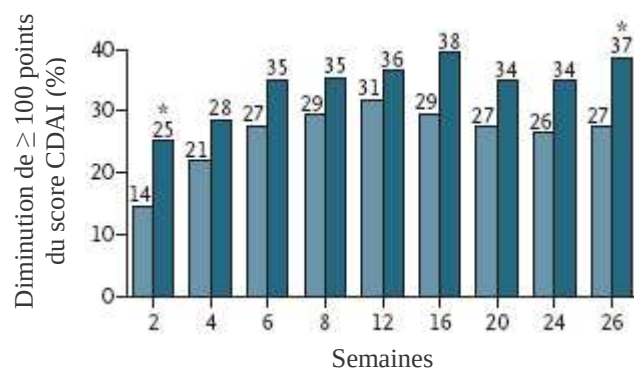


Fig. 27 C

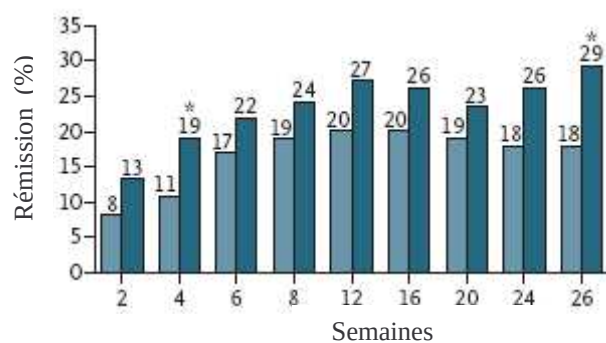


Fig.27 D

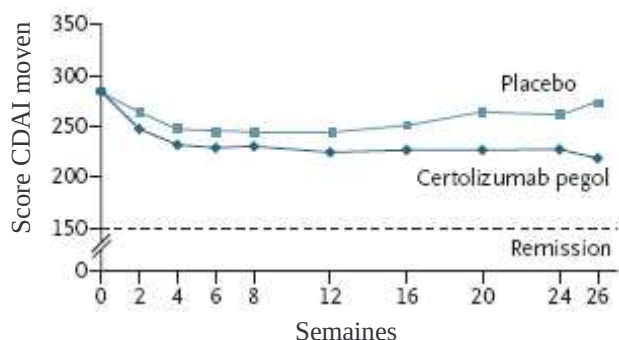


Fig. 27 E

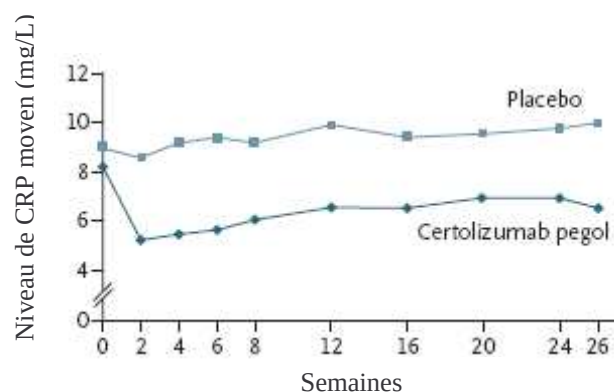


Figure N° 27 : Efficacité du Certolizumab pegol comparée au placebo.

Fig. 27 A : Comparaison des 2 groupes de traitement (Diminution de ≥ 70 points du score CDAI (%)) ; Fig. 27 B : Comparaison des 2 groupes de traitement (Diminution de ≥ 100 points du score CDAI (%)) ; Fig. 27 C : Comparaison du Taux de rémission ; Fig. 27 D : Score CDAI moyens ; Fig. 27 E : Niveaux moyens de CRP.

[Sandborn W.J. et al., 2007a]

Les taux de rémission aux semaines 6 et 26 parmi les patients présentant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L ne différaient pas de manière significative dans les deux groupes de traitement (Tableau VIII). Le taux de rémission fut comparé à 9 moments différents, et la différence fut significative aux semaines 4 et 26 (voir Figure n° 27 C).

Les scores CDAI et les niveaux moyens de CRP durant le temps sont représentés dans la Figure n° 27 D et 27 E. Jusqu'à la semaine 26, 14 des 46 patients du groupe certolizumab pegol (30 %) présentèrent une fermeture des fistules, contre 19 des 61 patients du groupe placebo (31 %).

Parmi tous les patients, 140 des 331 patients du groupe certolizumab pegol (42 %) eurent une réponse IBDQ à la semaine 26, comparé à 108 des 328 patients du groupe placebo (33 %). L'augmentation moyenne (+/- écart-type) des scores IBDQ totaux de tous les patients entre le score de base et le score à la semaine 26 fut de 26,4 +/- 35,1 dans le groupe certolizumab pegol et 20,5 +/- 33,1 dans le groupe placebo.

4.2.1.2.3. Effets indésirables

L'incidence des effets indésirables fut généralement similaire dans les deux groupes de traitement (voir Tableau IX).

Evènement	Groupe Placebo (N = 329)	Groupe Certolizumab (N = 331)
	nombre de patients (%)	
Effets Indésirables (EI)		
Tous EI confondus	260 (79)	269 (81)
EI présent chez plus de 5% du groupe		
Maux de tête	54 (16)	60 (18)
Rhinopharyngite	27 (8)	44 (13)
Douleur abdominale	37 (11)	37 (11)
Exacerbation de la Maladie de Crohn	37 (11)	33 (10)
Nausées	27 (8)	26 (8)
Infection du tractus urinaire	17 (5)	25 (8)
Arthralgie	16 (5)	22 (7)
Fièvre	22 (7)	21 (6)
Vomissements	11 (3)	18 (5)
Douleurs dorsales	17 (5)	9 (3)
Douleurs au site d'injection	23 (7)	4 (1)
EI lié au traitement	120 (36)	108 (33)
Toute réaction au niveau du site d'injection	47 (14)	9 (3)
Effets indésirables graves	23 (7)	34 (10)
Infection	3 (<1)	7 (2)
Abscess		
Périanal	2 (<1)	4 (<1)
Musculaire	0	1 (<1)
D'un membre (bras, jambe..)	0	1 (<1)
Autres	1 (<1)	0
Gastroentérite	0	1 (<1)
Infection du tractus urinaire	0	1 (<1)
Néoplasie (maligne, bénigne, ou non spécifiée, y compris les kystes et les polypes)	2 (<1)	2 (<1)
Cancer métastatique des poumons	0	1 (<1)
Cancer rectal	0	1 (<1)
Carcinome cervical, stade 0	1 (<1)	0
Maladie de Hodgkin	1 (<1)	0
EI menant au retrait de l'étude	39 (12)	36 (11)
EI conduisant au décès	0	1 (<1)

Tableau IX : Effets Indésirables dans la population de sécurité.

[Sandborn W.J. et al., 2007a]

Un homme de 22 ans appartenant au groupe certolizumab pegol est décédé d'un infarctus aigu du myocarde, d'une maladie cardiaque hypertensive ainsi que d'un cancer métastatique des poumons. Il a reçu 3 doses des certolizumab pegol sur une période de 41 jours, puis a arrêté la thérapie durant les 10 mois précédant son décès. Il avait reçu auparavant 19 injections d'infliximab, et au moment de son décès, il était traité par méthotrexate, azathioprine et prednisone. Aucun autre patient de l'étude n'est décédé.

Quatre patients ont développé un cancer : 2 dans le groupe certolizumab pegol (dont le jeune homme de 22 ans précédemment cité, ainsi qu'un homme de 44 ans présentant un adénocarcinome rectal ayant reçu 2 doses de certolizumab pegol sur 20 jours en combinaison avec de la prednisone), et 2 patients dans le groupe placebo (une femme de 21 ans présentant un carcinome du col de l'utérus et ayant reçu du placebo associé à de la prednisone pendant 161 jours, et une femme de 33 ans présentant un lymphome Hodgkinien, qui reçut un placebo associé à la 6-mercaptopurine durant 117 jours.)

Il n'y eut aucune modification cliniquement significative des constantes biologiques dans aucun des groupes. Pour les patients dont les données étaient disponibles aux visites initiales et finales, de nouveaux anticorps antinucléaires se sont développés chez 5 des 279 patients du groupe certolizumab pegol (2%) et chez 3 des 277 patients du groupe placebo (1%).

4.2.1.2.4. Anticorps anti-certolizumab pegol

Des anticorps anti-certolizumab pegol détectables se sont développés chez 26 des 331 patients du groupe certolizumab pegol (8%). Les anticorps se sont développés chez 5 des 126 patients recevant une thérapie immunosuppressive concomitante (4%) et chez 21 des 205 patients qui ne reçurent aucune thérapie (10%).

4.2.1.2.5. Conclusions

Le traitement par le certolizumab pegol fut associé à un bénéfice modeste en ce qui concerne les taux de réponse aux semaines 6 et aux semaines 6 et 26, en comparaison avec le placebo, mais ne conduisit cependant pas à une amélioration significative quant à la rémission. Des différences significatives furent observées dans les taux de réponse dès la 2^{ème} semaine après l'administration du certolizumab pegol, ce qui suggère un début d'action. Les analyses des

sous-groupes ont montré un effet régulier dans le groupe certolizumab pegol sans tenir compte des niveaux de CRP de base, de l'utilisation de thérapies immunosuppressives concomitantes, de l'utilisation de glucocorticoïdes ni d'un antécédent de traitement par infliximab. [*Sandborn W.J. et al., 2007a*]

En conclusion, comparé au placebo, le certolizumab pegol n'a apporté qu'une modeste amélioration dans la réponse au traitement mais aucune amélioration quant au taux de rémission.

4.2.2. Etude de maintien de la rémission : PRECISE 2

4.2.2.1. Matériel et méthodes

Un comité d'investigateurs académiques et des scientifiques d'UCB Pharma ont conçu l'étude. Les données furent collectées par une CRO (Contract Research Organization) et analysées par le sponsor de l'étude et des experts externes. [Schreiber S. *et al.*, 2007b]

4.2.2.1.1. Design de l'étude

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo fut menée dans 147 centres, entre février 2004 et mai 2005.

Les patients éligibles reçurent une thérapie d'induction, consistant en des administrations sous-cutanées de 400 mg de certolizumab pegol aux semaines 0, 2, et 4. Une réponse clinique fut définie par une réduction d'au moins 100 points du score CDAI ; une rémission fut définie par un score CDAI de 150 points ou moins. Les patients qui eurent une réponse à la thérapie d'induction à la semaine 6 furent assignés de manière aléatoire au traitement par certolizumab pegol 400 mg ou par placebo aux semaines 8, 12, 16, 20 et 24 et furent suivis jusqu'à la semaine 26. L'étude fut randomisée de manière centrale, et l'assignement des patients dans les différents groupes fut stratifié en fonction de leur niveau de CRP (supérieur ou inférieur à 10 mg/L), de l'administration concomitante ou non de glucocorticoïdes, et de l'administration concomitante ou non d'immunosuppresseurs. Les doses de thérapies concomitantes furent maintenues constantes durant l'étude, à l'exception des doses de glucocorticoïdes qui pouvaient être réduites si nécessaire. Toute augmentation de doses au-delà de la dose initiale fut qualifiée d'échec de la thérapie. [Schreiber S. *et al.*, 2007b]

4.2.2.1.2. Patients

Les patients adultes furent éligibles s'ils avaient un historique d'au moins 3 mois de maladie de Crohn active, définie par un score CDAI compris entre 220 et 450. [Schreiber S. *et al.*, 2007b]

Les patients pouvaient recevoir une thérapie concomitante à doses stables de 5-aminosalicylates, 30 mg par jour ou moins de prednisolone ou son équivalent, d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, de méthotrexate, ou d'antibiotiques.

Les patients présentant un des critères suivants n'étaient pas éligibles à participer à l'étude :

- un syndrome de l'intestin court,
- une iléostomie ou une colostomie,
- des symptômes obstructifs avec des rétrécissements,
- des abcès,
- des antécédents de tuberculose, un test positif à la radiographie du thorax ou au test dermique à la tuberculine,
- une maladie démyélinisante,
- un cancer,

Les patients ayant reçu du certolizumab pegol, un agent anti-TNF ou toute autre thérapie biologique durant les 3 mois précédant l'enrôlement, ou ceux ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère ou alors aucune réponse clinique suite à l'administration d'un anti-TNF furent également exclus de l'étude.

4.2.2.1.3. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité

Les patients furent suivis aux semaines 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 et 26. Lors de chaque visite, un journal de données fut collecté, des évaluations cliniques de la maladie de Crohn furent menées, les effets indésirables ainsi que les thérapies concomitantes furent enregistrés, et des échantillons analytiques furent récoltés. Les données permettant de déterminer le score CDAI furent collectées pendant 7 jours au moyen d'un journal de bord complété quotidiennement par les patients.

Les évaluations de sécurité comprenaient la vérification des signes vitaux, des examens physiques, des analyses hématologiques, des tests biochimiques ainsi que des analyses urinaires. Les anticorps anti-certolizumab pegol furent dosés par méthode immunologique, avec une limite de détection de 2,4 U/mL. Les niveaux de CRP furent également mesurés par un laboratoire central, les niveaux normaux variant de 0 à 4 mg/L. La qualité de vie relative à la santé fut évaluée aux semaines 0, 6, 16 et 26 à l'aide du questionnaire IBDQ, les scores

variant de 32 à 224, le score le plus haut indiquant une meilleure qualité de vie. [Schreiber S. et al., 2007b]

4.2.2.1.4. Analyses statistiques

Le critère primaire d'efficacité fut la réponse clinique à la semaine 26 des patients présentant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L. Des critères secondaires d'efficacité englobèrent la réponse clinique à la 26^{ème} semaine, la rémission à la semaine 26 dans la population en intention de traitement, et la rémission dans le groupe présentant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L. Si les patients avaient reçu une thérapie de secours durant l'étude, leur traitement fut considéré comme un échec, à partir du moment de l'administration du traitement de secours. La population en intention de traitement inclut tous les patients auxquels un traitement avait été assigné au hasard qui reçurent au moins une injection de certolizumab pegol ou de placebo et pour qui au moins une évaluation d'efficacité a été effectuée après la première injection.

Le pourcentage de patients présentant une réponse clinique ou une rémission furent comparés entre les deux groupes par le biais d'une régression logique (avec un ajustement en fonction de la région géographique, de l'utilisation de glucocorticoïdes, d'agents immunosuppresseurs, et du niveau de CRP de base pour la population en intention de traitement uniquement).

Les caractéristiques de base furent comparées entre les 2 groupes d'étude à l'aide du test du Chi carré ou du test de Fisher. Il fut prévu que 55 % des 712 patients recevant le traitement d'induction au certolizumab pegol présenteraient une réponse à la semaine 6. Il fut donc calculé que l'assignement aléatoire des 392 patients présentant une réponse clinique (196 patients avec un niveau de CRP $\geq$ 10 mg/L et 196 patients ayant un niveau de CRP < 10 mg/L) résulterait en un pouvoir statistique de 80 % de détecter une différence de taux de réponse clinique durant la phase d'entretien, en supposant un taux de 45 % dans le groupe certolizumab pegol et un taux de 25 % dans le groupe placebo. [Schreiber S. et al., 2007b]

4.2.2.2. Résultats

4.2.2.2.1. Patients

La Figure n° 28 montre la répartition des patients de l'étude. Les caractéristiques démographiques et médicales de base furent similaires dans les 2 groupes. 25 % (103 des 425 patients) de la population en intention de traitement avaient déjà été traités par de l'infliximab (voir Tableau X).

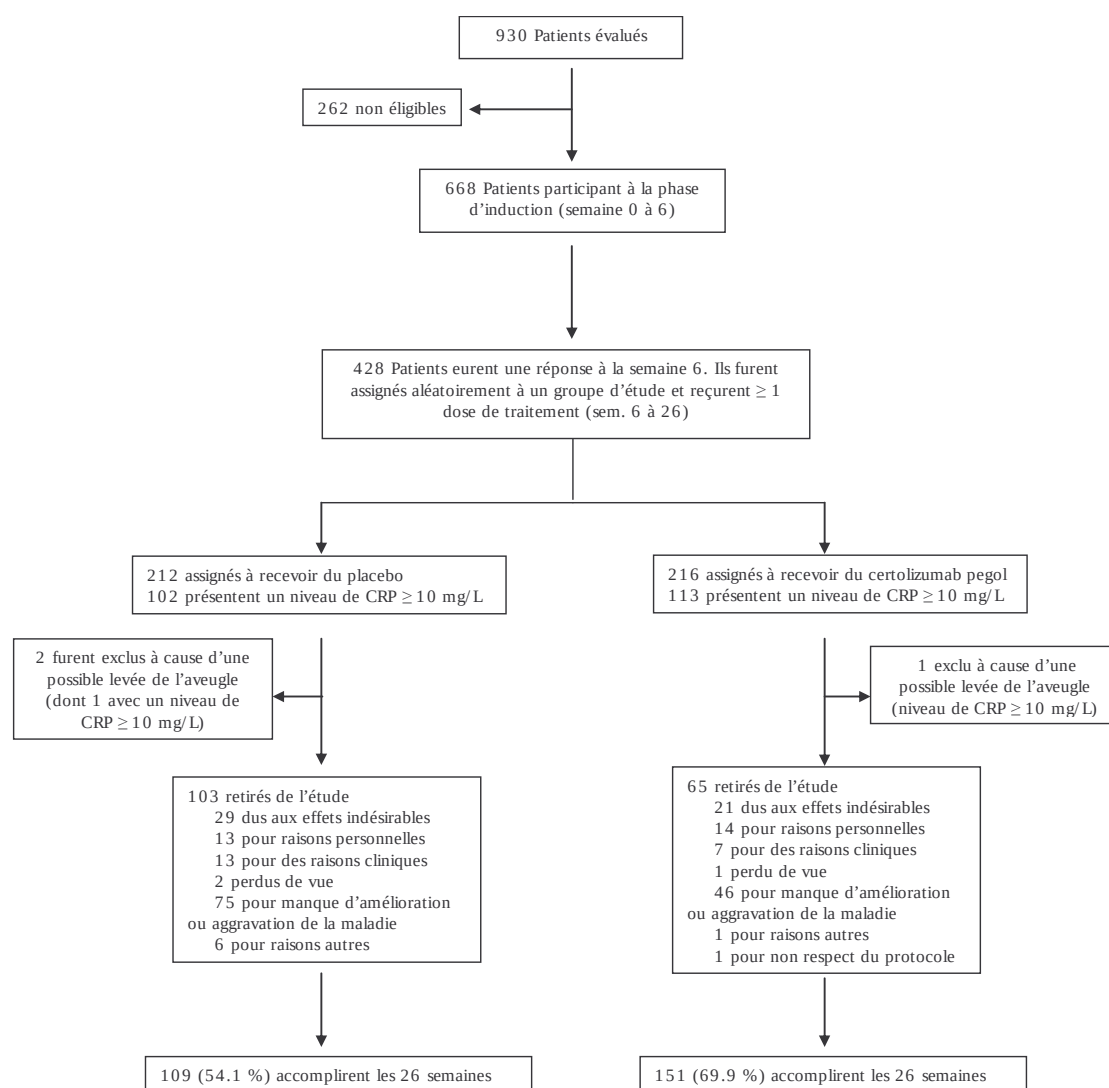


Figure N° 28 : Enrôlement, assignation des groupes et suivi.

[Schreiber S. et al., 2007b]

Variable	Groupe Placebo (n = 210)	Groupe Certolizumab (n = 215)
Age moyen (fourchette)	38 + / - 12 (18-69)	38 + / - 11 (18-67)
Sexe , nombre (% de patients)		
Homme	109 (52)	92 (43)
Femme	101 (48)	123 (57)
Indice de Masse Corporelle moyen, en kg/m ² (fourchette)	25 + / - 5	24 + / - 5
Durée moyenne de la maladie en années (fourchette)		
Moyenne	7	9
Médiane	5	5
Fourchette	< 1-43	< 1-33
Fumeur (%)	76 (36)	64 (30)
Score CDAI		
Moyenne	301 + / - 62	306 + / - 61
Fourchette	183 - 583	179 - 504
Moyenne géométrique de CRP en mg/L (fourchette)	10 (2 - 244)	10 (2 - 183)
Site de la maladie (% de patients)		
Ileum terminal	53 (25)	48 (22)
Côlon	61 (29)	57 (27)
Iléocôlon	96 (46)	110 (51)
Antécédent de thérapeutique sous infliximab	51 (24)	52 (24)
Nombre d'administration (fourchette)	3 (1 - 23)	4 (1 - 26)
Antécédent de réaction d'hypersensibilité (%)	5 (2)	9 (4)
Résection (% de patients)	73 (35)	64 (30)
Traitement concomitant au moment de l'entrée dans l'étude		
Glucocorticoïdes uniquement	44 (21)	47 (22)
Agents immunosuppresseurs uniquement	52 (25)	59 (27)
Glucocorticoïdes combinés aux immunosuppresseurs	34 (16)	28 (13)
Ni glucocorticoïdes ni immunosuppresseurs	80 (38)	81 (38)

Tableau X : Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans la population en intention de traitement.

[Schreiber S. et al., 2007b]

4.2.2.2.2. Efficacité

a. Réponse d'induction à la semaine 6

À la semaine 6 (après trois doses de 400 mg de certolizumab pegol), 64 % des patients (428 des 668) présentèrent une réponse et 43 % (289 des 668), une rémission. Les 36 % restants qui n'ont pas montré de réponse clinique ne furent pas suivis ultérieurement en ce qui concerne les critères d'efficacité. [Schreiber S. et al., 2007b]

b. Critère primaire d'efficacité

Au total, 213 patients (soit 32 % des 668 patients qui sont entrés dans la phase d'induction et 50 % des 428 patients qui ont présenté une réponse à la thérapie d'induction) eurent un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L. Durant la phase d'entretien, parmi ces 213 patients,

62 %, soit 69 des 112 patients du groupe certolizumab pegol eurent une réponse à la 26^{ème} semaine, contre 34 % dans le groupe placebo (34 des 101 patients). Voir la Figure n° 29 A.

c. Critères secondaires d'efficacité

Parmi les 428 patients de la population en intention de traitement qui présentèrent une réponse à la thérapie d'induction à la semaine 6, 63 % des patients du groupe certolizumab pegol (135 des 215 patients) eurent aussi une réponse à la semaine 26, contre 36 % (76 des 210 patients) dans le groupe placebo (Figure n° 29 B).

La différence de réponse observée entre les 2 traitements fut maintenue tout au long de la phase d'entretien, et la magnitude de la différence fut similaire dans la population en intention de traitement et chez les patients ayant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L (Figure n° 29 C). Le taux de réponse clinique de 63% obtenu durant la phase d'entretien chez les patients de la population en intention de traitement ayant présenté une réponse à la thérapie d'induction à la semaine 6 est équivalente au taux de réponse combiné des phases d'induction et d'entretien de 40 % des 668 patients qui participèrent à la phase d'induction.

Parmi tous les patients de la population en intention de traitement qui eurent une réponse à la semaine 6, les taux de rémission à la semaine 26 furent de 48 % soit 103 des 215 patients du groupe certolizumab pegol et 29 % (60 des 210 patients) du groupe placebo (Figure n° 29 D). Dans le sous-groupe de patients présentant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L, les taux de rémission à la semaine 26 furent de 42 % (47 des 112 patients) dans le groupe certolizumab pegol et 26 % (26 des 101 patients) dans le groupe placebo (Figure n° 29 D).

La Figure n° 29 E représente le résultat d'une analyse exploratoire, montrant une réduction du score CDAI moyen dans la population en intention de traitement après la thérapie d'induction par certolizumab pegol et l'augmentation graduelle de l'activité de la maladie dans le groupe placebo durant la phase d'entretien.

Quatorze pourcent des patients de la population en intention de traitement qui présentèrent une réponse durant la thérapie d'induction (soit 58 des 425 patients) avaient des fistules suintantes au début de l'étude (28 patients dans le groupe certolizumab pegol et 30 patients dans le groupe placebo). Au cours de l'étude, parmi ces 58 patients, 54 %, soit 15 des 28 patients du groupe certolizumab, eurent une fermeture des fistules (définie par l'absence de

suintements ou une légère compression lors de 2 visites à au moins 3 semaines d'intervalle), contre 43 % dans le groupe placebo (13 des 30 patients).

Parmi les patients qui présentèrent une réponse à la thérapie d'induction, un grand nombre des patients qui reçurent du certolizumab pegol (60 % soit 129 des 214 patients) eurent aussi une très bonne réponse au questionnaire IBDQ (une augmentation du score total d'au moins 16 points) à la semaine 26, contre 43 % (90 des 210 patients) dans le groupe placebo. Les scores moyens des questionnaires furent de 123 à la semaine 0 et 175 à la semaine 6 parmi les patients de la population en intention de traitement ; à la semaine 16, les scores moyens étaient de 169 dans le groupe certolizumab pegol et 158 dans le groupe placebo ; et à la semaine 26, les scores furent respectivement de 176 et 168. [Schreiber S. et al., 2007b]

Fig. 29 A

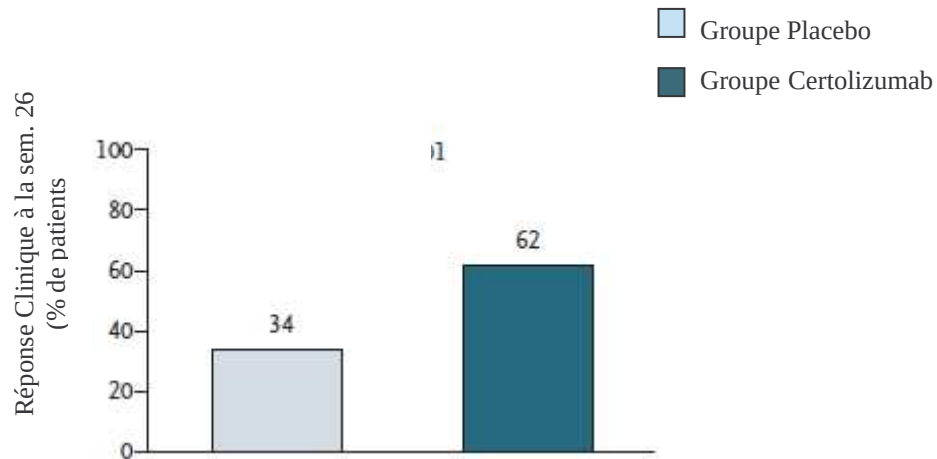


Fig. 29 B

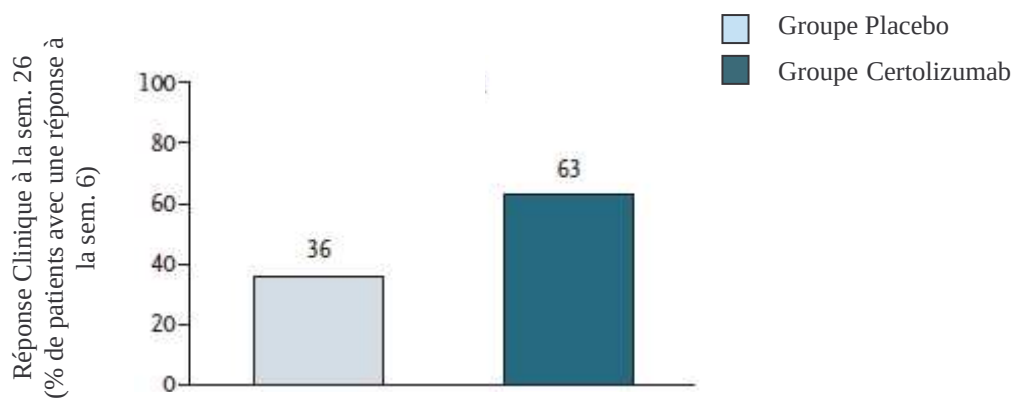
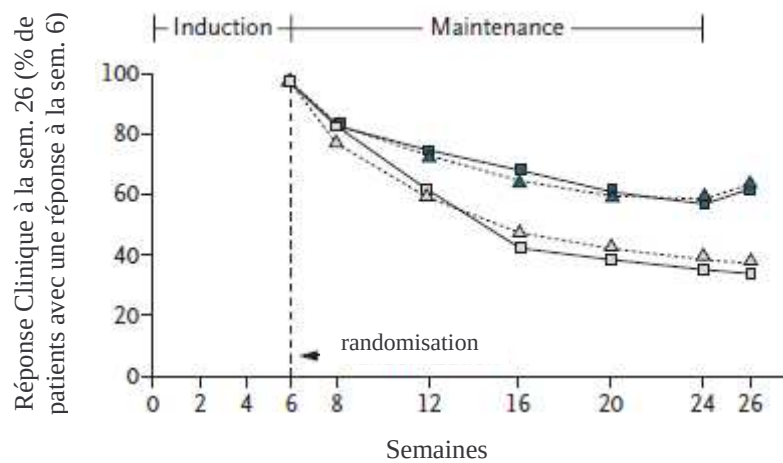


Fig. 29 C



Population en intention de traitement

- △ Groupe Placebo
- ▲ Groupe Certolizumab

Population en intention de traitement avec un niveau de CRP de base ≥ 10 mg/L

- Groupe Placebo
- Groupe Certolizumab

Fig. 29 D

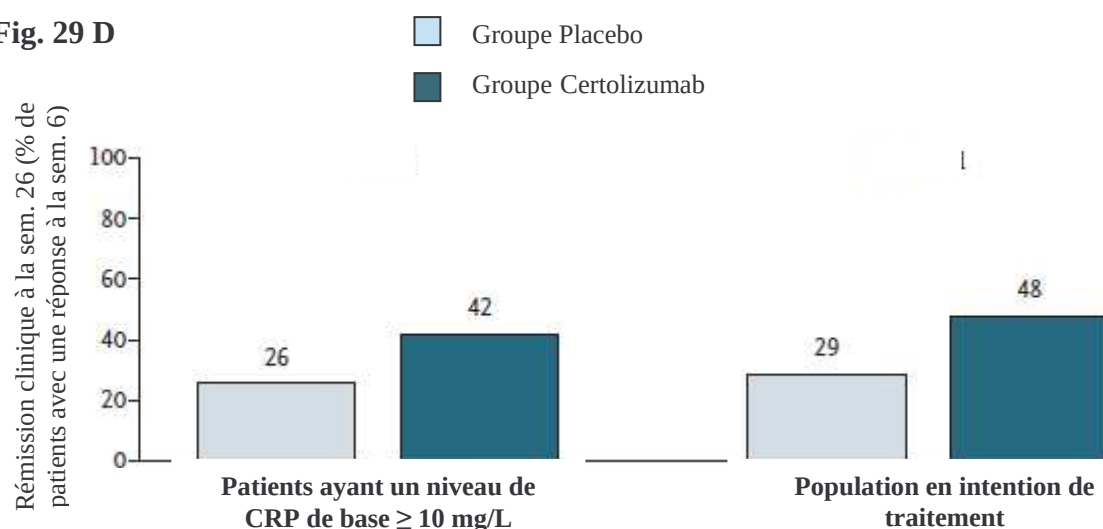


Fig. 29 E

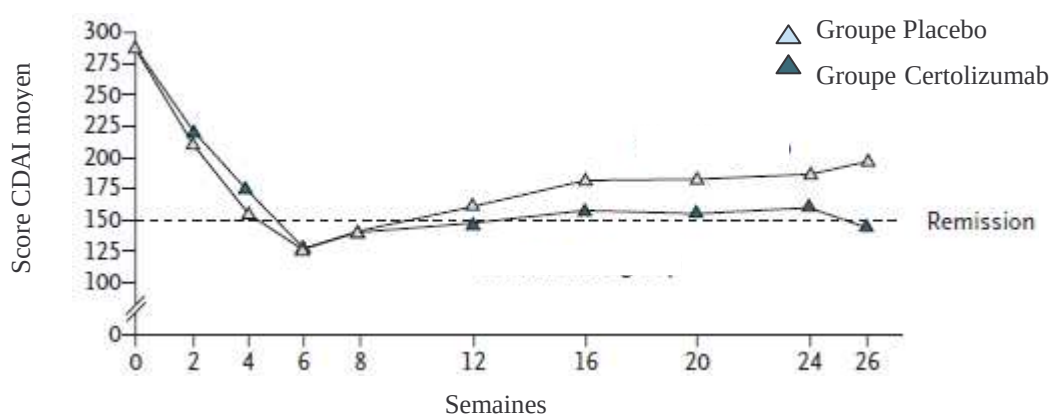


Figure N° 29 : Efficacité de la thérapie d'entretien du certolizumab pegol chez les patients présentant une réponse clinique à la thérapie d'induction à la semaine 6.

Fig. 29 A : Comparaison du taux de réponse clinique à la semaine 26 ; Fig. 29 B :

Comparaison du taux de réponse clinique à la semaine 26 pour les patients ayant répondu au traitement à la semaine 6 ; Fig. 29 C : Comparaison du taux de réponse clinique à la semaine 26 pour les patients ayant répondu au traitement à la semaine 6

selon le niveau de CRP ; Fig. 29 D : Comparaison des taux de rémission ;

Fig. 29 E : Comparaison des scores CDAI moyens.

[Schreiber S. et al., 2007b]

d. Analyses exploratoires

Dans la population en intention de traitement, les taux de réponse à la semaine 26 furent significativement plus élevés chez les patients recevant une thérapie d'entretien sous certolizumab pegol que chez ceux recevant du placebo, aussi bien dans le cas où les patients recevaient une thérapie concomitante d'immunosuppresseurs (61 % contre 33 %) ou non (64 % contre 39 %). Une différence significative des taux de réponse à la semaine 26 entre le groupe certolizumab pegol et le groupe placebo fut observée chez les patients ayant précédemment reçu de l'infliximab (44 % contre 25 %) et ceux n'en ayant pas reçu (69 % contre 40 %). Ni le taux de réponse, ni le taux de rémission ne différaient de manière significative entre les 2 groupes de patients recevant ou non des thérapies concomitantes de glucocorticoïdes, d'agents immunosuppresseurs ou les 2.

En ce qui concerne les taux de réponse et de rémission, il n'y eut pas d'interaction significative entre l'assignement du traitement et le critère de l'indice de masse corporel ou le statut fumeur ou non. Une réponse fut maintenue durant les 26 semaines chez 56 % des fumeurs (36 des 64 patients) dans le groupe certolizumab pegol et 34 % (26 des 76 patients) dans le groupe placebo.

Parmi les patients présentant un niveau de CRP de base inférieur à 10 mg/L, les taux de réponse à la semaine 26 furent significativement plus élevés dans le groupe certolizumab pegol (64 %) que dans le groupe placebo (39 %). Les taux de rémission furent de 54 % dans le groupe certolizumab pegol et de 31 % dans le groupe placebo. [Schreiber S. *et al.*, 2007b]

4.2.2.2.3. Sécurité

Des effets indésirables graves ont eu lieu chez 6 % des patients (12 des 216) du groupe certolizumab pegol et 7 % (14 des 212 patients) dans le groupe placebo (voir Tableau XI). Des infections sévères ont eu lieu chez 3 % des patients (6 sur 216) du groupe certolizumab pegol et moins de 1% (2 sur 212) dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus souvent rapportés furent similaires dans les deux groupes. Un patient est décédé à cause d'une overdose de fentanyl durant la phase d'induction de l'étude. Aucun décès, cancer hématologique ou organique, maladie démyélinisante ni lupus ne fut observé durant la phase d'entretien. Malgré l'absence de réaction au test PPD à la tuberculine, un patient qui était

traité par 5 doses de certolizumab pegol et par azathioprine contracta une tuberculose pulmonaire, qui répondit bien au traitement standard aux antibiotiques. Une ou plusieurs réactions locales au point d'injection eurent lieu chez 3 % des patients (6 sur 216) du groupe certolizumab et 15 % (31 sur 212) des patients du groupe placebo.

Evénement	Phase d'induction au certolizumab pegol (Sem. 0 à 6) (N = 668)	Phase de maintenance (Sem. 6 à 26)	
		Groupe Placebo (N= 212)	Groupe Certolizumab (N= 216)
nombre de patients (%)			
Effets Indésirables (EI)			
Tous EI confondus	392 (59)	143 (67)	140 (65)
EI présent chez plus de 5% du groupe			
Maux de tête	84 (13)	14 (7)	15 (7)
Rhinopharyngite	25 (4)	8 (4)	12 (6)
Toux	5 (< 1)	2 (< 1)	12 (6)
Exacerbation de la Maladie de Crohn	36 (5)	25 (12)	9 (4)
Douleurs au site d'injection	8 (1)	11 (5)	1 (< 1)
EI lié au traitement (selon l'investigateur)	161 (24)	58 (27)	49 (23)
Toute réaction au niveau du site d'injection	13 (2)	31 (15)	6 (3)
Effets indésirables graves	47 (7)	14 (7)	12 (6)
Effets indésirables sérieux			
Infection	12 (2)	2 (< 1)	6 (3)
Abcès Abdominal	4 (< 1)	1 (< 1)	0
Abcès Périanal	4 (< 1)	0	1 (< 1)
Abcès Périnéal	0	0	2 (< 1)
Bactériémie	0	1 (< 1)	0
Otite moyenne	0	1 (< 1)	0
Pneumonie	0	0	1 (< 1)
Pyélonéphrite	0	0	1 (< 1)
Tuberculose	0	0	1 (< 1)
Gastroentérite virale	1 (< 1)	0	0
Infection	1 (< 1)	0	0
Pneumonie lobaire	1 (< 1)	0	0
Maladie inflammatoire pelvienne	1 (< 1)	0	0
Troubles gastrointestinaux	29 (4)	9 (4)	4 (2)
Evénement obstructif	7 (1)	1 (< 1)	0
Douleurs abdominales	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Exacerbation de la Maladie de Crohn	19 (3)	5 (2)	1 (< 1)
Diarrhée	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Autres	1 (< 1)	2 (2)	0
Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Anémie déficitaire en Fer	0	0	1 (< 1)
Anémie	1 (< 1)	0	0
Troubles du système immunitaire	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Néoplasie maligne, bénigne, ou non spécifiée (y compris les kystes et les polypes)	1 (< 1)	0	0
EI menant au retrait de l'étude	51 (8)	28 (13)	18 (8)
EI conduisant au décès	1 (< 1)	0	0

Tableau XI : Résumé des effets indésirables dans la population de sécurité.

[Schreiber S. et al., 2007b]

e. Anticorps auto-immuns

Parmi les patients dont les valeurs d'anticorps auto-immuns étaient connues aussi bien à la visite initiale qu'à la visite finale, de nouveaux anticorps antinucléaires se sont développés chez 8 % (16 sur 192) des patients traités par certolizumab pegol et chez 1 % (2 sur 192) des patients traités par placebo. De nouveaux anticorps anti ADN double brin se sont développés chez 1% des patients du groupe certolizumab pegol et 1 % des patients du groupe placebo.

f. Anticorps anti-certolizumab pegol

Parmi les 668 patients qui sont entrés dans la phase d'induction, 58 d'entre eux (soit 9 %) eurent des anticorps anti-certolizumab pegol détectables à certains moments de l'étude (voir Tableau XII).

Groupe	Phase d'induction au certolizumab pegol (Sem. 0 à 6)	Phase de maintenance (Sem. 6 à 26)	
		Groupe Placebo	Groupe Certolizumab
		nombre de patients (%)	
Patients positifs aux anticorps anti-certolizumab pegol	4 sur 668 (< 1)	37 sur 209 (18)	17 sur 213 (8)
Patients recevant du certolizumab pegol en monothérapie	4 sur 407 (1)	30 sur 123 (24)	15 sur 126 (12)
Patients recevant du certolizumab pegol et des agents immunosuppresseurs	0 sur 261	7 sur 86 (8)	2 sur 87 (2)

Tableau XII : Résumé des données sur les anticorps anti certolizumab pegol en fonction de l'utilisation d'agents immunosuppresseurs.

[Schreiber S. et al., 2007b]

Trois des quatre patients chez qui les anticorps se sont développés durant la phase d'induction participèrent à la phase d'entretien, un dans le groupe certolizumab pegol et 2 dans le groupe placebo. Chez les 54 patients restants, les anticorps se sont développés pendant la phase d'entretien. Un taux de 80 % des anticorps furent des anticorps neutralisants. Les taux de formation d'anticorps furent bas chez les patients recevant une thérapie concomitante d'agents immunosuppresseurs et chez ceux ayant reçu une administration continue de certolizumab pegol (durant la phase d'induction et durant la phase d'entretien).

La présence de certolizumab pegol *in vivo* a pu interférer dans le dosage des anticorps car il peut former des complexes avec les anticorps existants. Par conséquent, pour analyser les données du groupe certolizumab pegol durant la phase d'entretien, un niveau de certolizumab pegol plasmatique réduit fut utilisé pour mesurer indirectement la présence d'anticorps. Le nombre de patients qui furent positifs aux anticorps anti-certolizumab pegol passa de 17 lors du premier dosage à 21 avec cette technique de dosage. En conséquence, le nombre éventuel de patients ayant eu un faux négatif lors du dosage initial d'anticorps est peu élevé. Parmi les 17 patients positifs, 12 d'entre eux (soit 71 %) eurent une réponse clinique durant les 26

semaines de l'étude, contre 121 des 196 patients (soit 62 %) négatifs aux anticorps anti-certolizumab pegol. [Schreiber S. *et al.*, 2007b]

4.2.2.3. Conclusions

Le résultat de cette étude montre que l'administration continue de certolizumab pegol par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines est plus efficace que l'administration de placebo chez 64 % des patients présentant une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère qui présentèrent une réponse durant les 6 semaines de la phase d'induction. Le taux de réponse combiné durant la phase d'induction et d'entretien fut de 40 %. Cependant, le design « open » de la phase d'induction résulte en une surestimation du taux d'induction d'une réponse, et les taux de réponse dans le groupe placebo sont considérables. Contrairement à une constatation faite lors d'une précédente étude de phase II, le traitement continu par certolizumab pegol fut tout aussi efficace chez les patients présentant un niveau de base élevé de CRP que ceux ayant un niveau bas, et le taux de réponse à la semaine 26 ne dépendait pas du niveau de CRP de base. Une amélioration à long terme de la qualité de vie liée à la santé fut plus importante dans le groupe certolizumab pegol que dans le groupe placebo. Les anticorps antinucléaires se sont développés chez 8 % des patients traités par certolizumab pegol, une incidence qui ne dépasse pas le niveau observé chez des personnes en bonne santé. Les anticorps anti-certolizumab pegol se sont développés chez 9 % des patients. [Schreiber S. *et al.*, 2005]

Etant donné que seulement 14 % des patients eurent des fistules suintantes et que l'inclusion dans l'étude fut basée essentiellement sur l'activité globale de la maladie, cette étude ne fut pas conçue pour examiner l'efficacité du certolizumab pegol sur la fermeture des fistules. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer cet aspect.

Les résultats ont également montré que le certolizumab pegol fut efficace chez les patients qui avaient auparavant été traités par infliximab. L'efficacité du traitement d'entretien par le certolizumab pegol fut aussi observée chez les patients avec ou sans thérapie immunosuppressive concomitante. Le développement d'anticorps anti-certolizumab pegol durant la phase d'entretien était légèrement différent entre les patients ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu d'agent immunosuppresseur concomitant (2 % contre 12 % dans le groupe certolizumab pegol et 8 % contre 24 % dans le groupe placebo).

La thérapie d'entretien par le certolizumab pegol fut associée à un profil de sécurité assez proche de celui obtenu lors des études précédentes. Deux patients du groupe placebo et six du groupe certolizumab pegol eurent des effets indésirables consistant en une infection, y compris un cas de tuberculose pulmonaire. En ce qui concerne le patient décédé d'une overdose de fentanyl, il n'y a pas d'interaction connue entre le fentanyl et le certolizumab pegol. Le suivi ultérieur des patients durant la phase de traitement en ouvert n'a résulté en aucun nouveau cas d'effet indésirable alarmant. Une exposition à long terme chez une large cohorte de patients est nécessaire afin de mieux caractériser les effets indésirables associés à l'administration du certolizumab pegol. [Schreiber S. et al., 2005] [Winter T.A. et al., 2004]

En conclusion, il est plus probable que les patients atteints d'une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère qui présentent une réponse à la thérapie d'induction et qui continuent à recevoir du certolizumab pegol en thérapie d'entretien soient plus à même d'obtenir une réponse maintenue au traitement ainsi qu'une rémission à la semaine 26 que ceux ayant reçu du placebo.

Les patients présentant une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère furent recrutés pour les études PRECISE 1 et PRECISE 2 au niveau de différents sites durant la même période et l'utilisation des mêmes critères d'inclusion et d'exclusion. [Sandborn W.J. et al., 2007a]

Dans l'étude PRECISE 1, les taux de diminution du score CDAI d'au moins 100 points ainsi que les taux de rémission dans le groupe certolizumab pegol à la semaine 6 furent respectivement de 35 % et 22 % ; dans l'étude PRECISE 2, les valeurs étaient respectivement de 64 % et 43 %. Les raisons de ces différences ne sont pas très claires. Sans doute que le fait que les patients de l'étude PRECISE 1 sachent qu'ils recevraient 26 semaines de thérapie en aveugle ait influencé l'évaluation de certaines des mesures les plus subjectives du score CDAI, telles que la douleur abdominale ou le bien-être général.

Lors d'une précédente étude de phase II de thérapie d'induction par le certolizumab pegol, des analyses post-hoc ont montré une plus grande différence des taux de réponse et de rémission entre le groupe certolizumab pegol et le groupe placebo chez les patients ayant un niveau de CRP de base d'au moins 10 mg/L. Par contre, lors des études PRECISE 1 et 2, dans lesquelles

les patients furent prospectivement stratifiés sur base de leur niveau de CRP de base ($\geq$ ou $<$ 10 mg/L), il n'y eut pas de différence significative dans les taux de diminution du score CDAI d'au moins 100 points ni dans les taux de rémission. C'est pourquoi les données de l'étude de PRECISE 1 et 2 n'indiquent pas que le niveau de CRP de base des patients assure des taux de diminution du score CDAI d'au moins 100 points élevé ni de rémission sous l'effet du traitement par le certolizumab pegol. [Schreiber S. et al., 2005]

Les taux de réponse absolus après traitement par le certolizumab pegol ou le placebo dans les sous-groupes de patients qui avaient auparavant été traités par infliximab furent inférieurs aux taux de réponse absolus des patients n'ayant jamais reçu de thérapie anti-TNF.

4.2.3. Etude d'efficacité à long terme du certolizumab pegol : PRECISE 3

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique nécessitant un traitement à long terme. Comme nous l'avons vu précédemment, le certolizumab pegol a été efficace et relativement bien toléré durant les 2 études de phase III, PRECISE 1 et PRECISE 2. Reste à savoir comment il est toléré sur le long terme. [Schreiber S *et al.*, 2007a]

4.2.3.1. Objectif de l'étude

Le but de cette étude PRECISE 3 fut d'évaluer l'efficacité à long terme du certolizumab pegol chez les patients atteints de la maladie de Crohn. L'index de Harvey-Bradshaw (HBI¹²) est un index simple de mesure de l'activité de la maladie de Crohn très proche du score CDAI (voir Annexe E).

La réponse clinique fut définie par une réduction du score HBI de départ d'au moins 3 points et la rémission clinique définie par un score $HBI \leq 4$ points.

4.2.3.2. Méthodes

L'étude PRECISE 3 fut une étude en ouvert qui a recruté les patients parmi les études PRECISE 1 (patients recevant du certolizumab pegol 400 mg en sous-cutané ou du placebo aux semaines 0, 2, et 4, puis toutes les 4 semaines durant les semaines 8 à 24) et PRECISE 2 (patients répondant à la phase d'induction par certolizumab pegol aux semaines 0, 2 et 4, et recevant ensuite du placebo ou du certolizumab pegol toutes les 4 semaines durant les semaines 8 à 24).

Dans l'étude PRECISE 3, les patients reçurent 400 mg de certolizumab pegol toutes les 4 semaines durant 54 semaines. Deux populations sont analysées : celles ayant reçu du certolizumab pegol pendant 24 semaines durant l'étude PRECISE 1 ou 2 (Groupe A), et celles ayant répondu à la phase d'induction de l'étude PRECISE 2 qui furent assignées au traitement par placebo (Groupe B).

¹² HBI : Harvey-Bradshaw Index : Score simple servant à évaluer l'activité de la maladie de Crohn (annexe D)

4.2.3.3. Résultats

A la semaine 80 (c'est-à-dire 26 semaines de l'étude PRECISE 1 ou 2 + 54 semaines de PRECISE 3), plus de 80 % des patients atteignirent une réponse clinique significative. La rémission fut observée chez 75 % des patients. Le Tableau XIII suivant montre les résultats obtenus.

	Groupe A	Groupe B
Score HBI moyen de départ (écart-type) [Nombre total de patients]	9,6 (3,3) [329]	9,5 (3,3) [99]
Réponse en % [nombre de patients concernés / nombre total]		
Semaine 26*	77,8 [253/325]	80,8 [80/99]
Semaine 52**	78,8 [204/259]	89,0 [73/82]
Semaine 80***	85,8 [182/212]	86,8 [59/68]
Rémission en % [nombre de patients concernés / nombre total]		
Semaine 26*	59,1 [192/325]	69,0 [69/100]
Semaine 52**	65,6 [1470/259]	77,1 [64/83]
Semaine 80***	73,6 [156/212]	75,0 [51/68]

* semaine 0 ; ** Semaine 26; *** Semaine 54 de PRECISE 3

Tableau XIII : Résultats des scores HBI obtenus dans les 2 groupes de patients de l'étude PRECISE 3.

[Schreiber S et al., 2007a]

4.2.3.4. Conclusion

Cette étude permet de conclure que l'administration sous-cutanée de 400 mg de certolizumab pegol maintient son efficacité sur le long terme (ici 18 mois).

4.2.4. Etude de réinduction chez des patients ayant échoué au traitement: PRECISE 4

4.2.4.1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude fut d'évaluer la réinduction suivie d'une thérapie d'entretien par le certolizumab pegol chez des patients ayant eu une aggravation de la maladie de Crohn lors du traitement précédent. La réponse clinique fut définie par une réduction du score HBI de départ d'au moins 3 points et la rémission clinique définie par un score HBI ≤ 4 points. [Sandborn W.J. et al., 2007b]

4.2.4.2. Méthodes

Les patients de l'étude PRECISE 1 ont reçu 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou du placebo aux semaines 0, 2, et 4, puis toutes les 4 semaines durant les semaines 8 à 24. Dans l'étude PRECISE 2, tous les patients ont reçu 400 mg de certolizumab pegol en sous-cutané aux semaines 0, 2, et 4, puis les patients répondants (c'est-à-dire ayant eu une diminution d'au moins 100 points du score CDAI à la semaine 6 par rapport au score initial) ont reçu soit 400 mg de certolizumab pegol soit du placebo toutes les 4 semaines durant les semaines 8 à 24. Les patients qui furent retirés de l'étude après la semaine 2 de PRECISE 1 ou la semaine 6 de PRECISE 2 après une aggravation significative de la maladie de Crohn (c'est-à-dire présentant une augmentation de plus de 70 points du score CDAI par rapport au score initial ou alors un score CDAI absolu ≥ 350 points) pouvaient participer à l'étude PRECISE 4.

Lors de cette étude, les patients reçurent une réinduction par 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2, et 4, puis toutes les 4 semaines. Les valeurs de départ du score HBI furent celles observées lors de l'étude PRECISE 1 ou 2 auquel le patient a participé. L'étude PRECISE 4 rapporte les résultats obtenus durant les 52 semaines chez les patients ayant déjà reçu du certolizumab pegol durant les études PRECISE 1 ou 2 précédentes. [Sandborn W.J. et al., 2007b]

4.2.4.3. Résultats

Les taux de réponse et de rémission des patients sont rapportés dans le Tableau XIV suivant.

	Patients de PRECISE1 ayant reçu du certolizumab pegol	Patients de PRECISE2 ayant reçu l'induction de certolizumab pegol puis du certolizumab pegol	Patients de PRECISE 2 ayant reçu l'induction de certolizumab pegol puis du placebo
Score HBI moyen (écart-type) de départ [Nombre total de patients]	10,7 (3,35) [70]	11,2 (4,4) [49]	9,6 (2,8) [75]
Réponse en % [nombre de patients concernés / nombre total]			
Semaine 0	5,7 [4/70]	22,4 [11/49]	28,0 [21/75]
Semaine 4	45,7 [32/70]	57,1 [28/49]	69,3 [52/75]
Semaine 24	21,4 [15/70]	42,9 [21/49]	49,3 [37/75]
Semaine 52	15,7 [11/70]	38,8 [19/49]	40,0 [30/75]
Rémission en % [nombre de patients concernés / nombre total]			
Semaine 0	1,4 [1/70]	2,0 [1/49]	6,7 [5/75]
Semaine 4	18,6 [13/70]	28,6 [14/49]	44,0 [33/75]
Semaine 24	15,7 [11/70]	34,7 [17/49]	44,0 [33/75]
Semaine 52	11,4 [8/70]	34,7 [17/49]	36,0 [27/75]

Tableau XIV : Résultats des scores HBI obtenus dans les 3 groupes de patients de l'étude PRECISE 4.

[Sandborn W.J. et al., 2007b]

Pour les patients dont la maladie de Crohn s'est aggravée durant les études préparatoires PRECISE 1 ou 2, une réinduction par le certolizumab pegol suivi d'un traitement d'entretien est une option thérapeutique valable.

4.2.4.4. Conclusions

La réinduction par certolizumab pegol par voie sous-cutanée peut efficacement induire et maintenir une réponse et une rémission chez les patients ayant subi une aggravation de la maladie de Crohn.

4.2.5. Etude d'évaluation de la posologie de certolizumab pegol: WELCOME

4.2.5.1. Objectif de l'étude

Environ 40 % des patients atteints de la maladie de Crohn qui répondent aux thérapies anti-TNF- α perdront la réponse au traitement ou connaîtront des réactions immuno-médiées limitant le traitement. Les études préalables ont montré que l'administration de 400 mg de certolizumab pegol toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée était efficace pour maintenir une réponse et une rémission chez des patients atteints de la maladie de Crohn qui avaient ou non reçu de l'infliximab auparavant.

L'objectif de cette étude fut de comparer l'efficacité et la sécurité d'administration de 400 mg de certolizumab pegol toutes les 2 semaines et 400 mg de certolizumab pegol administré toutes les 4 semaines dans le cadre du maintien d'une réponse et d'une rémission chez des patients atteints d'une maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère, et ayant perdu la réponse ou ayant développé une hypersensibilité à l'infliximab et ayant bien répondu à la thérapie d'induction par le certolizumab pegol. Le nom de l'étude WELCOME est d'ailleurs tiré de son objectif: "26-**W**eek open label trial **E**valuating the clinical benefit and tolerability of certo**L**izumab pegol indu**C**ti**O**n and **M**aintenance in patients suffering from Crohn's disease with prior loss of response or intoler**E**rance to infliximab." [Sandborn W.J. et al., 2009]

4.2.5.2. Matériels et méthodes

L'étude WELCOME fut une étude de 26 semaines, de phase III-b, multicentrique, consistant en une phase d'induction de 6 semaines en ouvert suivie, chez les patients répondeurs, d'une phase d'entretien en double aveugle randomisée.

Les patients adultes présentant un score CDAI compris entre 220 et 450 et des antécédents d'échec au traitement par infliximab (perte de réponse au traitement ou développement de réactions aiguës ou retardées d'hypersensibilité) ont reçu une induction par certolizumab pegol 400 mg administré par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2, et 4. Les patients ne répondant pas au traitement à la semaine 6 furent retirés de l'étude. Ceux présentant une réponse clinique à la semaine 6 furent randomisés pour recevoir la thérapie d'entretien au certolizumab pegol 400 mg soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24. La réponse clinique fut définie par une diminution d'au moins 100 points du

score CDAI par rapport au score de départ, et une rémission définie par un score CDAI inférieur ou égal à 150 points. [Sandborn W.J. et al., 2009]

4.2.5.3. Résultats

A la semaine 6, 62,0 % des patients (334 sur 539) qui reçurent la thérapie d'induction répondirent au traitement. Parmi ces répondeurs, 329 sont entrés dans la phase d'entretien en double aveugle et furent donc inclus dans la population en intention de traitement modifiée (n = 161 pour le groupe traité toutes les 2 semaines, n = 168 pour le groupe traité toutes les 4 semaines).

Les taux de réponse clinique et de rémission sont représentés dans le Tableau XV suivant.

Semaine 26	Certolizumab pego, % de patients	
	toutes les 2 semaines (n = 161)	toutes les 4 semaines (n = 168)
diminution du score CDAI ≥ 100	36,6	39,9
diminution du score CDAI ≥ 70	41,0	42,9
Score CDAI ≤ 150 points	30,4	29,2

Tableau XV : Résultats des scores CDAI obtenus dans les 2 groupes de patients de l'étude WELCOME.

[Sandborn W.J. et al., 2009]

Il n'y eut pas de différence significative entre les 2 groupes de patients en ce qui concerne les taux de réponse clinique et les taux de rémission. Aucun nouvel effet indésirable n'est apparu.

4.2.5.4. Conclusions

Cette étude démontre que la majorité (62 %) des patients préalablement exposés à l'infliximab répond au traitement par certolizumab.

De plus, elle montre que l'administration sous-cutanée de 400 mg de certolizumab pegol toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines n'a pas d'influence. L'administration de le certolizumab pegol toutes les 4 semaines sera donc plus volontiers choisie afin de faciliter le confort du patient.

4.3. Conclusion

Les diverses études menées avec le certolizumab pegol chez des patients atteints de la maladie de Crohn a permis de mettre en évidence une certaine efficacité dans le traitement de cette maladie auto-immune.

De plus, son profil toxicologique semble tout à fait acceptable étant donné que la majorité des effets indésirables obtenus sont ceux généralement obtenus avec les autres agents anti-TNF- α . L'adjonction de Polyéthylène Glycol ne semble avoir donc aucun effet négatif sur le point de vue biologique, alors qu'il apporte un net bénéfice en terme de biodisponibilité.

On peut cependant regretter qu'aucune étude comparative ne fut menée afin d'évaluer l'efficacité du certolizumab pegol par rapport à ses principaux concurrents existants sur le marché : l'infliximab et l'adalimumab.

IV INTERET DU CIMZIA® ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Nous venons de voir les différentes études menées afin de démontrer l'efficacité du Cimzia® dans le traitement de la maladie de Crohn.

Celui-ci a démontré qu'il était effectivement efficace dans le traitement de la maladie et il est relativement bien toléré par les patients.

Il est intéressant de voir à présent quels sont les avantages que le certolizumab pegol présente par rapport aux autres anti-TNF- α actuellement approuvés dans la maladie de Crohn.

Cependant, celui-ci n'est pas encore approuvé par les autorités réglementaires européennes pour l'utilisation dans la maladie de Crohn. Nous allons donc nous intéresser au contexte d'autorisation de mise sur le marché du Cimzia®.

1. Comparaison aux autres anti-TNF- α

Nous pouvons comparer plusieurs points : l'aspect économique d'une part, non négligeable vu le coût élevé des thérapies anti-TNF, puis l'aspect efficacité bien sûr, qui doit être le critère le plus important dans le choix de la thérapie, mais également le critère de facilité d'emploi et de tolérance du patient.

1.1. Intérêt économique

Selon le *Thomson Red Book 2008*, un flacon de 200 mg certolizumab pegol coûte 1105 €, et un traitement annuel avec une administration mensuelle de 400 mg par voie sous cutanée coûte 26520 €. En comparaison, l'adalimumab 40 mg coûte 581 €, et le traitement annuel 15123 €. L'infliximab, quant à lui, est administré en fonction du poids du patient ; chez un patient de 60 kg, chaque dose coûte 1463 €, et un cout annuel pour une administration intraveineuse toutes les 8 semaines de 8783 à 10248 €. Ces coûts sont les coûts d'acquisition du produit pour les professionnels de santé et non pour les patients. [Rivkin A., 2009]

Les agents anti-TNF α existants : infliximab, adalimumab et certolizumab pegol, semblent être équivalents en efficacité et en sécurité dans la prise en charge de la Maladie de Crohn. Par conséquent, le choix de la thérapie sera probablement dirigé par d'autres facteurs tels que des facteurs économiques, la tolérance des patients ou la facilité d'administration. Une étude

comparative basée sur les coûts de traitement pour un patient de 65 kg atteint de la maladie de Crohn a été menée afin de pouvoir comparer les coûts des thérapies d'induction et d'entretien. Cette analyse simple fut effectuée sur la base des doses recommandées pour chaque agent anti-TNF α sur une période de 2 ans de traitement. Les prix fabricants de 561 € pour l'infliximab 100 mg (Remicade®), 502 € pour l'adalimumab 40mg (Humira®) et 527 € pour le certolizumab pegol (Cimzia®) furent utilisés pour les estimations. Il fut supposé que la probabilité de réponse à la thérapie d'induction fut la même pour chaque agent à 60 % ; mais la probabilité de recevoir de l'adalimumab jusqu'à la 12^{ème} semaine fut de 50 % pour un patient ne répondant pas au traitement à la semaine 4, et la probabilité de nécessiter une plus forte exposition à la thérapie anti-TNF α par une ré-induction à l'aide d'une dose additionnelle de 400 mg de certolizumab pegol suivi d'une administration standard de 400 mg toutes les 4 semaines, ou de 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines, ou d'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, fut de 40 %. Le coût de chaque administration fut estimé à 72 €. Une série d'analyses de sensibilité fut effectuée pour chaque possibilité d'administration de chaque thérapie. [Tan S. et al., 2008]

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau XVI ci-dessous.

Thérapie	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab pegol
Coût d'induction (€)	6900	3500	3200
Coût de 2 ans de traitement d'entretien pour un patient répondant (€)	36000	35000	26000

Tableau XVI : Comparaison des coûts de traitement par différents agents anti-TNF α .

[Tan S. et al., 2008]

En incluant les coûts de la thérapie d'induction, il semble que le certolizumab pegol permet d'économiser 13000 € par rapport à une thérapie par infliximab et 8000 € par rapport à une thérapie par adalimumab, pour un traitement de 2 ans. Le certolizumab pegol apparaît donc comme le traitement de premier choix quant au coût de la thérapie.

1.2. Efficacité

1.2.1. Comparaison des stœchiométries de liaison au TNF- α

Les complexes immuns peuvent avoir diverses conséquences indésirables. Les stœchiométries de liaison au trimère du facteur de nécrose tumorale du certolizumab pegol, l'adalimumab et l'infliximab furent évaluées et comparées. Il en fut de même pour la taille et les conséquences biologiques *in vitro* résultant des complexes immuns formés. Une calorimétrie de titration isothermique fut utilisée afin d'évaluer la stœchiométrie de liaison à travers le calcul du nombre de molécules d'anti-TNF liées à un trimère de TNF lorsque plus aucune chaleur de liaison n'est libérée. Une diffusion dynamique de la lumière permit d'évaluer la taille des complexes formés parmi une gamme de ratios antigène – anticorps.

L'effet des complexes sur la dégranulation des neutrophiles sanguins périphériques (libération de myéloperoxydase) et la production de superoxyde (oxydation du cytochrome C) furent mesurés. [Henry A. et al., 2007]

Pour un ratio optimal antigène – anticorps, l'adalimumab et l'infliximab ont formé d'énormes complexes de taille supérieure à 30 nanomètres de diamètre, suggérant que ces anticorps bivalents créaient des liaisons transversales avec le trimère TNF.

Les complexes formés par le certolizumab pegol furent de diamètre inférieur à 20 nm, ce qui est en accord avec sa structure univalente qui l'empêche de créer des liaisons transversales. Le certolizumab pegol lie 2,9 monomères à saturation, alors que l'infliximab et l'adalimumab lient chacun environ 2,5 monomères.

Ceci suggère que les restrictions stériques et allostériques évitent que les anticorps bivalents ne se lient à chaque monomère du trimère. Les gros complexes formés par l'adalimumab et l'infliximab ont provoqué une dégranulation et une production de superoxyde par les neutrophiles. Les complexes de certolizumab pegol, plus petits, n'eurent que des effets marginaux.

Les structures bivalentes de l'infliximab et de l'adalimumab forment d'énormes complexes avec les trimères de TNF, ce qui conduit à des effets pro-inflammatoires sur les neutrophiles *in vitro*. Grâce à sa structure univalente qui empêche les liaisons transversales, le certolizumab pegol, quant à lui, ne forme pas de gros complexes avec les trimères de TNF, ce qui lui confère un mode d'action unique à cet égard. [Henry A. et al., 2007]

1.2.2. Inhibition de la production de cytokines

Des concentrations élevées des cytokines pro-inflammatoires TNF α et d'interleukine IL-1 β se retrouvent dans le sang et la muqueuse intestinale des patients atteints de la maladie de Crohn. Les agents anti-TNF α pourraient inhiber la production de cytokines induites par le lipopolysaccharide (LPS).

Une étude a comparé les capacités de 4 agents anti-TNF α à provoquer une telle inhibition. Des monocytes humains ont été sélectionnés à partir de cellules mononucléées du sang périphérique de donneurs sains en utilisant un tri cellulaire à l'aide de microbilles magnétiques CD14 positives. Les monocytes purifiés furent pré-incubés pendant une heure dans du certolizumab pegol, de l'etanercept, de l'adalimumab ou de l'infliximab (à une gamme de concentrations allant de 100 $\mu\text{g/mL}$ à 100 pg/mL). Après un lavage soigneux, les monocytes furent incubés avec ou sans LPS (à 100 ng/mL). Les concentrations de TNF α et d'IL-1 β dans le surnageant furent déterminées à l'aide de la méthode ELISA. Une gamme de chimiokines, de cytokines et autres protéines furent mesurées par méthode Luminex.

La pré-incubation des monocytes dans du certolizumab pegol, de l'adalimumab ou de l'infliximab semble inhiber la production ultérieure de TNF α et d'IL-1 β stimulée par le LPS de manière dose-dépendante. Par contre, l'etanercept n'a provoqué qu'une inhibition partielle. Le certolizumab pegol fut environ 100 fois plus puissant que l'infliximab ou l'adalimumab dans l'inhibition de la libération de TNF α et d'IL-1 β par les monocytes. Les analyses Luminex ont révélé des effets variables sur la production de cytokines et de chimiokines, avec une inhibition de l'IL-10 et l'IL-12 étant plus prononcée. Une fois encore, l'etanercept fut moins efficace que les autres agents.

Bien que ces données se rapportent à un système *in vitro*, les tendances comparatives dans l'inhibition de la production de cytokines stimulée par les produits « bactériens » semblent refléter l'efficacité clinique de ces agents anti-TNF dans la maladie de Crohn. La puissante inhibition par le certolizumab pegol de la production de cytokine par les monocytes peut représenter un important mécanisme d'action dans la maladie de Crohn. [Fossati G. et al., 2007]

1.3. Facilité d'emploi

Le mode d'administration de Cimzia est plus aisé comparé à celui de Remicade : 1 injection sous cutanée toutes les 4 semaines vs 1 infusion intraveineuse toutes les 8 semaines. C'est avantageux pour le patient et les systèmes de santé à plusieurs égards :

- d'une part, les patients préfèrent habituellement les injections sous-cutanées aux intraveineuses, jugées impressionnantes et invasives ;
- d'autre part, le patient peut s'injecter à la maison, seul ou avec l'aide d'une infirmière plutôt que chez le médecin ou à l'hôpital (1 à 2 heures d'infusion + 2 heures de surveillance pour vérifier qu'il n'y a pas de réaction) ;
- enfin, en termes d'effets secondaires associés, les injections intraveineuses sont liées à des risques d'infection, des réactions au site d'injection, des chocs anaphylactiques.

De plus, UCB a développé une forme de seringue pré-remplie qui facilite d'autant plus une administration aisée par le patient en ambulatoire.

2. Aspects réglementaires / Mise sur le marché

UCB a soumis 2 demandes d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la maladie de Crohn : une en Europe auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et une aux Etats-Unis auprès de la FDA.

2.1. Aux Etats-Unis

La demande d'autorisation fut soumise auprès de la FDA le 28 Février 2006. La FDA a requis des informations supplémentaires à UCB le 21 Décembre 2006, réponses qui furent fournies par UCB le 30 Avril 2007. L'autorisation fut finalement délivrée le 22 avril 2008, la FDA ayant approuvé le CIMZIA dans l'indication de la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte. Le dosage et la forme autorisés sont un flacon de 200 mg de poudre lyophilisée à reconstituer dans 1 mL d'eau pour préparation injectable.

L'indication n'est autorisée que chez les adultes uniquement, des études cliniques pédiatriques n'ayant pas encore eu lieu. Cependant, des études cliniques chez des enfants âgés de 6 à 17 ans (l'incidence de la maladie de Crohn chez des sujets âgés de 0 à 5 ans étant très faible) sont prévues par UCB, et les résultats devront être soumis à la FDA pour Octobre 2013.

D'autre part, des études post-autorisation sont également requises par la FDA, notamment :

- Une étude d'observation à long terme qui doit inclure 2000 patients traités par Cimzia contrôlés versus 2000 patients traités par d'autres thérapies pour la maladie de Crohn. Les patients doivent être suivis pendant 10 ans (date prévue de soumission du rapport final : Mars 2020).
- Une étude d'évaluation de la sécurité à long terme de Cimzia chez des patients ayant participé aux études de phase III du Cimzia. Le suivi des patients doit être étendu à 7 ans à partir du début du traitement initial. L'objectif de cette étude est de mesurer la pharmacocinétique et la réponse des anticorps chez des patients traités par Cimzia (date prévue de soumission du rapport final : Mai 2013).
- Une étude d'évaluation de la sécurité à long terme du Cimzia chez des patients ayant participé aux études de phase III et pour lesquels le traitement avait été stoppé suite à une exacerbation de la maladie. L'objectif de cette étude est de mesurer la pharmacocinétique et la réponse des anticorps chez des patients traités par Cimzia. Le suivi des patients doit être étendu à 5 ans à partir du début du traitement initial. (date prévue de soumission du rapport final : Mai 2013). *[FDA, Approval Letter 2008]*

En outre, les cas d'effets indésirables graves devront être soumis à la FDA dans un délai de 15 jours suivant leur survenue.

2.2. En Europe

En Europe, par contre, le parcours n'est pas aussi évident pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché. UCB a soumis sa demande auprès de l'EMA le 28 Avril 2006.

Le 15 Novembre 2007, le Comité pour l'utilisation des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a émis un avis négatif, recommandant le refus de l'autorisation de Mise sur le Marché pour le Cimzia 200 mg poudre lyophilisée, dans le traitement de la maladie de Crohn sévère à modérée. UCB avait alors 15 jours pour contester cette décision.

Les principales préoccupations du CHMP furent le manque de preuves démontrant une réelle efficacité du Cimzia. Dans les études d'induction du traitement, le CHMP jugea que le Cimzia n'a montré qu'une efficacité marginale, qui fut trop faible pour pouvoir être pertinente pour d'autres patients. De plus, l'étude portant sur le traitement d'entretien ne dura pas assez

longtemps pour pouvoir fournir des informations significatives sur les effets du médicament à long terme.

Le comité fut également préoccupé de la sécurité du Cimzia : bien que sa sécurité soit généralement comparable à celle des autres médicaments de la même classe, il y eut quelques doutes au sujet d'un possible risque accru de saignements chez les patients recevant Cimzia. De plus, le comité regretta qu'UCB n'ait pas démontré sa capacité à maintenir la qualité du produit à un niveau acceptable.

Le CHMP émit donc, à cette époque, l'avis que le bénéfice apporté par le Cimzia dans le traitement de la maladie de Crohn sévère à modérée, était inférieur aux risques qu'il présentait. *[EMEA, 2007]*

UCB a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et a confirmé la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 19 mars 2008. En novembre 2007, le CHMP était préoccupé par le manque de preuves démontrant le bénéfice de CIMZIA. L'étude réalisée dans le cadre du traitement d'induction indique que CIMZIA n'a démontré qu'une efficacité marginale, trop faible pour être pertinente pour les patients. En outre, l'étude réalisée dans le cadre du traitement d'entretien n'a pas duré suffisamment longtemps pour aboutir à des informations éloquentes sur les effets à long terme du médicament.

Le comité a également émis des réserves quant à la sécurité de CIMZIA: bien qu'il soit généralement comparable, en termes de sécurité, avec d'autres médicaments de la même classe, les réserves du comité étaient également liées au risque éventuellement accru de saignement chez les patients sous CIMZIA. De plus, le comité a estimé que la société n'avait pas suffisamment démontré sa capacité à assurer le suivi de la qualité du médicament à un degré acceptable.

En mars 2008, suite à un nouvel examen, le CHMP a renoncé à ses réserves sur la capacité d'UCB à assurer le suivi de la qualité du médicament. Il a également renoncé à l'éventuel risque accru de saignement, mais a maintenu ses réserves quant à la sécurité de CIMZIA en général. Il a maintenu ses autres réserves. C'est pourquoi, à ce stade, le CHMP a estimé que les bénéfices de CIMZIA dans le traitement de la forme sévère et active de la maladie de Crohn ne sont pas supérieurs à ses risques. Il a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché de CIMZIA.

UCB a donc lancé d'autres études cliniques destinées à mieux évaluer l'efficacité du certolizumab pegol et d'obtenir plus de données, notamment sur la sécurité à long terme de l'administration du produit. Ces études sont toujours en cours. *[EMA, 2008]*

Cependant, il faut souligner que la Suisse a approuvé le Cimzia® dans le traitement de la maladie de Crohn en 2007.

2.3. Autres indications

Cependant, le Cimzia®, qui était également à l'étude dans d'autres maladies auto-immunes telles que la Polyarthrite Rhumatoïde et le psoriasis, a donné de meilleurs résultats et obtenu l'autorisation de Mise sur le Marché aux Etats-Unis (en mai 2009) et en Europe (en octobre 2009) dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. Le Cimzia® est à présent commercialisé aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe sous forme de seringue pré-remplie. Des études cliniques sont toujours en cours dans le cadre du traitement du Psoriasis.

Conclusion

La physiopathologie de la Maladie de Crohn est encore mal élucidée de nos jours. La majorité des thérapeutiques actuelles visent à traiter les symptômes de la maladie.

Parmi l'arsenal thérapeutique disponible, la classe des agents anti-TNF- α occupe une place prépondérante dans le traitement de la maladie. Les laboratoires pharmaceutiques redoublent d'autant plus d'efforts et de technologies pour améliorer les conditions des patients et s'assurer une première place sur le marché.

Des technologies sans cesse plus innovantes, telle que la PEGylation, qui trouve aujourd'hui son application dans le domaine biopharmaceutique, permet d'améliorer la demi-vie d'un composé biologique (principalement les protéines qui sont rapidement dégradées après leur administration) et d'améliorer ainsi sa biodisponibilité et son efficacité thérapeutique, sans pour autant apporter d'effet toxique.

Nous avons pu étudier en détails le cas du certolizumab pegol, premier anti-TNF- α à être PEGylé, via l'étude de son développement clinique. Ces études cliniques ont permis de démontrer certes une efficacité du certolizumab pegol dans le traitement de la maladie de Crohn, mais surtout une nette amélioration de sa durée de vie plasmatique, permettant ainsi une administration sous-cutanée toutes les 4 semaines seulement.

Toutefois, et les avis réglementaires de l'Agence Européenne du Médicament le soutiennent, il semblerait que les effets du certolizumab pegol dans le traitement de la maladie de Crohn ne soient pas si probants, notamment en termes de service médical rendu par rapport aux thérapeutiques existantes. La diminution de la fréquence d'administration et l'amélioration de l'observance des patients ne suffit donc pas à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la maladie de Crohn (bien que celle-ci eût été obtenue aux Etats-Unis). Il n'empêche cependant pas que la technologie de PEGylation a ici démontré tout son intérêt et promet d'être une technique d'avenir quant à l'amélioration de thérapeutiques futures.

ANNEXES

ANNEXE A : DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL DE LA MALADIE DE CROHN.....	151
ANNEXE B : INDICE DE BEST.....	155
ANNEXE C : CLASSIFICATION NYHA.....	156
ANNEXE D : SCORE IBDQ INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE	158
ANNEXE E: INDICE DE HARVEY-BRADSHAW.....	165

ANNEXE A : Diagnostic positif et différentiel de la Maladie de Crohn.

[Medinfos, 2004]

DIAGNOSTIC POSITIF

1) Clinique

Nous l'avons vu, la clinique n'oriente pas nécessairement vers une maladie de Crohn. La notion de poussées antérieures peut orienter le diagnostic. De fait, le délai moyen entre la 1ère poussée et le diagnostic dépasse souvent 1 an.

2) Biologie

C'est la présence d'un syndrome inflammatoire biologique. L'anémie, quand elle existe, est le plus souvent inflammatoire, parfois en relation avec une carence martiale.

L'examen parasitologique et bactériologique des selles permet le diagnostic différentiel mais il faut se méfier d'une éventuelle colite cryptogénétique se révélant par une colite infectieuse.

Les examens fondamentaux dans les colites cryptogénétiques sont morphologiques (radiologiques, et surtout endoscopiques et histologiques).

3) Le transit du grêle

Il montre les lésions qui peuvent être étendues sur tout le tube digestif mais siègent préférentiellement dans la région iléocolique : c'est la présence d'ulcérations, d'aspect spiculaire sur le profil, de topographie segmentaire avec souvent dilatation en amont.

C'est le seul examen qui permet la visualisation du grêle et permet donc la mise en évidence du siège et de l'étendue des lésions de Crohn au niveau du grêle.

NB: le lavement baryté a perdu quelque peu de son importance, supplanté par la coloscopie.

4) La coloscopie avec biopsies

Elle est bien évidemment l'examen de choix actuellement, permettant non seulement la visualisation directe des lésions coliques et de la dernière anse, mais aussi la pratique de biopsies nécessaires au diagnostic.

Ces dernières doivent montrer entre autres la présence des lésions granulomateuses ci-dessus décrites. La préparation par 4 ou 5l de polyéthylène glycol (PEG) est évitée si le patient est en subocclusion, contre-indiquée en cas de colectasie.

5) L'échoendoscopie

L'échoendoscopie est très utile dans l'exploration des lésions anales

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les colites des laxatifs, postradique et pseudomembraneuse, sont facilement reconnues sur leur contexte clinique et l'aspect endoscopique.

Les iléites, colites, rectites infectieuses aiguës ou subaiguës peuvent parfaitement simuler une maladie de Crohn.

Citons les infections à *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydiae*, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, le Schistosome, l'Histoplasme, ou le Cytomégalovirus...

Les difficultés diagnostiques sont maximales avec la tuberculose intestinale car la tuberculose pulmonaire manque dans la moitié des cas. Seuls la présence de bacilles tuberculeux et d'une nécrose caséuse permettent le diagnostic différentiel, mais l'anamnèse et la réponse à l'antibiothérapie sont des arguments de grande valeur. Nous avons déjà abordé le problème d'une colite cryptogénétique révélée par une colite infectieuse.

La colite ischémique du sujet de plus de 50 ans, et à tout âge la maladie de Behçet, peuvent également prêter à confusion.

Enfin, Le diagnostic différentiel le plus difficile à éliminer est la rectocolite hémorragique, maladie avec laquelle le Crohn entretient des relations étroites. Cela est particulièrement vrai en cas de première poussée grave de localisation seulement rectocolique, la distinction entre les 2 maladies ne pouvant se faire qu'au décours de l'épisode (25%).

Il existe de nombreux scores diagnostiques permettant de faire la différence entre les 2 affections.

Caractères distinctifs des maladies cryptogénétiques du tube digestif	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Incidence	4/100 000 en augmentation actuelle entre 20 et 30 ans	6/100 000 entre 20 et 50 ans
Facteurs favorisants	le tabac: les poussées et les rechutes le facteur génétique semble important mais ne justifie pas une enquête familiale	le tabac: les poussées et les rechutes un choc affectif, une infection bactérienne ou virale, ou une antibiothérapie sont de possibles facteurs déclenchants le facteur génétique est peu important
Localisation	de la bouche à l'anus avec une prédilection pour l'iléon terminal, le côlon et la région périnéo-anale	rectale, étendue sur le côlon en amont
Atteinte pariétale	atteinte <u>transpariétale</u> jusqu'à la séreuse	atteinte cantonnée à la muqueuse
Caractère de l'inflammation	atteinte segmentaire et hétérogène: des intervalles sains alternent avec des zones pathologiques	continue

Aspect <u>macroscopique</u>	polymorphe et asymétrique:	monomorphe:
	ulcérations, anomalies muqueuses variables mais le plus souvent atrophique, et <u>sténoses</u>, diversement associées. La lésion élémentaire est l'ulcération aphtoïde les haustrations sont élargies et empâtées l'évolution des lésions se fait vers la fissuration et la <u>fibrose</u>	aspect granité par des micro-ulcérations œdème de la muqueuse avec hémorragies, glaires, pus ou <u>exsudat</u> mucopurulent fragilité muqueuse avec saignement au moindre contact + ulcérations franches et pseudopolypes dans les formes sévères les haustrations ont disparu réalisant un aspect tubulé du côlon NB: l'iléon n'est jamais atteint sauf dans l'<u>iléite</u> de reflux sans ulcération
Aspect <u>microscopique</u>	Inflammation transmurale et œdème de la sous-muqueuse La mucosécrétion est conservée Les ulcérations fissuraires, les fistules et les <u>granulomes</u> épithélioïdes sont présents	Inflammation muqueuse prédominante avec vasodilatation de la sous-muqueuse Les autres caractères sont négatifs
Diagnostic différentiel	tuberculose intestinale	amibiase, colite à cytomégalovirus chez le sidéen
Manifestations extra tube digestif	Erythème noueux, <u>aphtose</u> buccale, manifestations génito-urinaires	cholangite sclérosante, <i>pyoderma gangrenosum</i>

ANNEXE B : Indice de Best

[Glikmanas M., 2004]

Questionnaire à remplir par le patient

NOM du patient :

Prénom :

Critères			Score	Multiplié par	Score de BEST
Nombre de selles hebdomadaires				2	
Douleurs abdominales hebdomadaires cotées de 0 (absence) à 3 (intenses):				5	
Bien-être général coté de 0 (parfait) à 4 (très mauvais):				7	
Autres manifestations cliniques cette semaine (présence = 1, absence = 0)					
Arthrites ou arthralgies				20	
Iritis ou uvéite				20	
Erythème noueux				20	
Fissure, fistule ou abcès anal				20	
Autre fistule intestinale				20	
Fièvre supérieure à 38°C				20	
Prise d'un traitement anti-diarrhéique cette semaine				30	
Masse abdominale	Absente = 0	Douteuse = 2	Certaine = 5	10	
Hématocrite	Homme : 47	Femme : 42		6	
Poids :	100 x (1 – (Poids actuel/Poids théorique)) =			/	
TOTAL					

CONCLUSION

<150 : Maladie inactive

150-450 : Maladie active

>450 : Maladie active sévère

ANNEXE C : Classification NYHA

[RESIC, 2005]

Classe I	Patient porteur d'une cardiopathie sans limitation de l'activité physique. Une activité physique ordinaire n'entraîne aucun symptôme.
Classe II	Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation modérée de l'activité physique sans gêne au repos. L'activité quotidienne ordinaire est responsable d'une fatigue, d'une dyspnée, de palpitations ou d'un angor.
Classe III	Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation marquée de l'activité physique sans gêne au repos.
Classe IV	Patient dont la cardiopathie empêche toute activité physique. Des signes d'insuffisance cardiaque ou un angor peuvent exister même au repos.

Ce questionnaire vous aide à préciser la classe NYHA :

1 Le patient peut-il descendre un étage d'escalier sans s'arrêter ?

OUI ☐



2a Le patient peut-il monter un étage d'escalier sans s'arrêter ?

ou

marcher d'un pas alerte sur terrain plat (500m) ?

ou

Peut-il...

jardiner, ratisser, désherber, danser (slow) ?

OUI ☐



NON ☐

Classe III

2b Le patient peut-il monter un étage d'escaliers en portant un enfant d'un an ou plus (-10 kg ou plus) ?

ou

Peut-il porter en terrain plat une bouteille de butane pleine (35 kg) ou un objet plus lourd ?

ou

Peut-il

faire du jogging ? (1/2 heure), faire des travaux extérieurs comme bêcher la terre ? S'adonner à des loisirs tels que le ski alpin, le vélo, le football, le tennis ?

NON ☐



3a Le patient peut-il prendre une douche sans s'arrêter ?

ou

peut-il marcher d'un pas tranquille sur un terrain plat (500m) ?

ou

Peut-il...

faire son lit ?

passer la serpillière ?

étendre le linge ?

laver les carreaux ?

jouer aux boules ? (pétanque)

jouer au golf ?

pousser la tondeuse à gazon ?

OUI ☐



NON ☐

Classe III

3b Le patient est-il obligé quand il s'habille de s'arrêter ?

ou

A-t-il des symptômes quand il mange, quand il est debout, assis ou allongé ?

OUI ☐
Classe I

NON ☐
Classe II

OUI ☐
Classe III

NON ☐
Classe IV

Réponses du patient sans hésitation ?

OUI ☐

NON ☐

ANNEXE D : Score IBDQ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

[Cheung W-Y. et al., 2000]

Les questions suivantes concernent votre problème intestinal et comment celui-ci a affecté votre vie durant les 2 dernières semaines. Veuillez sélectionner **une seule** réponse par question. Si vous n'êtes pas sûr de votre réponse, donnez la meilleure réponse que vous pouvez. Ne passez pas trop de temps à répondre, les premières réponses qui vous viennent à l'esprit sont en général les plus justes.

1. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous eu des selles liquides ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

2. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti fatigué (e) ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

3. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentis frustré(e) ?

- ☐ Pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

4. Durant les 2 dernières semaines, votre maladie intestinale vous a-t-elle empêché de travailler ou de mener des activités normales ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, durant un jour ou 2
- ☐ Oui, durant 3 à 7 jours
- ☐ Oui, durant 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

5. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous vidé vos intestins plus de 3 fois par jour ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

6. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) plein(e) d'énergie ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

7. Durant les 2 dernières semaines, avez-vous été inquiet(e) à l'idée de devoir entrer à l'hôpital à cause de vos problèmes intestinaux ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

8. Durant les 2 dernières semaines, est-ce votre maladie intestinale vous a empêché d'avoir une vie sociale ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps
- ☐ Ne s'applique pas à mon cas.

9. Combien de jours, durant ces 2 dernières semaines, vos intestins se sont-ils accidentellement vidés ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

10. Combien de jours, durant ces 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) généralement pas bien ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

11. Durant ces 2 dernières semaines, avez-vous ressenti le besoin de rester proche des toilettes ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

12. Durant ces 2 dernières semaines, est-ce que votre maladie intestinale a affecté vos loisirs ou vos activités sportives ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

☐ Ne s'applique pas à mon cas.

13. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous ressenti une douleur à l'abdomen ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

14. Combien de nuits (ou jours si vous travaillez de nuit), durant les 2 dernières semaines, avez-vous été incapable de dormir ?

☐ Aucune

- ☐ 1 ou 2 nuits seulement
- ☐ 3 à 7 nuits
- ☐ 8 à 14 nuits (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

15. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) déprimé ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

16. Durant les 2 dernières semaines, avez-vous dû éviter d'assister à des événements dans lesquels il n'y avait pas de toilettes disponibles à proximité ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

17. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous eu des problèmes à cause de gaz importants.

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

18. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous manqué d'appétit ?

- ☐ Aucun
- ☐ 1 ou 2 jours seulement
- ☐ 3 à 7 jours
- ☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

19. De nombreux patients ayant des problèmes intestinaux s'inquiètent de leur maladie. A quelle fréquence, durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

20. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, votre abdomen a-t-il été gonflé ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

21. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes vous senti(e) relaxé(e) ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

22. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous remarqué du sang dans vos selles ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

23. Durant les 2 dernières semaines, avez-vous été embarrassé(e) par vos problèmes intestinaux ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

24. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous eu envie de retourner aux toilettes après avoir cru vider vos intestins ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

25. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes vous senti(e) contrarié(e) ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

26. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, avez-vous du courir aux toilettes ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

27. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes vous senti(e) énervé(e) à cause de vos problèmes intestinaux ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

28. Durant les 2 dernières semaines, votre vie sexuelle a-t-elle été affectée par vos problèmes intestinaux ?

☐ Non, pas du tout

☐ Oui, parfois

☐ Oui, la plupart du temps

☐ Oui, tout le temps

☐ Ne s'applique pas à mon cas.

29. Combien de jours, durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) malade(e) ?

☐ Aucun

☐ 1 ou 2 jours seulement

☐ 3 à 7 jours

☐ 8 à 14 jours (c'est-à-dire plus d'un jour sur 2)

30. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) irritable ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

31. Durant les 2 dernières semaines, avez-vous ressenti un manque de sympathie de la part des autres ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

32. Durant les 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) heureux(se) ?

- ☐ Non, pas du tout
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, la plupart du temps
- ☐ Oui, tout le temps

ANNEXE E: Indice de Harvey-Bradshaw

[Harvey R.F. and Bradshaw J.M, 1980]

L'indice de Harvey-Bradshaw est d'une utilisation plus facile que le CDAI en pratique quotidienne, le recueil des données se faisant lors de la consultation mais des fluctuations importantes peuvent être observées d'un jour à l'autre. Il est étroitement corrélé au CDAI.

Index de Harvey-Bradshaw

	Valeur
Bien être général • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4	
Douleurs abdominales • Absentes = 0 • Faibles = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3	
Selles liquides : Nombre/jour	
Masse abdominale • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine avec défense = 3	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

BIBLIOGRAPHIE

ABUCHOWSKI A., VAN E., PALCZUCK N.C. AND DAVIS F.F.

Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol.

Journal of Biological Chemistry, Jun 1977, vol. 252, no. 11, p. 3578-3581.

ALLAIN P. 2005 (page consultée le 11 avril 2010).

Les médicaments, 3eme édition : TNF, Tumor Necrosis Factor. [en ligne].

Adresse URL : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Cytokine2.php>

ANONYMOUS

Countering crohn's disease with Cimzia: novel TNF- α blocker close to market.

Pharmaceutical & Diagnostic innovation, 2005, vol. 3, no. 8, p. 6-9.

BAKER M., STEPHEN S.

Investigation of the pharmacokinetic properties of certolizumab pegol, anti-TNF agent.

American Journal of Gastroenterology, 2006, vol. 101, Suppl. S437, Abstract 1117.

BAKER M., STRINGER F., STEPHENS S.

Pharmacokinetic properties of the anti-TNF agent certolizumab pegol.

Annals of the Rheumatic Diseases, 2006a, vol. 65, suppl. II, p. 175.

BAKER M., STRINGER F., STEPHENS S.

Pharmacokinetics properties of certolizumab pegol (abstract).

Gut, 2006b, vol. 55, suppl. V, p. A122

BALAN S., CHOI J.W., GODWIN A., TEO I., LABORDE C. M., HEIDELBERGER S., ZLOH M., SHAUNAK S. AND BROCCINI S.

Site-specific PEGylation of protein disulfide bonds using a three-carbon bridge.

Bioconjugate Chemistry, 2007, vol. 18, no. 1, p. 61-76.

BLICK S., CURRAN M.

Certolizumab pegol.

Biodrugs, 2007, vol. 21, no. 3, p. 196-201.

BOURNE T., FOSSATI G., NESBITT A.

A PEGylated Fab' Fragment against Tumor Necrosis Factor for the Treatment of Crohn Disease. Exploring a new mechanism of action.

Biodrugs, 2008, vol. 22, no. 5, p.331-337

BROWN S.J., ABREU M.T.

Antibodies to tumor necrosis factor- α in the treatment of Crohn's disease.

Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2005, vol. 8, no. 2, p.160-168.

CHAPMAN A.P.

PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review.

Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, vol. 54, no. 4, p.531-545.

CHEUNG W-Y., GARRATT A.M., RUSSELL I.T. AND WILLIAMS J.G.

The UK IBDQ – A British version of the inflammatory Bowel Disease questionnaire: development and validation.

Journal of Clinical Epidemiology, 2000, vol. 53, no. 3, p. 297-306.

CHOY E.H., HAZLEMAN B., SMITH M. H., MOSS K., LISI L., SCOTT D.G.I, PATEL J., SOPWITH M. AND ISENBERG D.A.

Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis : a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial.

Rheumatology, 2002, vol. 41, no. 10, p. 1133-1137.

COMINELLI F.

Cytokine-based therapies for Crohn's disease — new paradigms.

The New England Journal of Medicine, 2004, vol. 351, p. 2045–2048.

CORTOT A., 2003 (page consultée le 11 avril 2010).

Crohn's Disease [en ligne].

Adresse URL: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-crohn.pdf>

DeFREES S., WANG Z.G., XING R., SCOTT A.E., WANG J., ZOPF D., GOUTY D. L., SJOBERG E.R., PANNEERSELVAM K., BRINKMAN-VAN DER LINDEN E.C.M., BAYER R.J., TARP M.A. AND CLAUSEN H.

GlycoPEGylation of recombinant therapeutic proteins produced in *Escherichia Coli*.

Glycobiology, 2006, vol. 16, no. 9, p.833-843.

DINESEN L., TRAVIS S.

Targeting Nanomedicines in the treatment of Crohn's disease: focus on certolizumab pegol (CDP870).

International Journal of Nanomedicines, 2007, vol. 2, no. 1, p. 39-47.

DINGERMAN T, ZÜNDORF I.

Macromolecular Immunosuppressants.

Biotechnology Journal., 2006, vol. 1, p 47-57.

EISSNER G., KIRCHNER S., LINDNER H., KOLCH W., JANOSCH P., GRELL M., SCHEURICH P., ANDREESEN R. AND HOLLER E.

Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages.

Journal of Immunology, 2000, vol. 164, p. 6193– 6198.

EMA, 2007 (page consultée le 28 mars 2010).

Questions and Answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Cimzia. Doc. Ref. EMA/518720/2007 [en ligne].

Adresse URL :

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Cimzia_Q&A_51872007en.pdf

EMA, 2008 (page consultée le 28 mars 2010)

Questions and Answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Cimzia. Doc. Ref. EMA/224485/2008 [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cimzia/H-740-RQ&A-fr.pdf>

EMA, 2009 (page consultée le 28 mars 2010).

Humira : Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481fr.pdf>

EMA, 2009 (page consultée le 28 mars 2010).

Tysabri : Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/emea-combined-h603fr.pdf>

EMA, 2009 (page consultée le 28 mars 2010).

Remicade : Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240fr.pdf>

EMA, 2010 (page consultée le 26 mars 2010).

Enbrel : Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262fr.pdf>

EMA, 2010 (page consultée le 26 mars 2010).

Cimzia : Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne].

Adresse URL : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cimzia/emea-combined-h1037fr.pdf>

FISHBURN S.

The pharmacology of PEGylation: Balancing PD with PK to generate novel therapeutics
Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, vol. 97, no. 10, p.4167-4183.

FONTANA A., SPOLAORE B., MERO A. AND VERONESE F.M.

Site-specific modification and PEGylation of Pharmaceutical mediated by transglutaminase.
Advanced Drug Delivery Reviews, 2008, vol. 60, no. 1, p.13-28.

FOSSATI G., BROWN A. AND. NESBITT A.

Lipopolysaccharide-induced cytokine production : the effect of certolizumab pegol, etanercept, adalimumab and infliximab.

Journal of Crohn's and Colitis Supplements, 2007, vol. 1, no. 1, p.43.

FOSSATI G., NESBITT A.

Effect of the anti-TNF agents, adalimumab, etanercept, infliximab and certolizumab pegol (CDP870) on the induction of apoptosis in activated peripheral blood lymphocytes and monocytes.

American Journal of Gastroenterology, 2005, vol. 100, no. 9, p. 298-299.

FOSTER G.R.

PEGylated interferons: chemical and clinical differences.

Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004, vol. 20, no. 8, p.825-830.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2008 (page consultée le 12 avril 2010)

Approval Letter of submission BL125160/0 [en ligne].

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2008/125160s000ltr.pdf

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2008 (page consultée le 12 avril 2010)

Summary Review CDER BLA125160/0 (BLA = Biologic License Application) [en ligne].

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125160s000_SumR.pdf

GAYA D.R., RUSSELL R.K., NIMMO E.R, SATSANGI J.

New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases?

The Lancet, 2006, vol. 367, p.1271-1284.

GLIKMANAS M., 2004 (page consultée le 13 avril 2010)

Indice de Best [en ligne].

Adresse URL : <http://gastromeaux.free.fr/Scores/prot56dyn.htm>

GOSH S., GOLDIN E., GORDON F.H., MALCHOW H.A., RASK-MADSEN J.,
RUTGEERTS P., VYHNÁLEK P., ZÁDOROVÁ Z., PALMER T., DONOGHUE S.

Natalizumab for active Crohn's Disease.

The New England Journal of Medicine, 2003; vol. 348, p.24-32.

GRAMLICK G., FOSSATI G., HENRY A., STEPHENS P.E. AND NESBITT A.

Assessment of the affinity for soluble TNF and the neutralizing potency against soluble and membrane TNF of the anti-TNF agents: certolizumab pegol, adalimumab, etanercept and infliximab.

Annals of the Rheumatic Diseases, 2006a, vol. 65, suppl. II, p. 456.

GRAMLICK G., FOSSATI G., NESBITT A.

Neutralization of soluble and membrane tumor necrosis factor- α (TNF- α) by infliximab, adalimumab, or certolizumab pegol using P55 or P75 TNF- α receptor-specific bioassays.

Gastroenterology, 2006b, vol. 130, no. 2, p. A-697.

GREENWALD R.B., CHOE Y.H., MCGUIRE J. AND CONOVER C.D.

Effective drug delivery by PEGylated drug conjugates.

Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, vol. 55, no. 2, p.217-50.

HARRIS J.M., CHESS R.B.

Effect of PEGylation on pharmaceuticals.

Nature Reviews Drug Discovery, 2003, vol. 2, p. 214-221.

HARVEY R.F., BRADSHAW J.M.

A simple index of Crohn's disease activity.

Lancet, 1980, vol. 1, p. 514.

HEALTH VALUE, 2007 (page consultée le 11 avril 2010)

Anticorps monoclonaux [en ligne].

Adresse URL : <http://www.healthvalue.net/derivessdanticorpsmonoclonauxfus.html>

HENRY A., KENNEDY J., FOSSATI G. AND NESBITT A.

TNF Binding by Certolizumab Pegol, Adalimumab, and Infliximab – Stoichiometry, complex formation, and the biologic effects of complexes.

Clinical Immunology, 2007, vol. 123, Suppl. 1, p. S169-S170.

HOOFNAGLE J.H., SEEFF L.B.

Peginterferon for chronic hepatitis C.

The New England Journal of Medicine, 2006, vol. 355, no. 23, p. 2389 – 2498.

KAUSHIK V.V., MOOTS R.J.

CDP-870 (certolizumab) in rheumatoid arthritis.

Expert Opinion on Biological Therapy, 2005, vol. 5, no. 4, p. 601-606.

KAWAI F.

Microbiological degradations of polyethers.

Applied Microbiology & Biotechnology, 2002, vol. 58, no. 1, p. 30-38.

KLAFFKE O., 2007 (page consultée le 13 avril 2007)

Nouvelles approches thérapeutiques - Boom des médicaments anticorps [en ligne].

Adresse URL : <http://www.interpharma.ch/fr/246.asp>

LEE S., McNEMAR C. (page consultée le 12 fév. 2010)

Substantially pure histidine-linked protein polymer conjugates: US Patent 5985263 – 1997 [en ligne]

Adresse URL : <http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/srchnum.htm>

MAAMRA M., KOPCHICK J.J., STRASBURGER C.J., ROSS R.J.

Pegvisomant, a Growth Hormone-specific antagonist, undergoes cellular internalization.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, vol. 89, no. 9, p.4532-4537.

MEDINFOS, 2004 (page consultée le 11 avril 2007)

La Maladie de Crohn [en ligne].

Adresse URL : <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hep-crohn8.shtml>

MOLTA C.T

Etanercept.

Biologics in General Medicine, Berlin : Springer 2007, 190 p.

MORELAND L.W., BUCY R.P., WEINBLATT M.E., MOHLER K.M., SPENCER-GREEN G.T.AND CHATHAMW.W.

Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept.

Clinical Immunology , 2002, vol. 103, no. 1, p.13–21.

NESBITT A., FOSSATI G., BERGIN M., STEPHENS P., STEPHENS S., FOULKES R., BROWN D., ROBINSON M., AND BOURNE T.

Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents.

Inflammatory Bowel Diseases, 2007, vol. 13, no. 11, p.1323-1332.

PARKINSON C., SCARLETT J.A., TRAINER P.J.

Pegvisomant in the treatment of acromegaly.

Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, vol. 55, no. 10, p.1303-1314.

PARTON T., KING L., VAN ASPEREN S., HEYWOOD S.AND NESBITT A.

Investigation of the distribution and elimination of the PEG component of Certolizumab pegol in rats.

Journal of Crohn's and Colitis Supplements, 2008, vol. 2, no. 1, p. 26.

PEYRIN-BIROULET L., BIGARD M.A., 2006 (page consultée le 13 avril 2007)

53^{ème} Congrès National de la Société Nationale Française de la Médecine Interne.

Nouveautés thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [en ligne].

Adresse URL : <http://www1.snfmi.org/Data/ModuleGestionDeContenu/application/442.ppt>

PDR

The Thomson Red Book 2010

Thomson Reuters, 2010, 900 p.

PRADHANANGA S., WILKINSON I., ROSS R.J.

Pegvisomant: structure and function.

Journal of Molecular Endocrinology, 2002, vol. 29, p. 11-14.

RESIC (réseau des insuffisances cardiaques), 2005 (page consultée le 13 avril 2010).

Classification NYHA [en ligne].

Adresse URL : <http://www.resic38.org/doc/File/15-Classification-NYHA.pdf>

RIVKIN A.

Certolizumab Pegol for the Management of Crohn's Disease in Adults.

Clinical Therapeutics, 2009, vol. 31, no. 6, p. 1158-1176.

ROBERTS M.J., BENTLEY M.D, HARRIS J.M.

Chemistry for peptide and protein PEGylation.

Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, vol. 54, no. 4, p.459-476.

ROSE-JOHN S., SCHOOLTINK H.

CDP 870 Celltech/Pfizer

Current Opinion in Investigational drugs, 2003, vol. 4, no. 5, p. 588-592.

SANDS B.E.

Why do anti-tumor necrosis factor antibodies work in Crohn's disease?

Reviews in Gastroenterological disorders, 2004, vol.4, no. 3, p.S10-S17.

SANDBORN W.J., FEAGAN B.G., STOINOV S, HONIBALL PJ, RUTGEERTS P,
MASON D, BLOOMFIELD R AND SCHREIBER S;

Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease.

The New England Journal of Medicine, 2007a, vol. 357, p. 228-238.

SANDBORN W.J., FEAGAN B.G., STOINOV S.

Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: results from a 26-weeks placebo-controlled phase III study
Gastroenterology, 2006, vol. 130, no. 2, p. 107.

SANDBORN W.J., HANAUER S.B., RUTGEERTS P.J., JEAN-FREDERIC COLOMBEL J.F. AND SCHREIBER S.

Re-induction and maintenance therapy with subcutaneous certolizumab pegol in patients with Crohn's disease following treatment failure : Precise 4.
Gastroenterology, 2007b, vol. 132, no. 4, Supplement 2, p. A-505.

SANDBORN W.J., VERMEIRE S., et al.

Welcome: a randomized, double-blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400 mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with secondary failure to Infliximab.
Gastroenterology, 2009, vol. 136, no. 5, Supplement 1, p. A-27.

SCHREIBER S., HANAUER S.B., FEAGAN B.G., BLOOMFIELD R., RUTGEERTS P. AND SANDBORN W.J.

Long-term treatment with Certolizumab Pegol for up to 18 months in patients with active Crohn's disease : Precise 3 efficacy results.
Gastroenterology, 2007a, vol. 132, no. 4, Supplement 2, p. A-504.

SCHREIBER S., KHALIQ-KAREEMI M., IAN C. LAWRENCE I.C., THOMSEN O.O., M.D., HANAUER S.B., MCCOLM J., BLOOMFIELD R. AND SANDBORN W.J.

Maintenance therapy with Certolizumab pegol for Crohn's disease.
The New England Journal of Medicine, 2007b, vol. 357, p. 239-250.

SCHREIBER S., RUTGEERTS P., FEDORAK R.N., KHALIQ-KAREEMI M., KAMM M.A., BOIVIN M., BERNSTEIN C.N., STAUN M., THOMSEN O.O., INNES A.

A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease.
Gastroenterology, 2005, vol. 129, no. 3, p. 807-818

SHAO L.M., CHEN M.Y. CHEN Q.Y AND CAI J.T.

Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2009, vol. 29, no. 6, p. 605-614.

SHEN C., ASSCHE G.V., COLPAERT S., MAERTEN P., GEBOES K., RUTGEERTS P. AND CEUPPENS J. L.

Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab, and etanercept.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2005, vol. 21, no. 3, p. 251-258.

SMITH B., CESKA T., HENRY A., HEADS J., TURNER A., HEYWOOD S., O'HARA J. AND NESBITT A.

Detailing the novel structure for the biopharmaceutical certolizumab pegol (abstract)

Journal of Crohn's and Colitis Supplements, 2008, vol. 2, no. 1, p.50.

Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), 1999 (page consultée le 11 avril 2010).

Maladie de Crohn [en ligne].

Adresse URL: http://www.snfge.org/02-Connaitre-maladie/0C-intestin-grele/faq/grele_crohn.htm

TAN S., HINOJOSA J., MALONE D. AND BROWN M.

Comparison of induction and maintenance costs of infliximab, adalimumab and certolizumab pegol in managing Crohn's Disease.

Journal of Crohn's and Colitis Supplements, 2008, vol. 2, no. 1, p. 46.

The Merck Manual of Medical Information, 2006 (page consultée le 11 avril 2010).

Crohn's Disease: Inflammatory Bowel Diseases: Merck Manual Home Edition [en ligne].

Adresse URL: <http://www.merck.com/mmhe/sec09/ch126/ch126b.html#sec09-ch126-ch126b-521>

TIERNEY L.M., McPHEE S.J., PAPADAKIS M.A.

Current Medical Diagnosis and Treatment. - 45th Edition.

The Mc Graw Hill Companies, Inc. 2006 : 1884p.

UCB GROUP

R&D Communication Brochure.

2007

VERONESE F.M., MERO A.

The impact of PEGylation on Biological Therapies

Biodrugs, 2008, vol 22, no 5, p. 315-329

VERONESE F.M., MERO A., CABOI F., SERGI M., MARONGIU C. AND PASUT G.

Site-specific PEGylation of G-CSF by reversible denaturation.

Bioconjugate Chemistry, 2007, vol. 18, no. 6, p. 1824-1830.

VERONESE F.M., SACCA B., POLVERINO de LAURETO P., SERGI M, CALICETI P, SCHIAVON O AND ORSOLINI P.

New PEGs for peptide and protein modification, suitable for identification of the PEGylation site.

Bioconjugate Chemistry, 2001, vol. 12, no. 1, p. 62-70.

VETTERLEIN O., KOPOTSHA T.M., NESBITT A.M., BROWN D.T. AND STEPHENS S.

Antibodies to infliximab in patients with crohn's disease do not cross-react with certolizumab pegol.

Gut, 2006, vol. 55, suppl. V, p. A133.

VISENTIN R., PASUT G. VERONESE F.M. AND MAZZI U.

Highly efficient Technetium-99m labeling procedure based on the conjugation of N-[N-(3-Diphenylphosphinopropionyl)glycyl] cysteine ligand with poly(ethylene glycol).

Bioconjugate Chemistry, 2004, vol. 15, no. 5, p. 1046-1054.

WEBSTER R., DIDIER E., HARRIS P., SIEGEL N., STADLER J., TILBURY L. AND SMITH D.

PEGylated proteins : Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies.

Drug Metabolism and Disposition, 2007, vol. 35, no.1, p.9-16.

WEIR N., ATWAL D., BROWN D., FOULKES R., KOLLIAS G., NESBITT A., POPPLEWELL A., SPITALI M. AND STEPHENS S.

A new generation of high affinity humanized PEGylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies.

Therapy, 2006, vol. 3, no. 4, p. 535-545.

WINTER T.A., WRIGHT S., GOSH J., JAHNSEN J., INNES A. AND ROUND P.

Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004, vol. 20, no. 11-12, p. 1337-1346.

WIKIMEDIA, 2006 (page consultée le 11 juin 2010)

Structure de l'infliximab [en ligne].

Adresse URL: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Infliximab_structure2.jpg

WIKIPEDIA, 2010 (page consultée le 11 juin 2010)

Adalimumab [en ligne].

Adresse URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Adalimumab>

WORLD HEALTH ORGANIZATION

International non-proprietary names for pharmaceutical substances (INN).

WHO Drug Information, 2004, vol. 18, no. 3, p. 245-249.

WORLD HEALTH ORGANIZATION

International non-proprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review).

INN Working Document 05.179, 2007, p. 21.

ZHAO H., YANG K., MARTINEZ A., BASU A., CHINTALA R., LIU H.C., JANJUA A., WANG M. AND FILPULA D.

Linear and branched bicine linkers for releasable PEGylation of macromolecules: controlled release in vivo and in vitro from mono- and multi-PEGylated proteins.

Bioconjugate Chemistry, 2006, vol. 17, no. 2, p. 345-351.

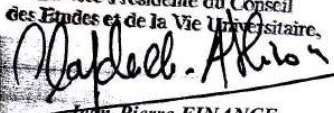
ZALIPSKY S., MENO-RUDOLPH S.

Hydrazide derivatives of polyethylene glycol and their bioconjugates, in polyethylene glycol chemistry and biological applications.

ACS Symposium Series, 1997, vol. 680, p. 318-341.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 SEPTEMBRE 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par FATIHA BOUALAM Sujet : DÉVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN NOUVEL ANTI-TNF-α DANS LA MALADIE DE CROHN : LE CIMZIA ® <u>Jury :</u> Président : Chantal FINANCE, PU-PH Directeur : Chantal FINANCE, PU-PH Juges : Laurent PEYRIN-BIROULET, PU-PH Béatrice DEMORE, MCU-PH Jean-Etienne FORTIER, Pharmacien Industriel	Vu, Nancy, le 8 Juillet 2010 Le Président du Jury et Directeur de Thèse  Pr Chantal FINANCE
Vu et approuvé, Nancy, le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1   Francine PAULUS	Vu, Nancy, le 15.07.2010 Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,  Jean-Pierre FINANCE C. CAPDEVILLE-ATKINSON N° d'enregistrement : 3349.

RÉSUMÉ

La physiopathologie de la Maladie de Crohn est encore mal élucidée de nos jours. Aujourd'hui encore, son origine reste inconnue, malgré les nombreux travaux de recherche en cours. La majorité des thérapeutiques actuelles visent à traiter les symptômes de la maladie.

Parmi l'arsenal thérapeutique disponible, la classe des agents anti-TNF- α occupe une place prépondérante dans le traitement de la maladie. Les laboratoires pharmaceutiques redoublent d'efforts et de technologies pour améliorer les conditions des patients et s'assurer une première place sur le marché.

Des technologies sans cesse plus innovantes, telle que la PEGylation, qui trouve aujourd'hui son application dans le domaine biopharmaceutique, permet d'améliorer la demi-vie d'un composé biologique (principalement les protéines qui sont rapidement dégradées après leur administration) et d'améliorer ainsi sa biodisponibilité et son efficacité thérapeutique, sans pour autant apporter d'effet toxique.

Cette thèse s'intéresse tout particulièrement au développement d'un nouvel anti-TNF- α , le Cimzia® (certolizumab pegol). C'est une initiative tout à fait originale qui a été entreprise par le laboratoire pharmaceutique UCB (en collaboration avec CellTech) et qui mérite que l'on s'intéresse de près au développement de ces nouvelles technologies de pointe mises au service du patient.

Cette nouvelle molécule se distingue notamment par sa structure originale composée d'un fragment d'anticorps (le fragment Fab nécessaire à son action) et de 2 molécules de Polyéthylène Glycol, destinées à améliorer le profil pharmacocinétique et pharmacologique de la molécule.

De nombreuses études cliniques ont été mises en œuvre afin de déterminer l'efficacité du certolizumab pegol dans les maladies auto-immunes, et plus particulièrement la maladie de Crohn. Cette molécule pourra tout autant trouver sa place dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde ou le Psoriasis. Ces études cliniques ont permis de démontrer certes une efficacité du certolizumab pegol dans le traitement de la maladie de Crohn, mais surtout une nette amélioration de sa durée de vie plasmatique, permettant ainsi une administration sous-cutanée toutes les 4 semaines seulement.