





Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Référentiels de bon usage

hors GHS

ANTI-TNFs
Infliximab
Etanercept
Adalimumab

- **Médecine interne**
- **Rhumatologie**
- **Gastro-entérologie**
- **Ophtalmologie**
- **Dermatologie**
- **Immunologie**

 	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : INFLIXIMAB	
	NOM COMMERCIAL : REMICADE®	
LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : CENTOCOR		Condition de prescription : RH
Version : 2 Date : février 2006 Date de révision : février 2008		

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables

Protocoles thérapeutiques temporaires

- Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate
- Maladie de Takayasu réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs conventionnels
- Polyangéite microscopique et maladie de Wegener réfractaires au traitement immunosuppresseur et en cas de non inclusion dans l'étude RATRAP.
- Uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et uvéite postérieure de la maladie de Behçet.
- Pyoderma Gangrenosum associé aux MICI non évolutives, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs
- Pyoderma Gangrenosum non associé aux MICI, après après vérification de l'absence de néoplasie associée, en 3ème intention en cas d'échec ou de résistance ou de contre-indication à un traitement bien conduit par :
 - en 1ère intention : un corticoïde par voie générale et/ou un immunosuppresseur, notamment la ciclosporine,
 - en 2ème intention : traitements du pyoderma gangrenosum tels que la dapsone, les cyclines ...

III. Situations non acceptables

- Syndrome de Gougerot-Sjögren

INFLIXIMAB

Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate

1. PROTOCOLE TEMPORAIRE DE TRAITEMENT

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit de 3 à 5 mg/kg administrés en intraveineux sur 2 heures.

L'injection peut être renouvelée aux semaines 2 et 6 puis poursuivie en fonction de la réponse clinique toutes les 8 semaines.

Contre-indications :

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débuter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé :

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La maladie de Still est un rhumatisme inflammatoire rare. En France, l'incidence est estimée entre 1 et 2 cas/million d'habitants par an. L'évolution de la maladie est difficilement prévisible. Elle peut se résumer à une poussée et puis guérir, ou durer plusieurs mois ou années. Des érosions articulaires surviennent dans 1/3 des cas. La maladie peut échapper au traitement conventionnel, traitement symptomatique en première intention par aspirine et anti-inflammatoires non-stéroïdiens puis traitement de fond par corticothérapie systémique et méthotrexate. Les cytokines pro-inflammatoires TNF α jouent un rôle important dans la pathogénie de la réponse immunitaire des maladies systémiques. L'infliximab, un antiTNF, pourrait être proposé en cas de maladie de Still réfractaire.

Les données disponibles sur l'infliximab dans la maladie de Still réfractaire reposent sur 3 études ouvertes non contrôlées et 1 étude rétrospective. Les effectifs sont très réduits, avec au total 38 patients. Cependant, une amélioration rapide a été obtenue chez ¾ des patients.

L'utilisation de l'infliximab paraît temporairement acceptable dans la maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate.

Effet de l'infliximab dans la maladie de Still réfractaire

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Fautrel (2005)	Ouverte Rétrospective 20 patients n=25 cures d'anti-TNFs Réfractaires aux corticoïdes et au méthotrexate - Infliximab: n=15 - étanercept: n=10	Infliximab : 3 mg/kg; à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines Étanercept : 25 mg x2/semaine En association à : + corticoïdes n=18 + immuno-suppresseur n=17	13 mois [1-44]	Clinique : fièvre, arthralgie, myalgie, hépatosplénomégalie, rash CRP, VS, ferritinémie	Étanercept: Rémission: n=1/10 Réponse partielle: n=7/10 Echec: n=2/10 Infliximab: Rémission: n=4/15 Réponse partielle: n=9/15 Echec: n=2/15 17 arrêts de traitement: manque d'efficacité n=11, effet indésirable n=4, autre n=2
Dechant (2004)	Ouverte Prospective n=8 Still grave et actif	Corticoïdes haute dose ou immuno-suppresseurs en prétraitement puis infliximab : 3-5 mg/kg à S0, S2 et S6	1-5 ans	idem	Amélioration rapide des signes cliniques et biologiques : n=7/8
Kraetsch (2001)	Ouverte Prospective n=6 réfractaires	Infliximab : 3-5 mg/kg à S0, S2 et S6 puis toutes les 6-8 semaines	5-28 mois	idem	Amélioration rapide des signes cliniques et biologiques : n=6/6

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Kokkinos (2003)	Ouverte Prospective n=4 réfractaires aux corticoïdes et au méthotrexate	Infliximab: 3 à 5 mg/kg À intervalle compris entre 4 et 12 semaines.	5-18 mois	idem	Amélioration rapide des signes cliniques et biologiques : n=4/4.

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Longterm outcome of TNF α blockade in adult-onset Still's disease. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129(23): 1308-12.
2. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumors necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease : an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis 2005; 64: 262-266.
3. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis P. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with Infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. Clin Rheumatol 2003; 23: 45-49.
4. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with Infliximab: first experiences. Ann Rheum Dis 2001; 60: 55-57.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
 Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
 Dr ANNEQUIN Daniel, anesthésiste, Paris
 Dr BRUXELLE Jean, anesthésiste-réanimateur, Paris
 Dr BUISSON Christiane, anesthésiste, Paris
 Dr CHAPURLAT Roland, rhumatologue, Lyon
 Pr CIMAZ Rolando, rhumato-pédiatre, Lyon
 Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
 Dr FORIN Véronique, pédiatre, Paris

Pr GILLET Pierre, pharmacologue, Nancy
 Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
 Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
 Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
 Pr ROUX Christian, rhumatologue, Paris
 Dr RICARD Christine, anesthésiste, Montpellier
 Dr THOMAS Thierry, rhumatologue, Saint Etienne
 Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
 Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
 Mme CARPENTIER, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
 Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
 Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
 Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
 Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
 Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
 Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
 Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
 Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
 Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
 Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
 Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
 Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
 Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
 Dr CASTOT Anne, Afssaps

Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
 Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
 Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHE Christian, pharmacologue, Brest

M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Aarntzen EH, van Riel PL, Barrera P. Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64(10):1523-4.

Bonilla Hernan MG, Cobo Ibanez T, de Miguel Mendieta E, Martin-Mola E. Infliximab (anti-TNF-alpha) treatment in patients with adult Still's disease. Experience in 2 cases. *An Med Interna.* 2004 Jan;21(1):23-6. [Article in Spanish]
Adult Still's disease is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology. First-line treatment for Still's disease includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. In refractory cases or when the dose of corticosteroid is unacceptably high, other disease modifying antirheumatic drugs have been used. But recent study showed the efficacy anti-TNF therapy in adult Still's disease refractory to conventional therapy. We report a favourable response to infliximab in two patients who has proved resistant to conventional therapy.

Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Longterm outcome of TNF blockade in adult-onset Still's disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 4;129(23):1308-12.[Article in German]

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare entity. The course of the disease can be mild or severe, acute or chronic. The intention of this survey was to evaluate the longterm efficacy of TNF blockade in patients with severe and active AOSD. **PATIENTS AND METHODS:** Eight patients with the diagnosis of AOSD, according to the diagnostic criteria developed by Yamaguchi in 1992, and pretreatment with either high dosage steroid or more intensive immunosuppressive therapy were treated with infliximab in a dosage of 3 - 5 mg/kg at time points during week 0, 2 and 6. Later on, the treatment regimen was adapted to the individual needs of the patients. The follow-up period was between one and five years. **RESULTS:** Seven patients responded to treatment with infliximab. Symptoms like fever, arthralgia, hepato-splenomegaly and serological parameters instantly improved. Five of these patients remained in remission over years after discontinuation of therapy. One of the responding patients needed permanent intensive treatment with TNF-blockers to control his severe chronic arthritis. Three patients experienced infusion reactions. One responding patient was therefore switched to etanercept and kept on this therapy. The one patient, who had not responded to infliximab also had no benefit from consecutive treatment with etanercept or adalimumab. **CONCLUSION:** Anti-TNF therapy can have a lasting beneficial effect on the course of AOSD. Five of eight patients remained in remission even after termination of therapy.

Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G, Longy-Boursier M, Mercie P. Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 ;23(1):121-2.

Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64(2):262-6.

BACKGROUND: Consensus is lacking on treatment for corticosteroid resistant adult onset Still's disease (ASD). **OBJECTIVE:** To assess anti-TNFalpha efficacy and tolerance in refractory ASD. **METHODS:** All departments of rheumatology and internal medicine in France were contacted by mail to identify cases of refractory ASD for which anti-TNFalpha had been used. Medical information was collected using a standardised questionnaire. **RESULTS:** Of 20 patients with mean age 40.7 years (range 18-74) at treatment start and mean disease duration 8.5 years (range 2-21), the clinical expression of ASD was predominantly systemic in five patients and polyarticular in 15. Response to corticosteroids and methotrexate had been considered inadequate in all patients. Infliximab was used to treat 15 patients, and etanercept used for 10; five had received both drugs consecutively. Steroids were concurrently used in 18 patients and an immunosuppressant in 17. At a mean (SD) follow up of 13 (14) months, complete remission had occurred in five cases (of 25 treatment sequences): one receiving etanercept and four infliximab. Partial response was observed in 16 cases (seven etanercept and nine infliximab). Treatment failed in four cases (two with each anti-TNFalpha). At the last visit, anti-TNFalpha therapy was discontinued in 17 cases, 11 times because of lack (or loss) of efficacy, four times because of a side effect, and twice for other reasons. **CONCLUSION:** Anti-TNFalpha therapy may be helpful for some patients with refractory ASD. However, most patients achieve only partial remission. Additional information is thus needed to evaluate more precisely the risk-benefit ratio of this treatment.

Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol*. 2004; 23(1):45-9.

In this prospective, non-comparative case series, four patients with severe and highly active adult-onset Still's disease (AOSD), refractory to high doses of corticosteroids (which had been combined with methotrexate in three of them) and methotrexate were treated with infliximab (initial dose 3-5 mg/kg, continuing at intervals depending on the patient's individual disease activity). Resolution of their symptoms, which was evident within few days after the first infusion, and a parallel rapid improvement of the acute inflammatory response indices were observed in all. Concomitant corticosteroid treatment was reduced after the first courses of treatment with infliximab, which was well tolerated, and complete disease remission was sustained during a 5-18-month follow-up period. Although further studies to confirm long-term efficacy and safety in larger numbers of patients are needed, we suggest that administration of infliximab with observation for objective improvement is the treatment of choice in cases of AOSD refractory to conventional treatment.

Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis*. 2001;60 Suppl 3:iii55-7.

OBJECTIVE: To test the efficacy of infliximab in the treatment of patients with severe and active adult onset Still's syndrome (AOSD) despite conventional immunosuppressive therapy. **PATIENTS AND METHODS:** Six patients with the diagnosis of AOSD according to the Yamagushi criteria of 1992 were treated with infliximab. All patients had severe disease with high clinical and serological activity. Patients were treated initially with high dose steroids or more intensive immunosuppressive therapy. Two patients had a history of multiple disease modifying antirheumatic drug (DMARD) treatments. One patient had a history of three years of AOSD with fever, chills, pleural and pericardial effusions, and hepatosplenomegaly. Despite these treatments, he developed increasing serological signs of inflammation and arthritis of both hips and peripheral joints. Another patient had a history of five years of AOSD with oligoarthritis, myalgias, and recurrent fever despite multiple DMARD treatment, including cyclophosphamide pulse therapy. Our patients with AOSD presented with massive polyarthralgias, polyarthritis, splenomegaly or hepatomegaly, the typical rash, sore throat, weight loss, serositis, continuing fever, leucocytosis, and raised C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and ferritin levels. Four patients with early onset of the disease, fulfilling the diagnostic criteria for AOSD and a clinical and serological high disease activity, were included in our pilot study without any further DMARD treatment apart from the initial steroid treatment. Reduction of established treatment, mainly with steroids, caused a relapse of the disease in all our patients. Patients then received 3-5 mg/kg infliximab on weeks 0, 2, and 6, continuing with intervals of 6-8 weeks depending on the patient's individual disease activity. **RESULTS:** In all patients, fever, arthralgias, myalgias, hepatosplenomegaly, and the rash resolved after the first courses of treatment with infliximab. All serological variables (CRP, ESR, hyperferritinaemia) returned to normal. After three courses of infliximab infusions, splenomegaly could not be detected in any of our patients. One caused by hip postarthritic osteoarthritis, requiring hip replacement. After three courses of treatment with infliximab, splenomegaly could not be detected in any of our patients. Up to now, our patients have received infliximab infusion treatment for between five and 28 months. Throughout this period all patients have continued to benefit from this treatment, with improvement in their clinical symptoms, joint counts, and serological disease activity. One of our patients had a moderate infusion reaction during the second treatment. The infusion was discontinued for one hour and then was resumed with no further problems. **CONCLUSION:** The disease improved remarkably in all six patients with AOSD after treatment with infliximab, also in the early stage of AOSD. These preliminary data suggest the potential therapeutic benefit of anti-tumour necrosis factor alpha treatment in AOSD.

INFLIXIMAB

Maladie de Takayasu réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs conventionnels

1. PROTOCOLE TEMPORAIRE DE TRAITEMENT

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit de 3 à 5 mg/kg administrés en intraveineux sur 2 heures.

L'injection peut être renouvelée aux semaines 2 et 6 puis poursuivie en fonction de la réponse clinique toutes les 8 semaines.

Contre-indications :

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP):

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débiter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé :

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre, qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches. Il s'agit d'une maladie rare ; l'incidence varie entre 1,2 et 2,6 cas/million/an. L'épaississement de la paroi vasculaire aboutit progressivement à des sténoses, des thromboses et parfois au développement d'anévrismes. Les manifestations sont polymorphes et le pronostic est lié à l'existence de complications (rétinopathie, hypertension artérielle, anévrisme, insuffisance aortique).

La maladie de Takayasu touche des sujets jeunes entre 20 et 40 ans, avec une nette prédominance féminine. Le traitement de 1^{ière} ligne est la corticothérapie. Le taux de corticorésistance est élevé et avoisine les 50%. Des immunosuppresseurs ont été testés dans de courtes séries non randomisées (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mycophénolate mofetil). Lorsque la corticothérapie est insuffisante pour obtenir la rémission, l'adjonction d'un immunosuppresseur permet de contrôler la maladie chez un peu moins de la moitié des patients qui restaient évolutifs.

L'efficacité d'infliximab dans la maladie de Takayasu repose sur quelques cas cliniques. La série la plus importante est celle de Hoffman (n=8). Compte tenu de la rareté de la maladie, du taux élevé de corticorésistance et de la moyenne d'âge jeune de la population atteinte, il paraît temporairement acceptable de traiter par infliximab les patients atteints d'une maladie de Takayasu réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs conventionnels.

Effet de l'infliximab dans la maladie de Takayasu réfractaire

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Hoffman (2004)	Ouverte 15 patients avec maladie active réfractaire Infliximab : n=8 Etanercept : n=7	Infliximab : 3-5 mg/kg; à S0, S2, S6 puis toutes les 4- 8 semaines Étanercept : 25 mg 2x/semaine	4 ans	<u>Rémission complète (RC)</u> : absence d'activité de la maladie (clinique, biologique, radio), arrêt corticoïdes ≥ 6 mois <u>Rémission partielle (RP)</u> : ↓50% corticoïdes	<u>RC</u> : n=10/15 (67%) maintenue pendant 1-3,3 ans <u>RP</u> : n=4/15 2 rechutes lors arrêt antiTNF, rémission après reprise antiTNF

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patient with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(7):2296-2304.
2. Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, Neglia D, Bombardieri S. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 2005; 44(8):1074-5.
3. Jolly M, Curran JJ. Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(4):213-5.
4. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006; 45(5):313-6.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Dr ANNEQUIN Daniel, anesthésiste, Paris
Dr BRUXELLE Jean, anesthésiste-réanimateur, Paris
Dr BUISSON Christiane, anesthésiste, Paris
Dr CHAPURLAT Roland, rhumatologue, Lyon
Pr CIMAZ Rolando, rhumato-pédiatre, Lyon
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Dr FORIN Véronique, pédiatre, Paris

Pr GILLET Pierre, pharmacologue, Nancy
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Pr ROUX Christian, rhumatologue, Paris
Dr RICARD Christine, anesthésiste, Montpellier
Pr THOMAS Thierry, rhumatologue, Saint Etienne
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Mme CARPENTIER, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2296-304.

OBJECTIVE: Granulomatous inflammation is a typical feature of Takayasu arteritis (TA), and tumor necrosis factor (TNF) is important in the formation of granulomas. In this study, we assessed therapy with anti-TNF agents in patients with TA that was not controlled by glucocorticoid therapy or other immunosuppressants. **METHODS:** We conducted an open-label trial of anti-TNF therapy at 3 academic medical centers over a period of 4.25 years. Fifteen patients with active, relapsing TA (median 6 years) were selected. Seven received etanercept (later changed to infliximab in 3

patients), and 8 received infliximab. Relapses had occurred in all patients while they were receiving glucocorticoids and, in 13 patients, additional immunosuppressive drugs. No other agents were added to the treatment regimen concurrently with anti-TNF. If patients were receiving cytotoxic agents, the dosage was not increased. Clinical symptoms were recorded, and physical examinations, laboratory studies, and serial magnetic resonance imaging were performed. RESULTS: The median daily dose of prednisone required to maintain remission prior to anti-TNF therapy was 20 mg. Ten of the 15 patients achieved complete remission that was sustained for 1-3.3 years without glucocorticoid therapy. Four patients achieved partial remission, with a >50% reduction in the glucocorticoid requirement. At a median of 12 months of followup, the median dose of prednisone was 0. Therapy failed in 1 patient. In 9 of the 14 responders, an increase in the anti-TNF dosage was required to sustain remission. Two relapses occurred during periods when anti-TNF therapy (etanercept) was interrupted, but remission was reestablished upon reinstatement of therapy. CONCLUSION: In this pilot study of relapsing TA, addition of anti-TNF therapy resulted in improvement in 14 of 15 patients and sustained remission in 10 of 15 patients, who were able to discontinue glucocorticoid therapy. Anti-TNF may be a useful adjunct to glucocorticoids in the treatment of TA. Our results justify a randomized, controlled clinical trial of anti-TNF therapy for TA.

INFLIXIMAB

Polyangéite microscopique et maladie de Wegener réfractaires au traitement immunosuppresseur

1. PROTOCOLE TEMPORAIRE DE TRAITEMENT

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit de 3 à 5 mg/kg administrés en intraveineux sur 2 heures.

L'injection peut être renouvelée aux semaines 2 et 6 puis poursuivie en fonction de la réponse clinique toutes les 8 semaines.

Contre-indications :

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP):

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débuter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé :

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La polyangéite microscopique (PAM) et la maladie de Wegener font partie du groupe des vascularites nécrosantes systémiques touchant les vaisseaux de petit calibre. Associées dans plus de 80% à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), elles sont également appelées microvascularites à ANCA. En France, l'incidence des microvascularites à ANCA est estimée à 1-2/100 000 habitants par an et la prévalence à 50/million d'habitants. La corticothérapie et le cyclophosphamide sont proposés dans la maladie de Wegener et les formes sévères de PAM. Néanmoins des rechutes peuvent survenir à long terme après des années de rémission. Les cytokines pro-inflammatoires TNF α jouent un rôle important dans la pathogénie de la réponse immunitaire au cours des maladies systémiques. L'infliximab, un antiTNF, pourrait représenter une alternative thérapeutique en cas de polyangéite microscopique et de maladie de Wegener réfractaires.

Les données d'efficacité de l'infliximab en cas de PAM et de maladie de Wegener reposent sur 4 études ouvertes non contrôlées à petits effectifs (35 patients pour la maladie de Wegener). La majorité des patients (69%) était en échec du traitement conventionnel. L'infliximab a été prescrit en association pendant 3 à 12 mois. Dans l'étude de Booth de 2004, une rémission des symptômes a été obtenue en moyenne après 6 semaines de traitement chez 88% des patients. La dose moyenne de corticoïdes a diminué de 44.8 mg/j après 14 semaines de traitement. Sur les 28 patients en rémission, 5 ont rechuté.

L'étude RATTRAP, coordonnée par le Pr Loïc Guillevin et le Groupe Français d'Etude des Vascularites, compare l'efficacité de l'infliximab et celle du rituximab dans les vascularites à ANCA réfractaires. Il s'agit d'un essai prospectif multicentrique, ouvert et randomisé, à promotion institutionnelle par l'AP-HP. L'étude a débuté en 2004 pour une durée prévisible de 3 ans.

Les patients ayant une vascularite à ANCA sont considérés comme étant réfractaires aux traitements conventionnels si les deux conditions suivantes sont réunies :

1. La maladie n'est pas contrôlée et reste toujours active (BVAS non nul) et/ou si elle est évolutive (augmentation du BVAS). Certaines manifestations persistantes non prises en compte pas le BVAS peuvent correspondre à ce type de forme dite réfractaire, comme par exemple la non-diminution de nodule(s) pulmonaire(s) et/ou d'une tumeur pseudo-orbitaire au bout de 3 mois de traitement ou plus. La diminution puis la persistance éventuelle de quelques nodules, à l'inverse, correspondra à une réponse partielle (rémission partielle).
2. La maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement de première ligne associant des corticoïdes et du cyclophosphamide par voie IV (au moins 3 bolus à 14 jours d'intervalle), puis un traitement de seconde ligne maximal, associant corticoïdes et cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour– maximum 200 mg/j- correctement pris pendant 3 mois au minimum- délai moyen nécessaire pour juger de l'obtention ou non d'une réponse thérapeutique. Si la voie orale a été prescrite d'emblée, à dose suffisante, le traitement pourra être considéré comme maximal, et la maladie comme réfractaire, si la réponse thérapeutique

constatée (BVAS) n'est pas satisfaisante au bout de 3 mois (sans avoir besoin de recourir à la prescription préalable de cyclophosphamide par voie IV).

Certains patients pourraient être candidats au traitement par infliximab mais ne peuvent être inclus dans l'étude : affection maligne évolutive ou dont la rémission est inférieure à 5 ans, présence d'une pathologie associée grave (insuffisance respiratoire sévère, cancer évolutif, troubles psychiatriques sévères), portage du virus VIH, hépatite B (ADN viral positif), du VHC (sérologie anti-HCV positive) etc.

Il paraît temporairement acceptable de traiter par infliximab les patients atteints d'une maladie de Wegener ou d'une polyangéite réfractaires.

Effet de l'infliximab dans la PAM et la maladie de Wegener réfractaires

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Booth (2004)	Ouverte n=32 16 patients en phase aiguë 16 patients chroniques 19 Wegener: 13 PAM ¹	Infliximab 5 mg/kg à S0, S2, S6, S10	12 mois	BVAS score ² CRP	Rémission (BVAS _{≤1}) à S6 : 88 % BVAS : - J0 : 12,3 [10,5-14] - S14 : 0,3 [0,2-0,9] CRP : - J0 : 29,4 [16,8-42] - S14 : 7 [3,3-10,9] 5 rechutes - 2 décès - 7 infections graves
Bartolucci (2002)	Ouverte n=10 7 Wegener	Infliximab 5 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	6 mois	BVAS score	BVAS : - J0 : 9,1 [4-15] - M6 : 1,3 [0-4]
Booth (2002)	Ouverte n=6 3 Wegener	Infliximab 200mg/inj à S0, S4, S8 et S12	3 à 6 mois	BVAS score	Rémission rapide ↓corticoïdes 1 effet indésirable grave
Lamprecht (2002)	Ouverte n=6 6 Wegener	Infliximab 3 à 5 mg/kg à S0, S2 et S10	6 à 24 mois	BVAS CRP, taux sériques ANCA	Rémission pendant la durée du suivi : n=5/6

¹PAM: polyangéite microscopique; ²BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score : score d'activité récente de vascularite, portant sur 9 items, allant de 0 à 63, 0 signifiant l'absence de progression de la maladie.

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L.. Efficacy of the anti- TNF α antibody Infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1126-1132.
2. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNF α blockade with Infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Nephrol* 2004; 15: 717-721.
3. Booth A, Jefferson H, Ayliffe W, Andrews P, Jayne D. Safety and efficacy of TNF α blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum* 2002; 61:559.
4. Kleinert J, Lorenz M, Köstler W, Hörl W, Sunder-Plassman G, Soleiman A. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(9-10): 334-338.

5. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross W, Gause A. Effectiveness of TNF α blockade with Infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1303-1307.
6. Mukhtyar C, Luqmani R. Current state of tumour necrosis factor α blockade in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 31-36.
7. Rozin A. Infliximab efficiency in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2003; 42(9): 1124-25.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
 Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
 Dr ANNEQUIN Daniel, anesthésiste, Paris
 Dr BRUXELLE Jean, anesthésiste-réanimateur, Paris
 Dr BUISSON Christiane, anesthésiste, Paris
 Dr CHAPURLAT Roland, rhumatologue, Lyon
 Pr CIMAZ Rolando, rhumato-pédiatre, Lyon
 Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
 Dr FORIN Véronique, pédiatre, Paris

Pr GILLET Pierre, pharmacologue, Nancy
 Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
 Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
 Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
 Pr ROUX Christian, rhumatologue, Paris
 Dr RICARD Christine, anesthésiste, Montpellier
 Pr THOMAS Thierry, rhumatologue, Saint Etienne
 Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
 Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
 Mme CARPENTIER, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
 Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
 Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
 Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
 Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
 Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
 Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
 Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
 Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
 Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
 Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
 Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
 Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
 Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
 Dr CASTOT Anne, Afssaps
 Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
 Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
 Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
 M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
 Pr RICÉ Christian, pharmacologue, Brest
 M. ROPERS Jacques, Afssaps
 Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
 Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology*, 2002, 41(10):1126-32.

OBJECTIVE: Evidence indicates that tumour necrosis factor (TNF) is a major agent in the pathogenesis of vasculitis. We studied the short-term effect of anti-TNF-alpha antibody in systemic vasculitis patients refractory to steroids and immunosuppressive agents. **METHODS:** Ten patients refractory to corticosteroids and at least one immunosuppressant and who had persistently active disease or a new flare were included. Seven had Wegener's granulomatosis, two had rheumatoid arthritis-associated vasculitis and one had cryoglobulinaemia with mean duration of 9.1, 21.5 and 17 yr. They received infliximab (5 mg/kg) on days 1, 14, 42 and then every 8 weeks. Immunosuppressants were stopped between days 0 and 42 for eight patients, while the steroid dose was maintained or lowered. The treatment response was evaluated clinically with the Birmingham Vasculitis Activity Score 2000 (BVAS). **RESULTS:** Complete or partial remission was observed in all patients. The mean BVAS at entry was 9.1 (range 4-15) and had declined to 1.9 (range 0-4) by day 42 and 1.3 (range 0-4) at 6 months; BVAS of 0 was recorded for four patients on day 42 and for five at 6 months. The only adverse effect was cutaneous eruption in two patients. **CONCLUSION:** Anti-TNF-alpha successfully induced prompt symptomatic responses in patients with systemic vasculitis not responding to conventional treatment. Infliximab was well tolerated during the short-term follow-up.

Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, Andrews PA, Jayne DR. Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):559.

Blockade of tumour necrosis factor alpha (TNF α) using infliximab, a chimeric monoclonal antibody against TNF α , is an effective treatment in rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Sifikakis reported success using infliximab in sight threatening Behçet's disease. A preliminary study has also reported clinical improvements in the primary systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, with the soluble TNF α receptor etanercept. The benefit of lenercept, a soluble p55 TNF α receptor fusion protein, on digital vasculitis in rheumatoid arthritis has also been reported.

Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):717-21

Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) plays an important role in the pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. TNFalpha blockade is a potential therapy for these disorders. **METHODS:** An open-label, multi-center, prospective clinical trial in two subgroups was performed. Study I examined acute disease, either first presentation or relapse (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] \geq 10; n = 16); study II examined persistent disease (BVAS \geq 4; n = 16). Patients received infliximab (5 mg/kg) at 0, 2, 6, and 10 wk. Concomitant therapy in study I included prednisolone and cyclophosphamide. Study II patients continued their existing treatment regimens, with prednisolone tapered according to clinical status. **RESULTS:** Mean age was 52.4 yr, 53% of the patients were female, and follow-up was 16.8 mo. Twenty-eight patients (88%) achieved remission (14 per study group). BVAS decreased from 12.3 (confidence interval [CI] = 10.5 to 14.0) at entry to 0.3 (CI = 0.2 to 0.9) at wk 14 (P < 0.001). C-reactive protein (mg/L) decreased from 29.4 (CI = 16.8 to 42.0) at entry to 7.0 (CI = 3.3 to 10.9) by wk 14 (P = 0.001). Mean prednisolone dose (mg/d) in study II decreased from 23.8 (CI = 15.0 to 32.5) at entry to 8.8 (CI = 5.9 to 11.7) at wk 14 (P = 0.002). There were two deaths and seven serious infections. Relapse occurred in five patients (three in study II) after a mean of 27 wk. **CONCLUSION:** TNFalpha blockade with infliximab was effective at inducing remission in 88% of patients with antibody-associated systemic vasculitis and permitted reduction in steroid doses. Severe infections were seen in 21% of patients, and despite continued infliximab, 20% of initial responders experienced disease flares. Infliximab is a promising new therapy for vasculitis both as a component of initial therapy and in the management of refractory disease. These results need confirmation in larger randomized trials.

Lamprecht P, Voswinkel J, Lillenthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology.* 2002; 41(11):1303-7

OBJECTIVE: To study the effect of the chimeric monoclonal anti-tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) antibody infliximab in the induction of remission in six patients refractory to standard treatment with cyclophosphamide and corticosteroids. In four patients, other measures for treating refractory Wegener's granulomatosis (WG) that have been advocated previously, i.e. intensified cyclophosphamide therapy and additional intravenous immunoglobulin, were ineffective. **METHODS:** Patients received infliximab (3 mg/kg in two patients and 5 mg/kg in four patients) with a 2-week interval after the first administration and 4-week intervals between infusions until remission, in addition to cyclophosphamide and corticosteroids. Vasculitis activity was assessed with the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). A standardized interdisciplinary approach was used for the follow-up of specific organ involvement. **RESULTS:** Remission was induced in five patients and corticosteroid doses could be tapered. Acute-phase responses (e.g. C-reactive protein) normalized. Titres of c-ANCA (cytoplasmic pattern antineutrophil cytoplasmic antibodies) were no longer detectable. The BVAS was reduced to zero. The higher dose of infliximab (5 mg/kg) seemed more effective in inducing remission. One patient was withdrawn because of suspected systemic infection. Five patients remained in remission for 6-24 months of follow-up. **CONCLUSION:** The data suggest that infliximab may provide an effective and more specific therapeutic option in the treatment of active WG refractory to standard treatment.

Livermore PA, Murray KJ. Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology.* 2002; 41(12):1450-2.

Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Catanoso MG, Macchioni P, Pulsatelli L, Padula A, Olivieri I, Boiardi L. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with Infliximab: a pilot study. *J Rheumatol.* 2003 ; 30(4):760-3

OBJECTIVE: To investigate whether infliximab has a steroid-sparing effect in the treatment of patients with polymyalgia rheumatica (PMR) who are resistant to corticosteroid (CS) therapy and have had CS-related side effects. **METHODS:** In a pilot study, infliximab 3 mg/kg was administered at weeks 0, 2, and 6 in 4 patients with relapsing PMR who were not able to reduce their prednisone dose below 7.5-12.5 mg/day and who had experienced multiple vertebral fractures. The patients were regularly monitored for clinical signs/symptoms and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) during the one-year followup period. **RESULTS:** Two patients had a complete response to infliximab with clinical remission 2 weeks after the first infusion. At this time ESR and IL-6 values were normal and the patients were able to suspend prednisone. Normal ESR, CRP, and IL-6 levels persisted after the suspension of infliximab and prednisone during the followup period, paralleling the clinical remission. The third patient had a complete and persistent clinical remission 2 weeks after the first infusion, although IL-6 levels remained elevated during the followup period despite the normalization of ESR values. These 3 patients were symptom-free with normal

ESR and CRP at the end of 1-year of followup. The fourth patient had continuous clinical activity associated with persistently elevated acute phase reactants, although IL-6 levels measured during followup were lower compared to baseline values and the patient was able to reduce prednisone dosage to 5 mg/day. CONCLUSION: Our encouraging results suggest that a controlled study may assess the efficacy of infliximab as CS-sparing drug in PMR.

INFLIXIMAB

- **Uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.**
- **Uvéite postérieure de la maladie de Behçet.**

1. PROTOCOLE TEMPORAIRE DE TRAITEMENT

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

Perfusion de 3 à 5 mg/kg administrés en intraveineux sur 2 heures, renouvelée aux semaines 2 et 6, puis poursuivie toutes les 8 semaines en fonction de la réponse clinique jusqu'à 46 semaines.

Contre-indications :

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP):

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés. Certains cas ont eu une issue fatale.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débuter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé :

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en

âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les uvéites inflammatoires non infectieuses évoluent de façon chronique par poussées récurrentes. Dans plus de 50% des cas, l'uvéite s'inscrit dans le cadre d'une maladie systémique. Dans la maladie de Behçet, l'atteinte oculaire classique est grave avec uvéite postérieure non-granulomateuse bilatérale et vascularite rétinienne. La corticothérapie et la cyclosporine sont utilisés pour traiter les épisodes inflammatoires.

Les données d'efficacité de l'infliximab en cas d'uvéite réfractaire reposent sur des études ouvertes non contrôlées à petits effectifs (53 patients au total) mais toutes positives. Les uvéites pouvaient être associées à la maladie de Behçet. L'efficacité était mesurée l'acuité visuelle et des signes oculaires inflammatoires. Les auteurs concluent à une efficacité rapide et importante de l'infliximab, permettant une réduction des immunosuppresseurs, la corticothérapie en particulier. L'effet à long terme de l'infliximab dans cette situation est peu documenté. Une étude du Groupe d'Etudes Européen sur le Rémicade dans les uvéites chroniques (RESCU) devrait apporter des données d'efficacité et de tolérance supplémentaires.

L'utilisation de l'infliximab paraît temporairement acceptable dans les uvéites réfractaires.

Effet de l'infliximab au cours des uvéites non infectieuses réfractaires

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Sfikakis (2004)	Ouverte Prospective non comparative n=25 réfractaires aux immuno- suppresseurs (25 Behçet)	Infliximab: 5mg/kg en dose unique puis pour 15 patients : 1 injection à S4, S8, S16 et S24	32 semaines	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Amélioration rapide de l'inflammation aiguë : n=25/25 Rémission totale : 36% (n=9/25) Rémission partielle : 24% (n=6/25)
Suhler (2005)	Ouverte Prospective non comparative n=23 réfractaires aux corticoïdes et à ≥1 immuno- suppresseur (4 Behçet)	Infliximab : 5 mg/kg (n=3) ou 3 mg/kg (n=20) à S0, S2 et S6 Si succès à S10 : 1 inj à S14 puis 1 inj/8S	10 semaines Puis, si succès, 50 semaines (60 % des patients)	Critère composite : - inflammation oculaire - acuité visuelle - dose autres traitements - œdème maculaire cystoïde	78 % de succès à 10 semaines. 20% d'arrêt de traitement pour effet indésirable Maintien de l'efficacité chez 30% des patients traités pendant un an

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Linstedt (2005)	Ouverte Rétrospective non comparative n=13 réfractaires aux immuno-suppresseurs (6 Behçet)	Infliximab: 3 mg/kg (200 mg) Dose unique; répétée en fonction de la réponse clinique	1 à 12 semaines	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Rémission de l'inflammation : 100% Patients atteints de Behçet : - stabilisation ou amélioration de l'acuité visuelle : 83% (n=5/6)
Tugal-Tutkun (2005)	Ouverte prospective non comparative n=13 réfractaires aux corticoïdes, azathioprine et cyclosporine. (13 Behçet)	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2, S6 et S14	54 semaines au total - phase de traitement (S0 à S22) - phase d'observation (S23 à S54)	Rémission = absence de crise d'uvéïte pendant la phase de traitement	Rémission : 30% (n=4/13) ↓ significative du nombre de crise pendant la phase de traitement Réponse non maintenue pendant la phase d'observation.
El-Shabrawi (2002)	Ouverte prospective non comparative n=7	Infliximab : 10 mg/kg dose unique	17 mois	Inflammation oculaire	Rémission épisode : 100% Rechute : 57% (n=4/7)
Bodaghi (2005)	Ouverte rétrospective non comparative n=12 (5 Behçet) réfractaires aux corticoïdes et immuno-suppresseurs	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2 et S6 puis 1 inj/ 8S et après 6 mois, 1 inj/ 10-12 S	8-30 mois	Inflammation oculaire	Rémission rapide : 100% Rechute : 33% (n=4/12)
Murphy (2004)	Ouverte rétrospective non comparative n=7 uvéïte (3) ; sclérite (4) réfractaires aux immuno-suppresseurs	Infliximab : 200 mg/injection toutes les 4-8 semaines	4-22 mois	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Amélioration clinique : 85% (n=6/7) Rémission : 71% (n=5/7)
Richards (2005)	Ouverte rétrospective non comparative n=6 (enfants avec arthrite chronique juvénile) Réfractaires aux immuno-suppresseurs	Infliximab : 5 à 10 mg/kg à S0, S2, S4 puis toutes les 6 à 8 semaines.		Inflammation oculaire Pression oculaire	Amélioration : 100%
Joseph (2002)	Ouverte rétrospective non comparative n=5 (3 Behçet)	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2 et S6 + si rechute	6 mois	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Rémission à S6 : 80% (n=4/5) Rechutes : n=2 (à M4 et M5)

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (APHP), des pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, Tran TH, Cassoux N, Le Thi Huong D, Chosidow O, Herson S, Piette JC, LeHoang P. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 962-4.
2. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis Factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2342-46.
3. Joseph A, Dev R, Harminder HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110(7): 1449-53.
4. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van-Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 533-6.
5. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111(2):352-6.
6. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin and Experim Ophthalmol* 2005; 33: 461-468.
7. Sfrikakis PP, Kakhmanis PH, Elezoglou A. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Annals of internal medicine* ; 140(5) : 404-6.
8. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 903-12.
9. Tugal-Tutkun-I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2478-84.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologue, Paris
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MEYER Olivier, rhumatologue, Paris

Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Dr WOOD Chantal, anesthésiste, Paris
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
M. DE BELS Frédéric, HAS
Dr HUCHET François-Xavier, HAS
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française d'Ophtalmologie
Pr BOURCIER Tristan, ophtalmologue, Paris
Dr CHICHMANIAN Rose-Marie, ophtalmologue, Nice
Pr COCHEREAU Isabelle, ophtalmologue, Angers
Dr DOAN Serge, ophtalmologue, Paris
Dr FEYS Jean, ophtalmologue, Villeneuve-Saint-Georges
Dr GOLDSCHMIDT Pablo, ophtalmologue, Paris

Dr KODJIKIAN Laurent, ophtalmologue, Lyon
Pr KROBELNIK Jean-François, ophtalmologue, Bordeaux
Pr LABALETTE Pierre, ophtalmologue, Lille
Dr ROBERT Pierre-Yves, ophtalmologue, Limoges
Dr SALVANET-BOUCCARA Annie, ophtalmologue, Villeneuve-Saint-Georges

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille

Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris

Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien,
Poitiers
Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé
publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon

Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique,
Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, Tran TH, Cassoux N, Le Thi Huong D, Chosidow O, Herson S, Piette JC, LeHoang P. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis : retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):962-4.

Joseph A, Dev R, Harminder HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology*,2003,110,7,1449-53.

PURPOSE : To determine the efficacy and safety of infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. **DESIGN:** Noncomparative interventional case series. **PARTICIPANTS:** Five patients with posterior uveitis were treated: 3 had Behçet's syndrome, and 2 had idiopathic posterior uveitis. **INTERVENTIONS:** Patients with sight-threatening uveitis refractory to other immunosuppressive agents were treated with infliximab. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Intraocular inflammation, by using binocular indirect ophthalmoscopy score, retinal vasculitis, and visual acuity. Adverse effects of infliximab were documented. **RESULTS:** Within 2 weeks of the first infusion of infliximab, 4 of 5 patients showed marked improvement in vitreous haze and visual acuity. By the 6-month follow-up, the same four patients had achieved remission of posterior uveitis and had successfully withdrawn all other immunosuppressive therapy. Further infusions of infliximab were required in 3 patients. One patient developed ocular and systemic tuberculosis, which responded to antituberculous treatment. **CONCLUSIONS:** Infliximab is effective in the treatment of sight-threatening refractory posterior uveitis. However, patients should be thoroughly screened for tuberculosis before treatment and followed up closely during and after therapy with infliximab.

Lindstedt-E-W, Baarsma-G-S, Kuijpers-R-W-A-M, van-Hagen-P-M. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br-J-Ophthalmol*,2005,89,5,533-6

PURPOSE: To describe the effect of additional treatment with anti-TNF-alpha therapy in a case series of 13 patients with serious sight threatening uveitis. **METHODS:** 13 patients with serious sight threatening uveitis were included, of whom six had Behçet's disease, five had idiopathic posterior uveitis, one had sarcoidosis, and one birdshot retinochoroiditis. Onset and course of ocular inflammation, inflammatory signs, and visual acuity were assessed. Patients were treated with 200 mg (approximately 3 mg/kg) infliximab infusion. Repeat infusions were given based on clinical response. **RESULTS:** Infliximab treatment resulted in an effective suppression of ocular inflammation in all patients. In patients with non-Behcet's disease visual acuity in six out of eight improved or was stable. In patients with Behcet's disease visual acuity in five out of six improved or was stable. **CONCLUSION:** Anti-TNF-alpha treatment may be of value in the treatment of uveitis, and in patients with Behçet's disease, leading to suppression of ocular inflammation, vasculitis, and improvement of vision in the majority. Based on these results a controlled masked study is warranted.

Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology.* 2004; 111(2):352-6.

OBJECTIVE: To assess the efficacy and safety of the anti-tumor necrosis factor alpha agent infliximab in treatment-resistant uveitis and scleritis. **DESIGN :** Retrospective, noncomparative interventional case series. **PARTICIPANTS:** Seven patients with noninfectious ocular inflammatory disease that was refractory to alternative immunosuppression. These included one patient with idiopathic retinal vasculitis and panuveitis, one patient with intermediate uveitis, one patient with chronic juvenile anterior uveitis, three patients with scleritis, and one patient with scleritis and peripheral ulcerative keratitis. Four patients had an underlying systemic disease that was in remission in three cases. **INTERVENTION:** Infusions of infliximab, 200 mg, were given at 4-week to 8-week intervals, depending on the clinical response. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Clinical response, including symptoms, visual acuity, degree of scleral vascular engorgement, corneal thinning, anterior chamber activity, and posterior segment inflammation, reduction in concomitant immunosuppression, and adverse effects. **RESULTS:** The mean patient age was 47 years (range, 24-78), and four patients were female. The mean number of infliximab infusions was seven (range, 2-19), and the mean follow-up period was 12 months (range, 4-22 months). Six patients experienced a clinical improvement, with five achieving remission and significant reduction in immunosuppression. One patient showed an initial response but developed a delayed hypersensitivity response that precluded further treatment. No other adverse effects occurred. **CONCLUSIONS:** Infliximab seems to be an effective and safe treatment for noninfectious uveitis and scleritis and may be indicated as

rescue therapy for relapses of ocular inflammation or as maintenance therapy when conventional immunosuppression has failed. Further investigation of infliximab for treatment-resistant scleritis and uveitis is warranted.

Sfikakis PP, Kakhamanis PH, Elezoglou A. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Annals of internal medicine*, 140,5,404-6

Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz, DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch-Ophthalmol*, 2005, 123,7,903-12.

OBJECTIVE: Infliximab, a monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, is approved by the US Food and Drug Administration for treatment of numerous autoimmune disorders. We conducted a prospective, open-label phase 2 clinical trial to assess the effectiveness of infliximab in treating refractory autoimmune uveitis. **METHODS:** We prospectively enrolled 23 patients from the uveitis clinic of the Casey Eye Institute, Portland, Ore, into this trial. All patients meeting eligibility criteria received 3 infliximab infusions at weeks 0, 2, and 6. Clinical success was ascertained at week 10. Patients meeting initial criteria for success received an infusion at week 14 and every 8 weeks thereafter, with dose escalation permitted for breakthrough inflammation, and underwent outcome measurements at week 50. **RESULTS:** All patients underwent outcome assessment at week 10. Eighteen (78%) of these subjects met criteria for clinical success at this time. Success was judged by the composite clinical end point of visual acuity, control of intraocular inflammation, ability to taper concomitant medication therapy, and improvement in inflammatory signs on fluorescein angiography and/or ocular coherence tomography. Successful grading required improvement in at least 1 of 4 subcomponents and worsening in none. Seven of 14 patients enrolled for 1 year continued infliximab therapy and maintained their successful grading. Five did not complete 1 year of treatment because of significant adverse events, and 2 terminated treatment early for reasons unrelated to the study. Serious adverse events that were potentially related to infliximab included pulmonary embolus, congestive heart failure, lupus-like reaction in 2, and vitreous hemorrhage in 2 patients. Antinuclear antibodies developed in 15 of 20 enrolled patients receiving 3 or more infusions. **CONCLUSIONS:** Infliximab was an effective short-term immunosuppressive agent in most of the patients, with 18 of 23 meeting criteria for clinical success at week 10. Infliximab was effective in the long term in all patients able to complete 50 weeks of therapy. Although some patients achieved clear benefit, the rate of serious toxic effects was unexpectedly high. Further long-term studies are warranted to determine the safety and efficacy of infliximab in treating intraocular inflammation.

Tugal-Tutkun-I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis-Rheum*, 2005, 52,8, 2478-84.

OBJECTIVE: To investigate the effect of infliximab on the frequency of uveitis attacks and the visual prognosis in male patients with Behçet's disease in whom uveitis was resistant to combination therapy with corticosteroids, azathioprine, and cyclosporine. **METHODS:** The study group comprised patients who were receiving combination therapy but experienced at least 2 attacks of posterior uveitis/panuveitis or retinal vasculitis during the 6-month period prior to enrollment. Infliximab infusions (5 mg/kg) were administered at weeks 0, 2, 6, and 14. Weeks 0-22 were defined as the infusion period, and weeks 23-54 were defined as the observation period. Patients continued to receive azathioprine and corticosteroids, but cyclosporine was discontinued after the screening visit. The primary outcome measures were the absence of uveitis attacks during the infusion period (remission), and the absence of uveitis attacks throughout the study period (sustained remission). **RESULTS:** Thirteen patients were enrolled in the study. Thirty-two uveitis attacks involving the posterior segment occurred during the previous-treatment period. During the infusion period, 4 patients (30.8%) remained attack-free, and 9 patients had a total of 13 uveitis attacks. Ten of these attacks (76.9%) occurred at either week 14 or week 22. One of 13 patients fulfilled the definition of sustained remission, and the remaining 12 patients had a total of 36 uveitis attacks during the observation period. The mean number of uveitis attacks and daily corticosteroid doses were significantly lower during the infusion period than during the previous-treatment period or the observation period. Although potential visual acuity was regained following infliximab infusion, this beneficial effect was not preserved until week 54. None of the patients experienced a serious adverse event. **CONCLUSION:** The results of this trial suggest that infliximab is effective in suppressing the occurrence of uveitis attacks, has a corticosteroid-sparing effect, and has favorable implications for the visual prognosis of patients with resistant Behçet's uveitis.

INFLIXIMAB

En seconde intention dans le pyoderma gangrenosum associé aux MICI (Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) non évolutives, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

Le traitement du pyoderma gangrenosum (PG) suit le même schéma d'administration que celui des MICI :

Maladie de Crohn sévère :

- Traitement d'entretien : 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
- Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Rectocolite hémorragique :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, *i.e.* après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Contre-indications

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés. Certains cas ont eu une issue fatale.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois,

la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débiter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une pathologie rare qui touche surtout les adultes de 25 à 54 ans. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. L'incidence a été estimée entre 3 et 10 cas par million et par an. L'évolution peut être bénigne ou grave, chronique ou récurrente avec une morbidité très importante.

L'étiologie demeure indéterminée. Le pyoderma gangrenosum peut s'observer sans autre maladie sous-jacente, mais il est généralement associé à une des pathologies suivantes (dans 50 à 70 % des cas) :

- maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ;
- arthrite ;
- gammopathies monoclonales, myélomes ;
- leucémies.

Le traitement comprend :

- antalgiques (antidouleurs) ;
- pansements ;
- prévention de la surinfection bactérienne ;
- corticothérapie orale (cortisone sous forme de comprimés) à petites doses.

En cas d'échec ou de résistance au traitement, on utilise habituellement la dapsone, la minocycline, la ciclosporine ...

Une étude randomisée en double-aveugle (Brooklyn, 2006) chez 30 patients a montré une efficacité significative de l'infliximab dès la 2^{ème} semaine de traitement par rapport au placebo ($p = 0.025$). Les patients non répondeurs à la 2^{ème} semaine ont reçu en ouvert une dose de 5 mg/kg d'infliximab : une

amélioration chez 69% des non répondeurs à 4 et 6 semaines et une rémission complète à 6 semaines pour 21% d'entre eux, ont été observées.

.L'efficacité de l'infliximab dans le PG associé à des MICI non évolutives a également été rapportée par différents auteurs dans plusieurs séries de patients.

L'utilisation de l'infliximab est temporairement acceptable en seconde intention dans les MICI non évolutives associées au pyoderma gangrenosum après un traitement bien conduit par les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Effet de l'infliximab dans les manifestations cutanées sévères des MICI, en particulier pyoderma gangrenosum

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères de jugement	Résultats
Brooklyn (2006)	Randomisée double aveugle Contrôlée vs placebo n=30 (13 infliximab et 17 placebo)	Infliximab 5 mg/kg ou placebo à S0. Infliximab proposé en ouvert à S2 aux non répondeurs : (n=29)	6 sem	<u>Principal</u> : Amélioration clinique à S2 (taille, profondeur et bords de l'ulcère, questionnaires de qualité de vie) ; évaluation par le médecin et le patient. <u>Secondaire</u> : Rémission et amélioration clinique à S6.	Réponse significative du groupe infliximab versus placebo (n=6/13 ; 46%) vs placebo (n=1/17 ; 6%) (p=0.025) Amélioration à S4 et S6 (n=20/29 ; 69%). Rémission complète à S6 (n=6/29 ; 21%). <u>Tolérance</u> : EI grave : 1 poussée d'insuffisance cardiaque avec ACFA
Reichrath (2005)	Revue de la littérature ; séries de cas n=41	Infliximab 5 mg/kg à S0, S2, S4 et S6.	Non précisé	Amélioration clinique	<u>Recommandation</u> : première ligne si maladie de Crohn associée <u>Tolérance</u> : EI infectieux locaux ou systémiques
Regueiro (2003)	Série de cas n=13	Infliximab 5 mg/kg De 1 à 24 injections selon les patients	4 ans	Durée et évolution MICI* et des lésions cutanées Traitements antérieurs Nombre et dose des injections d'infliximab Sevrage en corticoïdes Effets secondaires	Amélioration cutanée dès la 1 ^{ère} injection : n=13/13 Guérison complète après une injection unique : n=3/13 Guérison après injections répétées toutes les 4 à 12 semaines : n=10/13 <u>Tolérance</u> : pas d'EI graves (1 coup de soleil, 1 réaction locale à l'injection)
Ljung (2002)	Série de cas n=8	Infliximab 5 mg/kg	Non précisé	Amélioration clinique	Guérison complète : n=3/8 Guérison partielle : n=3/8 Amélioration temporaire : n=2/8 <u>Tolérance</u> : rash, pneumopathie.
Kiran (2005)	Série de cas n=5	Infliximab dose non précisée	Non précisé	Amélioration clinique	Amélioration : n=4/5 Pas de donnée de tolérance
Sapienza (2004)	Série de cas n=4	Infliximab 5 mg/kg en injection unique ou série de 3 injections (n=1)	8 à 20 mois	Guérison des lésions	Amélioration à S4 dès la 1 ^{ère} injection : n=4/4. Rémission complète sans récurrence : n=4/4. Pas de donnée de tolérance

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères de jugement	Résultats
Kaufman (2005)	Série de cas Pyoderma gangrenosum : n=4 Stomatite aphteuse : n=3	Infliximab 5 mg/kg injection unique	Non précisé	Evaluation clinique à J0 et S2 : manifestations extra-intestinales des MICI, hépatopathie, manifestations hématologiques, lithiases rénales, atteinte rhumatologique	Amélioration clinique dès la 1 ^{ère} injection d'infliximab : n=4/4. Rémission complète après plusieurs injections : n=3/4. Rémission complète de la stomatite aphteuse : n=3/3 Pas de donnée de tolérance
Kugathasan (2003)	Série de cas n=4 enfants de 9 à 16 ans	Infliximab 5 mg/kg 2 à 3 injections	Non précisé	Amélioration clinique	Guérison complète : n=4/4 Pas de donnée de tolérance

*MICI: maladie inflammatoire chronique intestinale

EI : effet indésirable

S2 : 2ème semaine de traitement

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1-Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial Gut. 2006 Apr;55(4):505-9. Epub 2005 Sep 27.

2-Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. J Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):273-83

3-Kiran RP, O'Brien-Ermlich B, Achkar JP, Fazio VW, Delaney CP. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1397-403.

4-Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2004 Sep;49(9):1454-7.

5-Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int*. 2005 Aug;25(6):406-10. Epub 2004 Aug 12.

6-Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1821-6.

7-Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Aug;37(2):150-4.

8- Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Sep;37(9):1108-10.

Groupe de travail

Professeur LEBBE Céleste, dermatologue, Paris
Professeur REVUZ Jean, dermatologue, Créteil
Professeur BEANI Jean-Claude, dermatologue, Grenoble
Professeur DRENO Brigitte, dermatologue, Nantes
Docteur FLAGEUL Béatrice, dermatologue, Paris

Docteur JEAN-PASTOR Marie-Joseph dermatologue, Marseille
Docteur Brigitte MILPIED-HOMSI, dermatologue, Bordeaux
Docteur POLI Florence, dermatologue, Créteil

Groupe de lecture

SFD (Société Française de Dermatologie)
Docteur BOULINGUEZ Serge
Professeur CHOSIDOW Olivier, dermatologue, Paris
Docteur MAHE Emmanuel, dermatologue, Paris
Professeur HACHULLA Eric, dermatologue, Paris
Professeur TAIEB Alain, dermatologue, Bordeaux
Professeur CAMBAZART Frédéric, dermatologue, Saint-Etienne

Professeur DELAPORTE Emmanuel, dermatologue, Lille
Professeur RICHARD MARIE-Aleth, dermatologue, Marseille
Docteur VIGAN Martine, dermatologue, Besançon
Professeur BERNARD Philippe, dermatologue, Reims
Professeur JULLIEN Denis, dermatologue, Lyon
Professeur CLAUDY Alain, dermatologue, Lyon

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 Septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumé abstracts

Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Gut. 2006 Apr;55(4):505-9.

BACKGROUND: Pyoderma gangrenosum (PG) is a chronic ulcerating skin condition that often occurs in association with inflammatory bowel disease. There have been a number of reports of PG responding to infliximab, a monoclonal antibody against tumour necrosis factor alpha. **AIM:** In the first randomised placebo controlled trial of any drug for the treatment of PG, we have studied the role of infliximab in this disorder. **SUBJECTS:** Patients 18 years of age or older with a clinical diagnosis of PG were invited to take part. **METHODS:** Patients were randomised to receive an infusion of infliximab at 5 mg/kg or placebo at week 0. Patients were then assessed at week 2 and non-responders were offered open labelled infliximab. The primary end point was clinical improvement at week 2, with secondary end points being remission and improvement at week 6. **RESULTS:** Thirty patients were entered into the study. After randomisation, 13 patients received infliximab and 17 patients received placebo. At week 2, significantly more patients in the infliximab group had improved (46% (6/13)) compared with the placebo group (6% (1/17); $p = 0.025$). Overall, 29 patients received infliximab with 69% (20/29) demonstrating a beneficial clinical response. Remission rate at week 6 was 21% (6/29). There was no response in 31% (9/29) of patients. **CONCLUSIONS:** This study has demonstrated that infliximab at a dose of 5 mg/kg is superior to placebo in the treatment of PG. Open label treatment with infliximab also produced promising results. Infliximab treatment should be considered in patients with PG.

Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients.

[REICHRATH J, BENS G, BONOWITZ A, TILGEN W. J AM ACAD DERMATOL. 2005 Aug;53\(2\):273-83](#)

Because the incidence of pyoderma gangrenosum (PG) is low, no prospective randomized controlled trials and only a few studies with case numbers of more than 15 patients have been published. To date no guidelines for treatment of PG have been established far. The aim of the study was to provide an evidence-based review of the literature and an evaluation of recommendations for PG treatment. We performed an electronic search using the PubMed database and the term "pyoderma-gangrenosum." Literature published in the English language during the past two decades was reviewed. All relevant studies that could be obtained regardless of the study design were evaluated for grades of recommendation and levels of evidence. Data on patient characteristics including severity of the disease, localization of lesions, associated diseases, and treatment procedures were abstracted and evaluated for therapeutic outcome. We conclude that therapeutic efficacy of systemic treatment with corticosteroids and cyclosporine is best documented in the literature for disseminated as well as for localized disease and should be considered first-line therapy. In cases that do not respond to this treatment, we recommend alternative therapeutic procedures (eg, systemic treatment with corticosteroids and mycophenolate mofetil; mycophenolate mofetil and cyclosporine; tacrolimus; infliximab; or plasmapheresis), considering additional factors including associated diseases.

Management of peristomal pyoderma gangrenosum. Kiran RP, O'Brien-Ermlich B, Achkar JP, Fazio VW, Delaney CP. Dis Colon Rectum. 2005 Jul;48(7):1397-403.

PURPOSE: This study was designed to evaluate the presentation, management, and outcome of peristomal pyoderma gangrenosum at a specialist colorectal unit and develop a strategy for therapy. **METHODS:** Patients with peristomal pyoderma gangrenosum were identified from a prospectively accrued Institutional Review Board-approved stoma database. Data were collected regarding demographics, disease status, history of illness, time to healing, and treatments used from the database and by chart review. **RESULTS:** Sixteen patients presented between 1997 and 2002 with peristomal ulceration consistent with a diagnosis of peristomal pyoderma gangrenosum. Diagnosis was predominantly clinically based on a classic presentation of painful, undermined peristomal ulceration. The underlying diagnosis was Crohn's disease in 11 patients, ulcerative colitis in 3, indeterminate colitis in 1, and posterior urethral valves in 1. At the time of development of peristomal pyoderma gangrenosum, the underlying disease was active in 69 percent of patients. Stoma care, ulcer debridement with unroofing of undermined edges, and intralesional corticosteroid injection was associated with a 40 percent complete response rate and further 40 percent partial response rate. Of five patients who received infliximab, four (80 percent) responded to therapy. Complete response after all forms of therapy, including stoma relocation in seven patients, was 87 percent. **CONCLUSIONS:** Local wound management and enterostomal therapy are extremely important for patients with peristomal pyoderma gangrenosum. Infliximab may provide a useful option for those failing other forms of medical therapy. Relocation of the stoma is reserved for persistent ulceration failing other therapies, because peristomal pyoderma gangrenosum may recur at the new stoma site.

Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. *Dig Dis Sci.* 2004 Sep;49(9):1454-7.

Pyoderma gangrenosum (PG) is an ulcerating noninfectious disease of the skin seen in 1 to 5% of patients with inflammatory bowel disease. The pathogenesis of PG has yet to be determined but may be related to abnormal T cell responses and the production of TNF-alpha, a powerful proinflammatory cytokine. Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF-alpha, has been approved for the treatment of Crohn's disease. We present four patients with PG treated with Infliximab for fistulizing Crohn's in whom complete healing of PG was achieved. Four patients with active fistulizing Crohn's disease and PG were treated. All patients were females ranging in age from 48 to 60 years, with a mean age of 54 years. Three of four patients had PG lesions located on the lower extremities; one patient had peristomal disease. All patients had at least colonic involvement of their Crohn's. The patients received either a single infusion or a series of three 5 mg/kg Infliximab infusions. All four patients demonstrated rapid healing of PG within 4 weeks of the first infusion of Infliximab. PG healing followed improvement in bowel disease. Complete resolution without recurrence was noted in all patients. Rapid resolution of PG was noted in four female patients with fistulizing Crohn's disease treated with Infliximab. Healing was complete, without recurrence. The anti-TNF-alpha properties of Infliximab suggest that healing may be mediated by the drug's effect on cytokine pathways, perhaps by blunted T cell activation early in the inflammatory cascade. We suggest an independent effect of Infliximab on PG.

The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25(6):406-10. Epub 2004 Aug 12.

OBJECTIVE: The purpose of this open pilot study was to assess prospectively the effect of infliximab on extraintestinal manifestations in patients with active Crohn's disease refractory to conventional treatment. **PATIENTS AND METHODS:** Twenty-two consecutive patients with Crohn's disease and one with ulcerative colitis presenting at least one of the known extraintestinal manifestations of Crohn's disease participated in the study. All the patients had Crohn's disease activity index (CAI) scores above 2. Each patient received an intravenous infusion of infliximab at a dosage of 5 mg/kg. A thorough questionnaire was used reviewing the extraintestinal manifestations of Crohn's disease such as erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, eye lesions, arthritis or arthralgia, sacroiliitis or inflammatory back pain, hepatic disease, hematologic manifestations (megaloblastic, iron deficiency or hemolytic anemia, thrombocytosis), thrombosis, and nephrolithiasis. Musculoskeletal complaints were evaluated using the parameters intensity of pain, duration of morning stiffness (in minutes), presence of inflammatory back pain, Schober's test of the lumbar region, chest expansion, and distance from occiput to wall. The clinical assessment was performed on the day of the infusion and 2 weeks later. **RESULTS:** Eleven out of 23 patients had arthralgia of inflammatory nature, three others had evidence of active synovitis on physical examination, and 11 reported inflammatory back pain. Four patients suffered from protracted pyoderma gangrenosum; three had resistant aphthous stomatitis. Eleven patients had more than one extraintestinal manifestation. All four with pyoderma gangrenosum demonstrated significant improvement of their ulcers after one course of infliximab, with complete resolution of the skin lesions in three of them after repeated infusions of infliximab. Aphthous stomatitis completely responded in all patients after a single infusion. Seven out of 11 patients with arthralgia and seven out of 11 with inflammatory back pain/sacroiliitis experienced benefit after treatment with infliximab and reported at least partial clinical improvement in duration of morning stiffness, tender joint count, and visual analogue scale for pain. Only one of three patients with frank arthritis demonstrated clear improvement, and two others failed to respond to infliximab treatment. **CONCLUSION:** These preliminary results are encouraging and suggest a promising role of infliximab in the treatment of extraintestinal symptoms of Crohn's disease.

Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. *Am J Gastroenterol.* 2003 Aug;98(8):1821-6.

OBJECTIVES: Pyoderma gangrenosum is an immune-mediated inflammatory condition characterized by ulcerative skin lesions affecting 1-2% of patients with inflammatory bowel disease (IBD). Treatment includes wound care, antibiotics, corticosteroids, and immunomodulators. However, response to therapy varies, and many patients with pyoderma gangrenosum have disease that is refractory to these agents. The aim of this study was to assess the response of medically refractory pyoderma gangrenosum to infliximab. **METHODS:** This was a multicenter retrospective study of patients with IBD and medically refractory pyoderma gangrenosum treated with infliximab. Data collected included the following: baseline demographics; duration of IBD; history of bowel resection; duration of skin lesions; number, size, and location of pyoderma gangrenosum lesions; prior medications; dose and number of infliximab infusions; bowel activity before and after infliximab; pyoderma gangrenosum activity before and after infliximab therapy; time to response and time to healing of pyoderma gangrenosum lesions; recurrence of pyoderma gangrenosum after infliximab; corticosteroid taper; and adverse reactions to infliximab. **RESULTS:** There were 13 patients with moderate to severe pyoderma gangrenosum and IBD treated with infliximab. All patients demonstrated complete healing of the skin lesions. Three patients had a complete response to induction infliximab therapy and did not require additional treatment. Ten patients responded to induction infliximab and have maintained pyoderma gangrenosum healing with infusions every 4-12 wk. All patients receiving corticosteroids were able to discontinue them completely after institution of infliximab treatment. Infliximab was well tolerated; the only treatment-related adverse events were sunburn in one patient and an infusion reaction in another. **CONCLUSIONS:** Infliximab is a safe and effective treatment for IBD-associated pyoderma gangrenosum.

Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Aug;37(2):150-4.

Dermatologic extraintestinal manifestations of Crohn disease may be refractory to treatment with corticosteroids and immunomodulators. The authors describe four children with Crohn disease with dermatologic manifestations: pyoderma gangrenosum, orofacial involvement, erythema nodosum, and idiopathic lymphedema. These dermatologic conditions were unresponsive to conventional therapy but had rapid and sustained response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab. No adverse reactions occurred. Infliximab should be considered for treating the extraintestinal dermatologic manifestations of Crohn disease in children.

Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Sep;37(9):1108-10.

Eight patients with pyoderma gangrenosum associated with Crohn disease were treated with infliximab. All had active mucosal inflammation indicated by endoscopic examination. Within 1-4 months, infliximab treatment resulted in complete healing of the pyoderma gangrenosum in 3 cases (1 parastomal, 2 lower limb), partial healing in 3 (2 parastomal, 1 lower limb) and temporary improvement in 2. Adverse effects such as skin rash, pneumonia and diarrhoea were seen in three patients. Our results imply that infliximab has a therapeutic potential on skin manifestations associated with inflammatory bowel disease, even though successful treatment may require repeat courses of infliximab infusions.

INFLIXIMAB

Pyoderma gangrenosum non associé à une MICI, après vérification de l'absence de néoplasie associée, en 3^{ème} intention en cas d'échec ou de résistance ou de contre-indication à un traitement bien conduit par :

- . en 1^{ère} intention : un corticoïde par voie générale et/ou un immunosuppresseur, notamment la ciclosporine,**
- . en 2^{ème} intention : traitements du pyoderma gangrenosum tels que la dapsone, les cyclines...**

1- PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

5 mg/kg en dose unique ou plusieurs cycles à J0 puis à 2 et 6 semaines.

Contre-indications

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab.

Sécurité d'emploi et mises en garde

- Infections :

Il s'agit de l'effet indésirable grave le plus fréquent. Des cas de tuberculose, d'infections bactériennes (sepsis, pneumopathies), d'infections fongiques invasives, et d'autres infections opportunistes ont été observés. Certains cas ont eu une issue fatale.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quant au risque d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par infliximab. L'élimination pouvant prendre 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. L'infliximab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Avant de débiter un traitement par infliximab, une tuberculose active ou latente doit être recherchée chez tous les patients : antécédents personnels de tuberculose, éventuels contacts avec un patient tuberculeux, traitements immunosuppresseurs anciens ou en cours, intradermo-réaction, radiographie pulmonaire. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut être faussement négative, surtout chez un patient immunodéprimé.

- Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité retardée :

Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire, céphalée) sont les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement. Des cas de réactions anaphylactoïdes (oedèmes laryngés et pharyngés, bronchospasmes sévères, convulsions) ont été associés à l'administration d'infliximab.

Les réactions aiguës liées à la perfusion peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez des patients de nouveau traités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par infliximab. Des myalgies et/ou arthralgies avec fièvre et/ou rash sont apparus dans les 12 jours suivant la réintroduction de l'infliximab. Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont traités de nouveau, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être étroitement surveillée.

- Vaccinations :

Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants au cours d'un traitement par infliximab.

- Immunogénicité :

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Si des réactions graves surviennent, l'infliximab ne doit pas être ré-administré.

- Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs :

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un anti-TNF ne peut être écarté.

- Insuffisance cardiaque :

L'infliximab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Une surveillance étroite est nécessaire et le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Traitement associé

Des données indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations sériques d'infliximab.

Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab de façon significative.

Grossesse et allaitement

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2- ARGUMENTAIRE

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une pathologie rare qui touche surtout les adultes de 25 à 54 ans. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. L'incidence a été estimée entre 3 et 10 cas par million et par an. L'évolution peut être bénigne ou grave, chronique ou récurrente avec une morbidité très importante.

L'étiologie demeure indéterminée. Le pyoderma gangrenosum peut s'observer sans autre maladie sous-jacente, mais il est généralement associé à une des pathologies suivantes (dans 50 à 70 % des cas) :

- maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn);
- arthrite (inflammation des articulations);
- gammopathies monoclonales, myélomes;
- leucémies.

L'étude de Brooklyn (Gut 2006) rapporte 11 cas non associés à des MICI parmi les 30 patients inclus dans cette étude. Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle montrant une efficacité significative de l'infliximab dès la 2^{ème} semaine de traitement par rapport au placebo ($p = 0.025$). Les patients non répondeurs à la 2^{ème} semaine ont reçu en ouvert une dose de 5 mg/kg d'infliximab. Pour les cas non associés à des MICI, il a été observé à la 6^{ème} semaines de traitement: 21% de guérison, 52% d'amélioration et 52% de non-réponse. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans le pyoderma gangrenosum associé aux MICI.

L'utilisation de l'infliximab est temporairement acceptable en 3^{ème} intention dans le pyoderma gangrenosum non associé aux MICI en cas d'échec, de résistance ou de contre-indication aux traitements suivants et après vérification qu'il n'y ait pas de néoplasie associée :

- en 1^{ère} intention, traitement bien conduit par les corticoïdes et les immunosuppresseurs, dont la ciclosporine ;
- en 2^{ème} intention, traitements utilisés dans le pyoderma gangrenosum tels que la dapsons, les cyclines

Effet de l'infliximab dans le pyoderma gangrenosum non associé à une MICI

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Brooklyn (2006)	Randomisée double aveugle Contrôlée vs placebo n=30 (13 infliximab et 17 placebo)	Infliximab 5 mg/kg Infliximab proposé en ouvert à S2 : traitement accepté (n=29)	6 sem	Principal : Amélioration clinique à S2 (taille, profondeur et bords de l'ulcère, questionnaires de qualité de vie) ; évaluation par le médecin et le patient. Secondaire : Rémission et amélioration clinique à S6.	Réponse significative du groupe infliximab versus placebo (n=6/13 ; 46%) vs placebo (n=1/17 ; 6%) (p=0.025) Amélioration à S4 et S6 (n=20/29 ; 69%). Rémission complète à S6 (n=6/29 ; 21%). Tolérance : EI grave : 1 poussée d'insuffisance cardiaque

EI : effet indésirable

S2 : 2^{ème} semaine de traitement

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1-Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial Gut. 2006 Apr;55(4):505-9.

2-Swale VJ, Saha M, Kapur N, Hoffbrand AV, Rustin MH. Pyoderma gangrenosum outside the context of inflammatory bowel disease treated successfully with infliximab. Clin Exp Dermatol. 2005 Mar;30(2):134-6

Groupe de travail

Professeur LEBBE Céleste, dermatologue, Paris
Professeur REVUZ Jean, dermatologue, Créteil
Professeur BEANI Jean-Claude, dermatologue, Grenoble
Professeur DRENO Brigitte, dermatologue, Nantes
Docteur FLAGEUL Béatrice, dermatologue, Paris

Docteur JEAN-PASTOR Marie-Joseph dermatologue, Marseille
Docteur Brigitte MILPIED-HOMSI, dermatologue, Bordeaux
Docteur POLI Florence, dermatologue, Créteil

Groupe de lecture

SFD (Société Française de Dermatologie)
Docteur BOULINGUEZ Serge
Professeur CHOSIDOW Olivier, dermatologue, Paris
Docteur MAHE Emmanuel, dermatologue, Paris
Professeur HACHULLA Eric, dermatologue, Paris
Professeur TAIEB Alain, dermatologue, Bordeaux
Professeur CAMBAZART Frédéric, dermatologue, Saint-Etienne

Professeur DELAPORTE Emmanuel, dermatologue, Lille
Professeur RICHARD MARIE-Aleth, dermatologue, Marseille
Docteur VIGAN Martine, dermatologue, Besançon
Professeur BERNARD Philippe, dermatologue, Reims
Professeur JULLIEN Denis, dermatologue, Lyon
Professeur CLAUDY Alain, dermatologue, Lyon

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, Paris
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, Lyon
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT Chritine, pharmacien, Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 Septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Gut. 2006 Apr;55(4):505-9. Epub 2005 Sep 27.

BACKGROUND: Pyoderma gangrenosum (PG) is a chronic ulcerating skin condition that often occurs in association with inflammatory bowel disease. There have been a number of reports of PG responding to infliximab, a monoclonal antibody against tumour necrosis factor alpha. **AIM:** In the first randomised placebo controlled trial of any drug for the treatment of PG, we have studied the role of infliximab in this disorder. **SUBJECTS:** Patients 18 years of age or older with a clinical diagnosis of PG were invited to take part. **METHODS:** Patients were randomised to receive an infusion of infliximab at 5 mg/kg or placebo at week 0. Patients were then assessed at week 2 and non-responders were offered open labelled infliximab. The primary end point was clinical improvement at week 2, with secondary end points being remission and improvement at week 6. **RESULTS:** Thirty patients were entered into the study. After randomisation, 13 patients received infliximab and 17 patients received placebo. At week 2, significantly more patients in the infliximab group had improved (46% (6/13)) compared with the placebo group (6% (1/17); $p = 0.025$). Overall, 29 patients received infliximab with 69% (20/29) demonstrating a beneficial clinical response. Remission rate at week 6 was 21% (6/29). There was no response in 31% (9/29) of patients. **CONCLUSIONS:** This study has demonstrated that infliximab at a dose of 5 mg/kg is superior to placebo in the treatment of PG. Open label treatment with infliximab also produced promising results. Infliximab treatment should be considered in patients with PG.

Swale VJ, Saha M, Kapur N, Hoffbrand AV, Rustin MH. Clin Exp Dermatol. 2005 Mar;30(2):134-6

A 63-year-old man with chronic lymphocytic leukaemia developed pyoderma gangrenosum following minor trauma to the leg. He required intensive inpatient management with a multitude of treatments including larval therapy, surgical debridement, ciclosporin, methotrexate, thalidomide, pulsed intravenous methylprednisolone and high-dose intravenous immunoglobulin, clofazamine and high dose oral corticosteroids, none of which were helpful. Treatment complications included steroid-induced diabetes, Cushing's syndrome and perforated peptic ulcer. The pyoderma remained refractory to treatment and continued to extend until he received intravenous infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6.

INFLIXIMAB

Syndrome de Gougerot-Sjögren

ARGUMENTAIRE

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie d'origine auto-immune touchant les glandes exocrines. Dans la majorité des cas, l'atteinte est bénigne (« syndrome sec ») et le traitement est essentiellement symptomatique. Mais il existe également des formes systémiques rares et graves. Même si deux études ouvertes à petits effectifs sont positives pour l'infliximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo (Mariette, 2004) ne permet pas de conclure à l'efficacité de la molécule dans cette pathologie.

Cette étude multicentrique a inclus 103 patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Les patients randomisés recevaient soit du placebo, soit des injections d'infliximab (5 mg/kg) à 0, 2 et 6 semaines. Le suivi était de 22 semaines. Les patients inclus présentaient un score > 50 mm pour ≥ 2 des 3 échelles visuelles analogiques (EVA) utilisées (arthralgies ; asthénie ; sécheresse buccale, oculaire, cutanée, vaginale ou bronchique). La réponse au traitement était définie par une amélioration ≥ 30% des valeurs d'au moins 2 des 3 EVA utilisées à 10 semaines. La différence entre le groupe placebo et le groupe infliximab n'est pas statistiquement significative à 10 semaines (p=0.89) ni à 22 semaines (p=0.62) de traitement. Aucun effet indésirable grave inattendu n'a été observé.

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'infliximab par rapport au placebo dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. L'utilisation de l'infliximab ne paraît pas acceptable dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Résumé tabulé de l'efficacité de l'infliximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Mariette 2004	Randomisée double-aveugle Contrôlée Versus placebo multicentrique n=103	Infliximab (5mg/kg) ou placebo à 0, 2 et 6 semaines	22 semaines	Echelles visuelles analogiques (EVA) : - douleur articulaire - fatigue - sécheresse buccale, oculaire, cutanée, vaginale, bronchique Répondeur : amélioration de > 30% à S10 de 2 EVA	Pas de différence significative entre infliximab et placebo. Répondeurs : - infliximab =26.5% - placebo = 27.8%
Steinfeld 2001	Ouverte n=16	Infliximab (3mg/kg) à 0, 2 et 6 semaines	14 semaines	Bilan ophtalmique Sécrétion salivaire et lacrymale Douleur Fatigue	Bénéfice clinique observé dès S2 et maintenu pendant 2 mois
Steinfeld 2002	Ouverte n=10 (parmi les 16 patients de l'étude de 2001)	Infliximab (3mg/kg) à 0, 2 et 6 semaines	52 semaines	Bilan ophtalmique Sécrétion salivaire et lacrymale Douleur Fatigue	Maintien du bénéfice clinique

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50(4) : 1270-1276.
2. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2371-2375.
3. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3301-3303.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologue, Paris
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MEYER Olivier, rhumatologue, Paris

Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Dr WOOD Chantal, anesthésiste, Paris
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
M. DE BELS Frédéric, HAS
Dr HUCHET François-Xavier, HAS
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JÉGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puechal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1270-6.

OBJECTIVE: There is no effective treatment for patients with primary Sjogren's syndrome (SS). Since tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) could be a key element in the pathogenesis of primary SS, we conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of infliximab in primary SS. **METHODS:** A total of 103 patients with primary SS were randomly assigned to receive infliximab infusions (5 mg/kg) or placebo at weeks 0, 2,



and 6 and were followed up for 22 weeks. All patients fulfilled the new American-European Consensus Group criteria for SS and had active disease as assessed by values >50 mm on 2 of 3 visual analog scales (VAS) (0-100 mm) that evaluated joint pain, fatigue, and buccal, ocular, skin, vaginal, or bronchial dryness. A favorable overall response was defined as the patient having > or =30% improvement between weeks 0 and 10 in the values on 2 of the 3 VAS. Secondary end points were values on each VAS separately, the number of tender and swollen joints, the basal salivary flow rate, results of the Schirmer test for lacrimal gland function, the focus score on labial salivary gland biopsy, the level of C-reactive protein, and the erythrocyte sedimentation rate evaluated at weeks 0, 10, and 22, as well as quality of life evaluated by use of the generic Short Form 36 questionnaire administered at weeks 0, 10, and 22. **RESULTS:** At week 10, 26.5% of patients receiving placebo and 27.8% of patients treated with infliximab had a favorable overall response (P = 0.89), and at week 22, 20.4% of the placebo group and 16.7% of the infliximab group had a favorable response (P = 0.62). In addition, the 2 groups did not differ in any of the secondary end points over the 22 weeks of the trial. Severe adverse events reported in the infliximab group did not differ from those observed in previous studies. **CONCLUSION:** This randomized, double-blind, placebo-controlled study of an anti-TNF agent did not show any evidence of efficacy of infliximab in primary SS.

Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2371-5.

OBJECTIVE: Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) is a proinflammatory cytokine involved in the pathogenesis of Sjogren's syndrome (SS), and blockade of TNFalpha may reduce the activity of the disease. The purpose of this study was to evaluate the safety and potential efficacy of infliximab, a chimeric human-mouse anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active primary SS. **METHODS:** This was a single-center, open-label pilot study. Sixteen patients with active primary SS received 3 infusions of infliximab (3 mg/kg) at 0, 2, and 6 weeks. Standard clinical assessment, complete ophthalmologic testing, and functional evaluation of salivary flow were performed at baseline and at weeks 2, 6, 10, and 14. **RESULTS:** All patients completed the study. There was statistically significant improvement in all clinical and functional parameters, including global assessments (patient's global assessment, patient's assessment of pain and fatigue, physician's global assessment), erythrocyte sedimentation rate, salivary flow rate, the Schirmer I test, tender joint count, fatigue score, and dry eyes and dry mouth. This clinical benefit was observed at week 2 and was maintained throughout the study and the 2-month followup period. The treatment was well tolerated in all patients, and no significant adverse events were seen. No lupus-like syndrome was observed, and no anti-double-stranded DNA antibodies were observed that were attributable to infliximab therapy. **CONCLUSION:** In patients with active primary SS, a loading-dose regimen of 3 infusions of infliximab provided a fast and significant clinical benefit without major adverse reactions. It was possible to maintain statistically significant improvement for up to 8 weeks after the third infusion.

Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(12):3301-3.

OBJECTIVE: To evaluate the safety and efficacy of a maintenance regimen of infliximab in patients with active primary Sjogren's syndrome (SS) over a 1-year period. **METHODS:** This followup study included 10 of the 16 patients with primary SS who participated in a pilot study. Patients who continued to have symptoms received additional infusions of infliximab for 1 year. **RESULTS:** All patients completed the 1-year followup for evaluation of efficacy. After 1 year, a statistically significant decrease in global and local disease manifestations was observed in all 10 patients. Treatment was generally well tolerated, with the main side effect being a mild, self-limited infusion reaction. **CONCLUSION:** Sustained improvement of active primary SS may be possible with infliximab treatment.

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : ETANERCEPT	
	NOM COMMERCIAL : ENBREL®	
 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : WYETH	
	Version : 2 Date : Février 2006 Date de révision : Février 2008	Liste I PIH Réservé aux spécialistes

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles thérapeutiques temporaires

Sans objet

III. Situations non acceptables

- Maladie de Crohn
- Sarcoïdose
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Maladie de Wegener

ETANERCEPT

Maladie de Crohn

ARGUMENTAIRE

Une étude (Sandborn, 2001) menée chez 43 patients n'a pas montré de différence significative entre le groupe étanercept et le groupe placebo. L'étanercept se lie avec une affinité forte aux formes solubles des récepteurs du TNF α mais non aux formes transmembranaires ; ce qui expliquerait l'absence d'effet de la molécule dans la maladie de Crohn. L'utilisation d'étanercept ne paraît pas acceptable dans la maladie de Crohn.

Effet de l'étanercept dans la maladie de Crohn

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Sandborn (2001)	Contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo n=43	Etanercept : 25 mg x2/semaine Ou placebo	8 semaines	Critère principal de jugement : ↓ CDAI* score \geq 70 points ou CDAI < 150 points à S4. Critères de jugement secondaires : - idem à S2 et S8 - rémission clinique (CDAI < 150) à chaque visite - amélioration des fistules - score IBDQ**	Pas de différence significative entre groupe étanercept (39%) et placebo (45%) à S4 (p=0.763). Fréquence des effets secondaires mineurs et graves identique dans les 2 groupes.
Marzo-Ortega (2003)	Ouverte rétrospective Série de cas n= 2 Maladie de Crohn + spondylarthropathie ankylosante	Etanercept : 25 mg x 2/semaine	24 semaines	BASDAI*** Douleur EVA CRP Viscosité plasmatique Symptômes digestifs	Etanercept efficace pour la spondylarthropathie ankylosante mais pas pour la maladie de Crohn.

*CDAI: Crohn's disease Activity Index; ** IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ***BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Bibliographie :

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des pharmaciens de CHU et des Hospices civils de Lyon ont été les documents de base de travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. Ann Rheum Dis 2003; 62:74-76.

2. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094.

Groupe de travail

Pr BIGARD Marc-André, gastro-entérologue, Vandoeuvre-les-Nancy
Dr ARMENGAUD Didier, pédiatre, Poissy
Pr BEAUGERIE Laurent, gastro-entérologue, Paris
Pr DE KORWIN Jean-Dominique, interniste, Nancy

Mme FOUGEROLE Françoise, pharmacienne, Saint Mandé
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Mme MORGENZSTEJN Nathalie, Afssaps
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Gastro-entérologie
Pr BONAZ Bruno, gastro-entérologue, Grenoble
Pr BOUHNİK Yoram, gastro-entérologue, Paris
Dr BOUREILLE Arnaud, gastro-entérologue, Nantes
Pr CADIOT Guillaume, gastro-entérologue, Reims
Pr COFFIN Benoît, gastro-entérologue, Colombes
Dr DOLL Jacques, gastro-entérologue, Le Chesnay
Pr DUCLOS Bernard, gastro-entérologue, Strasbourg

Pr DUPAS Jean-Louis, gastro-entérologue, Amiens
Pr HEBUTERNE Xavier, gastro-entérologue, Nice
Pr MARTEAU Philippe, gastro-entérologue, Paris
Dr PARIENTE Alexandre, gastro-entérologue, Pau
Dr POTIER Pascal, gastro-entérologue, Orléans
Pr REIMUND Jean-Marie, gastro-entérologue, Caen
Dr ROBLIN Xavier, gastro-entérologue, La Tronche

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de VÉTO.

Résumés abstracts

Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:74-76.

The seronegative spondyloarthropathies (SpAs) are associated both with clinical and subclinical colitis. Recently biological blockade with the tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) antagonists infliximab and etanercept has been shown to be effective in the treatment of SpA. However, only infliximab is efficacious in the treatment of colitis in patients with Crohn's SpA. We report on two patients with SpA and associated Crohn's disease treated with etanercept whose arthritis showed an excellent response with complete resolution of spinal pathology, whereas their Crohn's disease persisted or flared. These findings suggest that the effect of TNFalpha blockade in SpA differs between the joint and the bowel.

Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094.

BACKGROUND & AIMS: We evaluated etanercept, a human soluble tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, for the treatment of active Crohn's disease. **METHODS:** Forty-three patients with moderate to severe Crohn's disease were enrolled in an 8-week placebo-controlled trial. Patients were randomized to subcutaneous etanercept 25 mg or placebo twice weekly. The primary outcome measure was clinical response at week 4, defined as a decrease in the baseline Crohn's Disease Activity Index score $>$ or $=70$ points or a Crohn's Disease Activity Index score <150 points. **RESULTS:** At week 4, 39% of etanercept-treated patients had clinical response as compared with 45% of placebo-treated patients ($P = 0.763$). The frequency of common adverse events including headache, new injection site reaction, asthenia, abdominal pain, Crohn's disease-related anemia, and skin disorders was similar in both groups. Likewise, the frequency of severe or serious adverse events was similar in both groups. **CONCLUSIONS:** Subcutaneous etanercept at

a dose of 25 mg twice weekly is safe, but not effective, for the treatment of patients with moderate to severe Crohn's disease. The dose of etanercept administered in this study is that approved for rheumatoid arthritis. Higher doses or more frequent dosing may be required to attain a response in patients with active Crohn's disease.

ETANERCEPT

Sarcoïdose

ARGUMENTAIRE

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'origine inconnue. Les deux tiers des cas surviennent entre 20 et 40 ans. L'atteinte pulmonaire est prédominante (80-90% des cas), en général associée à des adénopathies hilaires et médiastinales. L'évolution spontanée vers la guérison est fréquente, en particulier dans les formes ganglionnaires médiastinales isolées. Le traitement, quand il est nécessaire, repose sur la corticothérapie, le plus souvent efficace sur les symptômes et les lésions radiologiques pulmonaires. Les traitements de seconde ligne sont utilisés de manière exceptionnelle.

Dans la sarcoïdose pulmonaire, une étude (Utz, 2002) a été arrêtée prématurément en raison de la non-efficacité de l'éтанерcept, après l'inclusion de 17 patients sur les 30 prévus initialement. Dans la sarcoïdose ophtalmique, une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo (Baughman, 2005) ne montre pas de différence significative entre le groupe éтанерcept et le groupe placebo.

Effet de l'éтанерcept dans la sarcoïdose pulmonaire

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Utz (2002)	Ouverte n=17 Patients ayant une sarcoïdose pulmonaire stades II ou III	Etanercept : 25 mg 2x/sem	52 semaines	Dyspnée Radio pulmonaire EFR Lavage bronchoalvéolaire TNF α sériques Examen ophtalmologique	5 patients sur 17 ont eu une amélioration clinique Arrêt prématuré de l'étude pour cause d'échec au traitement

Effet de l'éтанерcept dans la sarcoïdose ophtalmique

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Baughman (2005)	Randomisée double-aveugle vs placebo n=18	Etanercept : 25 mg*2/sem ou placebo	6 mois	Bilan ophtalmologique (acuité visuelle, angiographie, œdème maculaire)	Pas de différence significative entre le groupe éтанерcept et le groupe placebo

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, Schroeder DR. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest 2003; 124(1): 177-185.

2. Baughman RP, Lower EF, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis. *Chest* 2005; 128:1062-67.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologue, Paris
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MEYER Olivier, rhumatologue, Paris

Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Dr WOOD Chantal, anesthésiste, Paris
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
M. DE BELS Frédéric, HAS
Dr HUCHET François-Xavier, HAS
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JÉGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de veto.

Résumés-abstracts

Baughman R-P, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis : results of a double- blind randomized trial. *Chest*,2005,128,2,1062-47

PURPOSES: Study a tumor necrosis factor receptor antagonist (etanercept) in the treatment of chronic ocular sarcoidosis. **SUBJECTS AND METHODS:** Eighteen patients with ocular sarcoidosis and ongoing inflammation in the eyes. All patients had received at least 6 months of therapy with methotrexate and were currently receiving corticosteroids. Patients were randomized to receive either etanercept, 25 mg subcutaneously twice a week, or placebo in a double- blind randomized trial. Treatment for ocular inflammation with systemic and local corticosteroids at the beginning and end of 6 months of treatment was noted. All patients underwent an ocular examination at the beginning and the end of the study by one ophthalmologist who was unaware of what treatment the patient was receiving. **RESULTS:** Three of the patients treated with etanercept and one treated with placebo were being treated with lower doses of corticosteroids by the end of the study. However, three of the etanercept patients and one of the placebo patients required larger doses of corticosteroids by the end of the study. The ophthalmology global assessment improved for two of the etanercept-treated patients and three of the placebo-treated patients. **CONCLUSION:** For most patients, therapy with etanercept was not associated with a significant improvement in their chronic ocular disease.

Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, Schroeder-Darrell-R. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest*,2003,124,1,177-85.

BACKGROUND: Tumor necrosis factor (TNF)-alpha is produced by macrophages and other cells, and is believed to participate in granulomatous inflammation. Targeted antagonism of TNF-alpha has been proposed as a novel treatment strategy for sarcoidosis. Etanercept is a dimeric fusion protein that binds specifically to TNF-alpha, rendering it biologically inactive. **OBJECTIVE:** To assess whether etanercept has potential efficacy in the treatment of progressive pulmonary sarcoidosis. **DESIGN:** Prospective, open-label, phase-2 treatment trial. **SETTING:** Mayo Clinic, Rochester,

MN. PATIENTS: Stage II or III progressive pulmonary sarcoidosis. INTERVENTION: Etanercept, 25 mg subcutaneously twice weekly. MEASUREMENTS: Pulmonary function, chest radiographs, dyspnea, and TNF-alpha levels in serum and BAL fluid. RESULTS: The study was terminated after the enrollment of 17 patients due to an early-stop clause of the pretrial study design related to excessive treatment failures. Neither absolute levels of TNF-alpha nor TNF-alpha activity in the serum, BAL fluid, or alveolar macrophages were able to predict which patients would respond to etanercept. CONCLUSIONS: In patients with progressive stage II or III pulmonary sarcoidosis, etanercept was frequently associated with early or late treatment failure. These data would not support the design of a large multicenter randomized trial comparing etanercept with conventional corticosteroid therapy.

ETANERCEPT

Syndrome de Gougerot-Sjögren

ARGUMENTAIRE

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie d'origine auto-immune touchant les glandes exocrines. Dans la majorité des cas, l'atteinte est bénigne (« syndrome sec ») et le traitement est essentiellement symptomatique. Mais il existe également des formes systémiques rares et graves.

Une étude (Sankar ; 2004) a inclus 28 sujets ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ou secondaire (critères diagnostiques de l'American-European Consensus Group). Le critère de jugement principal était une amélioration $\geq 20\%$ du score d'au moins 2 des 3 critères suivants : sécheresse de la bouche, sécheresse oculaire et amélioration biologique (taux d'IgG ou VS). La durée du suivi était de 12 semaines avec évaluations cliniques à 0, 4, 8 et 12 semaines. Les sécheresses buccale et oculaire ont été évaluées de manière subjective (échelle EVA) et objective (flux salivaire après stimulation, test de Schirmer sans anesthésiant). Cinq patients du groupe étanercept et 3 du groupe placebo ont montré une amélioration du critère de jugement principal. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre le groupe placebo et le groupe étanercept.

La seule étude randomisée en double aveugle versus placebo (Sankar 2004) n'a pas permis de conclure à l'efficacité de l'étanercept. L'utilisation d'étanercept ne paraît pas acceptable dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Effet de l'étanercept dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Sankar (2004)	Randomisée double- aveugle vs placebo n=28	Étanercept : 25 mg*2/S ou placebo	12 semaines	Répondeur : ↑ $\geq 20\%$ de ≥ 2 des 3 critères suivants : - bouche sèche (EVA) - œil sec (EVA) - taux sériques IgG ou VS	Pas de différence significative entre groupe étanercept et groupe placebo
Zandbelt (2004)	Ouverte n=15	Étanercept : 25 mg*2/S	Phase de traitement : 12 semaines Phase d'observation : 24 semaines pour 4 patients	Asthénie Sécheresses buccale, lacrymale Schirmer test Biopsie de glande salivaire Lymphocytes et IgA sériques	Pas d'effet sur le syndrome sec. Effet sur l'asthénie: n=4 Pas de modification des taux de lymphocytes ou d'IgA

Bibliographie

Les référentiels du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjögren's syndrome. *Arthritis rheum* 2004; 50(7): 2240-2245.
2. Zandbelt MM, de Wilde PCM, van Damme PA, Hoyng CB, van de Putte LBA, van den Hoogen FHJ. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004; 31: (1):96-101.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologue, Paris
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MEYER Olivier, rhumatologue, Paris

Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Dr WOOD Chantal, anesthésiste, Paris
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
M. DE BELS Frédéric, HAS
Dr HUCHET François-Xavier, HAS
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 Décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de véto.

Résumés abstracts

Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2240-5.

OBJECTIVE: To assess the safety and potential efficacy of etanercept in the treatment of Sjogren's syndrome (SS). **METHODS:** This pilot study was a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept, with 14 subjects in each group. Patients received 25 mg of etanercept or placebo (vehicle) by twice-weekly subcutaneous injection. Patients met the American-European Consensus Group criteria for SS. The primary outcome required at least 20% improvement from baseline values for at least 2 of the following 3 domains: subjective or objective measures of dry mouth, subjective or objective measures of dry eyes, and IgG level or erythrocyte sedimentation rate (ESR). **RESULTS:** Of the 14 patients taking etanercept, 11 had primary SS and 3 had SS secondary to rheumatoid arthritis. Baseline measures did not differ between the 2 groups. Three etanercept-treated patients and 1 placebo-treated patient did not complete the trial. Five etanercept-treated patients and 3 placebo-treated patients showed improvement from baseline in the primary outcome variable at 12 weeks, but the difference was not statistically significant. There were no significant differences between the groups for changes in

subjective measures of oral or ocular symptoms (by visual analog scale), the IgG level, Schirmer I test result, van Bijsterveld score, or salivary flow. At 12 weeks, the ESR had decreased in the etanercept group compared with baseline ($P = 0.004$); however, the mean reduction was only 18.6%. **CONCLUSION:** We found no evidence to suggest that treatment with etanercept at a dosage of 25 mg twice weekly for 12 weeks was clinically efficacious in SS. A larger trial will be necessary to definitively address the efficacy of etanercept in the treatment of SS.

Zandbelt-Michiel-M, de-Wilde-Peter, van-Damme-Philip, Hoyng-Carel-B, van-de-Putte-Leo, van-den-Hoogen-Frank. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J-Rheumatol*, 2004,31,1,96-101.

OBJECTIVE: This pilot study evaluated the effect of anti-tumor necrosis factor- α anti-inflammatory treatment with etanercept (Enbrel (R)) on sicca, systemic, and histological signs in patients with primary Sjögren's syndrome (SS). **METHODS:** Fifteen patients with well defined primary SS were treated with 25 mg etanercept subcutaneously twice per week during 12 weeks, with followup visits at Weeks 18 and 24. Evaluation measures included a Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) questionnaire, serological monitoring, salivary flow tests, Schirmer test, rose bengal cornea staining, and tear film breakup time. A sublabial minor salivary gland biopsy was performed at baseline and at Week 12 and lymphocytic focus score and percentage Ig A-containing plasma cells (IgA%) were assessed. **RESULTS:** No increase of salivary or lachrymal gland function was observed in any participant. In 4 patients a decrease of fatigue complaints was noted, which was also reflected by decreased scores in the MFI questionnaire. Reduced erythrocyte sedimentation rate was observed in 3 of 4 patients with reduced fatigue. No significant change of lymphocyte focus score or IgA% was observed. A repeated treatment up to 26 weeks showed the same results. **CONCLUSION:** A 12-week or prolonged treatment of etanercept 25 mg twice weekly did not appear to reduce sicca symptoms and signs in SS. However, etanercept treatment may be beneficial in a small subgroup of SS patients with severe fatigue. Etanercept 25 mg twice weekly did not affect minor salivary gland biopsy results.

ETANERCEPT

Maladie de Wegener

ARGUMENTAIRE

La maladie de Wegener fait partie du groupe des vascularites nécrosantes systémiques touchant les vaisseaux de petit calibre. Associée à plus de 80% à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), elle est également appelée microvascularite à ANCA. La corticothérapie et le cyclophosphamide sont proposés dans la maladie de Wegener. Néanmoins des rechutes peuvent survenir à long terme après des années de rémission.

Une étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée versus placebo (WEGT 2004) a inclus 180 patients ayant une maladie de Wegener avec un score BVAS/WG>3. Le critère de jugement principal était la rémission prolongée, définie par un BVAS à 0 pendant au moins 6 mois. Le traitement par étanercept était prescrit en association à la corticothérapie et au cyclophosphamide ou au méthotrexate. Une fois la rémission obtenue, le protocole prévoyait la diminution du traitement conventionnel.

Cent-vingt-six patients (72.4%) ont eu une rémission prolongée mais seulement 86 (49.4%) le sont restés pendant la période de suivi de l'étude (27 mois). Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre le groupe étanercept et le groupe placebo. Pendant l'essai, 56.2% des patients du groupe étanercept et 57.1% du groupe contrôle ont présenté au moins un effet indésirable. Six patients du groupe étanercept ont développé un cancer, contre 0 dans le groupe contrôle. L'étude WEGT 2004 n'a pas permis de conclure à l'efficacité de l'étanercept.

Résumé tabulé des données d'efficacité de l'étanercept dans la maladie de Wegener

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
WEGT 2005	Randomisée double-aveugle vs placebo n=180 BVAS/WG >3	Etanercept	27 mois	BVAS/WG ¹ score Rémission : BVAS/WG à 0 pendant ≥6 mois	Rémission : - Etanercept : n=62/89 (69.7%) - Placebo : n=64/85 (75.3%) Pas de différence significative entre groupe placebo et groupe étanercept Effets indésirables graves : cancers (n=6)

¹BVAS/WG : Birmingham Vasculitis Activity:Score/Wegener: score d'activité de la maladie de Wegener, allant de 0 à 67, des scores élevés reflétant une aggravation de la maladie

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du COMEDIMS-CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais

cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis *N Engl J Med* 2005; 351(4): 351-361.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologue, Paris
Pr CORTET Bernard, rhumatologue, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Pr MEYER Olivier, rhumatologue, Paris

Pr MIOSSEC Pierre, rhumatologue, Lyon
Dr WOOD Chantal, anesthésiste, Paris
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
M. DE BELS Frédéric, HAS
Dr HUCHET François-Xavier, HAS
M. MEILLIER Fabrice, LEEM

Groupe de lecture

Société Française de Rhumatologie
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, Marseille
Dr CASTOT Anne, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, Poitiers

Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, médecin de santé publique, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 21 décembre 2006 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis de veto.

Ce PTT a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.



Résumés abstracts

Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. *N Engl J Med.* 2005, 27;352(4):351-61

BACKGROUND: The majority of patients with Wegener's granulomatosis have disease flares after conventional medications are tapered. There is no consistently safe, effective treatment for the maintenance of remission. **METHODS:** We conducted a randomized, placebo-controlled trial at eight centers to evaluate etanercept for the maintenance of remission in 180 patients with Wegener's granulomatosis. The primary outcome was sustained remission, defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis of 0 for at least six months (scores can range from 0 to 67, with higher scores indicating more active disease). In addition to etanercept or placebo, patients received standard therapy (glucocorticoids plus cyclophosphamide or methotrexate). After remission, standard medications were tapered according to the protocol. **RESULTS:** The mean follow-up for the overall cohort was 27 months. Of the 174 patients who could be evaluated, 126 (72.4 percent) had a sustained remission, but only 86 (49.4 percent) remained in remission for the remainder of the trial. There were no significant differences between the etanercept and control groups in the rates of sustained remission (69.7 percent vs. 75.3 percent, $P=0.39$), sustained periods of low-level disease activity (86.5 percent vs. 90.6 percent, $P=0.32$), or the time required to achieve those measures. Disease flares were common in both groups, with 118 flares in the etanercept group (23 severe and 95 limited) and 134 in the control group (25 severe and 109 limited). There was no significant difference between the

etanercept and control groups in the relative risk of disease flares per 100 person-years of follow-up (0.89, P=0.54). During the study, 56.2 percent of patients in the etanercept group and 57.1 percent of those in the control group had at least one severe or life-threatening adverse event or died (P=0.90). Solid cancers developed in six patients in the etanercept group, as compared with none in the control group (P=0.01). CONCLUSIONS: Etanercept is not effective for the maintenance of remission in patients with Wegener's granulomatosis. Durable remissions were achieved in only a minority of the patients, and there was a high rate of treatment-related complications.

 	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : ADALIMUMAB	
	NOM COMMERCIAL : HUMIRA® TRUDEXA®	
LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ABBOTT		
	Version : 1 Date : 2006 Date de révision :	Condition de prescription : PIH Réservé aux spécialistes

II. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

III. Situations temporairement acceptables

Protocoles thérapeutiques temporaires

Sans objet

III. Situations non acceptables

Sans objet

**Situations hors-AMM
pour lesquelles
l'insuffisance des données
ne permet pas d'évaluer
le rapport bénéfice/risque**

**ANTI-TNFs
Infliximab
Etanercept
Adalimumab**

Situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque

ANTI-TNFs

INFLIXIMAB

REMICADE®

- Maladie de Behçet hors uvéites
- Maladie de Horton
- Périartérite noueuse
- Sarcoïdose
- Onycho-pachydermo périostose psoriasique
- GVHD

ETANERCEPT

ENBREL®

- Maladie de Horton
- Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate
- Syndrome TRAPS
- GVHD

ADALIMUMAB

HUMIRA®

TRUDEXA®

- Maladie de Horton
- Périartérite noueuse
- Onycho-pachydermo périostose psoriasique

INFLIXIMAB

- **Maladie de Behçet hors uvéites**

La maladie de Behçet est une vascularite systémique d'étiologie inconnue survenant essentiellement chez l'adulte jeune. La maladie de Behçet est plus fréquente dans certaines régions du monde : Japon, Moyen-Orient et pourtour du bassin méditerranéen. En Europe occidentale, la prévalence la plus élevée se situe en Italie à 2,5 cas/100.000 habitants ; en Turquie, la prévalence varie entre 8 et 37 cas/10.000 habitants selon les régions.

Classiquement définie comme l'association d'une uvéite et d'une aphtose bipolaire, la maladie de Behçet peut également avoir des manifestations vasculaires (thromboses veineuses et/ou artérielles, anévrysmes artériels), neurologiques (méningite, méningo-encéphalite, trouble du comportement), articulaires, rénales et digestives. Le pronostic spontané est sévère du fait de l'atteinte oculaire pouvant conduire à la cécité, de l'atteinte neurologie et du risque de rupture artérielle. Le traitement repose sur l'administration d'anti-inflammatoires et d'immunosuppresseurs.

Les données disponibles dans la maladie de Behçet hors uvéites reposent sur une publication rapportant 3 cas cliniques (Aeberli, 2002).

Bibliographie :

1. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF pathway: use of Infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002; 132 :414-422.
2. Keystone EC. The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(suppl II):79-83.
3. Stokes DG, Kremer JM. Potential of tumour necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 33(1):1-18.

- **Maladie de Horton**

La maladie de Horton est une vascularite touchant les artères de gros et moyen calibre, principalement du territoire céphalique. Elle touche dans la majorité des cas des sujets de plus de 50 ans. L'incidence de la maladie de Horton est estimée entre 6 et 22/100.000/an. La corticosensibilité de l'affection est habituelle avec régression des symptômes en 48-72 heures après le début de la corticothérapie. Le traitement est prolongé, habituellement sur 18 à 30 mois, parfois sur de nombreuses années.

Les données d'efficacité de l'infliximab reposent sur moins d'une dizaine de cas cliniques. Le niveau de preuve est très faible.

NB : Une étude internationale menée par le groupe INSSYS (International Network for the Study of Systemic Vasculitides) actuellement en cours, a pour objectif d'étudier l'intérêt de l'Infliximab dans l'épargne cortisonique chez les patients ayant une maladie de Horton.

Résumé tabulé des données d'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Horton

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Andono poulos (2003)	Série de cas N=2 Infliximab en 1 ^{ière} intention	Infliximab 3mg/kg à S0, S2 et S6.	6 et 12 sem	Clinique CRP, VS	Réponse initiale : n=2 Rechutes à 6 et 12 semaines : n=2
Cantini (2001)	Série de cas N=4 Horton cortico-résistant	Infliximab 3mg/kg à S0, S2 et S6.	5 à 6 mois	Clinique CRP, VS	Rémission : n=3/4

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		+ prednisone			

Bibliographie :

1. Andonopoulos AP, Maimaris N, Daoussis D, Bounas A, Giannopoulos G. Experience with Infliximab (antiTNF α monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1116.
2. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula O, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab : report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2933-5.

- **Périartérite noueuse**

La périartérite noueuse (PAN) est une vascularite nécrosante touchant les vaisseaux de moyen calibre. La PAN est une maladie rare. L'incidence est estimée à 7/million/an et la prévalence à 63/million d'habitants. La PAN touche des sujets de tous âges, avec une prédominance pour la tranche d'âge 40-60 ans. Le traitement de référence est la corticothérapie, parfois associée aux immunosuppresseurs.

Les cytokines pro-inflammatoires TNF α joueraient un rôle important dans la pathogénie de la réponse immunitaire des maladies systémiques. L'effet de l'infliximab, un anti-TNF, a été rapporté chez 2 patients ayant une périartérite noueuse.

Bibliographie :

1. Al-Bishri J, le Riche N et al. Refractory polyarteritis nodosa succesfully treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32(7):1371-3.
2. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA et al. Successful response to infliximab in a patient with undifferentiated spondyloarthritis coexisting with polyarteritis nodosa-like cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6 suppl 32): S138.

- **Sarcoïdose**

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'origine inconnue. Les deux tiers des cas surviennent entre 20 et 40 ans. L'atteinte pulmonaire est prédominante (80-90% des cas), en général associée à des adénopathies hilaires et médiastinales. L'évolution spontanée vers la guérison est fréquente, en particulier dans les formes ganglionnaires médiastinales isolées. Le traitement, quand il est nécessaire, repose sur la corticothérapie, le plus souvent efficace sur les symptômes et les lésions radiologiques pulmonaires. Les traitements de seconde ligne sont utilisés de manière exceptionnelle.

Les cytokines pro-inflammatoires TNF α jouent un rôle dans la pathogénie de la réponse immunitaire des maladies systémiques. L'effet de l'infliximab, un anti-TNF, a été rapporté chez 3 patients ayant une sarcoïdose.

Effet de l'infliximab dans la sarcoïdose réfractaire

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Baughman (2001)	Série de cas N=3	Infliximab : 5 mg/kg à 0, 2, 4 et 12 semaines	16 semaines	Atteinte cutanée et/ou pulmonaire	Amélioration des lésions cutanées n=2 Amélioration de la fonction pulmonaire n=1 Durée du traitement et risque de rechute inconnus.

Bibliographie :

- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vacculiyis and diffuse lung diseases* 2001; 18:70-74.

- **Onycho-pachydermo périostose psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique fait aujourd'hui partie du groupe des spondylarthropathies. Réellement individualisé par le Collège Américain de Rhumatologie en 1964, le rhumatisme psoriasique constitue néanmoins le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde (PR). La diversité sémiologique clinique et radiologique du rhumatisme psoriasique, en l'absence de critères diagnostiques réellement validés, a toujours rendu particulièrement difficile l'abord de ses principales caractéristiques, notamment épidémiologiques.

C'est l'affection qui par sa présentation, ses caractéristiques cliniques associant peau et ongle, os et tissus mous, ténosynovites et arthrites, est l'archétype d'une passerelle entre les deux systèmes (peau et articulations). Elle peut s'exprimer sous la forme d'un rhumatisme psoriasique classique, mais surtout de formes intriquées au sens anatomique : onychopachydermopériostose psoriasique dactylite, chéiroarthropathie momifiante, doigt de Bauer sont autant d'exemples.

L'insuffisance des données n'a pas permis d'évaluer le bénéfice/risque de l'adalimumab dans le traitement de l'onychopachydermopériostose psoriasique. Un seul cas rapporté et publié montre l'efficacité de l'adalimumab pour traiter cette pathologie.

Bibliographie

Bongartz T, Harle P, Friedrich S, Karrer S, Vogt T, Seitz A, Muller-Ladner U. Successful treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) with adalimumab. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):280-2.

Psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) is recognized as a rare subset of psoriatic arthritis, characterized by psoriatic onychodystrophy, connective tissue thickening above the distal phalanx, and a periosteal reaction. Therapy for this rare disease is based on treatments used for psoriatic arthritis, but traditional disease-modifying antirheumatic drugs, such as sulfasalazine and methotrexate, have shown inconsistent and unsatisfactory results. We report herein a successful therapeutic approach for POPP using the fully human anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody adalimumab in a 42-year-old male patient. After 4 months of anti-TNF treatment, a remarkable normalization of the clinical appearance was achieved and magnetic resonance imaging showed complete resolution of the initial inflammatory lesions. Therefore, we consider a TNF-blocking strategy as promising for treatment of POPP.

- **Maladie du greffon contre l'hôte**

L'incidence de la GVHD cortico-résistante est de l'ordre en France de 150 à 200 patients par an. Le déficit immunitaire expose à un risque élevé de complications infectieuses graves. Le taux de mortalité de la GVHD aiguë cortico-résistante s'élève à 70-80% à un an, quelle que soit la thérapeutique entreprise.

Les données disponibles suggèrent que l'infliximab est aussi efficace que le traitement conventionnel sans lui être supérieur. Le niveau de preuve est cependant faible et repose sur des séries de cas avec des biais de sélection. Les patients inclus présentaient le plus souvent des formes à manifestations cutanées et rarement des formes à manifestations hépatiques de moins bon pronostic.

Le risque de complications infectieuses, en particulier fongiques, apparaît dans les publications et nécessite d'être évalué.

A noter que la dose d'infliximab prescrite dans les études est de 10 mg/kg/semaine pendant 1 à 4 semaines. Elle est supérieure aux posologies recommandées des indications validées de l'AMM.

Effet de l'infliximab dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Kobbe (2001)	Série de cas n=4	Infliximab : 10mg/kg/semaine jusqu'à amélioration clinique 1 à 3	3 à 10 mois	Amélioration clinique : diarrhée, troubles cutanés et hépatiques	- Résolution clinique complète : n=3/4 - 2 décès à J>200 (1 maladie maligne sans GVHD, 1 GVHD réfractaire).

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		doses au total			
Jacobsohn (2003)	Série de cas n=11	Infliximab : 10mg/kg/sem pendant 4 sem puis toutes les 2 sem ; Nombre total de doses : 2 à 8 par patient (1 patient traité par infliximab 5 mg/kg/semaine)	2 à 8 semaines	<u>Réponse complète (RC)</u> : disparition de tous les symptômes cliniques de GVHD <u>Réponse partielle (RP)</u> : amélioration d'au moins un organe	RC : n=2/11 (18%) RP : n=5/11 (45%) Non-répondeurs : n=4/11 (36%) Médiane de survie : 24 jours (14-540) Décès= 9, 2 survies (2 RC)
Patriarca (2004)	Série de cas n=32	Infliximab : 10mg/kg/semaine pendant 3 semaines (moyenne)		<u>Réponse complète (RC)</u> : disparition de tous les symptômes cliniques de GVHD <u>Réponse partielle (RP)</u> : diminution de 1 du grade pour au moins un organe	RC : n=6/32 (18%) RP : n=13/32 (40%)
Couriel (2004)	Série de cas n=21	Infliximab : 10mg/kg/semaine ou 3-5 mg/kg/jour à intervalles de 2 à 8 semaines	11 à 31 mois	<u>Réponse complète (RC)</u> : disparition à 48H de tous les symptômes cliniques de la GVHD <u>Réponse partielle (RP)</u> : diminution de 1 du grade pour au moins un organe	RC : n=13/21 (62%) RP : n=1/21 (5%) GVHD chronique : n=19/21 (90%; dont 13 des 14 répondeurs)
Jacobsohn (2004)	Revue de la littérature	Infliximab : 10mg/kg/semaine pendant 4 semaines (moyenne)			Faible niveau de preuve des études Nécessité essais cliniques robustes

Résumés-abstracts

1.1. TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA BLOCKADE FOR THE TREATMENT OF ACUTE GVHD. COURIEL D, SALIBA R, HICKS K, IPPOLITI C, DE LIMA M, HOSING C, KHOURI I, ANDERSSON B, GAJEWSKI J, DONATO M, ANDERLINI P, KONTOYIANNIS DP, COHEN A, MARTIN T, GIRALT S, CHAMPLIN R. BLOOD. 2004 AUG 1;104(3):649-54.

Despite posttransplantation immunosuppressive therapy, acute graft-versus-host disease (GVHD) remains a major cause of sickness and death. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) is implicated in the pathophysiology of GVHD at several steps in the process. Infliximab is a genetically constructed immunoglobulin G1 (IgG1) murine-human chimeric monoclonal antibody that binds the soluble subunit and the membrane-bound precursor of TNF-alpha, blocking its interaction with receptors and causing lysis of cells that produce TNF-alpha. In this study we retrospectively evaluated 134 patients who had steroid-refractory acute GVHD. Of these, 21 who received infliximab as a single agent were analyzed. The overall response rate was 67% (n = 14), and 13 patients (62%) experienced complete response (CR). Five patients (24%) did not respond, and 2 (10%) had progressive GVHD. None had a toxic reaction to infliximab. Ten patients (48%) had 18 fungal infections, including Aspergillus species in 7 and Candida species in 10. Seventeen patients (81%) had bacterial infections, including 32 gram-positive and 8 gram-negative infections. Viral infections, primarily cytomegalovirus reactivation, occurred in 14 patients (67%). The Kaplan-Meier estimate of overall survival was 38%. In conclusion, infliximab was well tolerated and active for the treatment of steroid-resistant acute GVHD, particularly with gastrointestinal tract involvement. Survival after steroid-resistant acute GVHD continues to be problematic. The possibility of excessive fungal and other infections must be explored further.

Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse antiTNFalpha antibody.

Kobbe G, Schneider P, Rohr U, Fenk R, Neumann F, Aivado M, Dietze L, Kronenwett R, Hunerliturkoglu A, Haas R. Bone Marrow Transplant. 2001 Jul;28(1):47-9.

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a serious complication of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Patients with severe aGVHD not responding to treatment with steroids have a poor prognosis. We treated four patients with severe aGVHD refractory to steroids with infliximab, a chimeric human/mouse anti-TNF- α antibody. Patients (CML 2, MM 1, AML 1) developed grade III-IV GVHD at a median of 34 days (range 15-76) after myeloablative PBSCT (two), donor lymphocyte infusion for relapsed CML (one) or non-myeloablative PBSCT (one), respectively. All patients had severe intestinal involvement in addition to skin and/or liver disease and had received treatment with high-dose steroids (four) for a median of 11 days (range 5-17) in addition to CsA (four) and MMF (three). Infliximab (10 mg/kg) was given once a week until clinical improvement. In three of four patients a complete resolution of diarrhea and significant improvement of skin and liver disease were observed. Two patients received one, one patient two and one patient three infliximab infusions. At present two patients are alive >200 days after therapy, one with limited cGVHD. Two patients died, one of progressive malignant disease without GVHD and one of refractory GVHD. Infliximab is apparently an active drug for the treatment of aGVHD.

Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, McMillan S, Morris L, Vogelsang GB. *Am J Hematol*. 2003 Oct; 74(2):119-24.

Acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) remain major barriers to successful hematopoietic stem cell transplantation (SCT). TNF- α has been implicated in the pathogenesis of GVHD and TNF- α blockade has been explored for treatment of GVHD. The development of a chimeric mouse/human monoclonal antibody (infliximab) which binds to cells producing TNF- α , allowing for not only the neutralization of TNF- α but also lysis of the cells producing the TNF- α , makes this an attractive drug to explore in GVHD. We report on 11 patients with acute GVHD who were treated with infliximab after failing other therapies. The survival was very poor, in keeping with previously published reports of steroid-refractory acute GVHD. Two patients with severe diarrhea from acute GI GVHD resolved their symptoms after treatment with infliximab. Only these two patients survived. It appears that of all acute GVHD manifestations, gastrointestinal GVHD may be more responsive to treatment with infliximab than others. Caution is recommended when using this agent since it may exacerbate active infections, particularly aspergillosis. Furthermore, we do not know the correct dose or schedule to use with this drug. Given these data, controlled studies assessing dose and timing of administration may be warranted to study infliximab in acute GVHD. Copyright 2003 Wiley-Liss Inc.

Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease.

Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, Ciceri F, Milone G, Cesaro S, Bandini G, Dini G, Corradini P, Fanin R. *Haematologica*. 2004; 89(11):1352-9.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Tumor necrosis factor α is one of the principal cytokines involved in the pathogenesis of acute graft-versus-host-disease (GVHD). Infliximab is an antibody to this cytokine. **DESIGN AND METHODS:** We performed a retrospective analysis to evaluate the activity of infliximab in 32 patients with severe steroid-refractory acute GVHD. The patients received a median of 3 weekly courses of infliximab. The main organs involved in the patients were skin (n=2) liver (n=1), bowel (n=19), liver and bowel at the same stage (n=10). **RESULTS:** Nineteen out 32 patients (59%) responded to infliximab with 6 (19%) complete and 13 (40%) partial responses. Age younger than 35 years, intestinal involvement and a longer time between hematopoietic stem cell transplantation and infliximab administration were factors predicting a favorable response. Infective episodes developed in 23/32 (72%) patients. All the 13 unresponsive patients died of GVHD shortly after infliximab. Thirteen of 19 responsive patients were alive at a median follow-up of 449 days (range 155-842) after infliximab, with no signs of chronic GVHD (n=5), limited (n=5) or extensive involvement (n=3). Six patients who responded subsequently died, one of chronic lung GVHD, the others of vascular complications or infections (2 fungal diseases). **INTERPRETATION AND CONCLUSIONS:** We conclude that infliximab is active in the treatment of severe steroid-refractory acute GVHD, particularly when the intestine is involved. Infections commonly followed its administration. The clinical activity of infliximab and the possibility that it increases the risk of infections are worth investigating in prospective trials.

Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, Baden LR. *Blood*. 2003; 102(8):2768-76. Epub 2003 Jul 10.

Acute graft-versus-host disease (GVHD) is a common complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). It has been proposed that tumor necrosis factor α (TNF- α) blockade with infliximab may be an effective treatment for severe (grades III-IV) GVHD. We determined if infliximab use in this high-risk population was associated with an additional increased risk of non-Candida invasive fungal infections (IFIs). Records of the 2000-2001 HSCT cohort at our institution were reviewed. Fifty-three (20%) of 264 evaluable patients developed severe GVHD and 11 of these 53 (21%) received infliximab for treatment. Proven or probable IFI was documented in 10 (19%) of 53 patients with severe GVHD (incidence rate of 0.99 cases/1000 GVHD patient-days). When stratified by infliximab use, 5 of 11 infliximab recipients developed an IFI (6.78 cases/1000

GVHD patient-days), compared with 5 of 42 IFI cases among nonrecipients (0.53 cases/1000 GVHD patient-days). In a time-dependent Cox regression model among patients with severe GVHD, the adjusted IFI hazard ratio of infliximab exposure was 13.6 (P =.004; 95% CI, 2.29-80.2). We conclude that infliximab administration is associated with a significantly increased risk of non-Candida IFI in HSCT recipients with severe GVHD disease. Pre-emptive systemic antifungal therapy against molds should be considered in patients who develop severe GVHD after HSCT if infliximab is used.

Anti-cytokine therapy for the treatment of graft-versus-host disease. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. *Curr Pharm Des.* 2004;10(11):1195-205

Acute graft-versus-host disease (GVHD) and chronic GVHD remain the major barriers to successful hematopoietic cell transplantation. The induction of GVHD may be divided into three phases--(I) recipient conditioning, (II) donor T cell activation, and (III) effector cells mediating GVHD. Cytokines have been shown to be extremely important in the initiation and propagation of GVHD. Of note, IL-2 and TNF-alpha lead to cellular activation as well as local tissue damage. There has been a major development in the last few years of monoclonal antibodies that target cytokines. Drugs that target the IL-2 receptor (daclizumab and basiliximab) are now commonly used to prevent renal transplant rejection. Furthermore, drugs that target TNF-alpha (infliximab and etanercept) are used in rheumatoid arthritis and Crohn's disease but are also being tested for a number of other autoimmune diseases. These agents are very selective immunosuppressants that have different mechanisms of action than the calcineurin inhibitors and therefore are potentially promising for treatment or prevention of GVHD. The authors present up-to-date data regarding the use and development of anti-cytokine therapy for GVHD. The most effective approach to GVHD prevention will likely be a combination regimen where the three phases of the GVHD cascade are disrupted. Once GVHD has occurred, all three phases of the cascade are activated. Developments of combination therapy for treatment of both acute and chronic GVHD will likely yield better results than monotherapy. The numerous new treatment modalities presented should improve the outlook for acute and chronic GVHD.

ETANERCEPT

• Maladie de Horton

La maladie de Horton est une vascularite touchant les artères de gros et moyen calibre, principalement du territoire céphalique. Elle touche dans la majorité des cas des sujets de plus de 50 ans. L'incidence de la maladie de Horton est estimée entre 6 et 22/100.000/an. La corticosensibilité de l'affection est habituelle avec régression des symptômes en 48-72 heures après le début de la corticothérapie. Le traitement est prolongé, habituellement sur 18 à 30 mois, parfois sur de nombreuses années.

Les données d'efficacité de l'étanercept dans la maladie de Horton reposent sur quelques cas cliniques isolés.

Bibliographie :

1. Docken WP. Treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4):469-470.
2. Seton M. Giant cell arteritis in a patient taking etanercept and méthotrexate. *J Rheumatol* 2004; 31(7):1467.
3. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, Emery P, McGonagle D. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(4):373-4.

• Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate

La maladie de Still est un rhumatisme inflammatoire rare. L'évolution de la maladie est difficilement prévisible. Elle peut se résumer à une poussée et puis guérir, ou durer plusieurs mois ou années. Des érosions articulaires surviennent dans 1/3 des cas. La maladie peut échapper au traitement conventionnel : traitement symptomatique en première intention par aspirine et anti-inflammatoires non-stéroïdiens puis traitement de fond par corticothérapie systémique et méthotrexate. La maladie de Still est une maladie rare. En France, l'incidence est estimée entre 1 et 2 cas/million d'habitants par an. L'étanercept a été proposé dans la maladie de Still réfractaire.

L'effet de l'étanercept a été étudié dans une étude ouverte non contrôlée et une étude rétrospective sur de petits effectifs de patients (n=22 patients au total).

Effet de l'étanercept dans la maladie de Still réfractaire

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Fautrel (2005)	Ouverte Rétrospective 20 patients n=25 cures d'anti-TNFs Réfractaires aux corticoïdes et au méthotrexate - Infliximab: n=15 - étanercept : n=10	<u>Infliximab</u> : 3 mg/kg; à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines <u>Étanercept</u> : 25 mg x2/semaine En association à : + corticoïdes n=18 + immuno-suppresseur n=17	13-44 mois	Clinique : fièvre, arthralgie, myalgie, hépato-splénomégalie, rash CRP, VS, ferritinémie	Étanercept: Rémission: n=1/10 Réponse partielle: n=7/10 Echec: n=2/10 <u>Infliximab:</u> Rémission: n=4/15 Réponse partielle: n=9/15 Echec: n=2/15 17 arrêts de traitement: manque d'efficacité n=11, effet indésirable n=4, autre n=2
Husni (2002)	Ouverte Prospective N=12 Réfractaires à au	Étanercept : 25 mg x2/semaine En association à :	6 mois	Critères ACR20 ² à 6 mois	Répondeurs : n=7/12

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	moins 1 DMARD	+ MTX ¹ 25 mg max/sem : n=1 + prednisone à 20 mg max/jour : n=5 + MTX et prednisone : n=4			

¹MTX : Méthotrexate ; ² ACR20 : amélioration de 20% des symptômes de polyarthrite selon les critères de l'American College of Rheumatology.

Bibliographie :

1. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumors necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease : an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis 2005; 64: 262-266.
2. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallesse EM, Weinblatt ME. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Billiau A, Cornille F, Wouters C. Arthritis Rheum 2002; 46(5):1171-1176.

• Syndrome TRAPS

Le syndrome TRAPS (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome) est une forme particulière des fièvres périodiques héréditaires. Les fièvres du TRAPS ont été rattachées à la présence d'un gène TNFR1 ou TNFRSF1A, qui code pour le récepteur 1 du facteur de nécrose des tumeurs. La forme soluble du récepteur membranaire, qui inhiberait l'inflammation en interagissant avec les cytokines TNFs, est anormalement peu élevée chez les patients ayant un TRAPS lors des poussées inflammatoires. La colchicine, efficace dans la fièvre périodique méditerranéenne, ne l'est pas dans le TRAPS. La corticothérapie est efficace dans le TRAPS mais à des doses supérieures à 20 mg/jour au long cours.

L'effet de l'éтанercept a été évalué dans une étude ouverte chez 7 patients ayant un syndrome TRAPS (Drewe ; 2003). Si la rémission complète des symptômes inflammatoires n'a pas été obtenue, le traitement par étanercept a permis de diminuer l'intensité des exacerbations. Une réduction significative des doses de corticoïdes a également été constatée chez les 5 patients répondeurs à la corticothérapie (p=0.028).

Effet de l'éтанercept dans le TRAPS

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Drewe (2003)	Ouverte n=7 Répondeurs aux corticoïdes : n=5/7	Étanercept : 25 mg 2x/sem	24 sem	Clinique CRP, VS	Amélioration des signes cliniques ↓ significative corticothérapie (p=0.028) chez les 5 patients répondeurs aux corticoïdes

Bibliographie :

1. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. Rheumatology. 2003 ;42(2):235-9.
2. Masson C, Simon V, Hoppe E, Insalaco P, Cisse I, Audran M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. Joint Bone Spine. 2004 Jul;71(4):284-90.

• Maladie du greffon contre l'hôte

L'incidence de la GVHD cortico-résistante est de l'ordre en France de 150 à 200 patients par an. Le déficit immunitaire expose à un risque élevé de complications infectieuses graves. Le taux de mortalité de la GVHD aiguë cortico-résistante est de 70-80% à un an d'évolution avec traitement.

Les données de la littérature montrent que, l'étanercept pourrait être aussi efficace que le traitement conventionnel. Cependant, le niveau de preuve est faible et il existe des biais de sélection des cas publiés. Les patients inclus avaient des formes à manifestations cutanées, de meilleur pronostic, et rarement des manifestations hépatiques de moins bon pronostic. L'atteinte digestive n'est pas un critère prédictif fiable de réponse à l'étanercept.

Le risque de complications infectieuses, en particulier fongiques, apparaît dans les publications et nécessite d'être évalué.

Quatre essais cliniques avec l'étanercept dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë sont actuellement en cours aux Etats-Unis.

Effet de l'étanercept dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Uberti (2005)	Série de cas N=20 GVHD aiguë GVHD grade II : n=14 GVHD grade III : n=6	Etanercept : 25 mgx2/sem ptd 8 sem + tacrolimus + prednisolone	26 mois [13-34]	<u>Réponse complète (RC)</u> : résolution de toutes les manifestations d'organe à S4. <u>Réponse partielle (RP)</u> : diminution de la sévérité de la GVHD d'au moins 1 grade sans détérioration d'organe Toxicité Mesure du TNF sérique	- RC à S4 : n=15/20 (75%). - Aggravation GVHD sous etanercept: n=2/20 (10%) - GVHD chronique au terme du suivi : n=10/10 (100% des survies) - Arrêt prématuré n=8/20 : progression de GVHD (n=4), rechute de leucémie (n=2), nodules pulm et du SNC d'origine présumée fongique avec décès (n=1), perforation d'UGD (n=1) - Décès (n=10) <u>Tolérance</u> : Choc septique sur bactériémie à G+ (n=1), Infections graves (n=4), urticair et prurit (n=1), embolie pulmonaire (n=1).
Chiang (2002)	Série de cas N=10	Etanercept : 25 mgx2/sem pendant 4 sem puis 25 mgx1/sem pendant 4 sem.	7 mois [3-18]	<u>Réponse complète (RC)</u> : Résolution totale des symptômes <u>Réponse partielle (RP)</u> : Amélioration de >50% des symptômes, réduction des doses de corticoïdes et immunosuppresseurs	RC : n=1/10 RP : n=4/10 Amélioration subjective : n=2/10 Non répondeur : n=1/10 <u>Tolérance</u> : Pas de données
Wolff (2005)	Ouverte, non randomisé, non contrôlée N=21	Etanercept : 16 mg/m ² à J1, J4, J8, J15 et J22 + daclizumab : 1 mg/kg à J1, J5, J9, J13 et J17.	20 mois [185-1155]	<u>Réponse complète (RC)</u> : Rémission de tous les symptômes depuis au moins 1 mois <u>Réponse partielle (RP)</u> : Diminution d'au moins 50% de tous les symptômes (cutanés, diarrhée, hyperbilirubinémie)	RC : n=8/21(38%) RP : n=5 /21 (28%) Pas de réponse : n=7/21 (33%) Survie période suivi: n=4/21 (19%) <u>Tolérance</u> : Décès de cause iatrogène : n=14/21 (66%) Mortalité par complications infectieuses : n=11/21 (52%) Mortalité par défaillance d'organe GVHD : n=3/21 (14%)

Résumés-Abstracts

Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, Reddy P, Cooke KR, Yanik G, Whitfield J, Jones D, Hutchinson R, Braun T, Ferrara JL, Levine JE. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Sep; 11(9):680-7.

Clinical and preclinical data indicate that tumor necrosis factor (TNF)-alpha is an important mediator of acute graft-versus-host disease (aGVHD) after allogeneic bone marrow transplantation. We completed a study using etanercept, a fusion protein capable of neutralizing TNF-alpha, for the initial treatment of aGVHD. Etanercept (25 mg subcutaneously) was administered twice weekly for 16 doses, along with methylprednisolone (2 mg/kg) and tacrolimus for biopsy-proven aGVHD. Twenty patients with a median age of 47 years (range, 8-63 years) were enrolled. Peripheral and central nervous system lesions (n = 1), and perforated duodenal ulcer (n = 1). Fifteen patients with grade II aGVHD (11 family donors and 3 unrelated donors) and 6 patients with grade III aGVHD (3 family donors and 3 unrelated donors) were treated. Twelve patients completed 16 doses of therapy, and 8 received 5 to 15 doses. Reasons for not completing all doses of etanercept included progression of aGVHD (n = 4), relapsed leukemia (n = 2), progression of pulmonary disease (75%) of 20 patients had complete resolution of aGVHD within 4 weeks of therapy. Increasing levels of soluble TNF receptor 1 plasma concentration during the first 4 weeks of therapy indicated progression of aGVHD in 5 patients. In contrast, for 15 responding patients, soluble TNF receptor 1 plasma concentration levels returned to baseline. These data demonstrate the feasibility of using cytokine blockade in the early treatment of aGVHD.

Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2002 Feb 27; 73(4):665-7.

BACKGROUND: Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) remains one of the major late complications in allogeneic bone marrow transplantation (BMT). Prolonged immunosuppression often results in significant morbidity and mortality. Cytokine dysregulation is implicated in the pathophysiology of cGVHD, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) plays a central role. **METHODS:** Recombinant soluble TNF receptor (Enbrel) was explored for the use of steroid-dependent cGVHD in 10 patients. Enbrel was given as a subcutaneous injection twice weekly for 4 weeks followed by once weekly for 4 more weeks. Progression or regression of cGVHD was monitored closely by regular clinical follow-up. **RESULTS:** Eight patients finished the 8-week treatment course without adverse side effect. Seven of them showed improvement (subjectively and/or objectively) in cGVHD. Steroid taper was initiated as early as 1 month. **CONCLUSIONS:** This preliminary encouraging result merits additional studies to optimize Enbrel as a potential complementary therapy for resolution of steroid-dependent cGVHD.

WOLFF D, ROESSLER V, STEINER B, WILHELM S, WEIRICH V, BRENMÖHL J, LEITHAEUSER M, HOFMEISTER N, JUNGHANS C, CASPER J, HARTUNG G, HOLLER E, FREUND M. TREATMENT OF STEROID-RESISTANT ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE WITH DACLIZUMAB AND ETANERCEPT. *BONE MARROW TRANSPLANT*. 2005 MAY;35(10):1003-10.

Steroid-resistant acute GVHD (aGVHD) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) continues to be associated with a high mortality. We report the results of a phase II study of treatment of steroid-resistant aGVHD with the IL-2 receptor antibody daclizumab combined with the TNF-receptor fusion protein etanercept. Treatment consisted of daclizumab 1 mg/kg given i.v. on days 1, 4, 8, 15, 22 and etanercept 16 mg/m² s.c. on days 1, 5, 9, 13, 17. A total of 21 patients (age 15-61 years) with steroid-resistant aGVHD after alloHSCT were included in the study. Donor types were HLA-matched related (n=6), HLA-matched unrelated (n=14), and HLA-mismatched unrelated (n=1). Eight patients achieved complete, and six showed partial remission of aGVHD. Seven patients did not respond. Four of 21 patients are currently alive with a median follow-up of 586 (185-1155) days. Three patients died due to relapsed malignancy. Treatment-related mortality was due to infectious complications (n=11) or organ failure due to aGVHD (n=3). In total, 12 patients developed subsequent chronic GVHD. In conclusion, the data demonstrate an acceptable response rate of the combination of daclizumab and etanercept in the treatment of steroid-resistant aGVHD. Nevertheless, long-term mortality due to infectious complications and chronic GVHD remains high.

ADALIMUMAB

- **Maladie de Horton**

La maladie de Horton est une vascularite touchant les artères de gros et moyen calibre, principalement du territoire céphalique. Elle touche dans la majorité des cas des sujets de plus de 50 ans. L'incidence de la maladie de Horton est estimée entre 6 et 22/100.000/an. La corticosensibilité de l'affection est habituelle avec régression des symptômes en 48-72 heures après le début de la corticothérapie. Le traitement est prolongé, habituellement sur 18 à 30 mois, parfois sur de nombreuses années.

L'étude HECTHOR évalue actuellement en France l'intérêt de l'adalimumab dans l'épargne cortisonique dans la maladie de Horton. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo à promotion institutionnelle. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet d'un traitement initial court de 3 mois par adalimumab sur le pourcentage de patients chez qui la corticothérapie à 6 mois a pu être diminuée à une dose inférieure ou égale à 0,1mg/kg. Le bras prednisone+adalimumab (40mg) est comparé au bras prednisone+placebo. L'injection d'adalimumab ou de placebo est effectuée par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à S0, S2, S4, S8 et S10. Le nombre de sujets prévus est de 100 patients. La durée de l'essai est de 30 mois au total, la période d'inclusion étant de 18 mois et le suivi de 12 mois.

Les données d'efficacité de l'adalimumab sont, dans l'attente des résultats de l'étude HECTHOR, quasi-inexistantes. La prescription d'adalimumab ne paraît pas être acceptable dans la maladie de Horton, hors prescription dans le cadre de l'étude HECTHOR.

Bibliographie :

1. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. Clin Rheumatol 2006.

- **Périartérite noueuse**

Aucune donnée disponible.

- **Onycho-pachydermo périostose psoriasique**

L'insuffisance des données n'a pas permis d'évaluer le bénéfice/risque de l'adalimumab dans le traitement de l'onychopachydermopériostose psoriasique. Un seul cas rapporté et publié a montré l'efficacité de l'adalimumab pour traiter cette pathologie.

Bibliographie

Bongartz T, Harle P, Friedrich S, Karrer S, Vogt T, Seitz A, Muller-Ladner U. Successful treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) with adalimumab. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):280-2.

Psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) is recognized as a rare subset of psoriatic arthritis, characterized by psoriatic onychodystrophy, connective tissue thickening above the distal phalanx, and a periosteal reaction. Therapy for this rare disease is based on treatments used for psoriatic arthritis, but traditional disease-modifying antirheumatic drugs, such as sulfasalazine and methotrexate, have shown inconsistent and unsatisfactory results. We report herein a successful therapeutic approach for POPP using the fully human anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody adalimumab in a 42-year-old male patient. After 4 months of anti-TNF treatment, a remarkable normalization of the clinical appearance was achieved and magnetic resonance imaging showed complete

resolution of the initial inflammatory lesions. Therefore, we consider a TNF-blocking strategy as promising for treatment of POPP.