

Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn

J. Lelong¹, C. Duburque², C. Fournier¹, J.-F. Colombel², P. Desreumaux², A.-B. Tonnel¹, B. Wallaert¹

Résumé

Position du problème L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF α qui a prouvé son efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn sévère réfractaire ou fistulisée. Les perfusions d'infliximab peuvent se compliquer de réactions immédiates ou retardées (type maladie sérique).

Matériel et méthodes Un protocole d'accoutumance médicamenteuse a été réalisé chez 5 patients dont quatre pour une réaction immédiate et une pour une réaction retardée. Avant chaque accoutumance, des tests cutanés ont été réalisés avec l'infliximab.

Résultats Les tests cutanés étaient négatifs. La perfusion était réalisée à des concentrations croissantes, avec surveillance des paramètres vitaux. Elle a permis aux cinq patients de tolérer la perfusion sans réaction indésirable ni recours à des antihistaminiques ou corticoïdes. Deux des patientes, dont la réaction initiale motivant l'accoutumance était immédiate, ont présenté 6 à 10 jours suivant la perfusion des arthralgies et myalgies évoquant une réaction de type maladie sérique.

Conclusion Bien qu'aucun mécanisme allergique n'ait pu être mis en évidence, l'accoutumance médicamenteuse est un succès chez les patients présentant des réactions immédiates à la perfusion d'infliximab. Le mécanisme permettant la tolérance du médicament n'est pas connu. En ce qui concerne les réactions retardées, il n'est pas encore possible de déterminer son efficacité.

Mots-clés : Accoutumance médicamenteuse • Réactions liées à la perfusion • Infliximab • Anti-TNF α • Maladie de Crohn.

¹ Service de Pneumo-allergologie, Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Albert Calmette, CHRU, Lille, France.

² Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, CHRU, Lille, France.

Correspondance : B. Wallaert
Service de Pneumo-allergologie, Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Albert Calmette, 59037 Lille Cedex.
bwallaert@chru-lille.fr

Réception version princeps à la Revue : 20.08.2004.
Retour aux auteurs pour révision : 08.11.2004.
Réception 1^{ère} version révisée : 24.01.2005.
Acceptation définitive : 24.01.2005.

Desensitisation to infliximab in patients with Crohn's disease

J. Lelong, C. Duburque, C. Fournier, J.-F. Colombel, P. Desreumaux, A.-B. Tonnel, B. Wallaert

Summary

Background Infliximab is a chimeric monoclonal antibody directed against tumour necrosis factor- α that has been shown to improve chronic refractory and fistulating Crohn's disease. Infliximab infusions have been associated both with immediate and delayed reactions.

Material and methods Desensitisation was performed in four patients who had experienced immediate reactions to infliximab infusions and in one who had developed a delayed reaction. No therapeutic alternatives were available for these patients. Before desensitisation, skin tests were performed.

Results Skin-tests were negative for all patients. Desensitisation was performed with serial dilutions of infliximab with monitoring of vital signs before each increment. After parenteral desensitisation, all five patients were able to tolerate infliximab infusion without complications or any requirement for antihistamines or steroids. However, two patients who had initially presented with an immediate reaction to infliximab experienced arthralgia and myalgia similar to a "serum sickness-type" of reaction 6 to 10 days after desensitisation.

Conclusion Even if there is no evidence of an allergic mechanism in infusion reactions to infliximab, successful desensitization can be achieved for patients experiencing acute reactions. The mechanism of desensitisation remains presently unknown. It is not yet possible to say if desensitization will be effective in preventing delayed reactions.

Key-words: Desensitisation • Infusion reactions • Infliximab • Anti-TNF α • Crohn's disease.

Introduction

Les effets indésirables liés aux médicaments peuvent être séparés en 2 catégories : les réactions de type A et B. Les réactions de type A sont les plus fréquentes (80 %), elles sont habituelles et prévisibles. Elles sont fréquemment dose-dépendantes et dues à un effet pharmacologique connu du médicament. Les réactions de type B, moins fréquentes (20 %), sont inhabituelles, imprévisibles et non liées aux actions pharmacologiques du médicament [1]. Les allergies médicamenteuses appartiennent aux réactions de type B et se caractérisent par la complexité des mécanismes en cause qui sont rarement mis en évidence. Leur fréquence est d'environ 5 % [2]. La plupart des médicaments nécessitent d'être métabolisés en composés intermédiaires réactifs capables de se fixer sur des protéines pour devenir immunogènes [3]. Les manifestations cliniques sont variées.

L'attitude recommandée en cas d'allergie médicamenteuse est l'éviction du médicament, surtout lorsqu'il peut aisément être remplacé par une molécule d'efficacité comparable. Il existe cependant des cas où le médicament est essentiel. On peut alors recourir à l'accoutumance médicamenteuse ou induction de tolérance. Elle consiste en l'administration de doses croissantes du médicament de façon à induire une tolérance. Cet état de tolérance nécessite la présence continue du médicament, l'accoutumance doit donc être réalisée à chaque cure si le traitement est discontinu. Cette réintroduction peut durer de quelques heures à plusieurs jours. Sa pratique n'est pas standardisée. L'administration se fait à doses et concentrations progressivement croissantes et à intervalles rapprochés jusqu'à obtention de la dose cumulée thérapeutique. La dose de départ est en général déterminée de manière empirique. La voie d'administration peut être orale, intraveineuse, sous-cutanée, et même par nébulisation (nasale ou bronchique) [4, 5]. Les patients doivent être informés des risques liés à cette réintroduction et signer un consentement éclairé. La procédure est réalisée en milieu hospitalier avec une surveillance rapprochée des paramètres vitaux.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (75 % humain - 25 % murin) dirigé contre le TNF α . Il est constitué du domaine variable d'une immunoglobuline de souris (porteur de l'activité anticorps) et du fragment constant d'une IgG1 humaine. Son action anti-inflammatoire repose sur la neutralisation du TNF α soluble du milieu extracellulaire et du TNF α transmembranaire et la lyse de certaines cellules du système immunitaire exprimant à leur surface le TNF α . Le traitement par infliximab est recommandé à la dose de 5 mg/kg dans la maladie de Crohn sévère réfractaire ou fistulisée chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit. Son efficacité a été mise en évidence dans plusieurs études [6-10]. En général, le traitement débute par un traitement d'induction de trois perfusions (semaine 0, S2 et S6) suivi d'un traitement d'entretien régulier (perfusion tous les deux mois) ou intermittent (perfusion en cas de rechute de la maladie). Il intervient fréquem-

ment après une série de traitements et les alternatives thérapeutiques sont rares avant le recours à une chirurgie qui peut laisser d'importantes séquelles fonctionnelles.

Des réactions liées à la perfusion d'infliximab ont été observées chez des patients traités dans le cadre d'une maladie de Crohn. Ces réactions sont immédiates (3, 8 à 22 % des patients traités selon les études) définies par la survenue d'un effet indésirable pendant ou dans les deux heures suivant la fin de la perfusion ou retardées (2, 8 à 9 %) de type maladie sérique caractérisées sur le plan clinique par l'apparition de myalgies, arthralgies, fièvre ou d'un érythème maculopapuleux 1 à 14 jours après la perfusion d'infliximab [6, 11-13]. Les réactions retardées apparaissent après un intervalle prolongé entre deux perfusions. Ces deux types de réactions surviennent en dépit d'un traitement par corticoïde ou immunosuppresseur [6, 12, 13].

L'accoutumance médicamenteuse peut alors trouver sa place et a déjà été réalisée avec succès chez deux patients ayant présenté une réaction immédiate anaphylactique ou anaphylactoïde pendant une perfusion d'infliximab [14]. L'objectif de cette étude est de confirmer l'efficacité de l'accoutumance médicamenteuse pour ce type de réactions et de l'évaluer dans le cadre des manifestations retardées à la perfusion.

Matériels et méthodes

Patients

Nous rapportons le cas de 5 patients, 4 femmes et un homme âgés de 22 à 49 ans, ayant bénéficié d'une accoutumance médicamenteuse à l'infliximab (tableau I). Tous ces

patients avaient été traités préalablement par des corticoïdes et un ou plusieurs immunosuppresseurs (azathioprine, methotrexate, Cellcept®, Adalimumab), arrêtés pour inefficacité ou intolérance. Quatre d'entre eux avaient présenté une réaction de type immédiate survenant moins d'une heure après le début de la perfusion. Une patiente avait présenté des manifestations retardées type maladie sérique. Les réactions liées à la perfusion chez ces patients n'étaient jamais survenues à la première perfusion.

La première patiente, une femme de 49 ans, avait été traitée par trois perfusions d'infliximab en octobre-novembre 1999 selon un traitement d'attaque de trois perfusions à 15 jours et un mois d'intervalle (Semaines 0, 2 et 6) puis par deux autres en novembre 2000 et octobre 2003. Elle présentait vingt minutes après le début de la 6^e perfusion en novembre 2003, un œdème de Quincke avec œdème et rougeur du visage associé à une dyspnée malgré un traitement prophylactique associant hydroxyzine et méthylprednisolone. Une nouvelle injection de ses deux médicaments permettait la résolution des symptômes et l'achèvement de la perfusion. En février 2004, la persistance de douleurs abdominales et de colites expulsives sous traitement par corticoïdes 40 mg/j et metronidazole faisait envisager la reprise de l'infliximab selon un protocole d'accoutumance médicamenteuse.

Le 2^e patient, un homme de 31 ans, avait débuté un traitement par infliximab en novembre 2000 suivi de 5 perfusions réalisées en fonction des symptômes (mai 2001, octobre 2001, juin 2002, mars 2003, juin 2003). Il présentait 15 minutes après le début de la 7^e perfusion en septembre 2003 un point douloureux thoracique, une gêne pharyngée, un érythème du visage et une tachycardie. Un traitement par

Tableau I.

Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

Patients	Sexe	Age (ans)	Description de la maladie	Traitements antérieurs	Type de réaction	Délai de survenue par rapport au début de la perfusion	Moment de survenue	Délai entre la perfusion précédente et celle associée à la réaction
1	F	49	iléocolique et périnéale	5-ASA, corticoïdes, azathioprine, MTX et cellcept®, résection intestinale	Œdème de Quincke, dyspnée	20 minutes	6 ^e perfusion de Remicade	15 jours
2	H	29	iléocolique	5-ASA, corticoïdes, azathioprine, MTX	Gêne pharyngée, érythème du visage, douleur thoracique et tachycardie	15 minutes	7 ^e	75 jours
3	F	25	iléocolique	5-ASA, corticoïdes, azathioprine, et MTX résection intestinale	Faiblesse musculaire généralisée et myalgies	8 à 9 jours	3 ^e	3 ans
4	F	22	iléocolique et périnéale	5-ASA, corticoïdes, azathioprine, MTX, cellcept®, Lanvis® et adalimumab, résection intestinale	Œdème de Quincke, dyspnée et tachycardie	15 minutes	2 ^e	45 jours
5	F	23	colique et rectale	5-ASA, corticoïdes, azathioprine, MTX	Enanthème buccal, érythème diffus, prurit, gêne respiratoire, oppression thoracique	5 minutes	5 ^e	15 jours

5-ASA : acide 5-aminosalicylique ; MTX = méthotrexate.

hydroxyzine et 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone permettait la disparition de ces manifestations et la reprise 45 minutes plus tard de la perfusion à un débit plus lent. En novembre 2003, la 8^e perfusion se déroulait sans incident particulier. En janvier 2004, 15 minutes après le début de la 9^e perfusion, le patient présentait une douleur thoracique, une gêne respiratoire, des palpitations, une angoisse, une sensation de malaise, des picotements dans les jambes et une pâleur cutanée. La diminution du débit de perfusion permettait de compléter la perfusion avec résolution des symptômes sans nécessité de recours à un traitement par antihistaminique ni corticoïdes. Le patient consentait à la poursuite des perfusions selon le protocole d'accoutumance médicamenteuse.

La 3^e patiente, une femme de 25 ans bénéficiait de 2 perfusions d'infliximab à 15 jours d'intervalle (décembre 2000) efficaces et bien tolérées. La 3^e injection en janvier 2004 s'était déroulée sans incident particulier mais au 8^e jour suivant la perfusion, elle présentait une sensation de faiblesse musculaire généralisée associée à des myalgies sans hyperthermie. Ces symptômes régressaient sous corticothérapie par voie intraveineuse à 1 mg/kg/j.

La 4^e patiente, âgée de 22 ans, recevait deux perfusions d'infliximab en mars et en avril 2000. Quinze minutes après le début de la 2^e perfusion, la survenue d'un érythème diffus, d'un œdème, d'une tachycardie et d'une dyspnée nécessitait l'arrêt de la perfusion avec résolution des symptômes. En novembre 2003, une 3^e perfusion d'infliximab était réalisée après une prémédication associant 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et 50 mg d'hydroxyzine, sans problème particulier. De manière concomitante, le methotrexate était repris. En décembre 2003, 45 minutes après le début de la 4^e perfusion réalisée selon les mêmes modalités, apparaissaient un érythème maculopapuleux cutané, une dyspnée et un œdème, la perfusion avait pu être complétée à un débit plus lent après résolution des symptômes.

Enfin, la cinquième patiente réalisait en août 2000 un traitement d'attaque comportant 3 injections d'infliximab (semaines 0, 2 et 6), puis une 4^e perfusion en février 2004, toutes parfaitement tolérées. Dans les premières minutes de la 5^e perfusion réalisée 15 jours après la 4^e, elle présentait un érythème buccal, un érythème avec prurit, une sensation de gêne respiratoire associée à une douleur thoracique. La perfusion était alors interrompue, permettant la régression des symptômes sans traitement particulier.

Bilan allergologique

Des prick-tests et des intradermoréactions étaient réalisés avant l'accoutumance médicamenteuse à partir de l'infliximab (Remicade® en poudre lyophilisée : 100 mg reconstitués dans 10 ml de sérum salé isotonique) en utilisant des dilutions de 10 en 10 de 0, 01 µg/ml à 10 mg/ml. La réactivité cutanée était appréciée par un prick-test à l'histamine et au phosphate de codéine (témoins positifs) et au diluant (témoin négatif). La lecture des tests cutanés était faite 15 minutes après leur réalisation (lecture immédiate) et à 72 heures (lec-

ture retardée). Le dosage des IgE spécifiques dirigées contre l'infliximab n'était pas disponible en France. Des tests cutanés vis-à-vis des pneumallergènes courants, le dosage des IgE totales et la recherche d'une hyperéosinophilie étaient réalisés. Les complexes immuns circulants étaient dosés chez tous les patients avant et après la perfusion d'infliximab selon le protocole d'accoutumance médicamenteuse.

Modalités d'accoutumance médicamenteuse

Les indications étaient posées en accord avec l'équipe de gastro-entérologues, en l'absence d'alternative thérapeutique et de contre-indications (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse toxique épidermique et atteintes viscérales). Compte tenu de la nécessité d'un traitement rapide par infliximab, l'avis du CCPPRB n'avait pas été demandé.

Chaque patient bénéficiait d'une consultation préalable à l'accoutumance médicamenteuse pour les informer du principe, des risques et des bénéfices liés à cette méthode. Un consentement éclairé signé était recueilli avant la réalisation de la première perfusion. Au moment de l'accoutumance médicamenteuse, trois des patients bénéficiaient d'un traitement concomitant par methotrexate (patients n° 2, 3 et 5), une patiente était traitée par corticoïdes (patient n° 1), la patiente n° 4 ne prenait aucun traitement de fond. L'infliximab était utilisé à la posologie habituelle de 5 mg/kg. Aucune prémédication n'était réalisée. Deux voies veineuses étaient mises en place chez chaque patient, l'une pour la perfusion d'infliximab et l'autre en cas de manifestations d'intolérance graves nécessitant l'injection rapide d'un traitement. La perfusion se déroulait de manière continue en seringue autopulsée selon 11 paliers progressifs avec augmentation de la dose toutes les 15 minutes (*tableau II*). Le produit était dilué à 0,1 mg/ml pour les 4 premiers paliers et à 10 mg/ml pour les 7 paliers suivants. Les vitesses de perfusion étaient modifiées à chaque palier. La durée totale de perfusion (environ 3 heures) était sensiblement la même que lors du traitement habituel par infliximab. Les paramètres vitaux (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, tension artérielle, *peak-flow*) étaient surveillés avant chaque incrémentation.

Toutes les perfusions étaient réalisées selon le même protocole d'accoutumance médicamenteuse. La première patiente bénéficiait de trois perfusions selon un protocole d'attaque à 0, 2 et 6 semaines puis d'une autre à 2 mois d'intervalle, en traitement d'entretien. Le patient n° 2 poursuivait un traitement d'entretien par 3 perfusions à 2 mois d'intervalle. Les patientes n° 3 et 4 ne bénéficiaient que d'une seule perfusion. La patiente n° 5 ne réalisait que les deux premières perfusions d'un traitement d'attaque.

Résultats

Les tests cutanés réalisés avec l'infliximab étaient négatifs en lecture immédiate et retardée chez tous nos patients. Les tests cutanés vis-à-vis des pneumallergènes courants étaient

Tableau II.

Protocole d'accoutumance médicamenteuse (les doses sont adaptées en fonction du poids).

	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
Temps (h)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
0	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,002	0,002	0,004	0,004
0,25	0,03	0,033	0,03	0,033	0,03	0,033	0,02	0,022	0,04	0,044
0,50	0,3	0,333	0,3	0,333	0,3	0,333	0,2	0,222	0,4	0,444
0,75	1	1,3	1	1,3	1	1,3	1	1,2	1	1,4
1,00	3	4,3	3	4,3	3	4,3	2	3,2	4	5,4
1,25	5	9,3	7	11,3	6	10,3	5	8,2	8	13,4
1,50	13	22,3	17	28,3	15	25,3	12	20,2	20	33,4
1,75	26	48,3	34	62,3	31	56,3	25	45,2	39	72,4
2,00	51	99,3	68	130,3	61	117,3	49	94,2	78	150,4
2,25	64	163,3	85	215,3	76	193,3	61	155,2	98	248,4
2,50	94	257,3	156	341,3	113	306,3	91	246,2	144	392,4

négatifs. Les IgE totales et le nombre de polynucléaires éosinophiles étaient normaux. Les complexes immuns circulants n'augmentaient pas après la perfusion d'infliximab.

Pour tous les patients, les paramètres de surveillance n'étaient pas modifiés au cours des perfusions et toutes les injections avaient pu être réalisées jusqu'à la dose totale.

Des effets indésirables minimes survenaient au cours de la perfusion chez trois des cinq patients sans conséquence sur le déroulement de l'accoutumance médicamenteuse.

La patiente n° 1 présentait une sensation de chaleur pharyngée sans signe objectif, survenant pour la dose de 3 mg environ 1 heure après le début de la perfusion. La perfusion était poursuivie sans traitement particulier avec disparition progressive de cette sensation et avait pu être complétée jusqu'à la dose totale de 257,3 mg. Les trois perfusions suivantes s'étaient déroulées sans incident.

La patiente n° 3, qui avait présenté une manifestation type maladie sérique, développait une hyperthermie progressive avec une température à 39,1 °C à la troisième heure. La perfusion était poursuivie jusqu'à la dose complète de 306,3 mg sans autre effet indésirable. La température régressait dans les 12 heures. Des pics fébriles la semaine précédant la réalisation de la perfusion étaient d'ailleurs rapportés par la patiente. Elle n'a pas pu ultérieurement bénéficier d'une autre perfusion en raison d'une rechute de sa maladie sous la forme de collections abcédées intra-abdominales.

La 1^{re} perfusion chez la patiente n° 5 se déroulait sans incident particulier. La deuxième, réalisée à 15 jours d'intervalle était marquée par la survenue à la dose de 72 mg d'un flush avec érythème du visage et d'une sensation d'oppression thoracique. Ces manifestations étaient spontanément résolutives permettant de compléter la perfusion jusqu'à la dose totale de 392,4 mg.

Des effets indésirables survenaient au décours de la perfusion chez deux des cinq patients.

La patiente n° 4, accoutumée pour une réaction immédiate, ne reproduisait pas de réaction de ce type lors de l'accoutumance mais développait au 6^e jour des manifestations de type maladie sérique avec céphalées, hyperthermie, arthralgies et myalgies sans érythème maculopapuleux cutané, résolutives sous traitement par prednisone à la dose de 30 mg/jour. Le traitement par infliximab devait donc également être arrêté.

La patiente n° 5 présentait au 10^e jour suivant la 2^e perfusion des arthralgies diffuses avec blocage articulaire et myalgies sans éruption cutanée ni hyperthermie nécessitant la mise en route d'une cure courte de corticoïdes. Cette corticothérapie permettait une nette amélioration avec rechute à l'arrêt du traitement. Les douleurs articulaires étaient présentes au niveau des poignets, des coudes et des genoux avant la reprise de l'infliximab chez cette patiente et correspondaient à des manifestations extradigestives de la maladie de Crohn, cependant leur aggravation brutale 10 jours après l'accoutumance médicamenteuse et leur caractère plus diffus faisaient suspecter une réaction de type maladie sérique. Les perfusions d'infliximab étaient donc arrêtées.

Discussion

Limites de l'étude

La fréquence de survenue des réactions liées à la perfusion d'infliximab ne nous a permis d'inclure que cinq patients dont un seul pour une réaction de type retardée.

Le recul est actuellement de 2 mois, ce qui est insuffisant pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de la réalisation de plusieurs perfusions d'infliximab selon le protocole d'accoutumance médicamenteuse chez chaque patient.

Type de réactions immédiates observées

Parmi les réactions liées à la perfusion d'infliximab, toutes ne sont pas de nature allergique. En effet, deux tiers d'entre elles sont légères et non spécifiques à type de céphalées, nausées, douleurs abdominales et érythème généralisé. Elles surviennent le plus souvent dès la première perfusion. La sensation de chaleur pharyngée présentée par la première patiente semble appartenir à ce groupe de manifestations non spécifiques. L'hyperthermie apparue au cours de la perfusion chez la 3^e patiente ne peut être formellement attribuée à l'infliximab puisqu'elle avait signalé l'existence de plusieurs pics fébriles la semaine précédant la réalisation de la perfusion. De plus, 15 jours après la perfusion, on posait le diagnostic de collections intra-abdominales. L'hyperthermie était probablement en rapport avec le développement de ces collections. Enfin, les manifestations présentées par la patiente n° 5 (flush avec érythème du visage et sensation d'oppression thoracique) étaient les mêmes que les manifestations présentées avant la réalisation de l'accoutumance médicamenteuse.

Mécanisme des réactions

Le mécanisme d'intolérance à l'infliximab chez nos patients n'est pas connu et l'origine immunoallergique ne peut être confirmée avec certitude. Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunitaire : les manifestations cliniques s'apparentent à une hypersensibilité immédiate chez quatre des patients ; l'arrêt du médicament entraîne la résolution des symptômes ; la réadministration ultérieure chez deux des patients est responsable de manifestations analogues ; enfin, aucune des réactions n'est survenue lors de la première perfusion : une période de sensibilisation semble donc nécessaire. La négativité des tests cutanés ne permet pas d'exclure un mécanisme allergique, leur valeur prédictive négative étant faible [15]. Le médicament natif peut ne pas contenir les déterminants antigéniques responsables de la réaction IgE-médiée. Les IgE spécifiques de l'infliximab n'ont pas pu être dosées. Initialement, l'accoutumance médicamenteuse était considérée comme une approche pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité IgE-médiée ; cependant cette méthode s'applique aussi aux réactions médicamenteuses de mécanisme immunitaire non IgE-médié telles l'intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [4, 15]. Ainsi, l'efficacité de l'accoutumance chez certains de nos patients ne permet donc pas d'affirmer le caractère immunoallergique de leurs réactions.

Le tableau clinique présenté par la patiente n° 3 est compatible avec une maladie sérique par le type de manifestations cliniques et leur délai de survenue par rapport à l'injection. Les complexes immuns n'ont pas été mis en évidence chez cette patiente, il est donc préférable de parler de maladie de type sérique plutôt que de maladie sérique vraie.

Association anticorps anti-infliximab et réactions liées à la perfusion

Les anticorps anti-infliximab ont été retrouvés chez 8 à 68 % des patients traités qu'ils aient ou non présenté des réactions d'intolérance à l'infliximab [6, 13, 16-18]. Leur présence est associée à la survenue de réactions liées à la perfusion d'infliximab chez 6,9 % à 19 % des patients avec des réponses cliniques plus courtes et des concentrations d'infliximab plus basses [18]. Les réactions de type maladie sérique ont été également associées à des taux élevés d'anticorps anti-infliximab [12]. Sands et coll. [10] ont montré que la présence d'anticorps anti-infliximab multiplie par 2 ou 3 le risque de réactions liées à la perfusion d'infliximab lors du traitement d'entretien de la maladie de Crohn fistulisée et que la fréquence de survenue de ces anticorps diminue avec un traitement par corticoïde ou immunosuppresseur et plus encore avec les deux associés au moment de la perfusion. Les méthodes de dosage de ces anticorps ne sont pas encore disponibles en France et ces anticorps n'ont donc pas pu être dosés chez nos patients, cependant les données de la littérature concernant ces anticorps peuvent nous aider à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les réactions d'intolérance à l'infliximab. Deux éléments influent sur la formation et le taux des anticorps anti-infliximab : l'existence ou non d'un traitement immunosuppresseur concomitant et le choix entre un traitement régulier ou un traitement par perfusion à la demande. Rutgeerts et coll. [16] et Farrell et coll. [19] ont montré l'efficacité d'un traitement immunomodulateur sur le maintien d'une réponse clinique favorable, probablement grâce à la prévention de la formation d'anticorps anti-infliximab et sur le nombre de réactions liées à la perfusion. De même, un traitement d'induction à 3 doses (Semaine 0, S2 et S6) entraîne la diminution de formation d'anticorps anti-infliximab et les réactions d'intolérance immédiates et retardées [20, 21]. À l'inverse, le traitement intermittent par des perfusions d'infliximab à la demande prédispose à la formation d'anticorps anti-infliximab et peut augmenter la perte de réponse par rapport à un traitement régulier par des perfusions toutes les 8 semaines. Or, en ce qui concerne les allergies médicamenteuses, on sait que des administrations intermittentes et répétées sont plus sensibilisantes qu'un traitement continu [15]. On peut donc supposer que ces anticorps favorisent la survenue de réactions d'intolérance.

Autres facteurs favorisants

Outre la présence de ces anticorps, la discontinuité du traitement, sa répétition chez des patients présentant une réponse inflammatoire exagérée pourraient expliquer l'incidence élevée des réactions liées à la perfusion d'infliximab, comme on l'observe chez les patients atteints de mucoviscidose qui ont une incidence accrue d'allergies aux antibiotiques [22] et chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, plus fréquemment allergiques au triméthoprime/sulfaméthoxazole et aux antirétroviraux [23, 24].

Cas particulier des réactions retardées

Aucun protocole d'accoutumance médicamenteuse n'est retrouvé dans la littérature concernant des réactions de type maladie sérique. En revanche, des protocoles ont été rapportés concernant des réactions retardées suggérant un mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire ou de cytotoxicité dépendante des anticorps (IgG ou IgM) [23-25]. Absar et coll. [24] ont montré 82 % de succès chez des patients VIH, allergiques au triméthoprime/sulfaméthoxazole avec une accoutumance sur 10 jours dans le cadre de manifestations type érythème maculopapuleux cutané ou érythème généralisé de survenue tardive. Si l'on considère la réaction de la patiente n° 3 comme une maladie de type sérique, on pouvait penser que l'accoutumance médicamenteuse avait permis d'éviter une récurrence des manifestations et pouvait être efficace dans ce type d'hypersensibilité. Mais, la survenue de manifestations retardées chez les patientes n° 4 et 5 dans les suites de l'accoutumance pour des phénomènes immédiats vient contredire cette hypothèse puisque l'accoutumance médicamenteuse chez ces patientes, a empêché la récurrence des manifestations immédiates mais n'a pas prévenu les réactions de type maladie sérique. Notre expérience est restreinte, il est donc difficile de savoir s'il s'agit d'un échec isolé ou en rapport avec le type d'hypersensibilité motivant la réalisation d'une accoutumance médicamenteuse. La réalisation d'accoutumance chez d'autres patients présentant des manifestations de type maladie sérique permettra sans doute d'éclaircir ce point. Un protocole d'accoutumance médicamenteuse sur une durée plus prolongée pourrait peut-être permettre une tolérance de l'infliximab chez ces patients présentant des manifestations tardives, cependant il apparaît difficile à mettre en oeuvre en raison de la courte durée de conservation du médicament (24 heures).

Conclusion

Les résultats confirment la sécurité de l'accoutumance médicamenteuse chez deux patients atteints d'une maladie de Crohn et intolérants à l'infliximab dans le cadre de réactions immédiates liées à la perfusion. Pour les manifestations tardives, l'utilité de l'accoutumance reste encore à préciser.

L'accoutumance médicamenteuse à l'infliximab pourrait permettre chez certains patients de poursuivre une thérapie efficace et parfois d'éviter une intervention chirurgicale responsable de séquelles fonctionnelles importantes chez des patients souvent jeunes.

Références

- 1 Rawlins MD, Thompson W : Mechanisms of adverse drug reactions. In : Davies DM, ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. New York, Oxford University Press, 1991 : pp. 18-45.
- 2 Gruchalla RS : Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : S548-59.
- 3 Demoly P, Hillaire-Buis D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J : Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci(Paris)* 2003 ; 19 : 327-36.
- 4 Moneret-Vautrin DA : Accoutumance rapide aux médicaments. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 491-5.
- 5 Imbart-Comte L, Demoly P : Les accoutumances médicamenteuses. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2004 ; 44 : 308-14.
- 6 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts PJ, the ACCENT 1 Study Group : Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT1 randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9.
- 7 Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, Dewoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ : A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1029-35.
- 8 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, Dewoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ : Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1398-405.
- 9 Rutgeerts P, Feagan BG, Gary R, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB : Comparaison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 402-13.
- 10 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BE, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, Van Deventer SJ : Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 876-85.
- 11 Hanauer S, Rutgeerts P, Haens G, Targan S, Kam L, Present D, Mayer L, Wagner C, LaSorda J, Sands B, Livingston R : Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999 ; 116 (suppl) : A731 (abstract).
- 12 Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ : The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic Experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 19-31.
- 13 Desreumaux P, Colombel JF : Que faire pour limiter l'immunisation des patients contre l'infliximab (Remicade®) ? *La lettre de l'hépatogastroentérologue* 2003 ; suppl 6 : 1-5.
- 14 Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG : Successful desensitization and therapeutic use of Infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7 : 34-7.
- 15 Pradal M, Birnbaum J, Vervloet D : Les allergies médicamenteuses. In : Traité d'allergologie. Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2003, pp. 739-44.
- 16 Farrell JR, Alsahli M, Jeon YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P : Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 917-24.
- 17 Sandborn WJ : Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimise not immunize. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1140-5.

- 18 Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez An, Rutgeerts P : Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 601-8.
- 19 Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezand RA, Braakman T, Dewoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ : Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 761-9.
- 20 Wagner C, Olson A, Ford J, Bao W, Patel K, Hanauer S : Effects of antibodies to infliximab on safety and efficacy of infliximab treatment in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : A613-4.
- 21 Kugathasan S, Levy MB, Saieian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, Emmons J, Martinez A, Kelly KJ, Binion DG : Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1408-14.
- 22 Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B : Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. *Rev Fr Allergol* 2002 ; 42 : 454-63.
- 23 Messaad D, Reynes J, Faucher V, Bousquet J, Demoly P : Place de l'induction de tolérance chez le sujet VIH intolérant aux médicaments. *Rev Fr Allergol* 2002 ; 42 : 757-62.
- 24 Absar N, Daneshvar H, Beall G : Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 1001-5.
- 25 Taffet SL, Das KM : Desensitization of patients with inflammatory bowel disease to sulfasalazine. *Am J Med* 1982 ; 73 : 520-4.