

# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 : rôle du médecin généraliste...

Dr Nicolas de Suray  
Service d'Hépto-gastroentérologie  
Grand Hôpital de Charleroi

SSMG 9 Janvier 2021

# Conflits d'intérêt

- Advisory Board : MSD, Takeda
- Sponsoring : MSD, Takeda, Ferring, Janssen, Pfizer
- Grant éducationnel: Mylan

# Plan

- Introduction
- Les traitements biologiques dans les MICI en 2021
- Rôle du médecin généraliste en cas de traitement biologique?
- Traitement des MICI dans le futur
- Conclusions

# Préambule

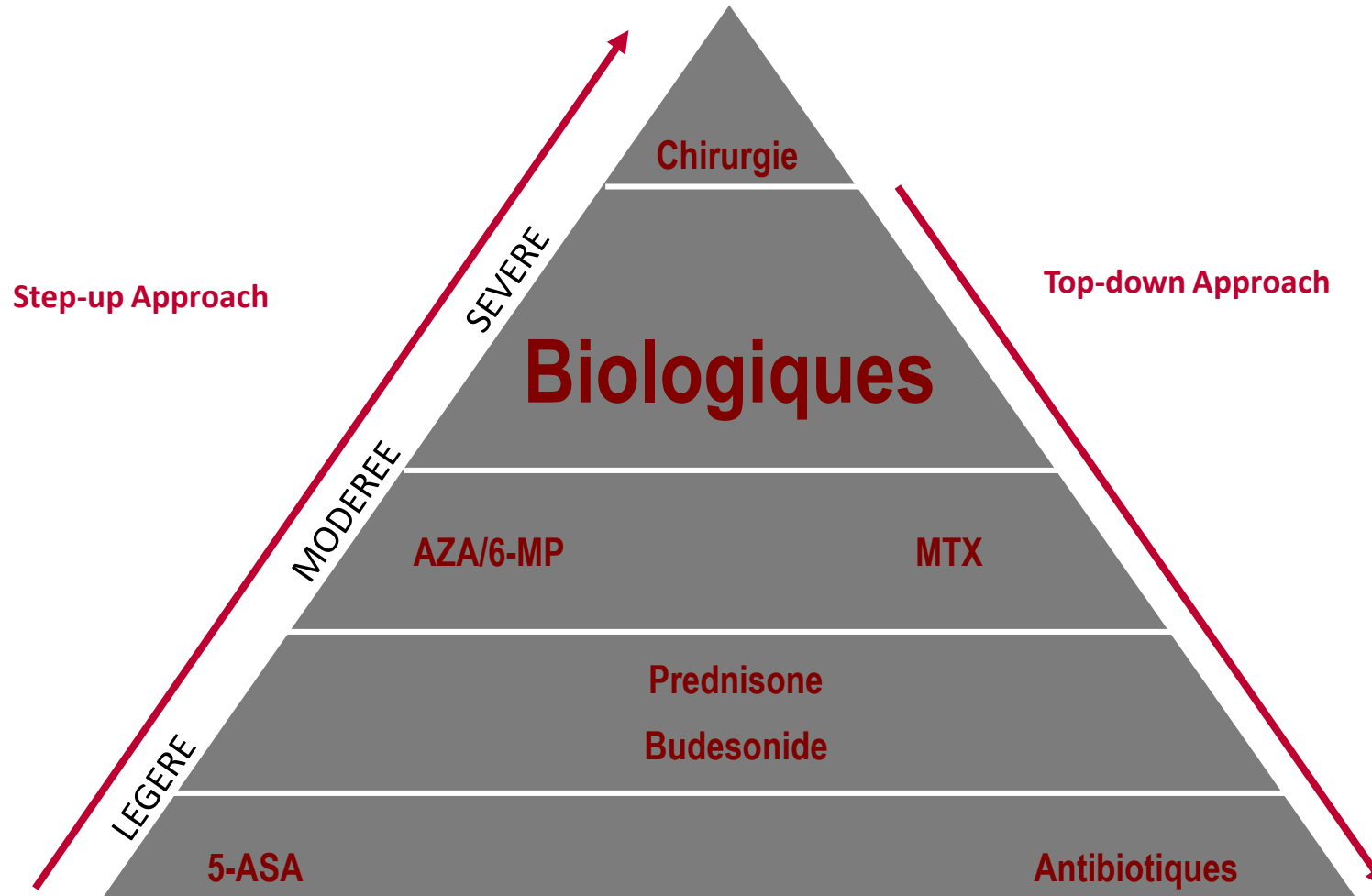
MICI = Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales



Maladie de Crohn

Rectocolite ulcéro-hémorragique  
(RCH)

# Stratégies thérapeutiques dans les MICI



ASA, aminosalicylic acid; AZA, azathioprine; MP, mercaptopurine; MTX, methotrexate  
Panaccione R et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:674-688  
Velayos FS, Sandborn WJ. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:521-527

# Traitement « biologique » : c'est quoi?

- Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique.
- Une substance biologique est une substance produite par, ou extraite d'une source biologique, et qui, pour sa caractérisation et pour la détermination de sa qualité, nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et du contrôle de celui-ci.

définition dans la partie I de l'annexe I de la directive 2001/83/CE (amendée par la directive 2003/63/CE)

Dans les MICI = Anticorps monoclonaux (-mab)

# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 :

- Les anti-TNF $\alpha$
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- (Les anti-JAK)

# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 :

- Les anti-TNF $\alpha$
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- (Les anti-JAK)

# Les anti-TNF $\alpha$

## Infliximab



# Les anti-TNF $\alpha$

## Adalimumab

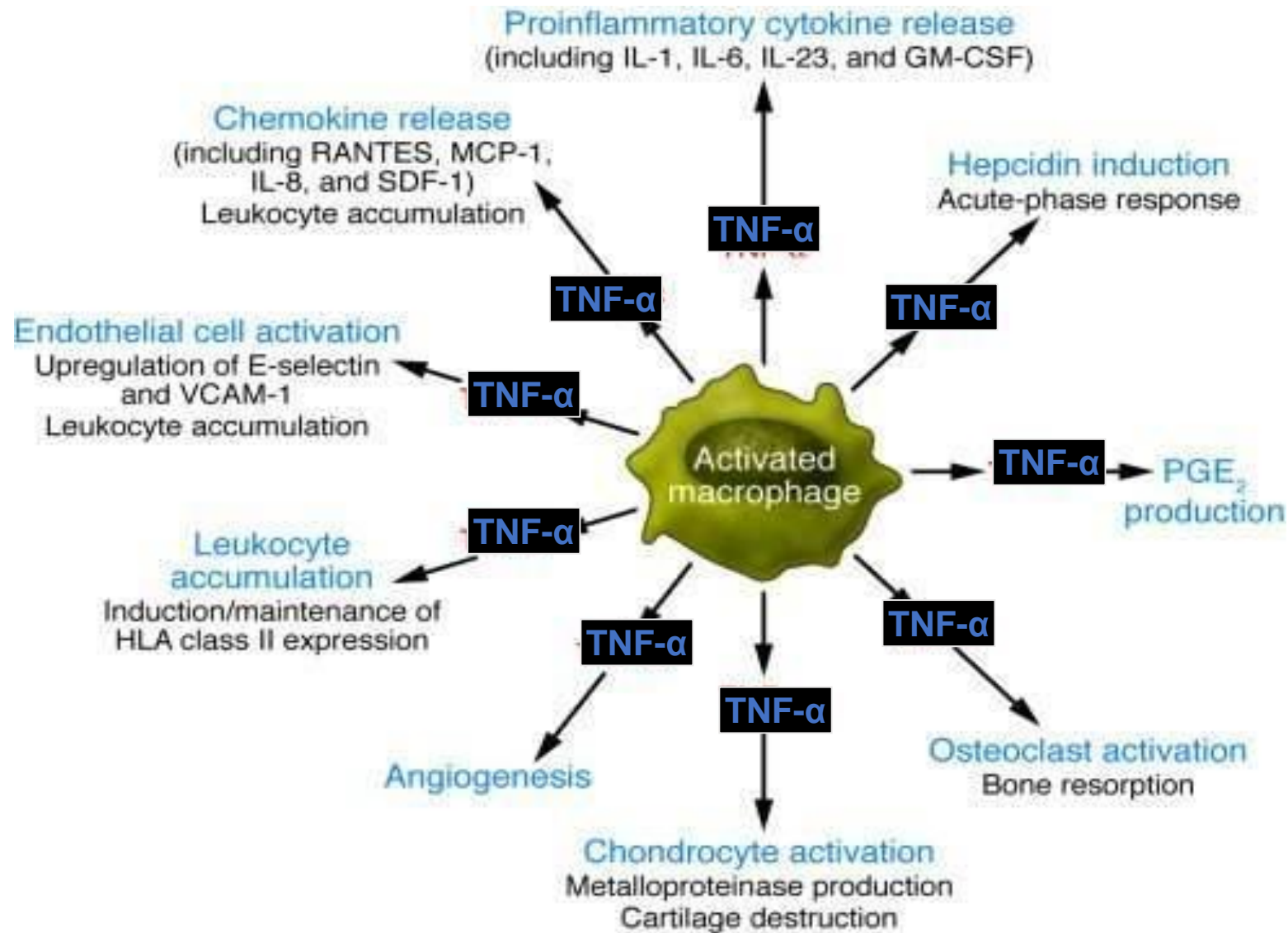


# Les anti-TNF $\alpha$

## Golimumab



# TNF $\alpha$ : effets biologiques



# Posologie des anti-TNF $\alpha$ dans les MICI

	Remicade® (infliximab)	Humira® (adalimumab)	Simponi® (golimumab)	Cimzia® (certolizumab pegol)
<b>Dosing frequency (Adults)</b>	UC & CD <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/kg IV</li> <li>• Weeks 0, 2 and 6, then every 8 weeks</li> </ul>	CD <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg Week 0, 40 mg week 2, then 40 mg every other week (can be increased to 160 mg week 0, 80 mg week 2 if rapid response required)</li> </ul> UC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg Week 0, 80 mg week 2, then 40 mg every other week</li> </ul>	UC only Bodyweight $\geq$ 80 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg SC at week 0</li> <li>• 100 mg at week 2 then 100 mg every 4 weeks</li> </ul> Bodyweight < 80 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg SC at week 0</li> <li>• 100 mg at week 2 then 50 mg every 4 weeks</li> </ul>	
<b>Administration</b>	IV infusion 250 ml over $\geq$ 2 hours → maybe reduced to 1H	Sub-cutaneous injection	Sub-cutaneous injection	
<b>Nbr of injection/infusion</b>	8 infusions year 1 7 infusion after	27-30 injection year 1 160 mg = 4 injections !!!	13-14 injection year 1	

\* Data in table based on UK Summary of Prescribing Characteristics. Product labels will differ between different countries. Please refer to product labels for individual countries; \*  
\*Submitted for approval

# Biosimilaires de l'infliximab et de l'adalimumab

- Biosimilaires... mais pas identiques!
- Testés surtout en Polyarthrite Rhumatoïde...extrapolation
- Même prix que l'original
- « Obligation de les utiliser » par la ministre de la santé
- Choix selon marché public
- Problématique du « switch »?



# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 :

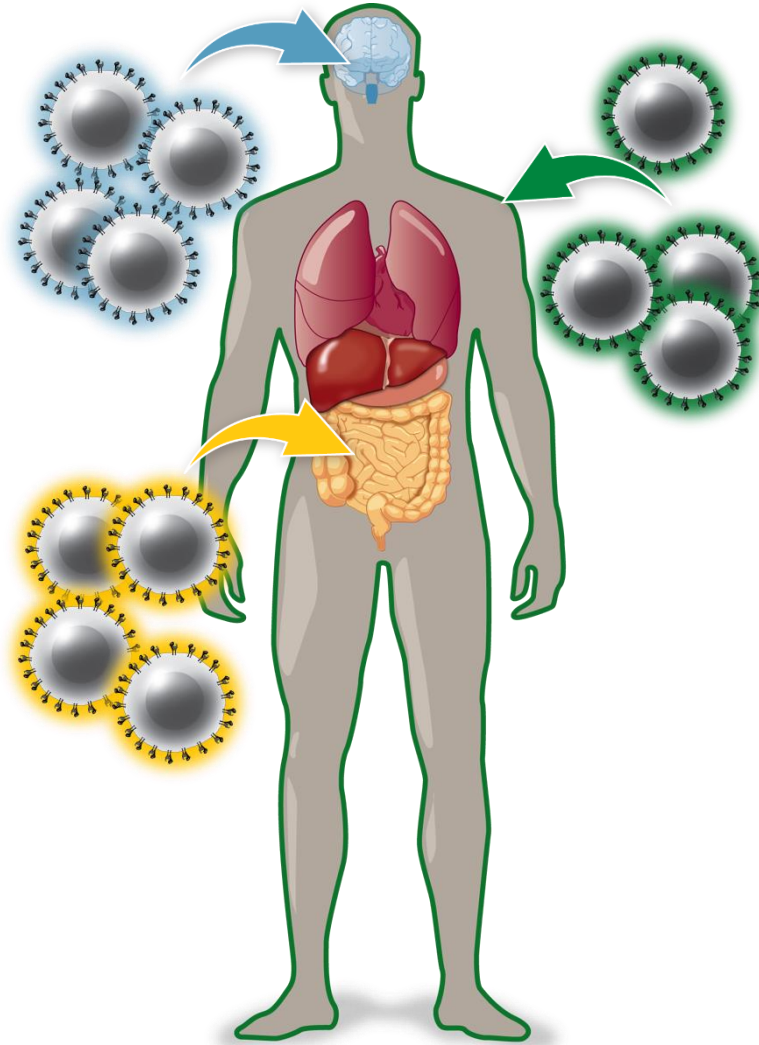
- Les anti-TNF $\alpha$
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- (Les anti-JAK)

# Les anti-intégrines $\alpha 4\beta 7$

- Vedolizumab (Entyvio®)
  - Remboursé en Belgique depuis septembre 2015
  - Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique
  - Forme IV 1x/8 semaines après induction

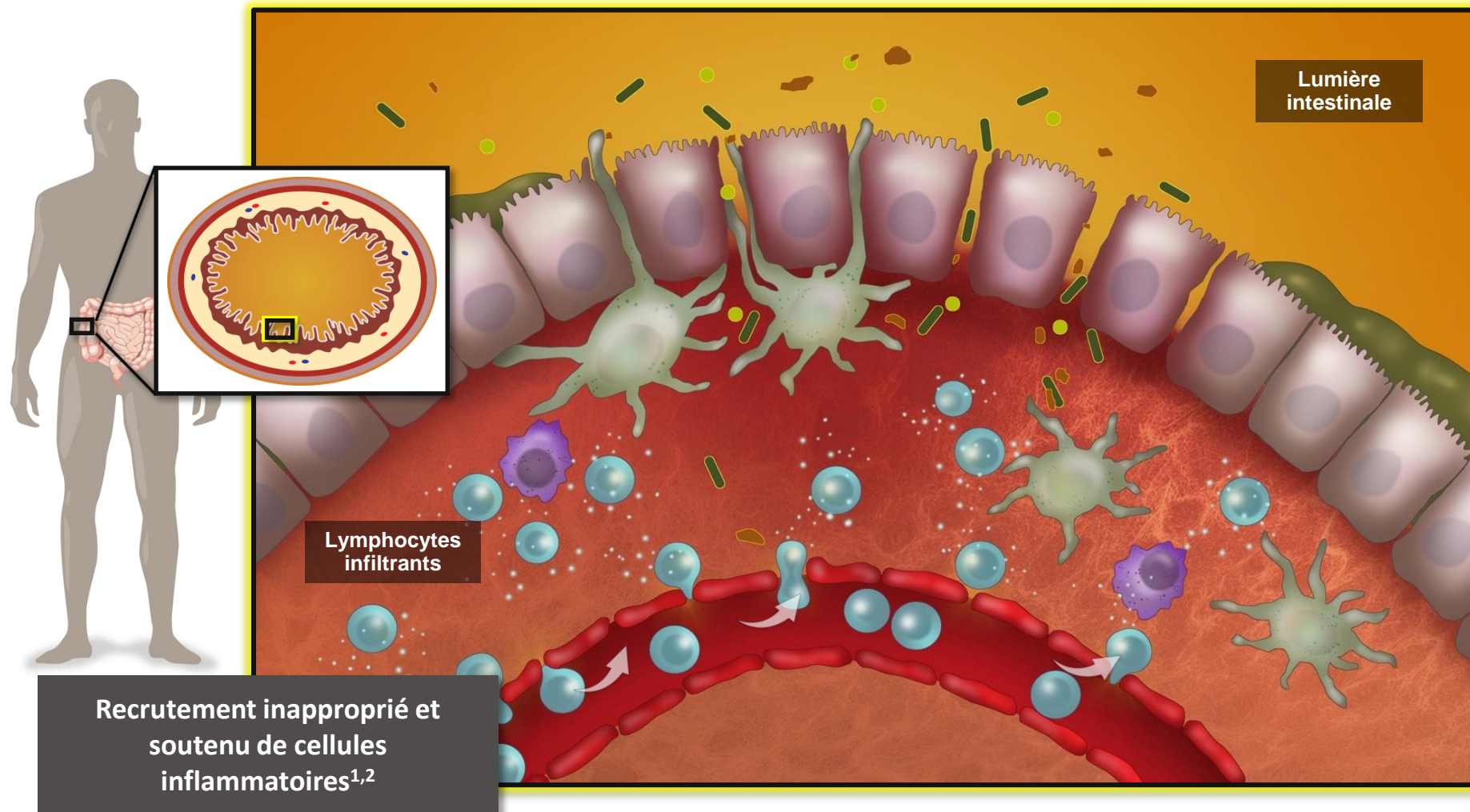


Les lymphocytes migrent sélectivement vers des tissus spécifiques<sup>1</sup>



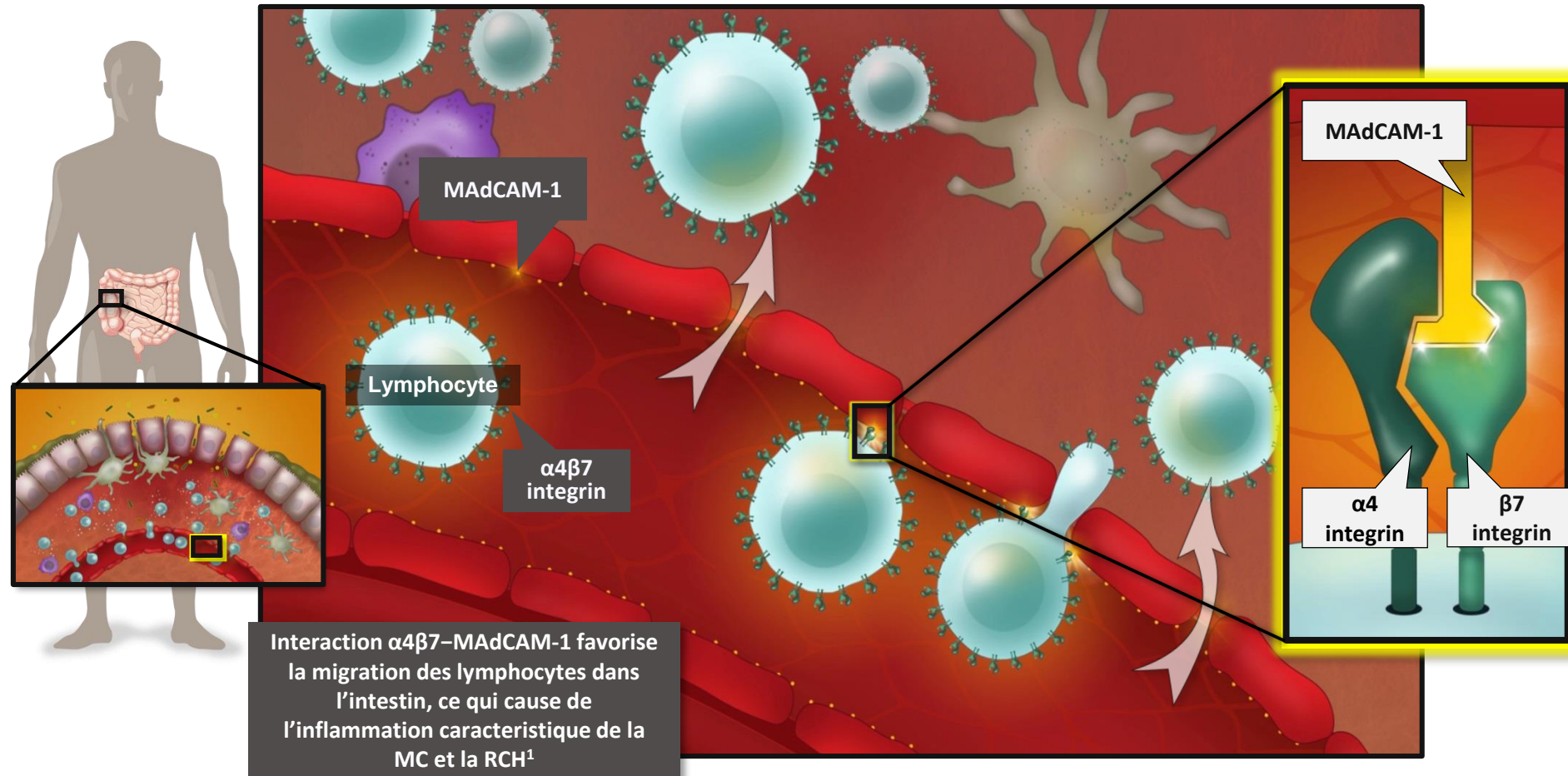
1. Salmi M, Jalkanen S. Immunol Rev. 2005;206:100–113.

Dans la MC et la RCH, il y a une accumulation de lymphocytes infiltrants<sup>1,2</sup>



1. Hanauer SB. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(suppl 1):S3-S9; 2. Xavier RJ, *et al.* Nature. 2007;448:427-434

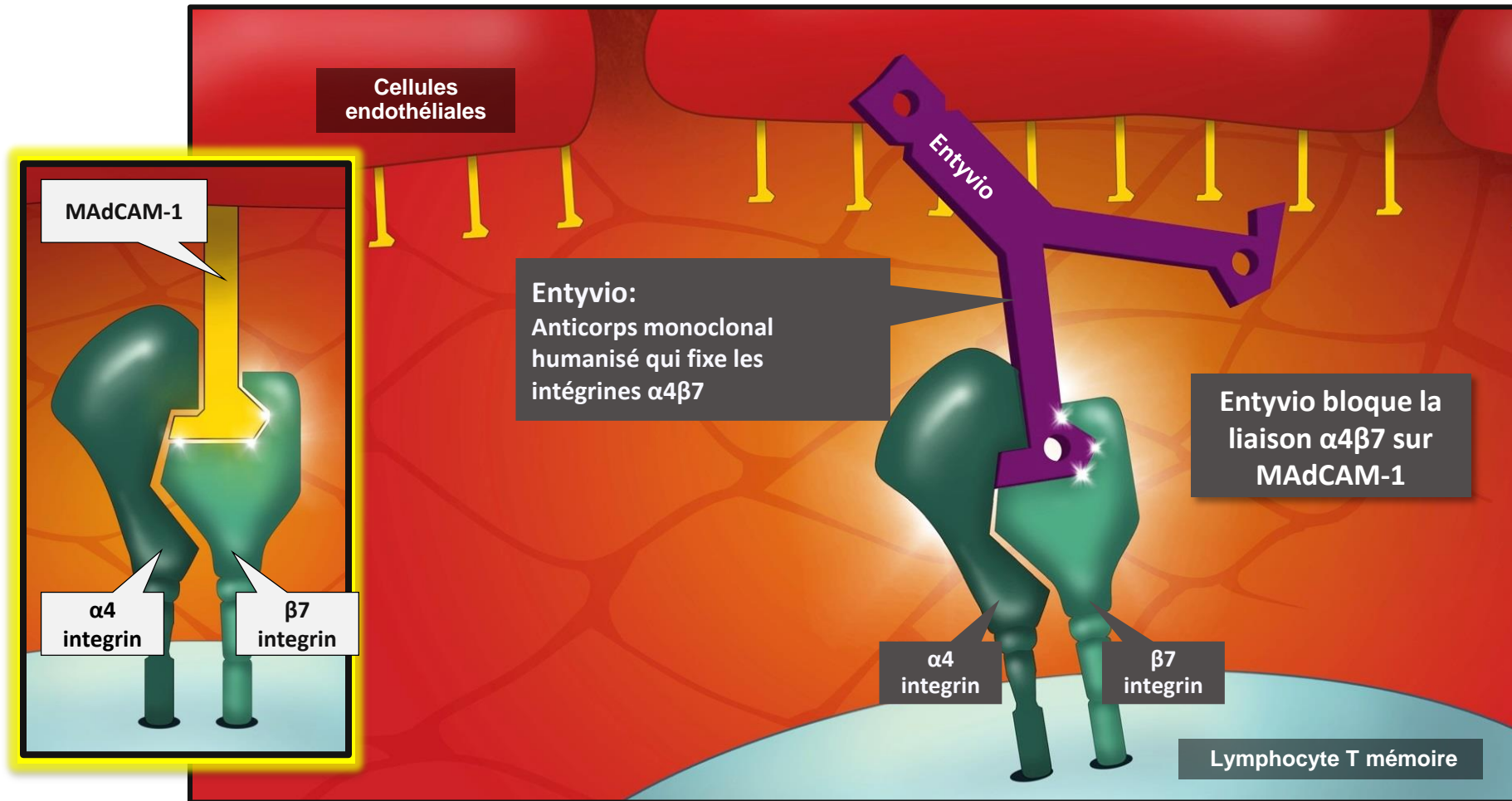
# L'interaction $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 favorise la migration de lymphocytes spécifiques dans l'intestin<sup>1</sup>



MAdCAM-1=mucosal addressin cell adhesion molecule-1

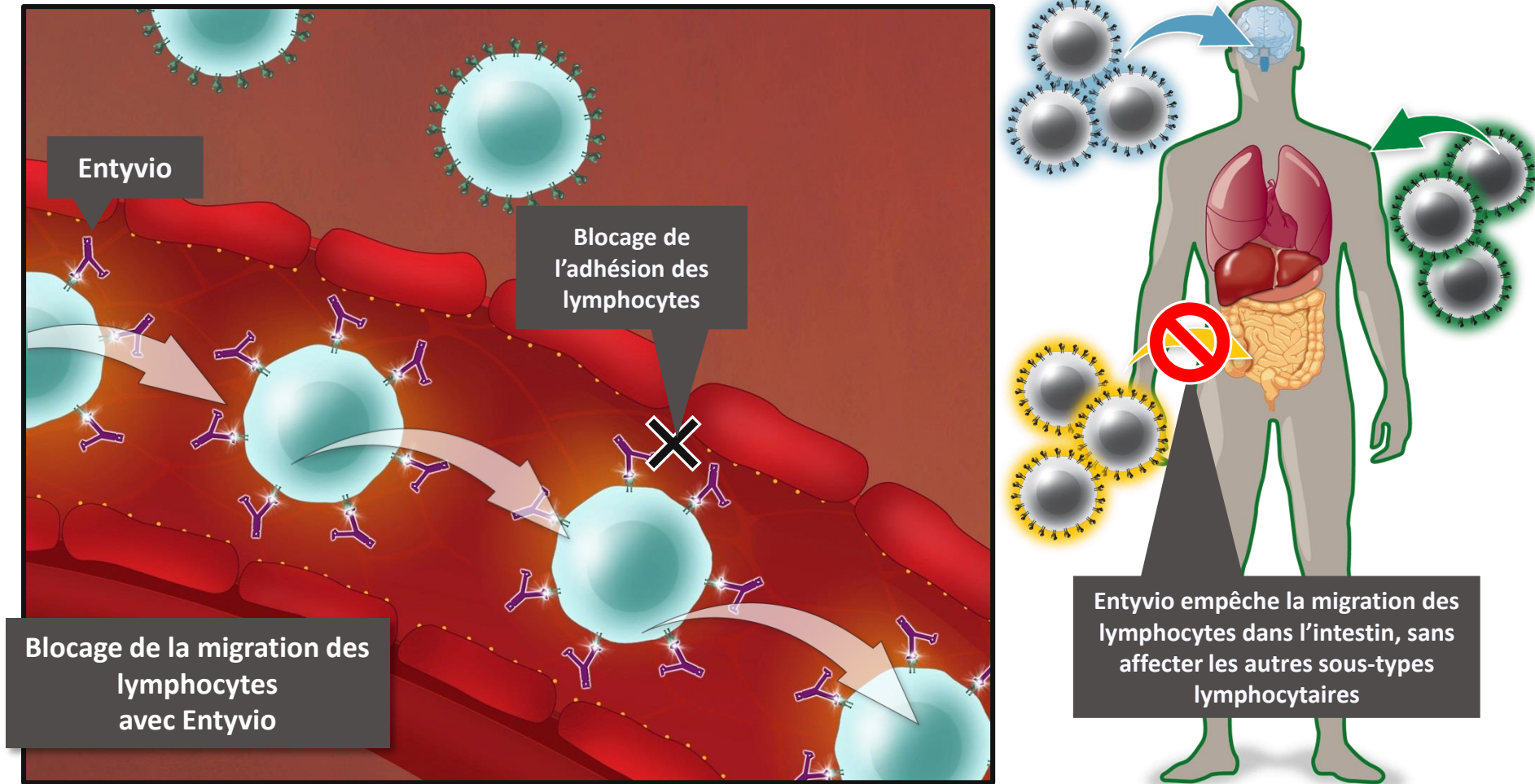
1. Briskin M, *et al.* Am J Pathol. 1997;151:97-110.

Le vedolizumab **est sélectif de l'intestin** et se fixe spécifiquement sur les intégrines  $\alpha 4\beta 7$ <sup>1</sup>



1. Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Entyvio® (vedolizumab). Summary of Product Characteristics. June 2014. Last accessed June 2014

# Entyvio® réduit la migration des lymphocytes dans l'intestin<sup>1</sup>



1. Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Entyvio® (vedolizumab). Summary of Product Characteristics. June 2014. Last accessed June 2014.

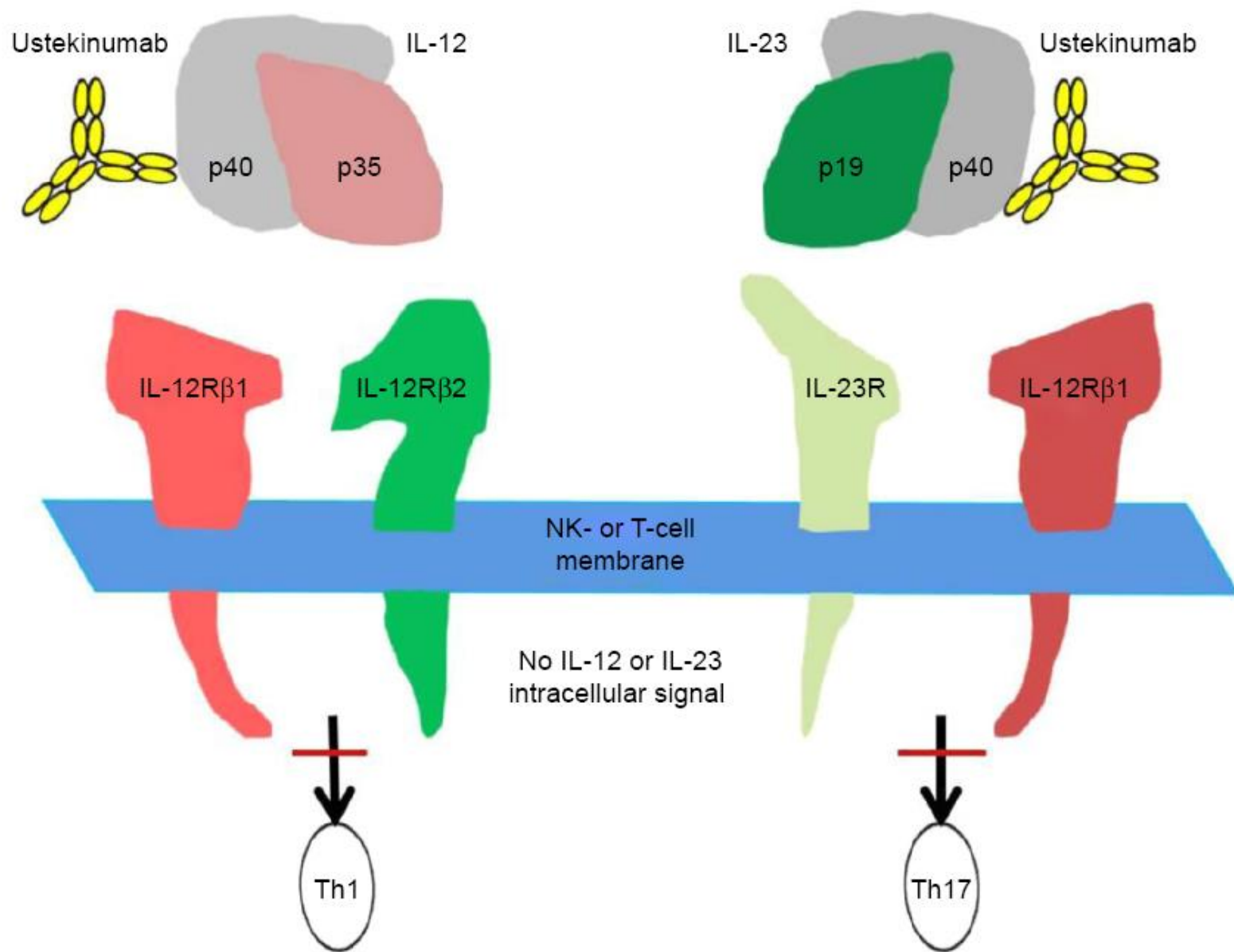
# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 :

- Les anti-TNF $\alpha$
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- (Les anti-JAK)

# Les anti-IL 12/IL 23

- Ustekinumab (Stelara®):
  - Remboursé dans la **maladie de Crohn** (adulte) en 1<sup>ère</sup> ligne de biologique et dans la **rectocolite hémorragique** (adulte) en 2<sup>e</sup> ligne de biologique
  - Forme SC 1x/8 ou 12 semaines





**Figure 1** Ustekinumab binds to the p40 subunit of IL-12 and IL-23, preventing binding with the NK- or T-cell surface IL-12R $\beta$ 1, and inhibiting IL-12 signaling and further activation of Th1 subset of T cells as well as IL-23 signaling and further activation of Th17 subset of T cells.

**Note:** Image not drawn to scale; Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Biotechnol*. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. 2011;29(7):615–624. Copyright (2011).<sup>24</sup>

**Abbreviations:** IL, interleukin; IL-12R $\beta$ 1, IL-12 receptor  $\beta$ 1; NK, natural killer.

# Les traitements Biologiques dans les MICI en 2021 :

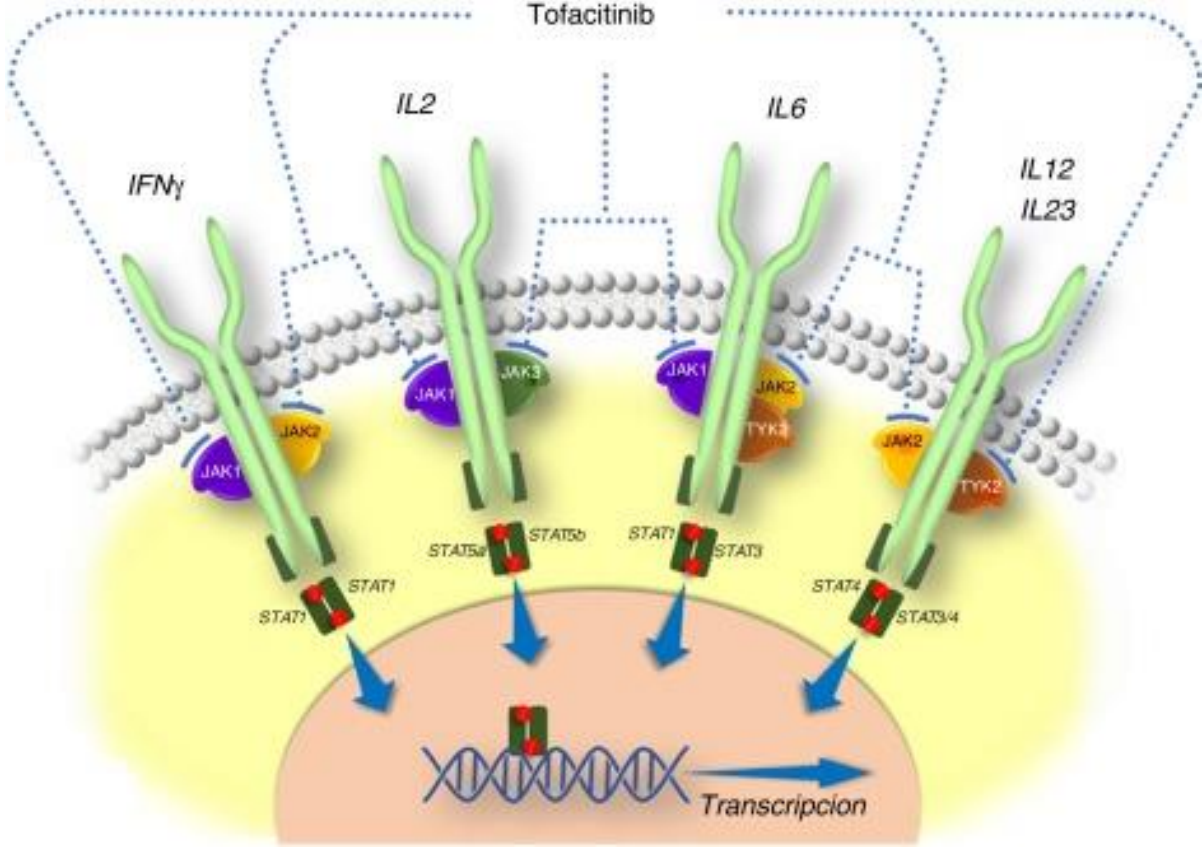
- Les anti-TNF $\alpha$
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- (Les anti-JAK)

# Les Anti-JAK

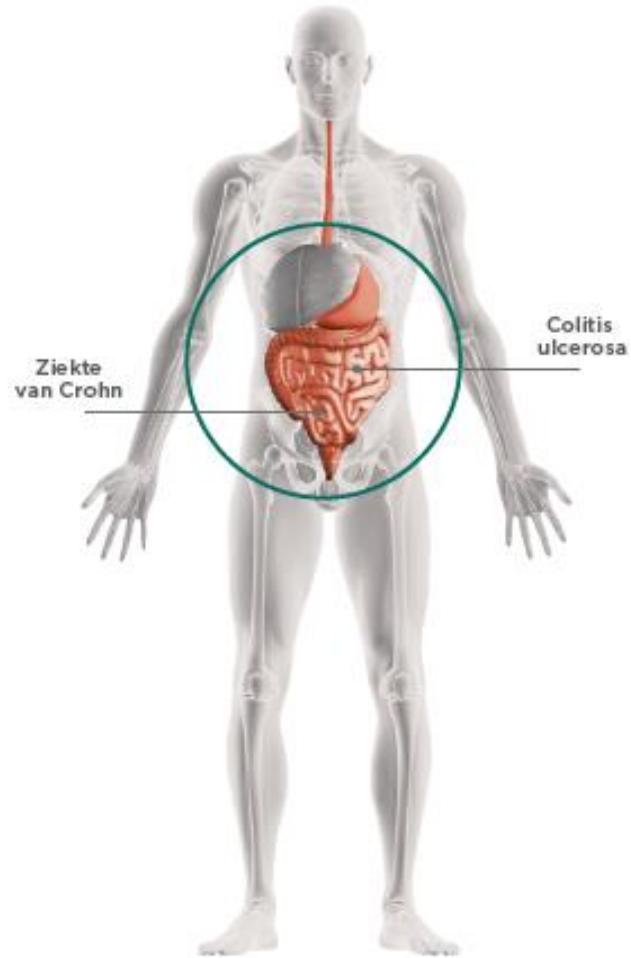
- Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>) :
  - Anti-JAK non sélectif (JAK 1,2,3 et TYK2)
  - Remboursé uniquement dans la rectocolite hémorragique de l'adulte, après échec d'un 1<sup>er</sup> traitement biologique (ou intolérance)
  - Forme orale
  - Posologie : 2x10 mg/j en induction et 2x5 mg/j en maintenance



# Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>)

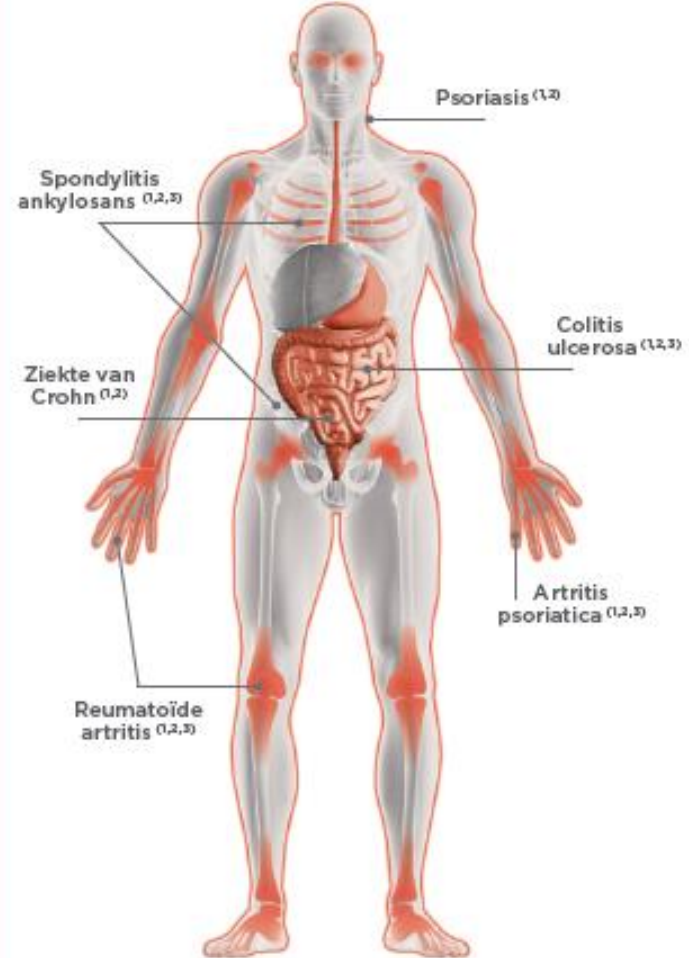


## Anti-intégrines



Sélectif pour le TD

## Anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/IL23, anti-JAK



Systémique

# Rôles du médecin généraliste en cas de traitement biologique?



# Rôles du médecin généraliste en cas de traitement biologique :

- Avant le traitement
- Pendant le traitement



# Contre-indications à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ :

- Histoire d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants
- Infection évolutive
- Abscès
- Maladie neurologique démyélinisante
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III ou IV)
- Tuberculose évolutive
- Hépatite chronique B
- Infection par le VIH
- Cancer (ou antécédent de moins de 5 ans)
- Grossesse (?)



# Contre-indications à l'utilisation des anti- $\alpha 4\beta 7$ :

- Histoire d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants
- Tuberculose
- Infection sévère (sepsis, abcès,...)
- Cancer (ou antécédent de moins de 5 ans)
- Leuco-encéphalopathie multifocale
- Grossesse (?)



# Contre-indications à l'utilisation des anti-IL12/IL 23:

- Histoire d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants
- Tuberculose
- Infection sévère (sepsis, abcès,...)
- Cancer (ou antécédent de moins de 5 ans)
- Allergie au latex
- Grossesse (?)



# Contre-indications à l'utilisation des anti JAK :

- Histoire d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants
- Tuberculose
- Infection sévère (sepsis, abcès,...)
- Insuffisance hépatique
- Cancer (ou antécédent de moins de 5 ans)
- Grossesse

# Conditions de remboursement « communes » pour tous les biologiques :

- Maladie de Crohn ou RCH modérée à sévère
- Patient réfractaire ou intolérant aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs (AZA ou MTX)
- Test de Mantoux négatif et radiographie du thorax normale

# Bilan pré-thérapeutique (1):

- Examens obligatoires (critères de remboursement):
  - Radiographie du thorax
  - Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

Ces 2 examens doivent être négatifs.

Si IDR positive et radiographie normale : traitement prophylactique anti-tuberculeux pendant 6 mois

Si IDR Positive et radiographie positive = tuberculose active traitement anti-tuberculeux curatif.



# Bilan pré-thérapeutique (2):

- Examens recommandés :
  - Sérologies HBV, HCV, HIV
  - Sérologies CMV, EBV
  - Dosage de l'HCG chez les femmes en âge de procréer
  - Echocardiographie en cas d'antécédent de pathologie cardiologique (Anti-TNF $\alpha$ )



# Rôles du médecin généraliste en cas de traitement biologique :

- Avant le traitement
- **Pendant le traitement**



# Effets secondaires communs à tous :

- Infection (anti-TNF $\alpha$  > Tofacitinib > Ustekinumab > Vedolizumab)
- Réaction au site d'injection
- Réaction allergique

# Que faire si...

- **Fièvre ou signes d'infection :**
  - Suspendre le traitement
  - Chercher et traiter l'infection (AB)
  - Reprise du traitement après résolution
- **Symptômes respiratoires :**
  - Rx Thorax
  - IDR?
  - ECG/échocardiographie si ATCD de cardiopathie
- **IDR devient positive (médecine du travail,...):**
  - Suspendre le traitement
  - Rx Thorax +/-Quantiferon
  - Avis pneumo pour traitement préventif ou curatif



# Manifestations cutanées et anti-TNF $\alpha$ :

- Réaction au site d'injection
- Lésions eczématiformes
- Psoriasis « paradoxal »
- Réactions d'hypersensibilité voire lupus induit
- Lésions néoplasiques cutanées





Figure 1. Injection site reaction with the use of adalimumab.

Giammarco Mocci, Manuela Marzo, Alfredo Papa, Alessandro Armuzzi, Luisa Guidi

**Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease**

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 10, 2013, 769–779

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>

# Réactions au site d'injection :

- Rarement graves...et pas allergiques!
- Changer régulièrement de site
- Traitement topique par corticoïdes



# Lésions eczématiformes :

- Souvent modérées...et n'imposent pas l'arrêt du traitement!
- Traitement topique :
  - Crème hydratante
  - Corticoïdes topiques



# Psoriasis « paradoxal » induit par les anti-TNF $\alpha$ :

- Formes « palmo-plantaire » ou « inversée »
- Parfois très sévère...mais n'impose pas toujours l'arrêt du traitement!
- Prise en charge dermatologique





Figure 3. Psoriatic lesion under infliximab therapy: Ear lobe.

Giammarco Mocci, Manuela Marzo, Alfredo Papa, Alessandro Armuzzi, Luisa Guidi

**Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease**

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 10, 2013, 769–779

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>



Figure 8. Psoriatic lesion under infliximab therapy: Plantar psoriasis.

Giammarco Mocci, Manuela Marzo, Alfredo Papa, Alessandro Armuzzi, Luisa Guidi

**Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease**

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 10, 2013, 769–779

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>



Figure 5. Psoriatic lesion under infliximab therapy: Scalp psoriasis with alopecia.

Giammarco Mocci, Manuela Marzo, Alfredo Papa, Alessandro Armuzzi, Luisa Guidi

**Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease**

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 10, 2013, 769–779

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>

# Effets secondaires spécifiques du Tofacitinib (1)

- Majoration du risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire :
  - Démonstré en cas de polyarthrite rhumatoïde chez des patients de plus de 50 ans porteur d'un FDR de maladie thrombo-embolique
  - Dose-dépendant (2x10 mg/j)
    - Facteurs de risque :
      - **antécédents de crise cardiaque, d'insuffisance cardiaque, de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements de substitution hormonale, les patients ayant eu une intervention chirurgicale importante ou les patients immobilisés**
  - En cas de poussée de RCH, augmentation du risque de MTEV...
    - A éviter si FDR ou âge ≥ 65 ans (EMA)

Intérêt d'une prophylaxie par HBPM lors du traitement d'induction (2x10 mg)?

# Effets secondaires spécifiques du Tofacitinib (2)

- Risque majoré de réactivation d'un zona :
  - Faire sérologie VZV avant le traitement :
    - Si négative, discuter d'un traitement prophylactique ou d'une vaccination (Shingrix?)

# Vaccinations et biologiques(1)

- Vaccins vivants atténués contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseurs !
  - RRO
  - Fièvre Jaune
  - Varicelle
  - BCG
  - Rotavirus
  - Polio oral
  - Typhoïde oral



# Vaccinations et biologiques(2)

- Vaccins recommandés :
  - Hépatite B
  - Hépatite A
  - Grippe saisonnière (1x/an)
  - Pneumocoque (1x/3 à 5 ans)
  - Papillomavirus (femme...et peut-être l'homme?)
  - Varicelle ( avant de débiter le traitement si pas d'antécédents et sérologie VZV négative)
  - SARS-Cov 2 ?



# Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la vaccination et vous!



## 1. L'intérêt de la vaccination

- Chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, le système immunitaire ne fonctionne pas toujours correctement, les rendant plus sensibles aux infections surtout en cas de traitement immunosuppresseur.
- Certaines de ces infections peuvent être évitées par le biais de la vaccination. Il est donc important d'y prêter attention.

## 2. La sécurité de la vaccination

L'administration de la plupart des vaccins est inoffensive chez les personnes ayant une maladie intestinale. Certains vaccins sont même vivement conseillés en cas de traitement immunosuppresseur ou biologique.

## 3. Les vaccins recommandés en cas de MICI

Le vaccin annuel contre la grippe

Le renouvellement du vaccin contre le pneumocoque tous les 5 ans

Le vaccin contre l'hépatite B

## 4. Etat immunosuppresseur

Renseignez-vous auprès de votre médecin traitant concernant l'état immunosuppresseur de votre traitement. Discutez-en régulièrement avec lui.

## **“Les vaccins vivants atténués disponibles en Belgique” ne peuvent pas être administrés à des patients sous un traitement immunosuppresseur**

- Rougeole - Oreillons - Rubéole
- Rotavirus
- Vaccination contre la varicelle et le zona
- Typhoïde (par voie orale)
- Fièvre jaune
- Tuberculose BCG

## **“Les vaccins inactivés” peuvent être administrés à des patients sous un traitement immunosuppresseur**

- Diphtérie
- Tétanos
- Coqueluche
- Poliomyélite (forme injectable)
- Haemophilus influenzae type b
- Influenza (grippe)
- Papillomavirus humain
- Hépatite A et B
- Méningocoques des sérogroupes A, C, W, Y et B
- Pneumocoque
- Typhoïde (forme injectable)
- Rage
- Encéphalite à tiques
- Encéphalite japonaise

Ces traitements provoquent-ils des cancer, Docteur?



**Tableau 2 : État des connaissances sur l'effet carcinogène des traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des MICI**





	Classe thérapeutique	Type de cancer	Patients à risque	Risque absolu
<b>Etabli</b>	Thiopurines	Lymphomes associés à EBV, de type post-transplantation	Tous patients	Bas à élevé chez les patients séropositifs pour EBV : augmente fortement avec l'âge, doublé chez l'homme, réversible à l'arrêt des thiopurines <sup>a</sup> Élevé chez les hommes séronégatifs pour EBV <sup>b</sup>
		Lymphomes T hépatospléniques	Surtout hommes jeunes traités par thiopurines et anticorps anti-TNF plus de deux ans	Très bas <sup>c</sup>
		Leucémies aiguës myéloïdes et anémies réfractaires	Exposition passée aux thiopurines	Bas <sup>d</sup>
		Cancers cutanés non mélanocytaires	Tous patients	Moyen, croît avec l'âge et en présence d'autres facteurs de risque (phototype cutané clair, etc.) <sup>e</sup>
		Cancers des voies urinaires (vessie, rein)	Hommes de plus de 65 ans	Assez élevé chez les fumeurs <sup>f</sup>
<b>Incertain ou à confirmer</b>	Anticorps anti-TNF	Mélanomes malins	Tous patients	Bas <sup>g</sup>
		Lymphomes T hépatospléniques	Surtout hommes jeunes traités thiopurines et anticorps anti-TNF plus de deux ans	Très bas Quasi nul en cas de monothérapie par anticorps anti-TNF <sup>c</sup>
	Anticorps anti-TNF	Lymphomes		Données existantes contradictoires <sup>g</sup>
	Méthotrexate	Cancers cutanés non mélanocytaires		Récemment décrit dans un essai contrôlé du méthotrexate hors MICI <sup>h</sup>
	Thiopurines	Cancers du col utérin		Bas, suggéré dans une étude de population danoise <sup>i</sup>
<b>Inconnu</b>	Ustekinumab			
	Vedolizumab			
	Tofacitinib			

# Conseiller un dépistage :

- Gynécologique :
  - Frottis de col 1x/an
- Dermatologique :
  - 1x/an
  - + mesures préventives anti-UV
- Endoscopique :
  - Coloscopie 1x/...



# Grossesse et traitements biologiques?

- Les traitements biologiques sont contre-indiqués pendant la grossesse...surtout par manque de données!
- Mais si MICI « active » durant la grossesse:
  - Risque de fausse couche 
  - Risque d'accouchement prématuré 
  - Poids de naissance 
  - Césarienne (si LAP active) 
- Pas d'augmentation du risque de malformations chez les enfants exposés aux anti-TNF $\alpha$  in utero
- Pas ou peu de données pour le vedolizumab, l'ustekinumab et le tofacitinib

Conception

Grossesse

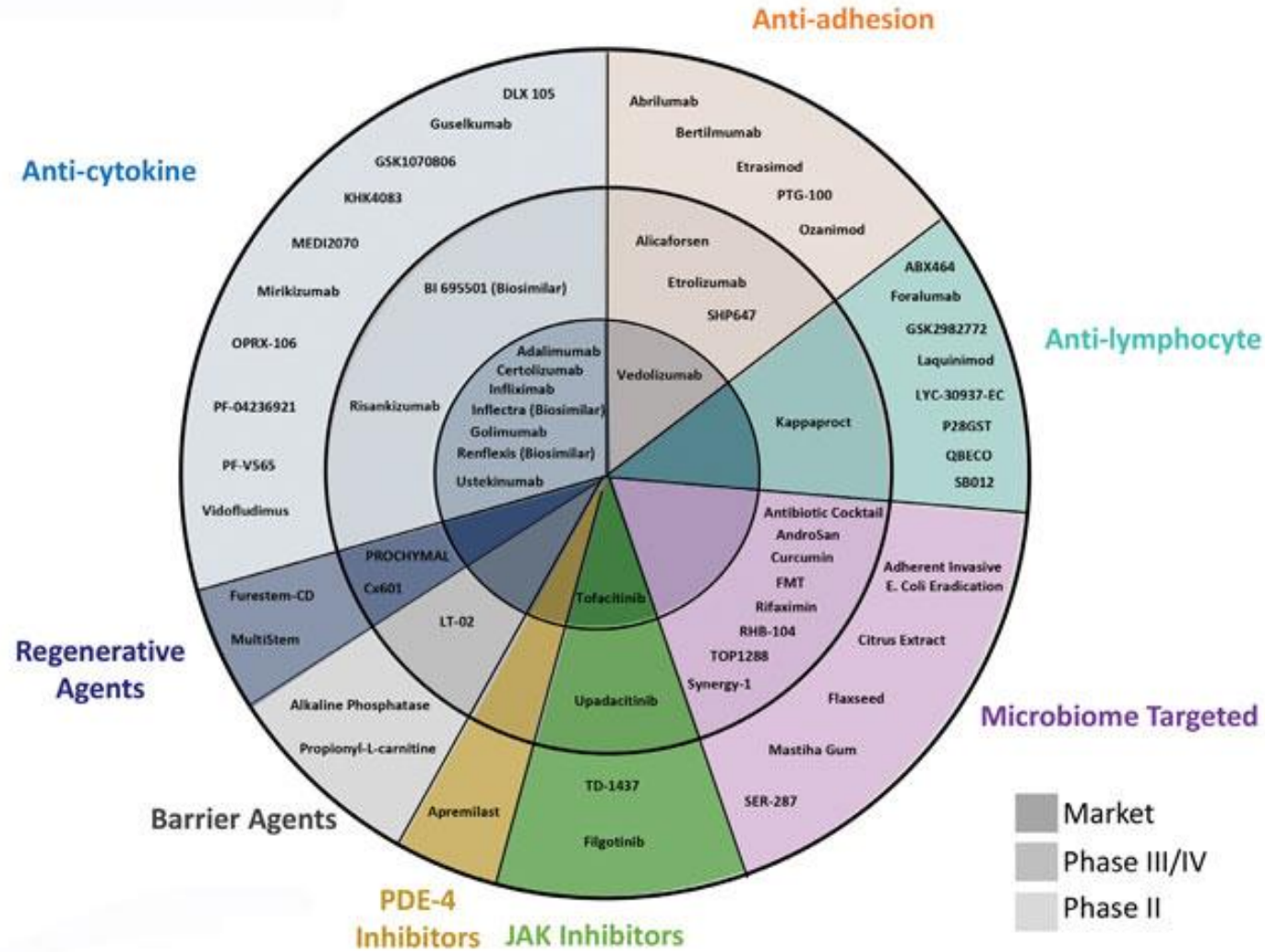
<p>ANTI TNF Infliximab, Adalimumab</p> <p>Golimumab* Certolizumab*</p>	<p>OUI</p>	<p>OUI, Un arrêt du traitement peut être discuté au cas par cas</p>
<p>VEDOLIZUMAB</p>	<p>OUI</p>	<p>L'indication du maintien du traitement doit être discuté au cas par cas en raison de données scientifiques limitées</p>
<p>USTEKINUMAB</p>	<p>OUI</p>	<p>L'indication du maintien du traitement doit être discuté au cas par cas en raison de données scientifiques limitées</p>
<p>TOFACITINIB</p>	<p><b>NON,</b> <b>pas de données et tératogène chez certains animaux</b></p>	<p><b>NON</b> <b>PAS DE DONNEES</b></p>

# Grossesse et traitements biologiques?

- Discuter poursuite ou arrêt du traitement avec chaque patiente en fonction :
  - De l'activité de sa maladie
  - De l'histoire de sa maladie
  - De ses antécédents obstétricaux (FC, AP,...)
- Si décision de poursuite du traitement :
  - Arrêt au 2<sup>e</sup> trimestre (24<sup>e</sup> semaine)
- Reprise du traitement après l'accouchement
- Allaitement sous traitement biologique
  - Oui sauf pour le tofacitinib (pas de données)
- Avertir le MG ou le pédiatre de l'enfant (><vaccination)



# Traitements des MICI dans le futur?



# Conclusions

- Le médecin généraliste à un rôle central en cas de traitement biologique dans les MICI :
  - Avant le traitement
    - Contre-indications
    - Bilan pré-thérapeutique
    - Orientation du patient
  - Pendant le traitement
    - Gestion des effets secondaires fréquents
    - Vaccination
    - Répondre aux questions des patients (cancer, grossesse,...)
    - Dépistage/prévention
    - Compliance

