

Utilisation des anticorps anti-TNF- α dans la prise en charge des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)

Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications du traitement anti-TNF au cours des MICI
- Connaître le bilan complémentaire à réaliser avant de débuter un traitement anti-TNF
- Quelles sont les informations à délivrer au patient avant de commencer un traitement anti-TNF ?
- Décrire les contre-indications et les situations à risques

Connaître les indications du traitement anti-TNF dans les MICI

Il existe deux anti-TNF ayant une autorisation d'utilisation dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) : l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA). Ces deux molécules peuvent être utilisées pour le traitement de la MC et seul l'IFX a pour l'instant obtenu une autorisation d'utilisation pour le traitement de la RCH. Un troisième anticorps, le certolizumab, n'a pas obtenu d'autorisation européenne d'utilisation au cours de la MC alors qu'il fait partie des traitements utilisables aux États-Unis.

Maladie de Crohn

Les indications AMM [4]

Les anti-TNF ne sont pas reconnus comme des traitements de première intention dans la MC et sont réservés aux formes lumorales actives modérées à sévères n'ayant pas répondu à un traitement approprié bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. La définition d'une forme modérée à sévère repose sur son évaluation clinique basée dans les essais thérapeutiques sur un CDAI compris entre 220 et 450 et ne prend pas en compte l'extension en longueur de la maladie, ni la gravité des lésions endoscopiques visibles. Néanmoins, avant l'instauration du traitement, pour affirmer l'activité inflammatoire, une confrontation de la clinique, de la biologie et de l'endoscopie est nécessaire.

En pratique clinique, les anti-TNF sont utilisables chez les patients cortico-dépendants, cortico-résistants, en cas de récurrences précoces ou répétées à l'arrêt des corticoïdes ou en cas d'échec des immunosuppresseurs classiques. L'ADA et l'IFX semblent avoir la même efficacité dans cette indica-

A. Bourreille, D. Constantini

tion et le choix entre ces deux molécules doit faire l'objet d'une discussion avec les patients. La mise en route d'un anti-TNF est envisagée en induction et d'emblée en entretien. Le changement d'un anti-TNF pour un autre en l'absence de perte d'efficacité ou d'intolérance est une stratégie à éviter, compte tenu des résultats décevants et du risque de perte d'efficacité définitive pour la première molécule [1].

Les anti-TNF peuvent être utilisés seuls ou en association à un immunosuppresseur classique. Les résultats des essais thérapeutiques récents plaident pour une utilisation combinée des traitements pour une durée qui n'est pas encore connue [2].

L'IFX, contrairement à l'ADA, a obtenu deux indications supplémentaires dans la MC. Il est indiqué pour le traitement des formes fistulisantes, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs. Les formes fistulisantes sont principalement de localisation périnéale mais n'excluent pas les autres localisations de fistules, en particulier entéro-cutanées. Dans cette indication, le bilan préalable morphologique devra éliminer la présence d'un abcès non ou mal drainé

■ A. Bourreille (✉), Institut des Maladies de l'Appareil digestif, CHU Hôtel Dieu, 1, place A Ricordeau, 44093 Nantes

E-mail : Arnaud.bourreille@chu-nantes.fr

■ D. Constantini, 41 Bd John Kennedy, 91100 Corbeil Essonnes

à risque d'évolution sévère après le début du traitement. Il n'existe pas de restriction quant à leur utilisation en monothérapie ou associée à un immunosuppresseur. Par analogie avec la maladie luminale, il se pourrait qu'une bi-thérapie soit plus efficace.

L'IFX est également utilisable chez l'enfant de 6 à 17 ans dans les mêmes indications que chez l'adulte en association à un traitement immunosuppresseur conventionnel.

Les indications « discutées », hors AMM [6]

L'utilisation très précoce, voire d'emblée des anti-TNF, se discute pour des MC sélectionnées présentant au diagnostic des critères prédictifs d'évolution sévère (âge de début < 40 ans, localisation ano-périnéale au diagnostic, ulcères coliques creusants à l'endoscopie), ou en cas d'atteinte extensive du grêle. Ils sont, dans ce cas, associés aux immunosuppresseurs [3]. Cette stratégie s'appuie sur les meilleurs résultats des anti-TNF, sur les MC récentes (*versus* anciennes), et sur la cicatrisation muqueuse en comparaison avec la stratégie ascendante classique.

De même en situation postopératoire, l'IFX pourrait être utilisé soit en postopératoire immédiat chez des MC à haut risque de récurrence [7] (tabagisme persistant, résection antérieure, forme fistulisante) ou à fort enjeu (résection étendue du grêle), avec sur une petite série des résultats spectaculaires sur la récurrence endoscopique, soit en postopératoire différé après constatation d'une récurrence endoscopique à 6/12 mois, à un score \geq 12 de Rutgeerts où, sur une petite série ouverte, il semble plus efficace sur la réduction du score que les thiopurines ou le 5-ASA.

Rectocolite hémorragique [5]

Concernant la RCH, l'IFX est utilisable dans les formes modérées à sévères chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes et

thiopurines ou chez lesquels ce traitement est mal toléré. L'ADA n'a pas encore obtenu d'autorisation d'utilisation dans cette indication malgré les résultats préliminaires d'un essai clinique ayant démontré son efficacité dans cette indication. L'IFX n'a pas d'AMM dans les colites aiguës graves résistantes ; cependant, les résultats de l'essai CYSIF, qui ont été montrés au congrès américain et européen de gastroentérologie en 2011, confirment que cette molécule est aussi efficace que la ciclosporine dans cette indication.

Connaître le bilan complémentaire à réaliser avant de débiter un traitement anti-TNF

Il existe des contre-indications temporaires à l'utilisation des anti-TNF qui doivent être recherchées par tout examen nécessaire avant de débiter ces médicaments : infection évolutive, abcès abdominal, abcès périnéal non drainé.

Avant d'envisager un traitement anti-TNF, il convient de rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou dans son entourage proche ou un séjour dans un pays de forte endémie. Il est recommandé de faire une IDR à la tuberculine (tubertest) qui doit entraîner une induration inférieure à 5 mm. Un test de production d'interféron (quantiféron, elispot) peut être réalisé s'il est disponible. Une radiographie pulmonaire de face est également recommandée. En cas de tuberculose latente, le traitement par anti-TNF sera décalé de 3 semaines après le début du traitement et, en cas de tuberculose active, après la guérison ou au moins deux mois de traitement.

Le dépistage d'une infection VIH est nécessaire. Il s'agit d'une contre-indication relative à l'utilisation des anti-TNF qui doit être discutée avec le médecin référent infectiologue.

Une infection par le virus de l'hépatite B est à rechercher. La sérologie doit inclure l'Ag Hbs, l'Ac anti-Hbs, l'Ac anti-Hbc. Une recherche de DNA viral est indiquée en présence d'Ag Hbs ou d'Ac anti-Hbc isolément positif. Un traitement anti-viral doit être débuté avant l'anti-TNF chez les patients AgHbs+, et une vaccination anti-Hépatite B si les marqueurs sont négatifs.

Une sérologie VZV est conseillée en l'absence d'antécédent certain de varicelle ou zona. Le vaccin est vivant atténué (décaler de 3 semaines le début de l'anti-TNF).

Sont conseillés la vaccination antigrippale annuelle, et antipneumococcique tous les 5 ans.

L'ensemble du calendrier vaccinal est à vérifier. Les vaccins vivants sont contre-indiqués 3 semaines avant l'instauration du traitement, et moins de 3 mois après son arrêt.

Il faut enfin vérifier l'absence d'autres contre-indications au traitement (cf infra).

L'ensemble de ces éléments est colligé sous forme d'une check-list téléchargeable sur le site du GETAID (http://www.getaid.org/MICI_Check-list_anti-TNF.pdf).

Quelles sont les informations à délivrer au patient avant de commencer un traitement par anti-TNF ?

Le patient doit être sensibilisé au risque infectieux (nécessité d'une prise en charge rapide, et d'une suspension du traitement). Cela implique que les patients doivent prévenir leur médecin référent en cas de signes infectieux ou d'atteinte périnéale évolutive ou d'interventions à risque (extraction dentaire, chirurgie, etc.) et décaler l'injection ou la perfusion si nécessaire. Il faut informer le patient des risques et précautions concernant l'usage des vaccins vivants atténués. Le risque d'infection est augmenté par l'utilisation concomitante de plusieurs

immunosuppresseurs ou de corticoïdes, ce risque doit être expliqué au patient et une prophylaxie antibiotique de la pneumocystose par Cotrimoxazole (ou aérosol de Pentamidine si intolérance) sera prescrite en cas de triple immunosuppression.

Chez les jeunes femmes en âge de procréer, il faut anticiper les désirs de grossesse pour discuter des modalités thérapeutiques et pour planifier l'interruption du traitement si possible.

Les principaux effets secondaires cutanés, allergiques et articulaires doivent être évoqués. Un sur-risque tumoral n'est pas actuellement démontré avec les anti-TNF (les lymphomes T hépato-spléniques restent exceptionnels, et essentiellement observés lors de bithérapies avec les thiopurines).

Enfin en cas d'utilisation de l'Adalimumab, indiquer la nécessité du respect de la chaîne du froid, et les règles d'élimination des aiguilles usagées.

Décrire les contre-indications et les situations à risque

Contre-indications

Outre le problème déjà abordé des infections

Les anti-TNF sont contre-indiqués en cas de cancer évolutif ou datant de moins de 5 ans à l'exception des cancers spino- ou baso-cellulaires et des cancers *in situ* du col utérin traités.

Les anti-TNF ne sont pas recommandés en cas d'antécédent de maladie démyélinisante, d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Situations à risque

Grossesse

Les anti-TNF n'ont pas d'AMM chez la femme enceinte.

Les anti-TNF franchissent la barrière placentaire au troisième trimestre, et sont détectables chez le nouveau-né jusqu'au sixième mois.

Il n'y a pas de sur-risque malformatif décrit avec les anti-TNF.

En l'absence d'alternative thérapeutique, les anti-TNF peuvent être poursuivis jusqu'au deuxième trimestre, voire jusqu'à l'accouchement. En cas d'interruption, ils peuvent être repris rapidement après l'accouchement. Le nouveau-né doit être considéré comme immunodéprimé et les vaccins vivants sont interdits pendant ses 6 premiers mois.

Allaitement

Les anti-TNF ne sont pas détectables dans le lait maternel, l'allaitement est permis.

Références

1. Van Assche G et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. Gut 2011; in press.
2. Sokol H et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 2010;59:1363-8.
3. Colombel JF et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. New Engl J Med 2010;362:1383-95.
4. Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. JCC 2010;4:28-62.
5. Travis SPL et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative colitis: current management. JCC 2008;2:24-62.
6. Ordas I et al. Early use of immunosuppressives ou TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. Gut 2011;60:1754-63
7. Regueiro M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-50.

Les 5 points forts

- ❶ Les anti-TNF dans les MICI ont des indications AMM de seconde ligne après échec des traitements conventionnels.
- ❷ Dans la maladie de Crohn chez des patients sélectionnés avec des éléments pronostics péjoratifs les anti-TNF pourraient être utilisés très précocement. Ils peuvent être discutés en prophylaxie postopératoire à haut risque de récurrence.
- ❸ Dans les formes graves de RCH, résistantes, l'Infliximab est aussi efficace que la ciclosporine.
- ❹ Le bilan préthérapeutique vise essentiellement à éliminer une infection active, ou latente, et à mettre en place les mesures prophylactiques anti-infectieuses. La prévention de la pneumocystose est systématique en cas de trithérapie immunosuppressive.
- ❺ Le patient doit être sensibilisé au risque infectieux (prévention-recours médical rapide-suspension de l'anti-TNF).