

QUAND INTRODUIRE UNE BIOTHÉRAPIE?

L'introduction d'une biothérapie représente un tournant dans la vie d'un malade atteint d'une MICI. La consultation de première prescription d'une biothérapie est une consultation longue où beaucoup d'informations doivent être données par le gastro-entérologue.

Indications (Figure 1)

Les recommandations de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) constituent une aide pour décider quand démarrer une biothérapie chez un patient MICI^[1,2]. De façon schématisée, une biothérapie est indiquée si :

- Le patient est corticorésistant : la biothérapie sera nécessaire pour induire et entretenir la rémission.
- Le patient ne répond pas à un traitement immunosuppresseur conventionnel : la biothérapie sera nécessaire pour entretenir la rémission.

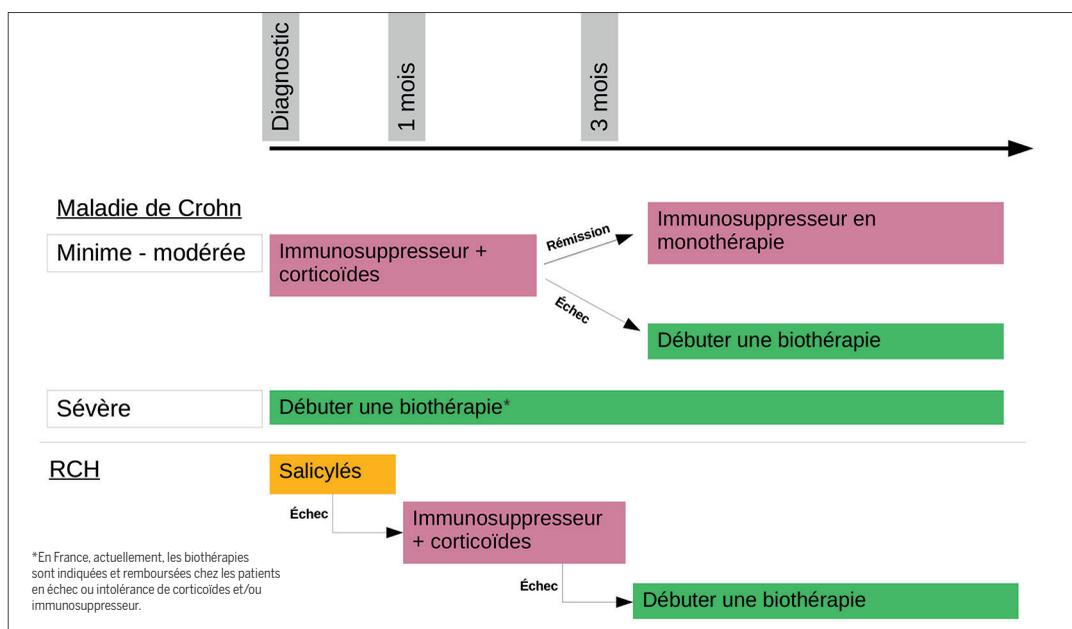


Figure 1.

En pratique, dans le cadre de la maladie de Crohn (MC), on distingue deux grands cas de figure^[2] :

	MC minime à modérée	MC sévère
Définition	Symptômes peu bruyants (<i>Crohn's Disease Activity Index</i> < 220) Atteinte limitée à l'iléon terminal et au colon droit Lésions endoscopiques peu sévères (<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> ≤ 6)	Symptômes invalidants Atteinte de plusieurs segments digestifs Présence de lésions ano-périnéales Lésions endoscopiques sévères
Prise en charge	Possibilité d'essayer un traitement immunosuppresseur conventionnel en monothérapie associé à une corticothérapie. Si échec à 3 mois, introduire une biothérapie	Introduire une biothérapie d'emblée En France, actuellement, les biothérapies sont indiquées et remboursées chez les patients en échec ou intolérance de corticoïdes et/ou immunosuppresseur

Dans le cadre de la rectocolite hémorragique (RCH), les données justifiant l'introduction rapide d'une biothérapie sont moins probantes. Une stratégie d'escalade peut être tentée : elle débutera par un traitement salicylé, puis un immunosuppresseur associé à une corticothérapie en cas d'échec puis une biothérapie en cas de réponse insuffisante^[1] (Figure 1).

Bilan pré-biothérapie

L'introduction d'une biothérapie doit souvent se faire rapidement du fait de l'impact des symptômes sur la qualité de vie du patient. Néanmoins, un bilan pré-thérapeutique doit toujours être réalisé quelle que soit la biothérapie choisie et ses résultats connus avant la première administration. Ce bilan a pour but de rechercher les principales contre-indications temporaires ou définitives aux biothérapies^[3] (Tableau 1). Les vaccinations devront également être mises à jour sans que cela ne retarde l'introduction du traitement à part pour les vaccins vivants atténués (Tableau 2).

Objectif	Examens complémentaires
Recherche d'une infection digestive	Hémogramme Coproculture avec recherche de <i>Clostridium difficile</i> Imagerie abdominale ou pelvienne en cas de suspicion d'abcès ou de fistule
Recherche d'une tuberculose latente ou patente	Radiographie thoracique Intradermo-réaction à la tuberculine ou test de relargage de l'interféron <i>in vitro</i>
Infections virales	Sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, VZV
Cancer	Antécédent de cancer de moins de 5 ans sauf cancer cutané non mélanique, à discuter avec l'oncologue référent Frottis cervical utérin avec recherche de Papillomavirus
Précautions d'emploi liées aux anti-TNF	Antécédent personnel de maladie démyélinisante Insuffisance cardiaque modérée à sévère
Allergie au latex	Contre-indication à certaines seringues servant à l'administration de biothérapies

Tableau 1. Examen clinique et examens complémentaires à réaliser avant l'introduction d'une biothérapie. D'après la checklist avant traitement par biothérapie du GETAID, www.getaid.org. TNF : Tumor Necrosis Factor.

Vaccinations recommandées chez les patients traités par biothérapie	
VHB	Jusqu'à obtention d'un taux d'Ac anti-Hbs > 10 UI/L
DTpolio	Tous les 10 ans
Grippe	Tous les ans
Pneumocoque	Deux injections initialement à 2 mois d'intervalle (vaccin 13-valent puis 23-valent) puis tous les 5 ans (23-valent)
Covid-19	Identique à la population générale si pas d'immunosuppresseur associé
Vaccins contre-indiqués (à réaliser au moins 3 semaines avant l'introduction de la biothérapie si nécessaire)	BCG, rougeole, oreillons, rubéole, rotavirus, varicelle, zona, fièvre jaune, dengue

Tableau 2. Calendrier vaccinal pour les patients traités par biothérapie. D'après la checklist avant traitement par biothérapie du GETAID, www.getaid.org.

COMMENT CHOISIR SA BIOTHÉRAPIE?

Pour l'instant, très peu d'études ont comparé directement plusieurs biothérapies en première ou deuxième ligne. Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours pour permettre de définir les meilleures séquences thérapeutiques à utiliser dans les MICI : quel traitement privilégier en première ligne ? ou après échec de telle classe thérapeutique?... Au-delà des données d'efficacité présentées dans la littérature, le choix de la biothérapie dépend des expositions antérieures du patient, des caractéristiques de sa maladie et de la tolérance de la biothérapie au vu des particularités du patient, telles que ses comorbidités, un éventuel projet de grossesse à moyen terme... Le mode d'administration (perfusions ou injections, rythme) peut conditionner l'acceptabilité du traitement par le patient.

En cas de perte de réponse secondaire (au cours de la phase d'entretien alors que le résultat après induction était satisfaisant), la mesure des taux plasmatiques et des anticorps anti-médicaments peut éclairer la cause de l'échec de l'anti-TNF et aider le gastro-entérologue à choisir la biothérapie à utiliser en deuxième ligne (Figure 2). Même si cette stratégie n'a pas démontré son efficacité dans des essais interventionnels, les résultats de plusieurs études rétrospectives concordent pour dégager trois situations schématiques basées sur les résultats de la pharmacocinétique.^[4,5]

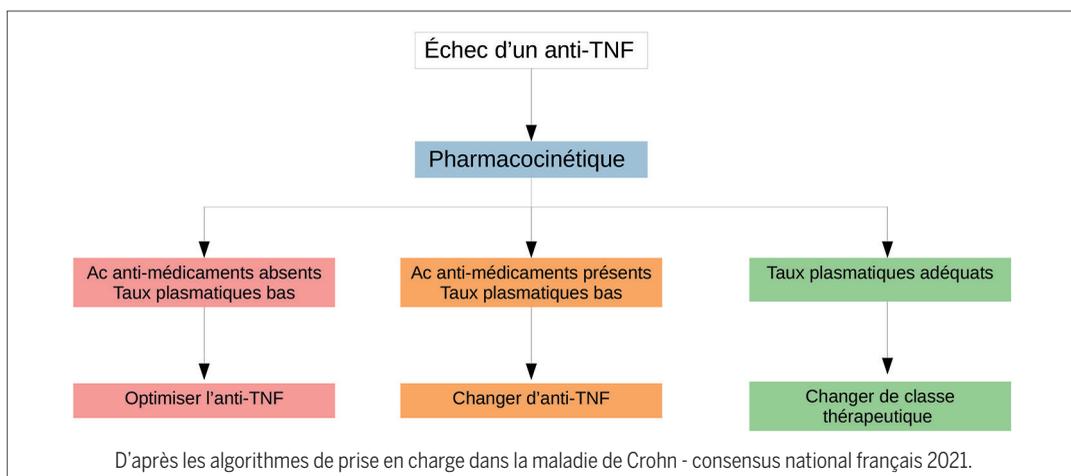


Figure 2.

Taux plasmatiques	Anticorps anti-médicaments	Cause présumée de l'échec	Conduite à tenir
Bas	Absents	Faible exposition à l'anti-TNF	Optimiser le traitement anti-TNF
Bas	Présents	Immunsation	Ajouter un immunosuppresseur ou changer d'anti-TNF
Adéquats	Absents ou présents	Échappement immunologique	Changer de classe thérapeutique

En l'absence de possibilité de réaliser un dosage pharmacocinétique, il peut se discuter, dans un premier temps, une optimisation empirique précédée ou non d'une réinduction de la biothérapie en cours avant de changer d'emblée de classe thérapeutique.

Monothérapie ou combothérapie ?

Recommandations de l'ECCO : association d'un immunosuppresseur en cas d'utilisation d'un anti-TNF intraveineux • Combothérapie = augmentation des risques d'effets secondaires liés aux biothérapies, notamment d'infection opportuniste^[5] • Arrêter l'immunosuppresseur dès que la rémission a été atteinte (6 à 12 mois après l'introduction de la combothérapie)^[2].

QUELS SONT LES OBJECTIFS DE PRISE EN CHARGE ?

En 2022, lorsqu'un gastro-entérologue débute une biothérapie chez un patient atteint d'une MICI, il peut et doit viser une rémission clinique, biochimique et endoscopique. Le patient, quant à lui, est en droit d'attendre de pouvoir vivre à nouveau sa vie comme il l'entend. Cette ambition est rendue possible par la mise à disposition récente de plusieurs classes thérapeutiques de biothérapies et de petites molécules orales.

Du côté du médecin

Le récent consensus STRIDE II récapitule les cibles thérapeutiques à se fixer pour la prise en charge d'un patient atteint d'une MICI^[6,7]. Ces objectifs ont été définis en se basant sur les données de la littérature soulignant une amélioration du pronostic à moyen et long termes des patients une fois atteints (*Tableau 3*). Il faut retenir que la rémission symptomatique n'est pas suffisante. La normalisation de la C-Réactive Protéine (CRP) et de la calprotectine fécale doivent également être visées à moyen terme. Enfin, la rémission endoscopique sera assortie à un moindre risque de progression vers la destruction intestinale.

Cible	Évaluation
1. Rémission symptomatique	MC : PRO2 (douleurs abdominales et selles liquides quotidiennes) RCH : PRO2 (absence de rectorragies, fréquence des selles normale)
2. Rémission symptomatique et biochimique	Normalisation de la CRP
3. Rémission biochimique complète	Normalisation de la calprotectine fécale
4. Rémission à long terme	Rémission endoscopique (recto-sigmoïdoscopie, iléocolonoscopie, vidéocapsule endoscopique du grêle) Normalisation de la qualité de vie Absence de handicap relié à la MICI

Tableau 3. Cibles à atteindre à court, moyen et long termes dans la prise en charge des patients MICI en 2022. D'après^[6]. PRO : *Patient-Reported Outcome*.

Du côté du patient ?

Les enquêtes réalisées en Europe et Amérique du Nord ont permis de dégager plusieurs spécificités parmi les attentes des patients MICI vis-à-vis de leur traitement^[7,8] :

- Les patients souhaitent légitimement un traitement agissant rapidement et ne perdant pas de son efficacité au cours du temps. Néanmoins, la perspective d'un contrôle des symptômes à moyen terme leur paraît plus importante que la rapidité d'action.
- La priorité des patients est l'efficacité du traitement : les patients se disent en majorité prêts à accepter des effets secondaires rares même sévères pour éviter une chirurgie avec stomie définitive ou pour avoir accès à un traitement plus efficace.
- Une majorité de patients souhaitent éviter le recours à la corticothérapie.
- L'absence de douleur liée à l'administration du traitement est considérée par les patients comme un critère d'acceptabilité majeur.

Quelle que soit la biothérapie choisie et le nombre de lignes thérapeutiques antérieures, l'essentiel est d'évaluer précocement et régulièrement l'efficacité du traitement ainsi que sa tolérance^[3,9].

Évaluation de l'efficacité

L'objectif du traitement est d'obtenir la résolution de l'activité inflammatoire de la maladie.

- Chez un patient traité pour une RCH, la rémission clinique sera définie comme une normalisation de la fréquence des selles et l'absence de rectorragies. En cas de rémission clinique, il faut vérifier la rémission endoscopique **trois à six mois après l'initiation du traitement**^[9,10]. Une rectosigmoïdoscopie suffit le

SUIVRE UN PATIENT APRÈS L'INTRODUCTION D'UNE BIOTHÉRAPIE ?

plus souvent. La calprotectine fécale est une alternative intéressante car moins invasive mais l'absence de remboursement limite pour l'instant son utilisation à large échelle en France. Elle peut être utile pour la surveillance une fois la rémission endoscopique obtenue : un dosage régulier permet de dépister une rechute en moyenne trois mois avant que n'apparaissent les symptômes^[9,10].

- **Chez un patient traité pour une MC**, la rémission clinique est définie par un nombre de selles maximal de trois par jour et maximum un jour avec douleur abdominale au cours de la dernière semaine^[7]. La CRP est plus informative que dans la RCH et l'endoscopie doit être adaptée à l'atteinte initiale présentée par le patient^[9,10] :

Rémission clinique et biochimique : CRP normale	Environ 12 semaines après l'introduction du traitement
Rémission endoscopique : Iléocoloscopie ou vidéocapsule endoscopique du grêle selon l'atteinte initiale	6 à 12 mois après l'introduction du traitement

Une fois la rémission endoscopique obtenue, la calprotectine fécale peut être utilisée pour dépister précocement des rechutes. Les dosages plasmatiques systématiques des taux de biothérapie chez les patients présentant une réponse satisfaisante au traitement n'ont pas prouvé leur intérêt. Il est recommandé de ne les utiliser que de façon réactive en cas de perte de réponse secondaire à une biothérapie^[4].

Évaluation de la tolérance

Une première consultation au cours de la phase d'induction (environ quatre à six semaines après l'introduction du traitement) permet de vérifier l'absence d'effets secondaires invalidants pouvant diminuer l'observance thérapeutique, notamment des difficultés liées à l'auto-injection du produit. Au cours de cet entretien, le patient peut également faire part de nouvelles questions ou inquiétudes liées au traitement, non soulevées au cours de la consultation de première prescription qui est souvent très dense en information.

À moyen terme, et tout au long du traitement, les effets secondaires infectieux et oncologiques doivent être surveillés et prévenus^[3,9] :

- Par la vaccination (*Tableau 2*)
- Par la surveillance :
 - gynécologique : frottis cervical utérin annuel
 - dermatologique : consultation dermatologique régulière (annuelle ou intervalle à discuter avec le dermatologue)

Quand le patient pourra-t-il arrêter ce traitement ?

- Risque élevé de récurrence en cas d'arrêt d'un anti-TNF, même chez un patient en rémission : 40 % la première année et plus de 50 % au-delà de deux ans.
- Cet arrêt ne peut s'envisager que dans des situations bien définies, souvent après plusieurs années de traitement, après avoir expliqué au patient les risques liés à une potentielle rechute^[10,11] :
 - la rémission profonde doit être vérifiée par une endoscopie.
 - les risques liés à la rechute doivent être pesés en fonction des caractéristiques de la maladie et le traitement ne doit pas être arrêté dans les cas où celui-ci est trop grand : MC avec atteinte ano-périnéale, MC étendue du grêle, antécédent de colite aiguë grave corticorésistante entre autres.
 - en cas de grossesse, un arrêt peut se discuter au troisième trimestre en l'absence de tout signe d'activité et en prenant en compte les risques pour la mère et le fœtus en cas de rechute. Les dernières recommandations européennes conseillent une poursuite de l'anti-TNF pendant toute la durée de la grossesse et dans le post-partum.
 - en cas d'effets secondaires sévères infectieux ou oncologiques, l'arrêt doit être discuté au cas par cas avec l'infectiologue ou l'oncologue référent.

En cas d'arrêt d'une biothérapie, la surveillance clinique et paraclinique doit être rigoureuse même si les modalités ne sont pas codifiées : surveillance régulière de la CRP, de la calprotectine fécale et de l'endoscopie.

1 MALADIE DE CROHN

Démarrer précocement une biothérapie en cas de symptômes sévères, d'atteinte de plusieurs segments digestifs ou ano-périnéale. Monothérapie par immunosuppresseur conventionnel : plutôt pour les patients peu sévères répondeurs à la corticothérapie^[1,2].

2 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

À faire avant toute introduction de biothérapie pour vérifier l'absence de contre-indication infectieuse et oncologique, associé à une mise à jour des vaccinations. Surveillance gynécologique et dermatologique et poursuite des vaccinations recommandée au cours du traitement^[3,9].

POINTS À RETENIR

3 COMBOTHÉRAPIE

Pour les anti-TNF intraveineux et arrêtée dès que la rémission est atteinte^[2].

4 OBJECTIFS À INTÉGRER AU SUIVI DU PATIENT

Rémission clinique à court terme, normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale dans les trois mois, rémission endoscopique dans l'année suivant l'introduction de la biothérapie^[7].

[1] Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in UC: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.

[2] Torres J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2019;ijjz180.

[3] Kucharzik T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in IBD. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913.

[4] Feuerstein JD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in IBD. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.

[5] Amiot A, et al. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus, *Digestive and Liver Disease* 2021;53(1):35-43.

[6] Kirchgessner J. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of IBD. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-46.e10.

[7] Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in IBD (STRIDE) IOIBD: Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.

[8] Al Khoury A, et al. Patient Perspectives and Expectations in IBD: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021 [cité 8 févr 2022]; <https://link.springer.com/10.1007/s10620-021-07025-y>.

[9] Farraye FA, et al. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-58.

[10] Maaser C, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64K.

[11] Doherty G, et al. ECCO Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in IBD. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):17-31.

Auteur : Guillaume Bouguen (Rennes). **Rédaction :** Pauline Rivière (Bordeaux). **Liens d'intérêts :** Abbvie, Biogen, Celltrion, Ferring, Galapagos, Fresenius-Kabi, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots, Viatris, Sandoz. **Directrice de Clientèle :** Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 07 63 59 03 68, noelle.croisat@jle.com. **Chef de projet :** Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. **Conception graphique :** Stéphane Bouchard. **Crédits photo :** ©AdobeStock.com. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. **Dépôt légal :** © John Libbey 2022. La publication de ce contenu est réalisée à l'initiative des laboratoires Janssen par les éditions John Libbey Eurotext. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire **Janssen**.