

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Biothérapies des maladies inflammatoires du tube digestif : quelles indications ?

RÉSUMÉ : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) à début pédiatrique sont associées à une évolution plus sévère, à une atteinte plus étendue avec des complications telles que retard de croissance et pubertaire et à un recours à la chirurgie précoce.

En pédiatrie, seuls les anti-TNF ont l'AMM pour induire une rémission après échec des immunosuppresseurs dans les MICI. Dans la maladie de Crohn, ils sont indiqués dès la première ligne de traitement dans la maladie périnéale fistulisante active chez des patients à risque de mauvaise évolution ou ceux avec atteinte extra-digestive sévère associée. Dans la RCH, ils sont indiqués en première intention en cas de colite aiguë grave si échec de la corticothérapie.

L'échec primaire des anti-TNF doit être évalué dès la troisième injection et doit faire discuter leur arrêt. En cas de réponse partielle ou de perte de réponse, mesurer le résiduel d'anti-TNF peut aider à la stratégie de prise en charge. Après échec des anti-TNF, d'autres biothérapies peuvent être envisagées.



C. MARTINEZ-VINSON
Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Les biothérapies pour changer l'histoire naturelle de la maladie

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) à début pédiatrique représentent 10 à 25 % des MICI [1, 2]. Leur incidence a doublé de 1988 à 2011 [3] (*fig. 1*). Elles sont associées à une évolution plus sévère, à une atteinte plus étendue avec des complications telles que retard de croissance et pubertaire [4, 5] et à un recours à la chirurgie précoce : 50 % des patients atteints de maladie de Crohn auront une résection chirurgicale étendue avant l'âge de 30 ans [5]. L'objectif du traitement a évolué ces dernières années. En effet, l'objectif actuellement n'est pas seulement d'obtenir une guérison des symptômes, une croissance normale et une amélioration de la qualité de vie tout en évaluant bien la balance bénéfice-risque, mais bel et bien d'obtenir une cicatrisation muqueuse qui pourrait changer l'histoire naturelle de la maladie.

Considérer la maladie de Crohn comme une atteinte progressive induisant des dommages structuraux cumulatifs est un concept qui a émergé ces dernières années. Le score de Lémann (*fig. 2*), score de dommages digestifs, permettrait d'identifier les patients avec une atteinte sévère ou ceux à risque d'évolution rapide et permettrait ainsi d'identifier les patients à risque susceptibles de recevoir une biothérapie [6]. Les *guidelines* ECCO ont défini des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn à haut risque de mauvaise évolution et donc pour lesquels les anti-TNF étaient indiqués dès l'induction [7].

Pour la rectocolite hémorragique (RCH), l'évolution de l'inflammation peut induire des lésions irréversibles telles que microrectie, troubles de la motilité et cancer colorectal. Il a été prouvé que l'infliximab permettait d'induire une rémission clinique et une guérison muqueuse, et diminuait le recours à la colectomie chez les patients adultes suivis pour RCH active [8].

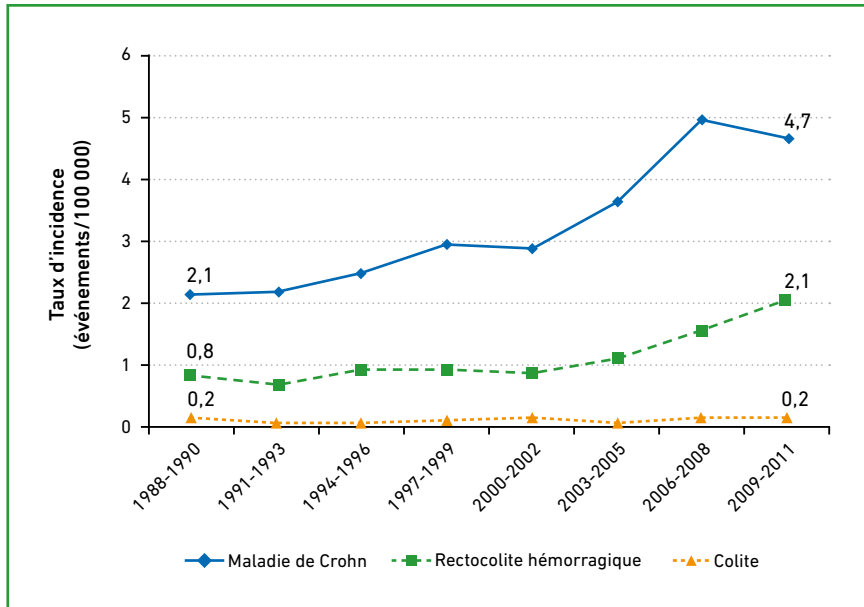


Fig. 1 : Données EPIMAD : incidence de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la colite chez l'enfant de 1988 à 2011 (d'après [3]).

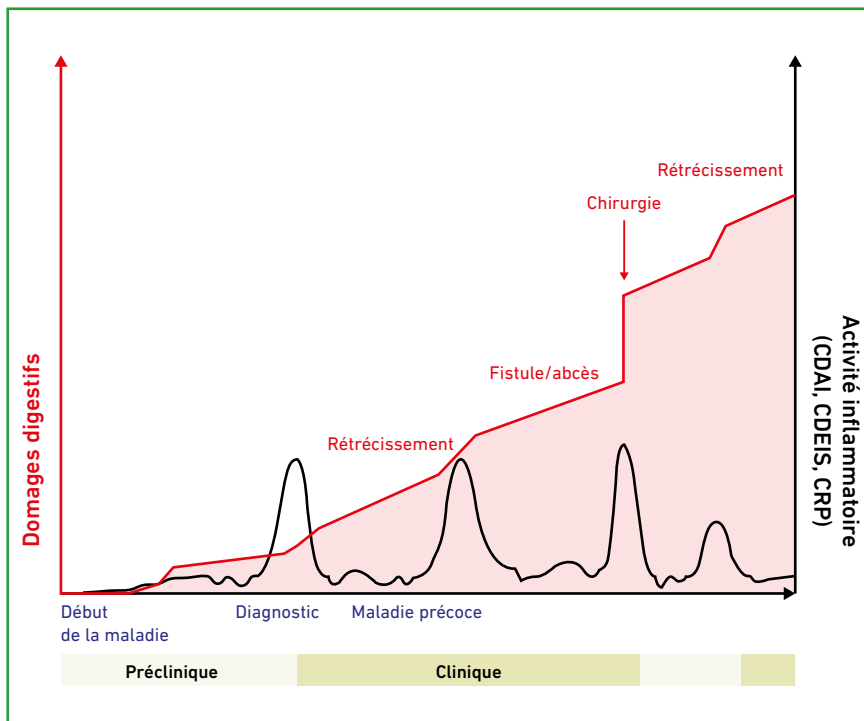


Fig. 2 : Progression des lésions intestinales et de l'activité inflammatoire chez un patient atteint de maladie de Crohn théorique (d'après [6]).

Avant toute prescription de biothérapie, la recherche de tuberculose est obligatoire avec une radio thorax de face et

une IDR 5 UI : positif si diamètre de l'induration (48 à 72 h) supérieur à 5 mm ou virage tuberculinique en cas d'anté-

cédents de vaccination par le BCG ou test interféron-gamma selon la recommandation de l'ANSM.

Il faut également contrôler et mettre à jour les vaccinations [9]. Sont recommandés le vaccin VZV (varicelle zona) si sérologie négative ou absence de varicelle, le vaccin HPV (*human papillomavirus*) si jeune fille adolescente, le vaccin pneumococcique (1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivi d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après), le vaccin hépatite B si non fait et sérologie négative et le vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans. Les vaccins vivants seront contre-indiqués sous biothérapie, soit le BCG, le ROR (rougeole oreillon rubéole), ceux contre la varicelle et la fièvre jaune.

Avant un traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes, s'il n'y a pas urgence à traiter, les vaccinations suivantes peuvent se "rattraper" :

- au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur : vaccination contre la varicelle (2 doses à 4 semaines d'intervalle) ;
- 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur (pas moins de 2 semaines avant) : mettre à jour le ROR et envisager la vaccination contre la fièvre jaune pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie.

■ Maladie de Crohn

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux qui se lient au TNF- α [10] (**fig. 3**). Ils sont indiqués pour :

- induire et maintenir une rémission après échec des immunosuppresseurs ;
- induire une rémission en cas de corticorésistance ;
- induire et maintenir une rémission chez les patients avec atteinte périnéale fistulisante active ;
- induire une rémission chez les patients à risque [11].

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

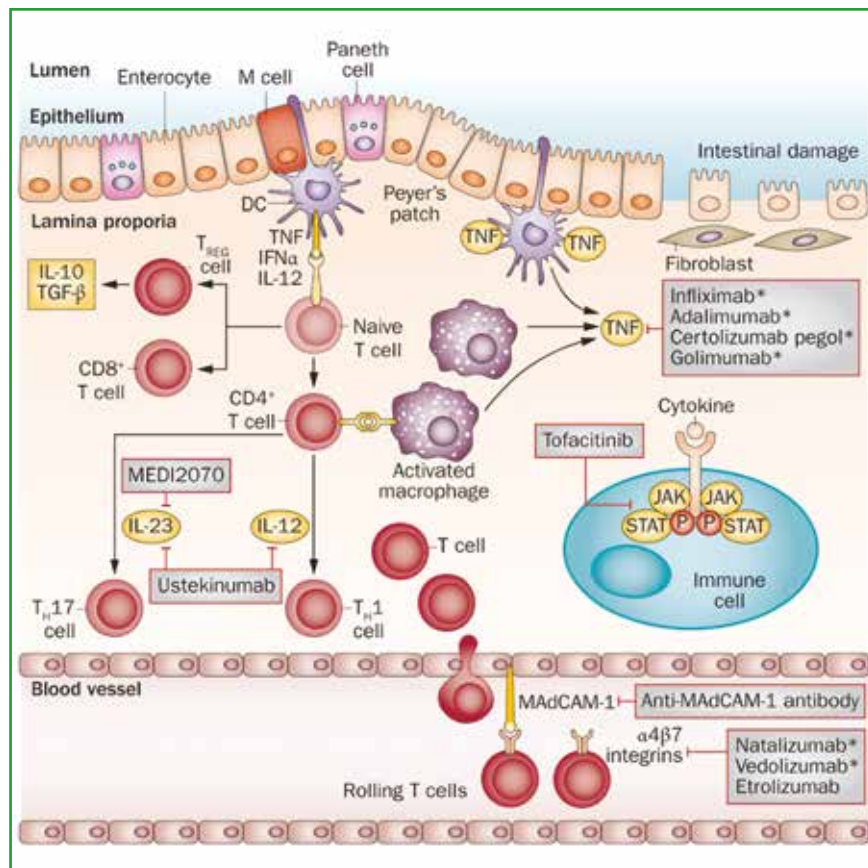


Fig. 3 : Mécanisme d'action des biothérapies (d'après [10]).

Âge au diagnostic	A1a: 0 à < 10 ans
	A1b: 10 à < 17 ans
	A2: 17-40 ans
	A3: > 40 ans
Localisation	L1: 1/3 distal de l'iléon terminal et limité au cæcum
	L2: colique
	L3: iléocolique
	L4a*: atteinte proximale, au-dessus du Treitz L4b*: atteinte proximale en deçà du Treitz, au-dessus du 1/3 distal de l'iléon terminal
Type	B1: non sténosant, non pénétrant
	B2: sténosant
	B3: pénétrant
	B2B3: sténosant et pénétrant quel que soit le timing P: atteinte périnéale
Croissance	G0: pas de retard de croissance
	G1: retard de croissance
*L4a et b peuvent coexister avec L1, L2 et L3.	

Tableau I: Classification de Paris dans la maladie de Crohn de l'enfant (d'après [12]).

Sont définis comme patients à risque des patients ayant :

- des ulcérations profondes coliques en endoscopie ;
- une maladie sévère malgré le traitement d'induction ;
- une maladie étendue (pan-entérique) ;
- un retard de croissance marqué ($> -2,5$ DS) ;
- une ostéoporose sévère ;
- une maladie sténosante et/ou pénétrante au diagnostic (B2 et/ou B3 selon la classification de Paris) [12] (**tableau I**) ;
- en cas d'atteinte extra-digestive sévère (arthrite, *pyoderma gangrenosum*).

1. Anti-TNF indiqués

Les anti-TNF ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la maladie de Crohn de l'enfant sont :

>>> **L'infliximab** (injection intraveineuse hospitalière) est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murine) commercialisé depuis 2000. La dose est de 5 mg/kg J0, J15, J45 puis toutes les 8 semaines. En cas d'échappement, des doses plus élevées peuvent être prescrites (jusqu'à 10 mg/kg toutes les 4 semaines) sous couvert d'un monitoring des taux résiduels d'infliximab prélevés avant la perfusion. La prémédication n'est pas indiquée en routine. Les taux résiduels d'infliximab peuvent aider à ajuster la thérapeutique en cas de réponse partielle ou d'absence de réponse (en entretien, des résiduels entre 3 et 7 sont attendus si atteinte luminale, supérieurs à 10 si atteinte périnéale). Il est raisonnable de prescrire une combothérapie lors des 6 premiers mois de traitement (de façon à éviter l'immunisation). L'arrêt de la combothérapie sera discuté chez les patients en rémission profonde.

>>> **L'adalimumab** (injections sous-cutanées à domicile) est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2003. Pour les patients de plus de 40 kg, le schéma proposé est 160 mg à J0, 80 mg à J15, puis 40 mg tous les 15 jours (80-40-20 mg pour les moins de 40 kg).

En cas d'échappement, des doses plus élevées ou plus rapprochées (hebdomadaires) peuvent se discuter. Les taux résiduels d'adalimumab peuvent aider à ajuster la thérapeutique en cas de réponse partielle ou d'absence de réponse (en entretien, résiduels attendus entre 5 et 10).

L'échec primaire des anti-TNF doit être évalué dès la troisième injection et doit

faire discuter leur arrêt. En cas de réponse partielle ou de perte de réponse, mesurer le résiduel d'anti-TNF peut aider à la stratégie de prise en charge [13] (fig. 4).

2. Autres thérapeutiques

>>> L'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui bloque l'action de deux cytokines du système immunitaire, l'interleukine 12 (IL12) et l'interleukine 23

(IL23) [10] (fig. 3). Il est approuvé depuis 2016 pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (et plus récemment dans la RCH), et peut s'envisager en pédiatrie après échec des anti-TNF [14].

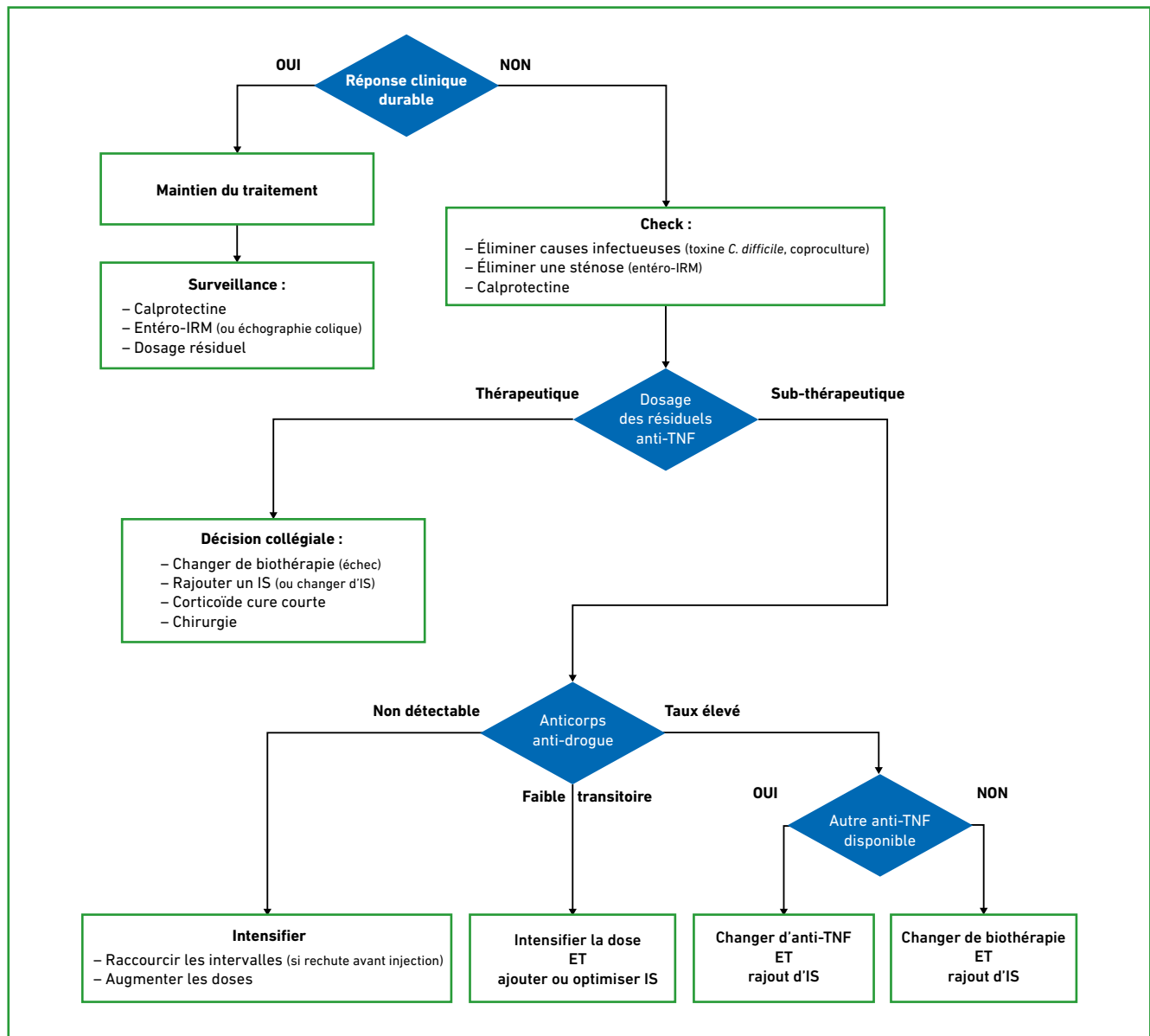


Fig. 4 : Algorithme de traitement en cas de perte de réponse aux anti-TNF (d'après [13]).

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

La première injection se fait en milieu hospitalier par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg (soit 260 mg chez les patients de moins de 55 kg, 390 mg chez les patients entre 55 et 85 kg, et 520 mg chez les plus de 85 kg). L'entretien se fait par des injections sous-cutanées de 90 mg toutes les 8 semaines.

>>> **Le védolizumab** est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé à 100 % qui agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, qui est une molécule clé permettant l'acheminement des lymphocytes au niveau du tube digestif. Il est approuvé depuis 2014 dans la maladie de Crohn et la RCH de l'adulte et peut s'envisager en pédiatrie après échec des anti-TNF, après discussion collégiale [10] (fig. 3).

Rectocolite hémorragique

Les anti-TNF sont indiqués pour la RCH chronique active ou corticodépendante non contrôlée par les thiopurines, pour induire et maintenir la rémission [15].

>>> En première indication, l'**infiximab** est indiqué. Chez les patients de moins de 30 kg, hypoalbuminémique, avec un syndrome inflammatoire, des doses plus élevées doivent être prescrites.

>>> **L'adalimumab ou le golimumab** devraient être considérés pour ceux qui ont eu une perte de réponse secondaire ou une intolérance à l'infiximab (après dosage du résiduel d'infiximab et des anticorps). Ils ne sont pas indiqués s'il n'y a pas eu de réponse primaire à l'infiximab.

Le golimumab (injection sous-cutanée à domicile) [15] est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2009. Pour les patients de plus de 45 kg, la dose est de 200 mg à S0, 200 mg à S2 puis 100 mg/mois. Pour les patients de moins de 45 kg, elle est de 115 mg/m² à S0, 60 mg/m² à S2 puis 60 mg/m² une fois par mois. Les résiduels recherchés en maintenance doivent être supérieurs à 4 mcg/mL.

>>> **Le védolizumab** est indiqué après échec des anti-TNF (6 mg/kg ou 300 mg/1,73 m², max 300 mg et 300 mg à partir de 40 kg, à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines). L'effet est tardif et peut ne pas se voir avant S6, une réponse complète ne se voit souvent pas avant S14. Le rapprochement des injections toutes les 4 semaines peut s'envisager chez les répondeurs partiels [16].

La colite aiguë grave est une urgence médicale [17]. Elle est définie en pédiatrie par un score de PUCAI > 65 [18] (tableau II). Il faut exclure une infection bactérienne (coproculture, recherche de

toxine *C. difficile*). Le cytomégalo virus (CMV) sera recherché chez les patients qui ne répondent pas à 3 jours de corticoïdes intraveineux. Une anticoagulation prophylactique sera prescrite chez les patients à risque et une corticothérapie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/j sera mise en place après avoir éliminé un mégacolon toxique (ASP diamètre du colon transverse > 55 mm ou > 40 mm chez les moins de 10 ans) d'autant plus s'il existe une fièvre, une tachycardie, une déshydratation, des troubles de la conscience, une hypotension artérielle. À 3 jours de la corticothérapie, un score de PUCAI > 45 doit faire envisager une

Douleurs abdominales	
Pas de douleur	0
La douleur peut être ignorée	5
La douleur ne peut pas être ignorée	10
Saignement rectal	
Pas de sang observé	0
Faible quantité (moins de 50 % des selles)	10
Faible quantité (dans les selles molles)	20
Quantité importante (dans plus de 50 % du contenu des selles)	30
Consistance des selles	
Formées/normales/solides	0
Partiellement formées/molles	5
Liquides	10
Nombre de selles par 24 h	
0-2	0
3-5	2
6-8	10
> 8	15
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)	
Non	0
Oui	10
Niveau d'activité	
Pas de limitation de l'activité	0
Limitation occasionnelle de l'activité	5
Restriction sévère de l'activité	10
TOTAL	

Tableau II : Score de PUCAI (d'après [16]). Rémission PUCAI < 10, maladie légère 10-35, modérée 35-65, sévère 65-85.

deuxième ligne thérapeutique : infliximab à la dose de 10 mg/kg/j à S0, S1 et S4 [17].

■ Conclusion

Les biothérapies peuvent être indiquées en première intention dans la maladie de Crohn chez des patients à risque de mauvaise évolution, en cas d'atteinte périnéale fistulisante active, en cas d'atteinte extra-digestive sévère. Dans la RCH, les biothérapies sont indiquées en première intention en cas de colite aiguë grave si échec de la corticothérapie veineuse dès J3-5. Les biothérapies ayant l'AMM chez l'enfant sont l'infliximab et l'adalimumab.

Il est primordial avant toute prescription de biothérapie d'éliminer une infection tuberculeuse et de vérifier/mettre à jour le calendrier vaccinal. Sous biothérapies, les vaccins vivants sont interdits. En cas de perte de réponse aux anti-TNF, il est utile de s'aider des dosages de résiduel et d'anticorps anti-drogue afin d'établir une stratégie thérapeutique. D'autres biothérapies, n'ayant pas l'AMM chez l'enfant, peuvent s'envisager après échec des anti-TNF.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOURAKI V, SAVOYE G, DAUCHET L *et al.* The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:1133-1142.
2. ABRAHAM BP, MEHTA S, EL-SERAG HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:581-589.
3. GHIONE S, SARTER H, FUMERY M *et al.* Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol*, 2018;113:265-272.
4. VERNIER-MASSOUILLE G, BALDE M, SALLERON J *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2008; 135:1106-1113.
5. PIGNEUR B, SEKSIK P, VIOLA S *et al.* Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010;16:953-961.
6. PARIENTE B, COSNES J, DANESE S *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17: 1415-1422.
7. RUEMMELE FM, VERES G, KOLHO KL *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2014;8:1179-1207.
8. TORRES J, BILLIQUOT V, SACHAR DB *et al.* Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*, 2012;18:1356-1363.
9. Vaccination des personnes Immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations HAS. 2^e édition. Décembre 2014.
10. DANESE S, VUITTON L, PEYRIN-BIROULET L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015;12:537-545.
11. LAWSON MM, THOMAS AG, AKOBENG AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD005112.
12. LEVINE A, GRIFFITHS A, MARKOWITZ J *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17: 1314-1321.
13. GREUTER T, MAILLARD MH, JULLERAT P *et al.* Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a delphi technique-based consensus. *Digestion*, 2019;28:1-9.
14. CHAVANNES M, MARTINEZ-VINSON C, HART L *et al.* Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis*, 2019;13:578-584.
15. TURNER D, RUEMMELE FM, ORLANSKI-MEYER E *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:257-291.
16. LEDDER O, ASSA A, LEVINE A *et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*, 2017;11:1230-1237.
17. TURNER D, RUEMMELE FM, ORLANSKI-MEYER E *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:292-310.
18. TURNER D, HYAMS J, MARKOWITZ J *et al.* Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*, 2009;15:1218-1223.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.