



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Des précautions doivent être prises lorsqu'un anti-IL17 est prescrit à des patients ayant une maladie de Crohn, en raison des risques d'exacerbations de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, parfois graves, qui ont été observés sous anti-IL17 dans les études cliniques. Les patients traités par sécukinumab ou ixé-kizumab, et qui ont un antécédent de maladie de Crohn doivent être étroitement surveillés ^(1, 2). Il en est de même en cas de rectocolite hémorragique (RCH).

Rappel sur le rôle de l'IL17 dans l'intestin normal et inflammatoire

- Au niveau de l'intestin, les mécanismes d'activation immunitaire sont différents de ceux des autres tissus, notamment du fait d'une exposition locale permanente aux microbes. Les lymphocytes TH17 et l'IL17 ont sur l'intestin normal une fonction de défense contre les infections fongiques et bactériennes (bactéries extracellulaires) ^(3, 4).
- Il a été montré que l'IL17 était impliquée dans l'inflammation chronique des MICI, caractérisée par la production prédominante de cytokines de type TH1/IL17. Au cours de la maladie de Crohn, la présence d'ARNm-IL17A est augmentée dans la muqueuse intestinale, la quantité d'IL17A est plus importante dans les fèces et il y a une augmentation des cellules productrices d'IL17A dans la *lamina propria* ⁽⁵⁾.
- Néanmoins, l'action de l'IL17A semble complexe, avec des résultats contradictoires rapportés sur différents modèles animaux de MICI, pouvant s'expliquer par le fait que l'immunologie de la souris est différente de celle de l'homme et qu'il n'existe pas de bon modèle expérimental de colite inflammatoire. D'autre part, il faut prendre en compte la plasticité du TH17 qui adapte son phénotype et sa fonction (protectrice/régulatrice) à l'environnement notamment cytokinique et au niveau de l'inflammation locale ^(6, 7).

Résultats des études des traitements anti-IL17 dans la maladie de Crohn

- **L'étude princeps du sécukinumab** ⁽⁸⁾ dans la maladie de Crohn est un essai de phase IIa contrôlé randomisé contre placebo qui a inclus 59 patients atteints de maladie de Crohn active, définie par un score CDAI compris entre 220 et 450.
 - Cette étude n'a pas montré d'efficacité du sécukinumab par rapport au placebo sur le critère principal (score CDAI à la semaine 6) et sur les critères secondaires.
 - Toutefois, la réponse au traitement était différente en fonction de l'activité de la maladie à l'inclusion. Dans les maladies de Crohn biologiquement inactives (CRP normale), aucune différence n'était notée entre les deux groupes sécukinumab et placebo selon le CDAI, alors que dans les maladies de Crohn biologiquement

actives, une aggravation clinique était notée dans le groupe sécukinumab par rapport au placebo. Les événements indésirables étaient également plus fréquents dans le groupe sécukinumab, en particulier les infections, notamment les candidoses.

- L'interprétation des résultats est limitée par le faible nombre de patients inclus et les biais de randomisation. Malgré ces réserves méthodologiques, on peut considérer que les conclusions de cette étude sont claires : « Absence d'efficacité du blocage sélectif de l'IL-17A sur le contrôle de la maladie de Crohn en poussée, notamment chez les patients sans signes biologiques d'inflammation, et aggravation des signes cliniques chez certains patients du sous-groupe « CRP élevée » à l'inclusion dans le bras sécukinumab par rapport au placebo ».
- Le brodalumab (AMG 827, anticorps anti-récepteur de l'IL17) a été également testé en phase II versus placebo chez des patients atteints de Crohn en poussée au moment de l'inclusion (CRP élevée, lésions endoscopiques).
 - Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'une aggravation de la maladie de Crohn chez certains patients traités par brodalumab. A la différence de l'essai sécukinumab, aucun patient atteint d'une maladie de Crohn quiescente n'a été inclus ⁽⁹⁾.

Analyse des cas de MICI dans les programmes d'études des anti-IL17 dans leurs diverses indications

Sécukinumab

- Une analyse a été réalisée sur les données poolées issues de 21 essais cliniques menés chez des patients porteurs de psoriasis, rhumatisme psoriasique ou de spondyloarthrite axiale, exposés au sécukinumab. Des données post-marketing étaient également disponibles ⁽¹⁰⁾.
 - Parmi les 5181 patients (10 417 patients-année PA) atteints de psoriasis, le taux d'incidence de maladie de Crohn ajusté en fonction de l'exposition au sécukinumab était de 0,5 pour 100 PA (IC95% : 0,02-0,11). Parmi les 1 380 patients (3 867 PA) atteints de rhumatisme psoriasique, le taux d'incidence ajusté était de 0,08 pour 100 PA (IC95% : 0,02-0,23) et enfin, parmi les 794 patients (1 943 PA) atteints de spondylarthrite ankylosante, le taux d'incidence était de 0,4 pour 100 PA (IC95% : 0,2-0,8).
 - Pour la rectocolite hémorragique (RCH), les taux d'incidence étaient de 0,13 pour 100 PA (IC95% : 0,07-0,23) dans les études sur le psoriasis, 0,08 pour 100 PA (IC95% : 0,02-0,23) dans les études sur le rhumatisme psoriasique et 0,2 pour 100 PA (IC95% : 0,1-0,5) dans les études sur la spondylarthrite ankylosante (SPA).
- Il est important de noter que la présence d'une MICI stable n'était pas une contre-indication à l'inclusion dans ces études. Dans certains cas, la MICI était connue, dans d'autres, il n'y avait pas d'antécédent connu. Parmi les cas observés, certains ont interrompu le sécukinumab et d'autres l'ont poursuivi. Globalement, l'incidence de nouveaux cas ou d'exacerbation de MICI préexistante est restée rare. Il ne semble pas y avoir d'augmentation de cette incidence dans le temps ⁽¹⁰⁾.

Ixékizumab

- Les données disponibles pour l'ixékizumab sont globalement similaires à celles du sécukinumab :
 - Dans le psoriasis, une analyse a été réalisée sur les données poolées issues de 13 essais cliniques menés chez 5 898 patients exposés à l'ixékizumab (17 003 PA). Pour la maladie de Crohn, le taux d'incidence était <0,05 /100 PA et pour la RCH, le taux d'incidence était de 0,1/100 PA ⁽¹¹⁾.

- Dans le rhumatisme psoriasique, une analyse a été réalisée sur les données poolées issues de 3 essais cliniques menés chez 1 118 patients exposés à l'ixékizumab (1 822 PA). Pour la maladie de Crohn, le taux d'incidence était de 0,055 /100 PA et pour la RCH, le taux d'incidence était de 0,055/100 PA ⁽¹²⁾.
 - Dans la spondylarthrite ankylosante, une analyse a été réalisée sur les données poolées issues de 2 essais cliniques menés chez 641 patients exposés à l'ixékizumab (749,6 PA). Le taux d'incidence de MICI était de 1,5 /100 PA (6 cas de maladie de Crohn et 5 de RCH) ⁽¹³⁾. Un cas de MICI est survenu sous ixékizumab et sous placebo pendant les 52 semaines de l'étude COAST-X menée dans la spondyloarthrite axiale non radiographique ⁽¹⁴⁾.
- Il est important de noter que la présence d'une MICI stable n'était pas une contre-indication à l'inclusion dans ces études. Dans certains cas, la MICI était connue, dans d'autres, il n'y avait pas d'antécédent connu. Parmi les cas observés, certains ont interrompu l'ixékizumab et d'autres l'ont poursuivi. Globalement, l'incidence de nouveaux cas ou d'exacerbation de MICI préexistante est restée rare. Il ne semble pas y avoir d'augmentation de cette incidence dans le temps ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

En pratique :

- Les anti-IL17 n'ont pas démontré d'efficacité dans les MICI actives. Certains essais ont été arrêtés pour une aggravation de la MICI, en particulier en cas de maladie de Crohn active.
- Concernant les MICI quiescentes : absence de preuve significative d'un risque accru d'apparition ou d'exacerbation chez les patients exposés au long cours aux anti-IL17. Les taux d'incidence ajustés observés dans la population sélectionnée de l'ensemble des essais se situent dans les niveaux de ce qui est attendu pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale. Les données observationnelles à venir seront importantes pour confirmer ces résultats.

Interprétation et recommandations

Que faire avant traitement par anti-IL17 pour prévenir le risque de MICI ?

- Avant traitement, le médecin interrogera le patient à la recherche de signes digestifs et devra, en cas de signes évocateurs de MICI, adresser le patient au gastro-entérologue pour réaliser des explorations digestives.

Quels sont les signes d'appel de MICI sous traitement par anti-IL17 ?

- Chez un patient en cours de traitement par anti-IL17, l'apparition de signes digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhée, amaigrissement ou infection doit attirer l'attention sur la possibilité d'une MICI sous-jacente. Le patient doit alors être adressé à un gastroentérologue pour bilan et le traitement par anti-IL17 suspendu.

Quelle conduite à tenir en cas de MICI connue et décision de traitement par anti-IL17 ?

- Chez les patients avec antécédents connus de MICI, les médecins prescripteurs (rhumatologues et dermatologues principalement) peuvent s'assurer eux-mêmes du caractère quiescent de la MICI sur la base de l'interrogatoire médical usuel,

et au mieux par une détermination de la calprotectine fécale, biomarqueur permettant d'évaluer au mieux la rémission endoscopique de la MICI. Au moindre doute, voire de façon systématique, une concertation avec le gastroentérologue est recommandée.

- En cas de symptômes digestifs, en raison d'un risque d'aggravation de la MICI sous anti-IL17, un autre traitement que les anti-IL17 sera à envisager si le gastroentérologue intègre ces symptômes digestifs dans une MICI.

Quand reprendre le traitement par anti-IL17 en cas de poussée de MICI ?

- Une alternative thérapeutique devra être prioritairement envisagée, en raison du risque d'aggravation de la MICI.
- En l'absence d'alternative, et une fois la poussée de MICI contrôlée, un traitement par anti-IL17 peut être instauré ou repris avec l'accord d'un gastroentérologue.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
3. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 2015;43:727-38.
4. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA et al. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 2015;43:739-50.
5. Dige A, Stoy S, Rasmussen TK et al. Increased levels of circulating Th17 cells in quiescent versus active Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2013;7:248-55.
6. Leppkes M, Becker C, Ivanov II et al. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology* 2009;136:257-67.
7. Awasthi A, Kuchroo VK. IL-17A directly inhibits TH1 cells and thereby suppresses development of intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009;10:568-70.
8. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693-700.
9. Targan SR, Feagan B, Vermeire S et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1599-1607.
10. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:473-79.
11. Armstrong A, Paul C, Puig L et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):133-50.
12. Combe B, Rahman P, Kameda H et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):14.
13. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176-85.
14. Deodhar A, Van der Heijde D, Gensler L et al. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).