

## 11

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladies chroniques inflammatoires intestinales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Des précautions doivent être prises lorsque le sécukinumab est prescrit à des patients ayant une maladie de Crohn, car des exacerbations de la maladie de Crohn, parfois graves, ont été observées lors des études cliniques dans les groupes traités par sécukinumab (ainsi que dans le groupe traité par le placebo). Les patients traités par sécukinumab et qui ont un antécédent de maladie de Crohn doivent être étroitement surveillés <sup>(1)</sup>.

### Rappel sur le rôle de l'IL-17 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'IL-17 ont sur l'intestin normal une fonction de défense contre les infections fongiques et bactériennes (bactéries extracellulaires) <sup>(2,3)</sup>.
- Il a été montré que l'IL-17 était impliquée dans l'inflammation chronique des MICI, caractérisée par la production prédominante de cytokines de type TH1/IL-17. Au cours de la maladie de Crohn, la présence d'ARNm-IL-17A est augmentée dans la muqueuse intestinale, la quantité d'IL-17A est plus importante dans les fèces et il y a une augmentation des cellules productrices d'IL-17A dans la *lamina propria* <sup>(4)</sup>.
- Néanmoins, l'action de l'IL-17A 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 <sup>(5,6)</sup>.

### Résultats des études des traitements anti-IL-17 dans la maladie de Crohn

- **L'étude princeps du sécukinumab** <sup>(7)</sup> dans la maladie de Crohn est un essai de phase IIa contrôlé randomisé contre placebo qui a inclus 59 patients atteints de Crohn active, définie par un score CDAI >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 particuliers les infections, notamment les candidoses.

- L'interprétation des résultats est limitée par le faible nombre de patients inclus et les biais de randomisation (population hétérogène, plus de patients sévères dans le groupe sécukinumab). 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'IL-17) 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 <sup>(8)</sup>.

### Analyse des cas de MICI dans les programmes d'études du sécukinumab dans ses diverses indications

- Afin de clarifier les risques gastro-intestinaux chez les patients atteints d'affections rhumatismales, y compris ceux ayant des antécédents de MICI, Deodhar A et col. ont analysé les données de dix études de phase II et III dans le psoriasis modéré à sévère, deux études de phase III dans le rhumatisme psoriasique actif et deux études de phase III dans la spondylarthrite ankylosante active <sup>(9)</sup>.
  - Parmi les 3 430 patients atteints de psoriasis, exposés au sécukinumab, le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition à la maladie de Crohn était de 0,11 pour 100 patients-année (IC95 % : 0,02-0,32). Parmi les 974 patients atteints de rhumatisme psoriasique traité avec le sécukinumab, le taux d'incidence ajusté était de 0,07 pour 100 PA (IC95 % : 0-0,39) et pour les 591 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, le taux d'incidence était de 0,77 pour 100 PA (IC95 % : 0,33-1,51), qui comprenait les patients des groupes placebo.
  - Pour la rectocolite hémorragique (RCH), les taux d'incidence étaient de 0,15 pour 100 PA (IC95 % : 0,04-0,38) dans les études sur le psoriasis, 0,14 pour 100 PA (IC95 % : 0,02-0,50) dans les études sur le rhumatisme psoriasique et 0,29 pour 100 PA (IC95 % : 0,06-0,84) dans les études sur la spondylarthrite ankylosante.
  - Dans l'ensemble, un total de 12 patients a été déclaré ayant la maladie de Crohn, dont 6 étaient connues. Parmi les exacerbations, certains patients ont interrompu le traitement, et parmi les nouveaux cas, certains ont poursuivi le traitement par sécukinumab sous couvert d'un traitement anti-inflammatoire intestinal, avec une bonne évolution. Ont été également notés 9 cas de RCH, correspondant à 4 poussées et 5 nouveaux cas. « La plupart des patients a récupéré, et aucune conséquence péjorative n'a été notée ».
  - Les conclusions sont donc l'absence de preuve significative d'un risque accru d'apparition ou d'exacerbation d'une MICI chez les patients exposés au long cours au sécukinumab. Les taux d'incidence ajustés observés dans l'ensemble des essais se situent dans les zones de ce qui est attendu pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

## Interprétation et recommandations

- **Que faire avant traitement par sécukinumab pour prévenir le risque de MICI ?**
  - Avant traitement, le médecin interrogera le patient à la recherche de signes digestifs et devra, si nécessaire, adresser le patient au gastroentérologue pour réaliser des explorations digestives.
- **Quels sont les signes d'appel de MICI sous traitement par sécukinumab ?**
  - Chez un patient en cours de traitement par sécukinumab, l'apparition de signes digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhée, amaigrissement, voire une infection notamment une candidose, 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 sécukinumab suspendu.
- **Quelle conduite à tenir en cas de MICI connue et décision de traitement par sécukinumab ?**
  - 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. L'adoption éventuelle d'un questionnaire spécifique, basées notamment sur la réactivation ou l'aggravation de douleurs abdominales, de diarrhée et/ou rectorragie, peut se discuter. 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 sécukinumab, un autre traitement que le sécukinumab sera à envisager si le gastro-entérologue intègre ces symptômes digestifs dans une MICI.
- **Quand reprendre le traitement par sécukinumab 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 sécukinumab peut être instauré ou repris avec l'accord d'un gastroentérologue.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.
2. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 2015;43:727-38.
3. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA et al. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 2015;43:739-50.
4. Dige A, Stoy S, Rasmussen TK et al. Increased levels of circulating Th17 cells in quiescent versus active Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:248-55.
5. 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.
6. Awasthi A, Kuchroo VK. IL-17A directly inhibits TH1 cells and thereby suppresses development of intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009;10:568-70.

7. 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.
8. 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.
9. Deodhar AA, Schreiber S, Gandhi K et al. No Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Secukinumab-Treated Patients with Moderate to Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(suppl 10).