

Sécurité des thérapies biologiques

Une mise à jour

Michel H Maillard, Md-PhD

Spécialiste en gastroentérologie, membre FMH
CENTRE DES MALADIES DIGESTIVES LAUSANNE
Gastro-Life SàRL- Avenue Louis Ruchonnet 30
CH-1003 Lausanne

Les petites questions avant de commencer la perfusion...



1. Je suis moins bien depuis quelques temps, est-ce qu'on doit monter la dose?
2. J'aimerais faire le vaccin COVID, est-ce compatible avec mon traitement? Ai-je un risque de poussée?
3. Je vais bientôt me faire opérer, que dois-je faire avec mon traitement?



Je suis moins bien depuis quelques temps, est-ce qu'on doit monter la dose?

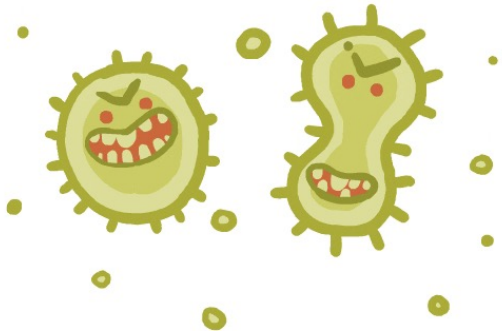
Bilan en cas de suspicion de poussée inflammatoire

Questions à se poser en cas de poussée

- Y a-t-il une surinfection?
- Est-ce bien un poussée inflammatoire?
- La dose est-elle correcte?
- A-t-on pratiqué une coloscopie récemment et quel était le résultat?

Surinfections en cas de MICI: Un vrai problème!

- Environ 17% des patients en poussée de MICI auront une surinfection détectable
- CD: Risque augmenté de norovirus et de *Campylobacter jejuni*
- UC: Risque augmenté d'infections à *Campylobacter jejuni*, *Plesiomonas* et *E. Coli*
- Distinction endoscopique impossible



Axelrad, J. E. *et al.* Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *The American journal of gastroenterology* **113**, 1530–1539 (2018).

Rôle des agents entéropathogènes dans les MICI

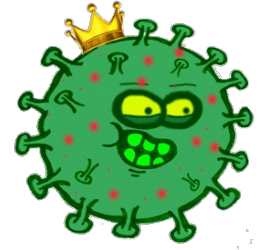


Table 2. Specific pathogens associated flare of prevalent IBD.

	CD	UC
Bacteria	+ <i>Campylobacter</i> species	+ <i>Campylobacter</i> species
	+ <i>Clostridioides difficile</i>	+ <i>Plesiomonas shigelloides</i>
		+ Enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>
		+ Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>
		+ <i>Clostridioides difficile</i>
Viruses	+ Norovirus	- Norovirus
		+ Cytomegalovirus
Parasites	- <i>Giardia lamblia</i>	- <i>Giardia lamblia</i>
	- <i>Cryptosporidium</i>	- <i>Cryptosporidium</i>
	- <i>Cyclospora cayetanensis</i>	- <i>Cyclospora cayetanensis</i>
	- <i>Entamoeba histolytica</i>	- <i>Entamoeba histolytica</i>
+, Increased cross-sectional prevalence during flare compared to symptomatic patients without IBD. -, Decreased cross-sectional prevalence during flare compared to symptomatic patients without IBD. CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.		

- Globalement, les patients ont plus de chances d'avoir un germe détecté sur le panel que les contrôles (épisode de diarrhée aiguë)
- C.Difficile reste le plus fréquent
- Peu d'infections parasitaires

Risque infectieux entérique sous traitement biologique

- Notion de «fragilité» arrive comme un paramètre important
- Intègre plusieurs facteurs comme les comorbidités, le degré de nutrition, la mobilité....
- Risque infectieux sous vedolizumab est plus élevé chez les patients avec un score de fragilité élevé (aHR, 1.69; 95% CI, 1.03-2.79)
- Ceci n'est pas le cas sous anti-TNF(aHR, 1.03; 95% CI, 0.83-1.27)
- Conclusion: Chez un patient polymorbide, le vedolizumab semble augmenter le risque infectieux

Impact des traitements?

Risk of serious infections with advanced therapies for IBD

Meta-analysis of 20 head-to-head studies

Ustekinumab vs. TNF α antagonists

(5 cohorts; 23,232 patients)

- **CD: 51% lower risk** of serious infections with ustekinumab
- **UC: Knowledge gap**

Vedolizumab vs. TNF α antagonists

(17 cohorts; 51,596 patients)

- **CD: No difference** in risk of serious infections (OR, 1.03)
- **UC: 32% lower risk** of serious infections with vedolizumab

Ustekinumab vs. vedolizumab

(5 cohorts; 1,420 patients)

- **CD: 60% lower risk** of serious infections with ustekinumab
- **UC: Knowledge gap**

Safety profile of advanced therapies for IBD varies, and is influenced by treatment effectiveness and intrinsic immune suppression Clinical Gastroenterology and Hepatology

Messages clés: Bilan en cas de poussée sous traitement

- Y a-t-il une surinfection? *Panel GI PCR dans les selles*
- Est-ce bien un poussée inflammatoire? *Calprotectine fécale*
- La dose est-elle correcte?
Bilan sanguin avec taux résiduel médicamenteux et recherche anticorps anti-médicaments
- A-t-on pratiqué une coloscopie récemment et quel était le résultat?



J'aimerais faire le vaccin COVID, est-ce compatible avec mon traitement? Ai-je un risque de poussée?

Vaccins et MICI

- On est très mauvais!!!
- Etude Suisse sur les patients de la cohorte MICI (n=306)
- Taux de vaccination (au moins une dose)
 - *tetanos 94%, diphtérie 87%, coqueluche 54%*
 - *poliovirus 22%*
 - *Hépatite A 41%, hépatite B 48%*
 - *Rougeole-oreillons-rubéole 47%*
 - *varicella zoster 0%*
 - *Streptococcus pneumoniae 5%, Neisseria meningitidis 12%, human papillomavirus 5%, and encéphalite à tiques 6%*



Pittet, L. F. *et al.* Risk of Vaccine-Preventable Infections in Swiss Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* **102**, 956–964 (2021).

Programme vaccinal pour patients atteints d'une MICI (modifié d'après Réf. 6)

Programme vaccinal propre à la MICI	Posologie et calendrier	Type de vaccin	Lors du diagnostic	Au cours du suivi
Grippe inactivée (quadrivalent ou haute dose)	Vaccination annuelle recommandée pour tous les patients sous traitement immunosuppresseur, conformément aux directives nationales.	Inactivé		✓
Zona recombinant (RZV) privilégié*	Pour tous les patients ayant >50 ans. Envisager chez les patients ayant moins de 50 ans, présentant un risque accru d'infection par le zona.	Inactivé		
Zona vivant (ZVL)	Utiliser uniquement si le RZV n'est pas disponible et que le patient est immunocompétent.	Vivant atténué		
Pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) ^{13 #}	Une seule dose de PCV13. La vaccination avec PCV13 est recommandée chez les patients déjà vaccinés avec PPV23, après 1 an au moins.	Inactivé	✓	✓
Hépatite A (HepA)	Envisager la vaccination contre l'hépatite A. Programme et posologie selon les directives nationales.	Inactivé		✓
Hépatite B [§]	Programme en série de trois doses. Des rappels supplémentaires peuvent être nécessaires selon le niveau de séro-protection. Contrôler le titrage régulièrement.	Inactivé	✓	✓
Programme vaccinal de routine				
Tétanos, diphtérie, coqueluche (Tdap)	Les directives suisses actuelles recommandent Tdap tous les 20 ans jusqu'à 60 ans, puis tous les 10 ans. .	Inactivé	✓	✓
Vaccins méningococciques	Chez les patients présentant un risque élevé de maladie méningococcique invasive. Programme et posologie selon les directives nationales.	Inactivé	✓	✓
Papillomavirus humain (HPV)	2-3 doses selon l'âge, pour les patients non vaccinés des deux sexes.	Inactivé	✓	✓
Rougeole, oreillons, rubéole	Les adultes ne justifiant pas d'une immunité doivent recevoir 2 doses espacées d'au moins 28 jours.	Vivant atténué ^Δ	✓	
Varicelle	2 doses espacées de 4-8 semaines uniquement chez les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou de zona, n'ayant pas été vaccinés antérieurement et ayant une sérologie négative pour la varicelle-zona.	Vivant atténué ^Δ	✓	
SARS-CoV2 (ARNm) ¹¹	2 doses idéalement espacées de 28 jours.	Inactivé	✓	
Méningo-encéphalite au début de l'été (TBE)	Trois peuvent schématiser. En règle générale, il devrait y avoir 1 à 3 mois entre les deux premières doses, la dernière dose ensuite avec un intervalle de 5 à 12 mois. Des doses supplémentaires sont alors recommandées tous les 10 ans.	Inactivé	✓	✓

* Pas encore approuvé en Suisse (04/2021) | ** demi-vie d'élimination des médicaments x5 | ^Δ Vivement recommandé avant l'immunosuppression | # Vaccins pneumococciques : conformément au bulletin 8 de l'OFSP, 02/20144, un seul PCV13 (Prevenar®). PCV13 chez l'adulte non prise en charge par l'assurance de base obligatoire en Suisse. Aucun rappel de vaccination n'est recommandé. | § Actuellement, la vaccination combinée (hépatites A et B, Twinrix®) n'est pas prise en charge par l'assurance de base obligatoire en Suisse.

Vaccins contre-indiqués sous biologiques

- Bacille Calmette-Guérin (BCG)
- Fièvre typhoïde (Vivotif®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Choléra
- Poliomyélite (vaccin oral, Polioral®)



**Interrompre le traitement
avant d'administrer le vaccin**

Vaccin COVID et MICI

- Vaccins contre COVID-19 sont sûres et efficaces chez les patients MICI
- La vaccination ne devrait pas être repoussée en raison d'un traitement par:
 - 5-ASA, stéroïdes
 - Immunosuppresseurs (MTX, AZA, CsA...)
 - Biologiques (anti-TNF, anti-intégrine, anti-IL12/23...)
 - Inhibiteurs JAKs
- Les patients MICI devraient être avertis du fait que l'efficacité du vaccin peut être diminuée par
 - Stéroïdes (PDN >20mg/j depuis 14j)
 - Anti-TNF (influximab) en mono- ou combothérapie

Esposito, S. *et al.* Risks of SARS-CoV-2 Infection and Immune Response to COVID-19 Vaccines in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence. *Front Immunol* **13**, 933774 (2022).

Siegel, CA *et al.* SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021 Apr;70(4):635-640.

Kennedy, NA *et al.* Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut* 2021

Risque de poussée inflammatoire suite au vaccin?

- Passablement de patients craignent que le vaccin aggrave leur maladie
- Etude Italienne: Jusqu'à 52% des patients avaient des craintes et hésitations devant le vaccin COVID
- Meta-analyse de 6 études (4537 patients) effectuées depuis la mise sur le marché des vaccins: Poussée inflammatoire uniquement dans **0,01% des cas**
- Conclusion: Les craintes ressenties sont infondées et ne devraient pas bloquer les patients

James D et al. *Dig Liver Dis* 2022 54(6):713-721

Crispino F et al. *Inflammatory Bowel Diseases* 2021; 27(11) e134–e135

Costantino A et al. *Inflammatory Bowel Diseases* 2022; 28(3) 474–478

Je vais bientôt me faire
opérer, que dois-je faire
avec mon traitement?



Risque infectieux péri-opératoire sous traitement

- La majorité des études ne démontrent pas d'impact des thérapies biologiques sur le risque infectieux péri-opératoire (Anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab)
- Peu de données sur le tofacitinib mais risque thrombo-embolique élevé
- Pas d'impact des immunosuppresseurs
- Nette augmentation du risque infectieux sous Prednisone (>20mg/j depuis > 6 semaines). Les stéroïdes doubles presque le risque (1,7x)
- Conclusion: Tous les traitements peuvent être maintenus mais les stéroïdes doivent être si possible sevrés

Comment limiter les risques de complications?

- Antibiotiques pré-opératoires et préparation colique si possible en cas de chirurgie colique
- Optimisation du statut nutritionnel du patient en pré-opératoire (jusqu'à 70% des patients avec Crohn sont dénutris en pré-op)
- Nutrition entérale exclusive pré-opératoire pour tous les patients avec sténoses et fistules
- Autres mesures: Soutien psychologique, substitution en fer si besoin, prophylaxie thrombo-embolique...
- Post-opératoire: reprise du traitement après 2-3 semaines environ

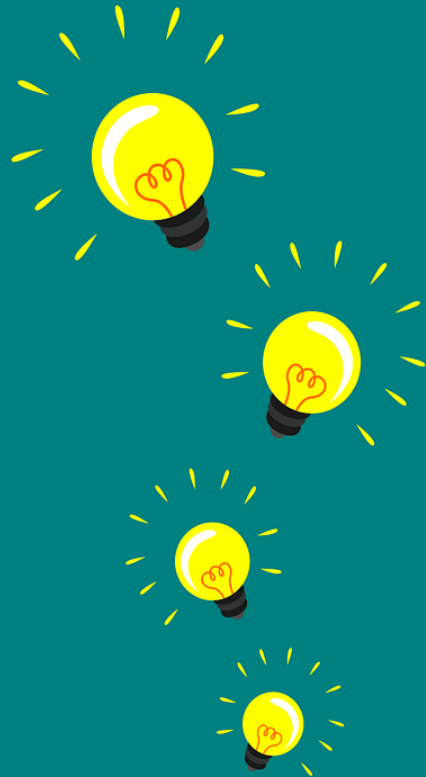
Shaji S et al. ECCO topical review: Roadmap to optimal peri-operative care in IBD. JCC 2022; in press

Unger LW et al. Wien Klin Wochenschr 2019;131(5):113–9

Conclusions



- Attention aux poussées sous traitement
- Vaccins: Nous avons besoin de votre aide!
- Il faut améliorer le taux de vaccination contre le pneumocoque, la varicelle et le COVID
- Le vaccin COVID ne pose pas de problème aux patients MICI
- Opération: Rassurer les patients quand à l'inocuité de leurs traitements et bien les préparer (nutrition notamment)



**CENTRE DES
MALADIES DIGESTIVES**
LAUSANNE

HIRSLANDEN 
CLINIQUE BOIS-CERF
CLINIQUE CECIL

Michel Maillard, MD-PhD

*Centre maladies Digestives Lausanne
Avenue Ruchonnet 30
1003 Lausanne*

www.cmd-lausanne.ch