



PROTÉGEONS-NOUS,
VACCINONS-NOUS.



MICI: rôle du médecin traitant à l'heure des biothérapies

Quoi de neuf en gastro?

Septembre 2018

Dr Laura Armengol-Debeir



European
Crohn's and Colitis
Organisation



Biothérapie?

- Ensemble des thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits

Explorer mécanismes moléculaires de la maladie



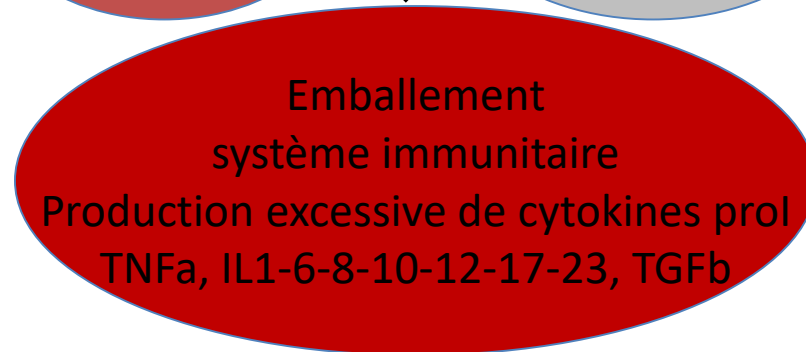
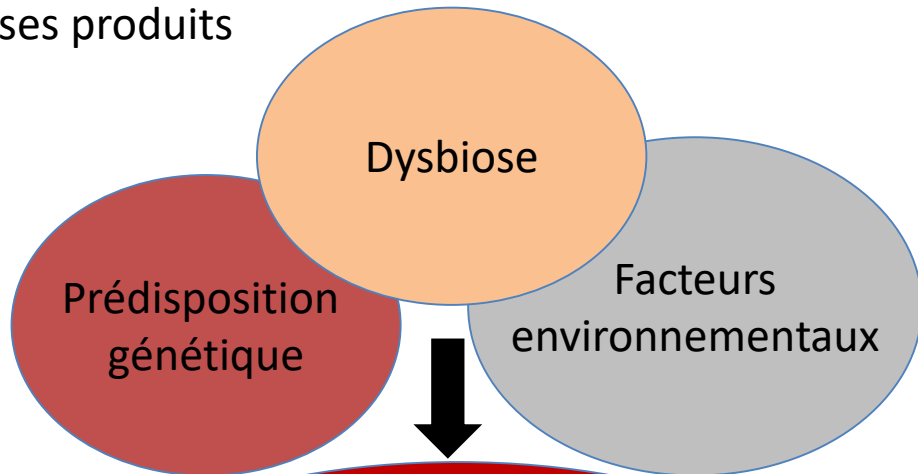
Décrypter le processus physiopathologique



Identifier cible clé dans le développement de la maladie



Développer la forme thérapeutique la plus adaptée pour agir sur cette cible clé



Altération barrière intestinale



MICI

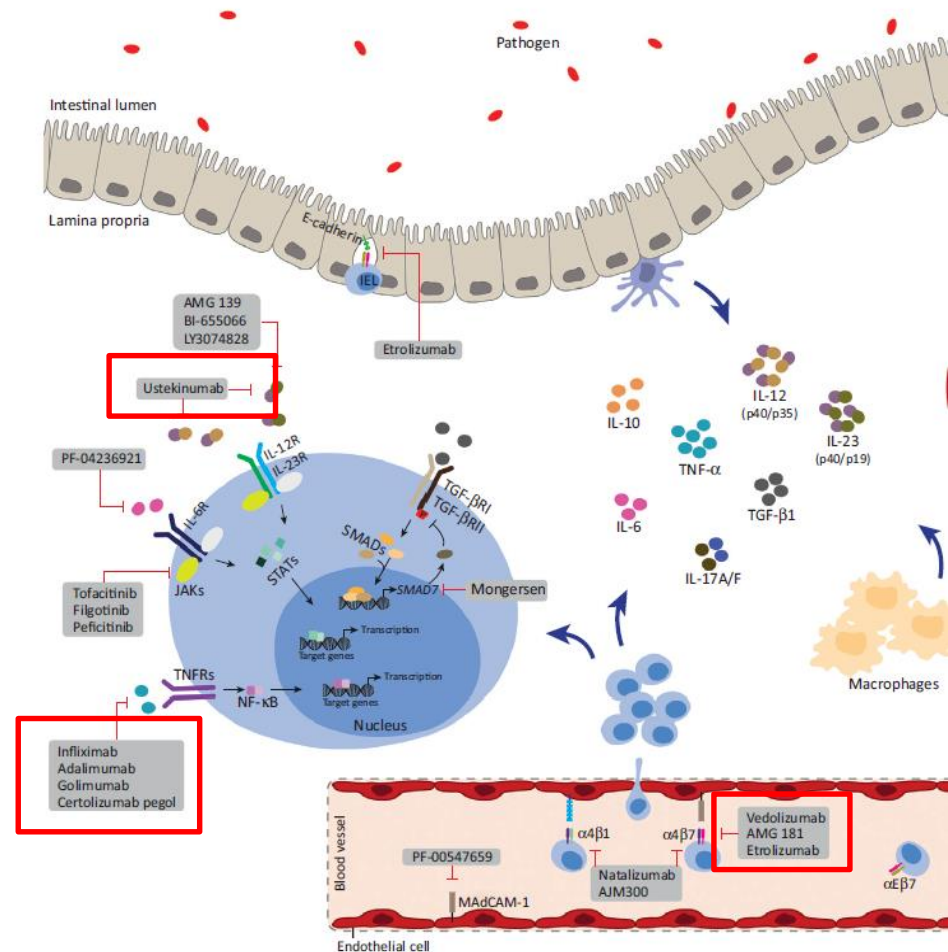
Biothérapie → identification d'une cible thérapeutique très spécifique

• Anticorps monoclonal thérapeutique

- Bloquer une cytokine pro inflammatoire
 - AntiTNF alpha (Infliximab, Adalimumab...)
 - Anti interleukines (Ustekinumab)
- Bloquer un mécanisme de l'inflammation comme le recrutement des cellules proinflammatoires
 - Anti intégrines (Vedolizumab)

• Protéine thérapeutique

- Facteurs de croissance, cytokines...



Rôle du médecin traitant à l'heure des biothérapies (BT)

- 1- Gérer/prévenir la survenue de complications
- 2- Gérer/prévenir symptôme digestif/poussée sous biothérapie



- 3- Gérer événement annexe



- 4- Attention à quelques patients!!!
 - Patient âgé/polymédiqué
 - Maladie quiescente/ancienne





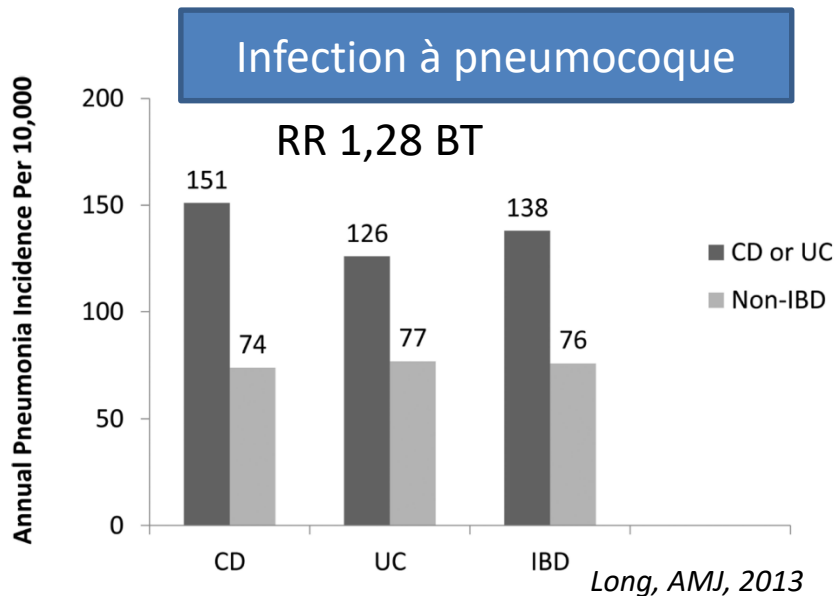
1- Complications: prévenir Risque infectieux sous BT: que sait on?



Table 1 Risk of serious infections with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease: Summary of available data

	Individual RCTs	Meta-analyses	Safety registries
TNF antagonists	No association	No association \diamond largest meta-analysis in RA (risk increase)	Risk increase
Vedolizumab	No association	No association	No association (limited data)
Ustekinumab	No association	No association (data mainly in psoriasis)	No association (data only in psoriasis)

Hindryckx, Clin Pharmacol Ther, 2017



Grippe

RR de 1,54 chez les patients MICI

Tinsley IBD, 2018



PROTÉGEONS-NOUS,
VACCINONS-NOUS.

1- Complications: prévenir Risque infectieux sous BT



• Avant biothérapie

- Mise à jour carnet vaccinal
- Vaccins vivants (VV) (ROR, varicelle, fièvre jaune, BCG, polio oral)
 - Y penser avant !
- HVB, HPV, VZV
- Si VV, attendre 4 semaines avant de débuter BT
- Soins dentaires avant BT

**Vaccination des personnes
immunodéprimées ou aspléniques**
Recommandations

• Sous biothérapie

- VV CI
 - Au moins 3 mois d'interruption BT avant
 - Délai de 3 à 4 semaines pour reprise BT
- VI possible sous BT sans arrêt ni report
- Carnet vaccinal identique pop générale
 - + Vaccination grippe saisonnière
 - + Vaccination pneumocoque
 - 1 dose de 13 valent puis dose de 23 valent à 2 mois
- Suivi dentaire



PROTÉGEONS-NOUS,
VACCINONS-NOUS.

Vaccination, on peut mieux faire!

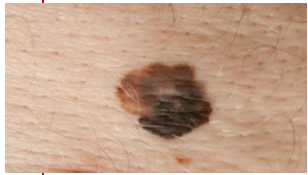


Pneumococcal and influenza vaccine uptake in adults with inflammatory bowel disease in France: Results from a web-based study

Paul Loubet^{a,b}, Pierre Verger^{c,d,e}, Vered Abitbol^f, Laurent Peyrin-Biroulet^g,
Odile Launay^{c,h,i,j,*}

Influenza vaccine uptake N (%)	OR (95% CI)	p-Value	aOR (95% CI)	p-Value	Pneumococcal vaccine uptake N (%)
68 (34)	-	-			75 (38)





1- Complications: prévenir

Risque néoplasique: que sait on?

Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: a Nationwide Population-Based Cohort Study with 30 Years of Follow Up

Michael D. Kappelman¹, Dora K. Farkas², Millie D. Long¹, Rune Erichsen², Robert S. Sandler¹, Henrik T. Sørensen², and John A. Baron¹

	O	E	SIR (95%CI)
Any invasive cancer	772	604.1	1.3 (1.2–1.4)

Pathologies malignes
- Hémato
- liées au tabac
- mélanome

- AntiTNF → résultats études contradictoires
 - Mélanomes?
 - Risque hémato?
 - Prudence!
- Anti intégrine et antiIL12/23
 - Pas de surrisque
 - Prudence!

1- Complications: prévenir Risque néoplasique



Rôle du suivi gynéco

- Recommandations suivi identique population générale
- Education thérapeutique

HPV infection is considered to be the necessary aetiological agent for cervical cancer and intra-epithelial neoplasia. Preventive measures include HPV vaccination and regular Pap-test screening.²⁰²



Rôle du suivi dermato

ECCO Statement 5G

In patients with IBD, the risk of cutaneous malignant melanoma is increased 1.32-fold in those treated with anti-TNF agents [EL2], but does not seem to be affected by thiopurine exposure [EL3]

- Education thérapeutique

ECCO Statement 5H

As soon as IBD is diagnosed, patients should be instructed on the lifelong use of sun protection measures [EL5], and regular full-body skin examinations should also be considered [EL5]

- Fréquence à laisser à l'appréciation du dermato
- Rappel photoprotection/éviter exposition solaire





1- Gérer une complication Infectieuse+++



- **Absence de fièvre ou d'hyperleucocytose possible**
- Prise en charge sans délai
- Respiratoire > gastrointestinale > urinaire > cutanée...
- Arrêt antiTNF

- **En l'absence de signe de gravité**
 - Prélèvements à visée bactériologique si possible
 - RP en cas de signes respiratoires
 - ATB selon point d'appel
 - Interruption biothérapie jusqu'à guérison
- **En cas de signes de gravité** (fièvre élevée, frissons, état de choc) **ou complications ou absence d'amélioration à H48**
 - Allo gastro ou SAU pour hospitalisation

Table 1 Risk of serious infections with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease: Summary of available data

	Individual RCTs	Meta-analyses	Safety registries
TNF antagonists	No association	No association ◊ largest meta-analysis in RA (risk increase)	Risk increase
Vedolizumab	No association	No association	No association (limited data)
Ustekinumab	No association	No association (data mainly in psoriasis)	No association (data only in psoriasis)

2- Prévenir poussée sous biothérapie



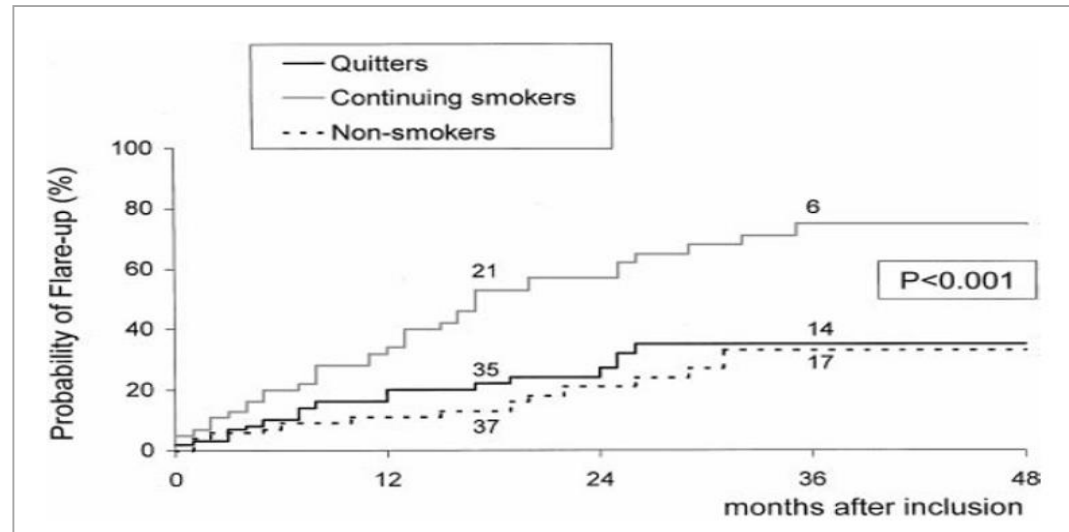
Education thérapeutique

- Gastro ET médecin traitant
- Observance +++



- Rôle suivi HGE
 - Cs au minimum tous les 6 mois
- Éviter AINS

- **Sevrage tabagique +++ (MC)**
 - Risque poussée \uparrow 50%
 - Risque de complications
 - Arrêt tabac bénéfique

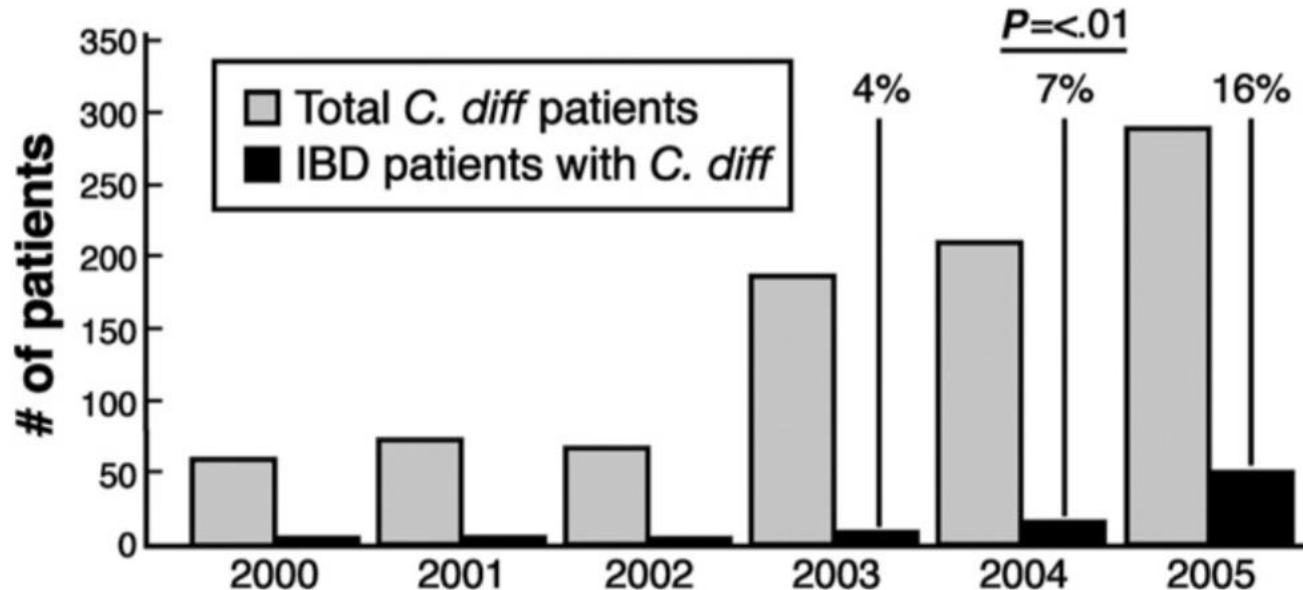


2- Gérer poussée sous biothérapie



- **Diarrhée aigue**

- Attention clostridium: 4,6% d'infections au cours des MICI
- Coprocultures standard + recherche de CD



3- Gérer événement annexe

- **Grossesse**



- Référent au HGE au cours du 1^{er} T
- Pas de VV chez le bébé si exposition BT pendant grossesse

- **Chirurgie**



- Dépend type de chirurgie
- Interruption antiTNF 2 à 4 S avant/15 S pour anti IL12/23 (5 1/2 vies)
- Reprise au minimum 2 semaines après et après cicatrisation

3- Gérer événement annexe

- **Soins dentaires**
 - Prévention +++
 - Soins usuels (caries, détartrage)
 - Pas d'arrêt de BT, mais on peut proposer une antibioprophylaxie
 - Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès...)
 - Arrêt BT + antibioprophylaxie
 - Implants
 - Pas d'indication formelle à arrêter BT, mais prudence...



4- Attention à quelques patients...

Comorbidités est synonyme de polymédication...



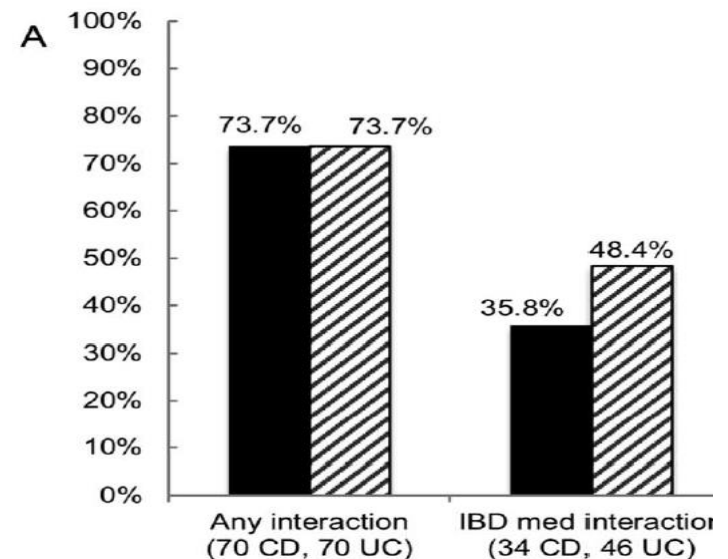
128 patients MICI de plus de 65 ans
En moyenne: 9 principes actifs différents!

TABLE 3. Factors Associated with Increasing Polypharmacy Among Older Patients with IBD

	Polypharmacy			<i>P</i>
	Mild	Moderate	Severe	
Age, yr	68.8 ± 3.0	69.5 ± 4.7	71.4 ± 5.7 ^a	0.02^a
Comorbidity index (age-adjusted), n (%)				0.005
CCI, 0–2	9 (32.1)	29 (36.3)	11 (13.4)	
CCI, 3–4	13 (46.4)	28 (34.2)	33 (40.2)	
CCI, ≥5	6 (21.5)	23 (28.8)	38 (46.4)	

Âge et score de comorbidités sont les déterminants majeurs de la polymédication

Attention les interactions médicamenteuses sont la règle, pas l'exception...



4- Attention à quelques patients...

Comorbidités est synonyme de polymédication...



Prescrire chez un octo est tout un art...

Table 1 Drug – drug interactions with IBD medications

IBD drug	Drug	Degree of interaction	Potential interaction
Ciprofloxacin	Warfarin	Major	Potential for marked increases in INR
Ciprofloxacin	Prednisone	Major	Increased risk of tendon rupture and tendinitis
Metronidazole	Warfarin	Major	Potential for marked increases in INR
Sulfasalazine	Warfarin	Major	Potential for marked increases in INR
Thiopurines	Allopurinol	Major	Increased risk for myelosuppression
Methotrexate	Aspirin	Major	Increased risk of methotrexate toxicity
Cyclosporine	Statins	Major	Increased HMG-CoA reductase inhibitory activity, increased risk of musculoskeletal toxicity
Metronidazole	Statins	Moderate	Increased risk of neuropathy
Sulfasalazine	Digoxin	Moderate	Decreased digoxin levels
Thiopurines	Warfarin	Moderate	Potential for decreased INR
Thiopurines	ACE inhibitors	Moderate	Increased risk of leukopenia and anemia
Thiopurines	Mesalamines	Moderate	Increased risk of myelosuppression
Methotrexate	Thiazide diuretics	Moderate	Increased risk of bone marrow suppression
Methotrexate	Penicillins	Moderate	Methotrexate toxicity
Corticosteroids	Conjugated estrogens	Moderate	Enhanced corticosteroid effects
Cyclosporine	ACE inhibitors	Moderate	Increased nephrotoxicity
Cyclosporine	Renally excreted medications	Moderate	Increased drug levels

4- Attention à quelques patients

Maladie ancienne quiescente



European
Crohn's and Colitis
Organisation

- Risque rupture de suivi
 - Revoir balance bénéfice
risque ttt fond
 - Risque CCR → rappel colo de
surveillance



ECCO Statement 13B

Colorectal cancer risk is highest in patients with extensive colitis, intermediate in patients with left-sided colitis, and lowest in proctitis [EL2].

Patients with severe inflammation, patients with colitis-associated primary sclerosing cholangitis (PSC), and patients with a family history of CRC may have a particularly increased risk [EL2] [Voting results: 100% agreement].

RR 5 pour une atteinte colique

Conclusion

Vaccination

Dépistage

Attention infection

Attention patients
âgés/polymédiqués

Vaccination+++

Education
thérapeutique

Tabac

