
AUTEURS : PROF. DR. TRIANA LOBATON
DR. LIEVEN POUILLON

ANTI-INTÉGRINES

Les médicaments de cette classe bloquent l'entrée des globules blancs de la circulation sanguine dans la paroi intestinale en se liant aux intégrines (récepteurs) des globules blancs. Cette classe de médicaments comprend:

- Vedolizumab (Entyvio®)

Que sont les intégrines?

Les globules blancs migrent du sang vers l'intestin grâce à l'interaction entre des récepteurs sur les globules blancs (= intégrines) et des récepteurs sur les cellules des vaisseaux sanguins dans la zone de la paroi intestinale (= adréssines). Chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), telles que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, il y a une réponse immunitaire exagérée, qui amène à une infiltration importante de globules blancs dans la paroi intestinale et donc une inflammation des intestins.

Comment l'intégrine est-elle bloquée?

L'intégrine est bloquée par l'utilisation d'anticorps dits "monoclonaux". Il s'agit de protéines produites par des cellules vivantes avec une grande précision biologique. Ces anticorps sont méticuleusement conçus pour se lier à une protéine cible spécifique, dans ce cas l'intégrine appelée "alpha4beta7", après avoir été administrés dans l'organisme. En liant l'anticorps administré à l'"alpha4beta7", le passage des globules blancs vers les intestins est bloqué. Les anti-intégrines sont assez sélectives de l'intestin, ce qui signifie qu'elles exercent principalement leur effet dans les intestins et moins dans le reste du corps.

Comment les anti-intégrines sont-elles administrées?

Les anticorps monoclonaux sont des molécules relativement "grosses". S'ils sont pris par voie orale, ils sont d'abord décomposés par le système gastro-intestinal en petites parties, ce qui peut leur faire perdre leur efficacité. Par conséquent, les anticorps monoclonaux sont actuellement toujours administrés par voie sanguine (intraveineuse) ou sous-cutanée (sous-cutanée).

Le *vedolizumab* est le premier (et pour l'instant le seul) anticorps monoclonal de la famille des anti-intégrines autorisé en Europe. Le vedolizumab est généralement administré par voie intraveineuse au cours d'un séjour en ambulatoire. On commence un programme d'induction (= pour que le médicament se concentre dans l'organisme). Une perfusion est administrée à la semaine 0 (= le début), à la semaine 2 et à la semaine 6. Si l'inflammation se résout bien, un programme d'entretien est poursuivi par la suite, le médicament étant administré une fois toutes les 8 semaines. Depuis 2021, il existe également la possibilité de recevoir le vedolizumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Le médecin référent évaluera quels patients peuvent bénéficier de cette administration sous-cutanée. L'administration sous-cutanée peut être effectuée à domicile (après avoir appris la technique) ou par un professionnel de la santé (infirmière/médecin).

Quels patients peuvent être traités par des anti-intégrines?

Le traitement anti-intégrine peut être utilisé chez les patients atteints de MICI pour maîtriser l'inflammation, parfois appelé "traitement d'attaque". Étant donné la nature chronique de l'inflammation dans les MICI, l'anti-intégrine sera également poursuivi par la suite en tant que "traitement d'entretien".

Les anti-intégrines ont un profil de sécurité particulièrement bon, qui a été démontré tant dans les études cliniques que dans la pratique clinique. Cela est peut être lié au profil d'action sélectif de l'intestin. Par conséquent, ce médicament est administré de préférence aux patients âgés ou aux patients présentant de nombreuses comorbidités (= autres troubles sous-jacents). Toutefois, le médicament est moins efficace chez les patients qui présentent certains troubles extra-intestinaux, comme la spondylarthrite ankylosante (= atteinte des articulations). En outre, le vedolizumab n'est de préférence pas administré aux patients présentant une forme rapidement agressive de MICI, tels que les patients présentant une "CAG" (colite aiguë grave) ou une maladie de Crohn ayant développé des fistules (par exemple dans la cavité abdominale ou au niveau de la région périanale).

Quelles sont les précautions à prendre lorsqu'on commence à prendre des anti-intégrines?

Dépistage de la tuberculose

Il est obligatoire d'exclure toute infection antérieure par la tuberculose avant de commencer les anti-intégrines. Le bacille tuberculeux est une bactérie qui peut provoquer une pneumonie (tuberculose). Souvent, les personnes ayant une immunité normale contre les infections peuvent combattre cette infection elles-mêmes (c'est-à-dire sans traitement spécifique), souvent même sans ressentir de symptômes. Cependant, le bacille tuberculeux peut ensuite s'installer dans l'organisme à l'état dormant (tuberculose latente). Lorsque les défenses immunitaires sont réduites, par exemple par l'utilisation du vedolizumab, une tuberculose active peut alors se développer. En pratique, le dépistage d'une éventuelle tuberculose latente sera effectué au moyen d'une radiographie des poumons, complétée par un test cutané (PPD ou Mantoux) et/ou un test sanguin (IGRA).

Vaccinations

Avant de commencer le traitement par les anti-intégrines, il faut prévoir des vaccinations contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, la rougeole et le pneumocoque, si cela n'a pas été fait dans le passé. Bien entendu, ces vaccinations peuvent également être administrées par le médecin généraliste.

Quels sont les effets secondaires possibles des anti-intégrines?

Infections

Le risque d'infections sous traitement est limité et la plupart des infections chez les patients sous traitement anti-intégrine sont bénignes. Cependant, il existe un risque plus élevé d'infections gastro-intestinales (telles que *Clostridium difficile*). Pour les patients sous vedolizumab qui présentent soudainement une diarrhée, un échantillon de selles (une "coproculture") sera demandé. Des infections des voies respiratoires supérieures (laryngite, sinusite,...) peuvent également survenir.

Réactions allergiques

Pendant ou dans la période suivant l'administration d'une perfusion de vedolizumab, une réaction de l'organisme peut parfois être observée, appelée "réaction d'infusion". Il peut s'agir d'une réaction allergique, mais aussi d'une autre origine (par exemple, une réaction immunitaire). Par conséquent, le vedolizumab est toujours administré sous la surveillance d'un médecin et sous contrôle de la tension

artérielle et du pouls. Heureusement, ces réactions d'infusion ne sont observées que chez une minorité de patients.

Opérations dermatologiques

Les réactions cutanées (telles que l'acné, le psoriasis, etc.) sont moins fréquentes avec les anti-intégrines qu'avec les patients sous traitement par anti-TNF ou thiopurines.

Malignités

Il n'existe actuellement aucune preuve claire que les patients atteints de MICI sous traitement anti-intégrine présentent un risque accru de malignité (cancer).

Surveillance des taux sanguins

Les données sur la surveillance des taux sanguins de vedolizumab chez les patients atteints de MICI sont plus limitées que celles sur la surveillance des taux sanguins d'anti-TNF. Leur utilisation est donc envisagée sur une base individuelle et dépend de l'expérience et de la préférence du médecin traitant.

Situations particulières

Grossesse et allaitement

Le traitement anti-intégrine peut être poursuivi pendant la grossesse. Rien n'indique que ce traitement entraîne un risque accru d'anomalies congénitales chez le nouveau-né. Bien que, pendant le dernier trimestre de la grossesse, le médicament puisse atteindre le fœtus via le placenta (en petites quantités), les études montrent que le risque d'infections chez le nouveau-né semble plutôt faible. Une éventuelle interruption du traitement pendant le troisième trimestre de la grossesse est donc de moins en moins recommandée. Cependant, les vaccins vivants (tels que le vaccin contre le rotavirus) doivent être évités chez le nouveau-né pendant les 12 premiers mois suivant la naissance, si la mère a été en contact avec le traitement anti-intégrine pendant le troisième trimestre de la grossesse.

L'allaitement est autorisé pendant le traitement par les anti-intégrines. Les études montrent que la quantité de vedolizumab passant dans le lait maternel est très faible.

L'anti-intégrité et les personnes âgées

Les anti-intégrines n'augmentent pas le risque de complications chez les patients âgés.

Vaccinations pendant le traitement par anti-intégrine

Les patients qui sont déjà sous traitement anti-intégrine ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués. En pratique, cela concerne principalement le vaccin contre la rougeole et le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, la majorité des vaccins disponibles sont des vaccins dits "inactivés", qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement anti-intégrine en cours. Par exemple, le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un vaccin antipneumocoque "de rappel" tous les cinq ans. Les vaccins covid-19 disponibles sont également sûrs à administrer (et recommandés) pendant le traitement anti-intégrine.