

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Védolizumab (Entyvio®), nouveau traitement des maladies inflammatoires intestinales

C. VAN KEMSEKE (1), E. LOUIS (2), C. REENAERS (3)

RÉSUMÉ : L'introduction des agents anti-TNFs a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Malheureusement, ces traitements devront être interrompus pour cause de perte de réponse ou d'effets secondaires dans de nombreux cas. Le développement de nouvelles thérapies biologiques est nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces patients. Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe spécifiquement la migration des lymphocytes circulants vers le tube digestif en bloquant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Dans la rectocolite, les taux de réponse clinique, de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse sont, respectivement, de 47%, 17% et 40% après 6 semaines de traitement. Cet effet se maintient dans le temps avec, à 52 semaines, 42% de rémission et 52% de réponse clinique, respectivement. Dans la maladie de Crohn, des taux de rémission de 15% et de réponse clinique de 31% ont été démontrés à la 6ème semaine. Les taux de rémission à la semaine 52 sont de 39%. La réponse est plus lente chez les patients en échec des anti-TNFs. Le profil de sécurité est excellent, avec un pourcentage d'effets indésirables similaire dans le groupe placebo et le groupe traité. Les pharyngites et les céphalées sont les manifestations indésirables les plus fréquentes.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Crohn - Rectocolite hémorragique - Védolizumab - Traitement biologique*

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) sont des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, caractérisées par un infiltrat inflammatoire lymphocytaire au sein de la paroi digestive (1, 2). Il en résulte, au fil du temps, des lésions tissulaires irréversibles telles des sténoses et des fistules dans la MC, une perte de fonction progressive du rectum et du colon dans la RCUH, de même qu'une augmentation du risque de cancer colo-rectal en cas d'inflammation chronique colique prolongée dans les deux pathologies. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents a permis le développement de thérapies biologiques ciblées. Les agents anti-TNFs ont révolutionné la prise en charge des

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO®) FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY : Anti-TNF agents are highly effective in treating inflammatory bowel diseases, but loss of response and side-effects leading to drug interruption are often reported. New molecules are needed to treat these patients. Vedolizumab is a fully humanized anti-body inhibiting the migration of circulating lymphocytes to the gut by binding the integrin $\alpha 4\beta 7$. In ulcerative colitis, clinical response, remission and mucosal healing were observed at 6 weeks in 47%, 17% and 40% of the patients, respectively. The maintenance study demonstrated 42% and 52% of clinical remission and response at week 52. In Crohn's disease, clinical response and remission were respectively observed in 15% and 31% of the patients at 6 weeks. Clinical remission at week 52 was 39%. The time to clinical response was longer in patients who had failed anti-TNF. The safety profile is excellent with the same proportion of side-effects in the placebo and in the treated groups. The most frequently reported adverse events were pharyngitis and headaches.

KEYWORDS : *Biological therapy - Crohn disease - Ulcerative colitis - Vedolizumab*

maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), il y a 15 ans. Malheureusement, dans les études contrôlées randomisées (3, 4), 30% de patients ne répondent pas initialement au traitement (non-répondeurs primaires) et une grande proportion perd progressivement la réponse au fil du temps (perte de réponse secondaire) avec, pour conséquence, seulement 30% de patients en rémission après 2 ans de traitement. Les données de la pratique clinique quotidienne sont plus favorables (10 % de non-répondeurs primaires, 30% de perte de réponse secondaire la première année et, ensuite, 10% de perte de réponse par an). En raison de leur caractère immunosuppresseur systémique, ces traitements sont associés à une augmentation du risque d'infections et leur prescription en cas d'antécédent de cancer et de tuberculose reste discutable. L'arrivée de nouvelles classes de thérapies biologiques est attendue depuis de nombreuses années dans la prise en charge des MICI. Le développement de molécules inhibant spécifiquement la migration lymphocytaire vers la paroi digestive représente une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la MC et de la RCUH.

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, (3) Chef de Clinique, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU de Liège.

INTERACTIONS ENTRE LES LEUCOCYTES ET LES CELLULES ENDOTHÉLIALES

La migration des leucocytes présents dans le torrent circulatoire vers la paroi digestive contribue à l'entretien de l'inflammation dans les MICI. Elle requiert différentes étapes (5) : les leucocytes vont d'abord «rouler» le long de l'endothélium, ce qui provoque une activation des intégrines présentes à leur surface; ils vont ensuite se fixer fermement sur l'endothélium, puis migrer dans la paroi digestive. Ces différentes étapes sont codifiées et dépendantes de l'interaction entre des protéines d'adhésion spécifiques, les adressines, présentes à la surface des cellules endothéliales, et les intégrines, situées à la surface des leucocytes. Les intégrines sont des récepteurs hétéro-dimériques pouvant partager certaines sous-unités : $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha E\beta 7$. Il existe plusieurs types d'adressines, largement exprimées dans les différents tissus: ICAM1, VCAM1, MADCam1, fibronectine. Seule, la MADCam1 («mucosal addressin cell adhesion molecule-1») présente une expression quasi exclusivement digestive. Elle lie préférentiellement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (Fig. 1) (6-8). Des études précliniques ont démontré que l'inhibition de la liaison entre les intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ et leurs récepteurs respectifs VCAM1 et ICAM 1 pré-

venait l'apparition de l'inflammation digestive dans de nombreux modèles (9, 10). Le développement de molécules inhibant la migration lymphocytaire, de façon non spécifique, a conduit à de bons résultats dans la prise en charge des MICI, mais au prix d'effets secondaires infectieux importants (11). Ainsi, le natalizumab, un inhibiteur de la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines, peut provoquer une réactivation du virus JC avec, pour conséquence, une leucoencéphalopathie multifocale irréversible et mortelle dans la majorité des cas (12). Cette piste thérapeutique a été approfondie pour le développement de nouveaux médicaments à visée sélectivement digestive, sans les conséquences neurologiques de leurs prédécesseurs.

VÉDOLIZUMAB: STRUCTURE ET MODE D'ACTION

Le védolizumab (VDZ) (MLN0002, Millennium : The Takeda Oncology Company, Cambridge, MA) est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé (13, 14). Il inhibe spécifiquement l'hétérodimère $\alpha 4\beta 7$ situé à la surface des cellules leucocytaires. Son principal ligand est l'adressine MADCam1, exprimée quasi exclusivement à la surface des cellules de l'endothé-

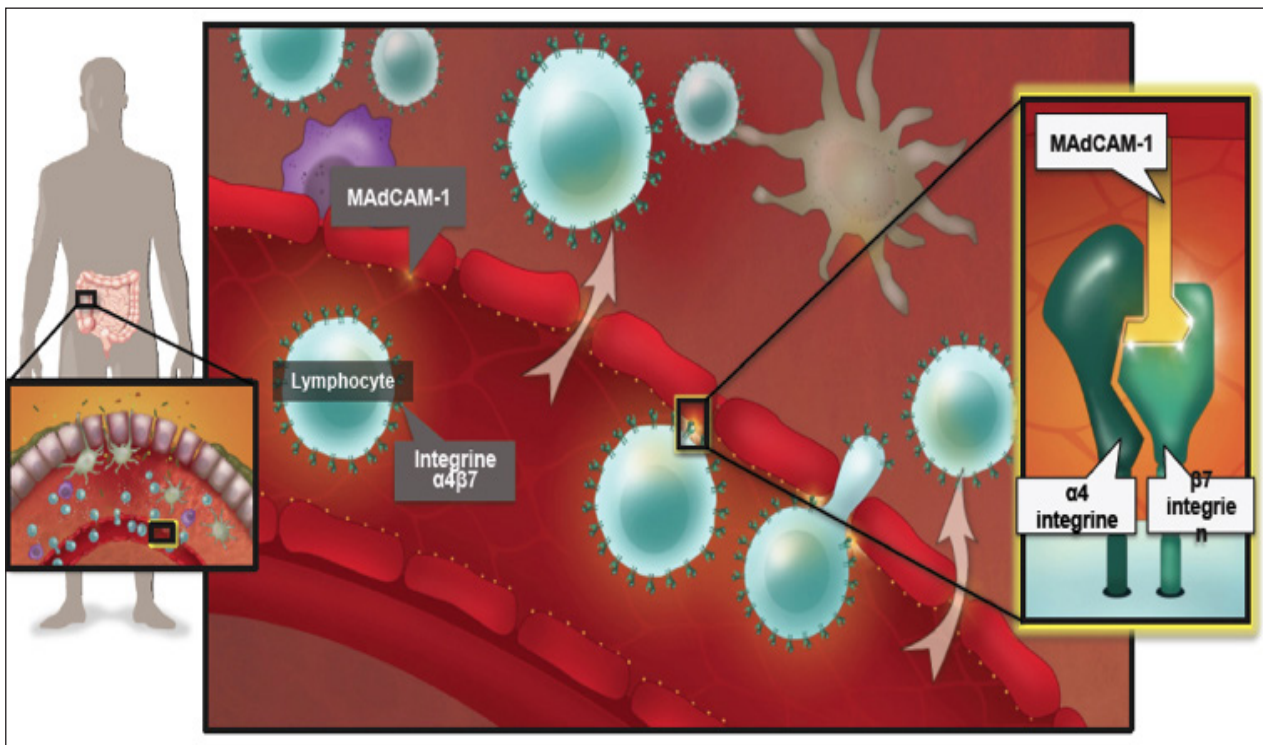


Figure 1. L'interaction $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 permet la migration des lymphocytes mémoires circulants vers l'intestin, ce qui contribue à l'entretien de l'inflammation dans la MC et la RCUH.

lium digestif et, dans une moindre mesure, au niveau de l'oropharynx. Il en résulte une inhibition de la migration lymphocytaire vers le tissu digestif, sans conséquence pour les autres organes (Fig. 2) (15). De par ce mécanisme d'action, le risque de leucoencéphalopathie est théoriquement nul. L'immunosuppression spécifiquement digestive a été démontrée dans des études cliniques. Une étude randomisée en double aveugle a testé l'immunisation au vaccin de l'hépatite B, administré sous forme injectable intramusculaire, et du choléra (OCV), administré par voie orale, de patients exposés ($n = 64$) ou non exposés ($n = 64$) au VDZ. L'immunisation contre l'hépatite B était similaire dans les 2 groupes (90% de séroconversion) tandis que l'immunisation contre le choléra était inférieure dans le groupe VDZ (80% *versus* 97%). Ceci témoigne d'une absence de répercussion sur l'immunité systémique et d'une diminution sélective de l'immunité digestive (15).

ETUDES CLINIQUES AVEC LE VÉDOLIZUMAB

Le VDZ a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique de phase 3, le programme GEMINI. Au total, plus de 1.900 patients ont été traités par VDZ dans des études

randomisées contre placebo, à la fois lors d'un traitement d'induction (GEMINI I, II et III), et aussi lors d'un traitement de maintenance (GEMINI I et II). Ce programme a inclus des patients atteints de RCUH (GEMINI I) (16) ou de MC (GEMINI II et III), modérée à sévère, en échec d'au moins un traitement classique, notamment les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNF α (incluant les non-répondeurs primaires) (17, 18). L'étude GEMINI III était focalisée sur les patients atteints de MC modérée à sévère en échec d'un traitement antérieur par anti-TNF α (environ 75% des patients inclus) (18). Ces différentes études sont résumées dans le tableau I. L'étude GEMINI I a conclu à une efficacité du VDZ, tant en phase d'induction qu'en phase de maintenance, chez les patients atteints de RCUH active modérée à sévère (16). L'étude GEMINI II a conclu à un taux de rémission clinique, mais pas de réponse clinique, plus marquée dans le groupe VDZ par rapport au placebo à 6 semaines en phase d'induction. Les patients avec réponse clinique à l'induction qui continuaient à recevoir du VDZ étaient également plus souvent en rémission clinique à 52 semaines (traitement de maintenance) (17).

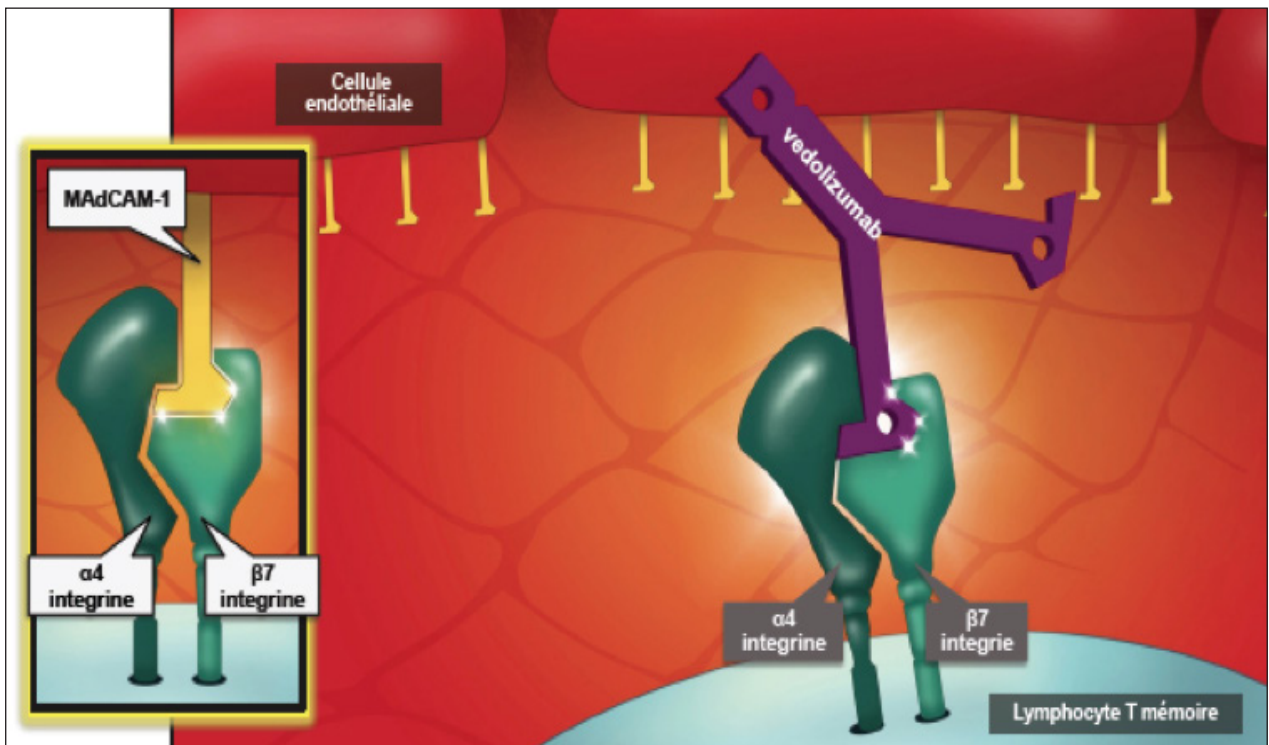


Figure 2. Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur l'intégrine $\alpha 4 \beta 7$ avec pour conséquence une inhibition de la liaison $\alpha 4 \beta 7$ -MAdCAM-1 et de la migration lymphocytaire vers le tissu digestif.

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES GEMINI I, II ET III AVEC LE VÉDOLIZUMAB (VDZ) *VERSUS* PLACEBO (PBO) EN TRAITEMENT D'INDUCTION ET/OU DE MAINTENANCE DANS LA RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE (RCUH) ET LA MALADIE DE CROHN (MC) MODÉRÉE À SÉVÈRE (16-18). SEM = SEMAINES

Etude	Population	Dose VDZ	Inclusion	Résultats
GEMINI I RCUH (16)	Induction et maintenance Patients âgés de 18-80 ans avec RCUH modérée à sévère	Induction : 300 mg IV à sem 0 et 2 Maintenance : 300 mg IV toutes les 8 sem (VDZ 8sem) ou toutes les 4 sem (VDZ 4sem) ≤ 52 semaines	Induction en aveugle : VDZ : n = 225 Placebo : n = 149 Inclusion en ouvert : VDZ : n = 521	Induction (6 sem) Critère principal : - Réponse clinique : 25,5% PBO vs 47,1% VDZ (p < 0,001) Critères secondaires : - Rémission clinique : 5,4% PBO vs 16,9% VDZ (p = 0,001) - Guérison muqueuse : 24,8% PBO vs 40,9% VDZ (p = 0,01) Maintenance (52 sem) Critère principal : - Rémission clinique : 15,9% PBO vs 41,8% VDZ 8 sem vs 44,8% VDZ 4 sem (p < 0,001 PBO/ VDZ 8 sem, p < 0,01 PBO/VDZ 4 sem) Critères secondaires : - Réponse clinique durable : 23,8% PBO, 56,6% VDZ 8 sem, 52% VDZ 4 sem - Rémission clinique durable : 8,7% PBO, 20,5% VDZ 8 sem, 24% VDZ 4 sem - Guérison muqueuse : 19,8% PBO, 51,6% VDZ 8 sem, 56% VDZ 4 sem - Guérison sans corticoïdes : 13,9% PBO, 31,4% VDZ 8 sem, 45,2% VDZ 4 sem
GEMINI II MC (17)	Induction et maintenance Patients âgés de 18-80 ans avec MC modérée à sévère	Induction : 300 mg IV à sem 0 et 2 Maintenance : 300 mg IV toutes les 8 sem (VDZ 8sem) ou toutes les 4 sem (VDZ 4sem) ≤ 52 semaines	Induction en aveugle : VDZ : n = 220 Placebo : n = 148 Inclusion en ouvert : VDZ : n = 747	Induction (6 sem) Critères principaux : - Rémission clinique à 6 sem : 6,8% PBO vs 14,5% VDZ 8 sem (p = 0,02) - Réponse clinique à 6 sem : 25,7% PBO vs 31,4% VDZ 8 sem (p = 0,23) Maintenance (52 sem) Critère principal : - Rémission clinique: 21,6% PBO vs 39% VDZ 8 sem vs 36,4% VDZ 4 sem (p < 0,001) PBO/ VDZ 8 sem, p = 0,004 PBO/VDZ 4 sem) Critères secondaires : - Réponse clinique : 30,1% PBO vs 43,5% VDZ 8 sem vs 45,5% VDZ 4 sem (p = 0,01) PBO/ VDZ 8 sem, p = 0,005 PBO/VDZ 4 sem) - Réponse sans corticoïdes : 15,9% PBO vs 31,7% VDZ 8 sem vs 28,8% VDZ 4 sem (p = 0,02 PBO/VDZ 8 sem, p = 0,004 PBO/VDZ 4 sem) - Rémission durable : 14,4% PBO vs 21,4% VDZ 8 sem vs 16,2% VDZ 4 sem
GEMINI III MC (18)	Induction Patients âgés de 18-80 ans avec MC modérée à sévère et échec d'un traitement par anti-TNFα et/ou immunomodulateurs	Induction : 300 mg IV à sem 0, 2 et 6	VDZ : n = 209 Placebo : n = 207	Induction Critère principal : - Rémission clinique à 6 sem chez patients en échec anti-TNF : 12,1% PBO vs 15,2% VDZ (p = 0,433) Critères secondaires : - Rémission clinique à 10 sem chez patients en échec anti-TNF : 12,1% PBO vs 26,6% VDZ (p = 0,001) - Réponse clinique à 6 sem chez patients en échec anti-TNF : 22,3% PBO vs 39,2% VDZ (p = 0,001)

Quant à l'étude GEMINI III, elle a confirmé une action plus lente du traitement par VDZ dans la MC par rapport à la RCUH avec des

effets thérapeutiques bénéfiques détectables à la semaine 10 chez les patients en échec d'un traitement antérieur par anti-TNF (18). Cette

cinétique d'efficacité plus longue doit être prise en compte dans la maintenance potentielle d'un traitement concomitant (par exemple, par corticostéroïdes) pendant la phase d'induction du traitement par VDZ chez ces patients hautement réfractaires.

Il n'y a pas étude comparative directe entre le VDZ et les antagonistes TNF α , l'autre groupe de biologiques utilisé dans les mêmes indications (RCUH et MC). De même, aucune étude n'a été dirigée spécifiquement vers la maladie de Crohn fistulisante périanale. Les données dans ce type de pathologie sont peu nombreuses et aucune conclusion définitive ne peut être tirée actuellement.

Les résultats de ces différentes études cliniques ont été confirmés par les premières données d'efficacité en «vie réelle» publiées sur une cohorte multicentrique ouverte de 172 patients (107 MC, 59 RCUH, 6 colites indéterminées; 70,9% des patients en échec antérieur de ≥ 2 anti-TNF). Les taux de réponse clinique et de rémission clinique à 14 semaines étaient de 48,9% et 23,9% dans le groupe MC et, de 53,9% et 29,3% dans le groupe RCUH, respectivement (19). Une étude à long terme (104 semaines) sur l'efficacité et la sécurité du traitement par VDZ dans la RCUH et la MC est toujours en cours (GEMINI-LTS). Les résultats préliminaires ont été présentés sous forme d'abstracts, avec maintien des taux de rémission et de réponse clinique à 104 semaines (n=675 RCUH et n=1.349 MC) (20-22).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

La tolérance et la sécurité du traitement par VDZ a été étudié dans les trois essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients atteints de RCUH (GEMINI I, durée: 52 semaines) (16) ou de MC (GEMINI II et III, durée: 52 semaines et 10 semaines, respectivement) (17, 18). Une étude de sécurité est également actuellement en cours pour évaluer la sécurité à long terme chez les patients recevant du VDZ en ouvert toutes les 4 semaines (GEMINI LTS) (20-22). Globalement, le profil de sécurité est en accord avec le mécanisme d'action postulé du traitement (sélectif du tube digestif).

Dans les deux études contrôlées sur 52 semaines (GEMINI I et II) auxquelles participaient 1.434 patients recevant du VDZ et 297 patients recevant du placebo (PBO) (résultats cumulés), des événements indésirables ont été signalés chez 84% des patients traités par VDZ

et chez 78% des patients traités par placebo tandis que des événements indésirables sévères ont été notés chez 19% des patients traités par VDZ et 13% des patients traités par PBO (16,17). Des pourcentages similaires étaient retrouvés aussi bien pour les patients traités toutes les 8 semaines que pour ceux traités toutes les 4 semaines. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez $\geq 5\%$ des patients) durant les essais cliniques avec le VDZ ont été : nausées, rhinopharyngites, infections des voies aériennes supérieures, arthralgies, pyrexie, fatigue, céphalées, toux. Dans l'essai d'induction plus court sur 10 semaines dans la maladie de Crohn (GEMINI III), les effets indésirables rapportés étaient similaires, mais sont survenus à une fréquence inférieure (18).

Dans ces deux études contrôlées, le taux d'infection était de 0,85 par patient-année chez les patients sous VDZ et de 0,70 par patient-année chez ceux sous PBO : principalement rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures (généralement de sévérité légère à modérée), sinusite et infections du tractus urinaire. Ces infections, une fois traitées, n'ont pas empêché la poursuite du traitement par VDZ. Le taux d'infection grave était, quant à lui de 0,07 par patient-année chez les patients traités par VDZ et de 0,06 par patient-année chez les patients sous PBO. Ce taux est resté stable au cours du temps. Parmi ces infections graves ont été signalées : tuberculose (1 cas rapporté après troisième perfusion chez un patient traité pour MC), septicémie, méningite à listeria et colite à cytomégalovirus. Aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été diagnostiqué parmi plus de 3.300 patients traités par VDZ dans les études cliniques (GEMINI I, II, III et GEMINI LTS) (16-18, 20-22).

Des réactions, d'intensité légère à modérée, liées à la perfusion ont été signalées chez 4% des patients recevant du VDZ et 3% des patients sous PBO.

Quatre pourcents des patients sous VDZ ont développé des anticorps anti-VDZ au cours des études GEMINI I et II (1% d'anticorps persistants c'est-à-dire présents lors de deux visites ou plus). Aucune relation claire entre immunogénicité, sécurité et efficacité n'a, pour l'heure, été démontrée dans ce petit groupe de patients. Il semble qu'un traitement concomitant par immunosuppresseur soit associé à une diminu-

tion d'immunogénicité, ce qui doit encore être confirmé par des études ultérieures.

Les données actuelles ne suggèrent pas de risque accru de tumeur maligne sous traitement par VDZ (résultats cumulés GEMINI I et II : 5 cas de néoplasie dans le groupe VDZ *versus* 2 cas dans le groupe placebo. L'exposition au médicament a toutefois été limitée dans le temps et des évaluations sur la sécurité à long terme sont en cours.

Les résultats préliminaires de l'étude au long cours (GEMINI-LTS) montre un profil de tolérance généralement similaire à celui rapporté dans les essais cliniques antérieurs. A l'exception de l'abcès anal en cas de MC (2%), l'incidence de tous les effets secondaires sérieux étaient < 1% (20-22). Une revue systématique Cochrane récente a confirmé que l'incidence des manifestations indésirables, l'arrêt de traitement pour cause d'effets secondaires et le taux d'effets secondaires sérieux du VDZ étaient comparables au placebo dans le traitement de la RCUH (23). Cependant, le taux d'infections digestives devra être particulièrement surveillé dans le futur, le taux de colite à *Clostridium difficile* et de colite à CMV ayant été plus élevé dans le groupe traité par VDZ comparé au placebo (24).

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Les indications reconnues par l'agence européenne du médicament (EMA) sont les suivantes : le vedolizumab (Entyvio®) est indiqué dans le traitement de la RCUH active modérée à sévère et dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). (<http://www.ema.europa.eu>)

En Belgique, dans la RCUH sévère, le remboursement du VDZ est obtenu dans le traitement d'induction (perfusions aux semaines 0, 2 et 6) en cas d'atteinte sévère caractérisée par un score de Mayo ≥ 6 dont un sous-score endoscopique ≥ 2 après un traitement préalable adéquat d'au moins 3 mois par aminosalicylés et d'au moins 3 mois par corticoïdes et/ou de la 6-mercaptopurine, de l'azathioprine ou un antagoniste TNF α menant à une réponse insuffisante ou une intolérance avérée et documentée, à moins d'une contre-indication existante documentée. Une tuberculose doit avoir été recher-

chée et exclue (radiographie et test de Mantoux négatifs ou avis pneumologique en cas de radiographie ou test de Mantoux positif). Pour le traitement d'entretien, la première prolongation de 12 mois est obtenue si une évaluation après 10 semaines montre l'efficacité du traitement d'induction par une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et une diminution du sous-score rectorragies d'au moins 1 point, à moins d'un sous-score de départ de 0 ou 1. Les prolongations suivantes nécessitent l'efficacité du traitement d'entretien c'est-à-dire l'absence d'augmentation du sous-score rectorragies par rapport à la semaine 10.

Dans le traitement de la maladie de Crohn, le remboursement du VDZ est obtenu dans le traitement d'induction (perfusions aux semaines 0, 2, 6 et éventuellement 10 si réponse non atteinte à la semaine 6) en cas d'atteinte sévère après un traitement préalable optimal avec un corticostéroïde et/ou un immunosuppresseur durant au moins 3 mois, à moins d'une intolérance constatée et documentée ou d'une contre-indication existante documentée. Une tuberculose doit également avoir été recherchée et exclue selon les mêmes critères que pour la RCUH. Pour le traitement d'entretien, la première prolongation de 12 mois est obtenue si une évaluation après 14 semaines montre l'efficacité du traitement d'induction par une rémission clinique ou une amélioration de la situation clinique du patient avant le début du traitement. Les prolongations suivantes nécessitent le maintien de ces critères.

Ces conditions de remboursement sont donc les mêmes que celles exigées en Belgique pour l'utilisation des traitements par anti-TNF α .

Entyvio® est indiqué uniquement chez l'adulte : aucune donnée relative à l'utilisation (sécurité/efficacité) chez les enfants de 0 à 17 ans n'est disponible. Le VDZ n'a pas été évalué au cours de la grossesse et de l'allaitement.

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Le VDZ est administré en perfusion intraveineuse de 300 mg pendant 30 minutes. Tous les patients devront faire l'objet d'une surveillance continue pendant la perfusion. Pour les deux premières perfusions, une observation des patients pendant environ deux heures après la fin de la perfusion est requise afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes d'hypersensibilité aiguë. Une heure de surveillance suffit lors des perfusions suivantes. (<http://www.ema.europa.eu>; <http://www.getaid.org>).

Les études pharmacocinétiques de population n'ayant pas démontré d'incidence de l'âge sur la clairance du VDZ, aucun ajustement de la dose de VDZ n'est nécessaire en fonction de l'âge, en particulier au-delà de 65 ans (ce médicament n'est pas indiqué avant l'âge de 18 ans). Aucune étude formelle n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du VDZ. Aucune recommandation sur la posologie ne peut, dès lors, être donnée dans ces conditions.

En cas de RCUH, le traitement comporte une phase d'induction avec une perfusion intraveineuse de 300 mg suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis un traitement d'entretien toutes les 8 semaines (en cas de bénéfice thérapeutique observé à la 10^{ème} semaine). En cas d'échappement au traitement, une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg toutes les quatre semaines est possible.

En cas de MC, le traitement comporte une phase d'induction avec une perfusion intraveineuse de 300 mg suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines. Les patients chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une administration d'Entyvio® à la 10^{ème} semaine. A partir de la 14^{ème} semaine, le traitement d'entretien sera poursuivi toutes les 8 semaines chez les patients répondeurs. En cas d'échappement au traitement, une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg toutes les quatre semaines est également possible.

L'usage concomitant du VDZ et d'antagonistes TNF α n'est pas recommandé (aucun essai clinique disponible). Aucune donnée précise n'est disponible pour établir des recommandations sur la période de sevrage des anti-TNF (variant de 30 à 90 jours dans les études du programme GEMINI).

Il est important que l'état de santé général du patient soit évalué à chaque perfusion, en particulier pour exclure une infection active en cours, un abcès périnéal dans la cadre de la maladie de Crohn ou une infection chronique latente (tuberculose comme déjà mentionné, infection par hépatite B ou SIDA), contre-indiquant au moins temporairement le traitement.

Bien qu'aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'ait été détecté parmi plus de 3.100 patients traités par Entyvio® dans les études cliniques (contrairement à ce qui a été rapporté avec le natalizumab) (11), les patients devront également

faire l'objet d'une surveillance particulière afin de détecter une apparition ou aggravation de symptômes neurologiques évocateurs de LEMP. Les cas suspects de LEMP doivent être rapportés à Takeda ou directement au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé) (<http://www.afmps.be>).

CONCLUSION

Le védolizumab est le premier traitement biologique dont l'action est spécifiquement digestive. Il inhibe la migration lymphocytaire vers le tissu intestinal, sans induire de diminution de l'immunité systémique, contrairement aux autres traitements des MICI. Il est efficace dans l'induction et le maintien de la rémission des MICI, avec une efficacité un peu plus marquée dans la RCUH. De par son mode d'action, son efficacité est plus lente que celle des anti-TNF, en particulier chez les patients avec une MC réfractaire aux anti-TNF. Vu son profil de sécurité, il représente également une excellente option de traitement pour les patients chez qui les immunosuppresseurs à large spectre sont potentiellement contre-indiqués, en particulier les patients porteurs de nombreuses co-morbidités ou ayant présenté un cancer extra-digestif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanauer S.— Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, **12** (Suppl 1), S3-9.
2. Xavier RJ, Podolsky DK.— Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, **448**, 427-434.
3. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al.— Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases : definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*, 2010, **4**, 355-366.
4. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al.— The London position statement of the world congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*, 2011, **106**, 199-212.
5. von Andrian UH, Mackay CR.— T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1020-1034.
6. Kolachala VL, Bajaj R, Wang L, et al.— Epithelial-derived fibronectin expression, signaling, and function in intestinal inflammation. *J Biol Chem*, 2007, **282**, 32965-32973.

7. Thomas S, Baumgart DC.— Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 2012, **20**, 1-18.
8. Henninger DD, Panès J, Eppihimer M, et al.— Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J Immunol*, 1997, **158**, 1825-1832.
9. Sans M, Panès J, Ardite E, et al.— VCAM-1 and ICAM-1 mediate leukocyte-endothelial cell adhesion in rat experimental colitis. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 874-883.
10. Panès J, Anderson DC, Miyasaka M.— Role of leukocyte-endothelial cell adhesion in radiation-induced microvascular dysfunction in rats. *Gastroenterology*, 1995, **108**, 1761-1769.
11. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al.— Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease : results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 1672-1683.
12. Major EO.— Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med*, 2010, **61**, 35-47.
13. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al.— Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, **6**, 1370-1377.
14. Jovani M, Danese S, et al.— Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets*, 2013, **14**, 1433-1443.
15. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al.— Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract : randomised controlled trial results. *Gut*, 2015, **64**, 77-83.
16. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.— Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 699-710.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.— Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 711-721.
18. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.— Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 2014, **147**, 618-627.
19. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al.— Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients : a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, Aug 17 [Epub ahead of print] .
20. Colombel JF, Sands BE, Hanauer SB, et al.— Long term safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis or Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, **108**, S502.
21. Feagan B, Kaser A, Smyth M, et al.— Long term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis (Abstract). *Am J Gastroenterol*, 2014, **109**, S 477.
22. Hanauer S, Rutgeerts P, Xu J, et al.— Long term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease (Abstract). *Am J Gastroenterol*, 2014, **109**, S 479.
23. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, et al.— Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis : a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, **21**, 1151-1159.
24. Dulai PS, Mosli M, Khanna R, et al.— Vedolizumab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *Pharmacotherapy*, 2015, **35**, 412-423.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Reenaers, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.
Email : Catherine.reenaers@chu.ulg.ac.be