

VEDOLIZUMAB

ENTYVIO®



Cette fiche rédigée en 2014 et actualisée en 2016 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé. Elle est principalement destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament. Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Le vedolizumab (Entyvio®) agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant l'acheminement de cellules de l'immunité - les lymphocytes - au niveau du tube digestif au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. En condition normale, l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme. Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le mécanisme d'action du vedolizumab est donc tout à fait différent des anticorps anti-TNF α . Le vedolizumab est un **anticorps monoclonal** de type IgG1, c'est-à-dire une molécule très ciblée pour neutraliser de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ humaine. Cet anticorps produit grâce à la biotechnologie est humanisé à 100 %. Lorsque l'on effectue une injection de vedolizumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, l'efficacité du vedolizumab a été démontrée chez l'adulte, par des études qui l'ont comparé à un placebo (médicament inerte). En 2014, le vedolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe pour ces deux maladies et il est désormais commercialisé.

Il a ainsi été établi que le vedolizumab était efficace :

- ➔ lors des **poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn non contrôlée**, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),
- ➔ lors des **poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique non contrôlée**, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).

Les études réalisées chez des adultes n'ont pas encore été faites chez des enfants. A l'heure actuelle, il n'existe pas de données connues concernant l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales (atteintes cutanées, rhumatismes inflammatoires etc...) associées aux MICI.

MODALITÉS D'UTILISATION

Le traitement est identique pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn : la dose de 300 mg de vedolizumab contenue dans chaque perfusion est administrée une première fois, puis 2 et 6 semaines plus tard, et ensuite toutes les 8 semaines. La fréquence des perfusions pourra être rapprochée toutes les 4 semaines si votre médecin le juge nécessaire.

Le vedolizumab est administré en milieu hospitalier sous

forme d'une perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Lors des deux premières perfusions, une surveillance pendant la perfusion et dans les deux heures qui suivent est demandée. Une heure de surveillance suffit lors des perfusions suivantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par vedolizumab, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans une situation qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. Il faut donc s'assurer :

→ de l'absence d'**infection active**. L'administration d'un immunomodulateur comme le vedolizumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive ;

→ de l'absence d'**abcès périnéal**. La maladie de Crohn peut occasionner une atteinte anale parfois responsable d'abcès. Il est important de vérifier l'absence d'une telle complication avant de débiter le vedolizumab ;

→ de l'absence d'**infection chronique latente**. Comme avant de débiter un traitement anti-TNF α , un bilan préalable (interrogatoire, analyses sanguines et radiographie pulmonaire) préalable est indispensable afin de rechercher une infection silencieuse par le virus de l'hépatite B et celui du SIDA ou par le bacille de la **tuberculose**.

Pour ce faire :

- on recherche des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque (voyage dans une région du monde à risque) ;
 - on vérifie que la vaccination par le BCG a été faite (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par vedolizumab sera impossible pendant 3 semaines) ;
 - on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute ;
- de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence) ;
- de l'absence de leuco-encéphalite multifocale (maladie neurologique rare).

L'instauration d'un traitement par vedolizumab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

Infections

Le vedolizumab agit en empêchant les lymphocytes d'arriver au niveau des organes ciblés par l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$. Dans le tube digestif, cette intégrine est la seule présente mais elle est également exprimée au niveau ORL, bronchique et dans les voies biliaires. Comme l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ est mise en jeu dans les défenses de l'organisme contre les infections, il existe donc un risque théorique d'augmentation de la fréquence des infections dans ces organes cibles.

A ce jour, on ne sait pas si le vedolizumab augmente le risque d'infection intestinale. En revanche, des infections respiratoires hautes (pharyngites, angines, laryngites) ont été un peu plus souvent observées sous vedolizumab que sous placebo. Il s'agissait alors d'infections sans gravité.

Bien que son mécanisme d'action soit tout à fait différent de celui des anti-TNF α et qu'il n'y ait pas de preuve scientifique en ce sens à l'heure actuelle, il est possible que le vedolizumab comporte le risque de réactiver une infection latente telle que la tuberculose ou bien de favoriser d'autres infections. D'autres facteurs associés tels que la maladie elle-même ou les traitements administrés en association - corticoïdes et immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate) - peuvent aussi favoriser la survenue d'infections.

Par analogie avec les anti-TNF α , des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi) sont appliquées avant de débiter le vedolizumab et un suivi régulier sous traitement est mis en place.

Certains anticorps anti-intégrine et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui est une maladie du cerveau d'origine infectieuse grave qui peut être mortelle. A notre connaissance et à ce jour, aucun cas de LEMP n'a été observé sous vedolizumab.

Immunisation au vedolizumab

Le vedolizumab est une protéine qui est étrangère à l'organisme. Il est donc théoriquement possible de développer avec le temps, des **anticorps dirigés contre le médicament** (immunisation). Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. On ne sait pas si la prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) en association avec le vedolizumab peut atténuer ce phénomène d'immunisation.



De rares cas de **réactions à la perfusion** ont été signalés à ce jour. Il s'agissait alors de réactions d'hypersensibilité dont la majeure partie était d'une intensité légère à modérée. Des manifestations allergiques graves semblent très rares avec le vedolizumab.

Autres effets indésirables

Des céphalées (maux de tête) et des douleurs articulaires peuvent survenir après les perfusions. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par le vedolizumab mais le nombre de cas ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec le vedolizumab, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament dans leur survenue est très incertaine. Le développement du vedolizumab est très surveillé et tous les incidents observés dans les pays où il est utilisé sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable.

Précaution pour la grossesse

Les données scientifiques concernant l'usage du vedolizumab en période de procréation ou chez la femme enceinte sont très limitées. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur la reproduction ou sur le développement foetal. Par précaution, compte-tenu du nombre très limité de cas rapportés chez la femme, il faut cependant éviter d'utiliser le vedolizumab pendant la grossesse.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant. Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation. La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin



LE CONSEIL DE L'afa

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES :

Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente. L'afa a mis en place un relai à la déclaration sur le site www.observatoire-crohn-rch.fr (qui vous permettra de voir la fréquence de l'EI) ou directement sur le site www.ansm.sante.fr

