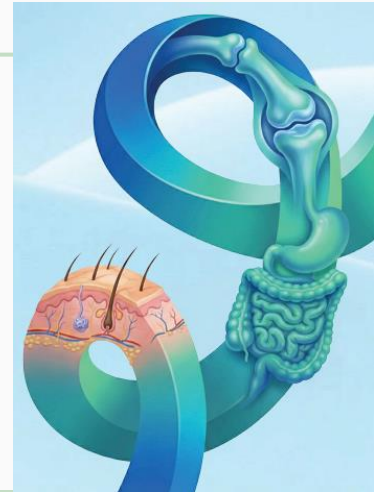


# Effets paradoxaux digestifs des biothérapies

Pr Ag Dorra Ben Nessib - Institut Kassab (Rhumato)  
Dr Raida Harbi - Hôpital Farhat Hached (Gastro)





Imaginez un traitement conçu pour éteindre un incendie... qui, chez certains patients, aggrave les flammes.



Un effet paradoxal est une réponse thérapeutique caractérisée par la survenue d'un effet opposé à celui attendu, par rapport au mécanisme d'action du traitement.

*Tous les effets paradoxaux sont indésirables... mais tous les effets indésirables ne sont pas paradoxaux.*



## Vignette1 : *Freiner l'inflammation... pour déclencher l'auto-immunité!*

- Femme de 45 ans, suivie pour polyarthrite rhumatoïde séropositive érosive, insuffisamment contrôlée sous Méthotrexate en monothérapie puis associé à la Salazopyrine.
- HTA mal contrôlée contre-indiquant le Léflunomide, d'où le passage à l'Infliximab.
- Bilan pré-anti TNF alpha : sans anomalies
- Après 6 mois de traitement : apparition d'une asthénie marquée, prurit discret et un sub ictère conjonctival.
- Pas de prise médicamenteuse récente en dehors du traitement habituel.



## Bilan initial

- Bilan inflammatoire :
  - NFS, VS, CRP : sans anomalies
  - EPP : Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Bilan hépatique
  - Cytolyse : ALAT: 12N
  - PAL : 1,5N
  - GGT : 1,3N
  - BT/BC : 32/27  $\mu\text{mol/L}$
- TP : 90%
- Bilan rénal
  - Urée, créatinine : sans anomalies
- Bilan phospho-calcique
  - Calcémie, phosphorémie: sans anomalies

→ Hépatite aigue non sévère chez une patiente de 45 ans sous Infliximab



# Explorations à demander ?

- A. Sérologies de l'hépatite B et C
- B. Ac Anti Nucléaire
- C. Ac anti muscle lisse
- D. Fibroscan
- E. Biopsie hépatique



# Explorations à demander?

- A. Sérologies de l'hépatite B et C
- B. Ac Anti Nucléaire
- C. Ac anti muscle lisse
- D. Fibroscan
- E. Biopsie hépatique



- Sérologies virales A, B, C et E: négatives
- Pas de notion d'intoxication alcoolique
- Bilan immunologique : AAN :  $>1/160$     Ac anti muscle lisse :  $>1/80$
- Dosage pondéral des IgG : 20 g/L (N $<$  16)

HAI idiopathique ou HAI like induite par les anti TNF alpha (DI-ALH)??

Comment faire la différence??

HAI ≠ DI-  
ALH

# Première étape : Suspecter

## 1. Chronologie évocatrice



- Survenue après introduction de l'anti TNF  $\alpha$
- Délai : 14 à 18 semaines de l'induction peut apparaître après une latence plus prolongée jusqu'à 2 ans du début du traitement
- Infliximab = anti-TNF le plus impliqué

**AJG** The American Journal of  
GASTROENTEROLOGY

## Drug-Induced Liver Injury Mimicking Autoimmune Hepatitis After Treatment With TNF-alpha Inhibitor

Case Report

### Infliximab-induced autoimmune-like hepatitis in a patient with Crohn's disease: a case report

Shema Ayadi , Salma Merhaben , Linda Hadj Kacem, Soumaya Rammeh, Asma Mensi, Emna Belhadj Mabrouk, ...show all

Letters to the Editor




 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

## Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis

CA287

### Hépatite auto-immune secondaire à l'infliximab: un effet indésirable paradoxal

H. Ben Abdelwahed <sup>1</sup> , N. Ghariani Fetoui <sup>2</sup>, H. Mkhinini <sup>3</sup>, H. Raida <sup>4</sup>, M. Lahouel <sup>5</sup>, W. Ben Yahia <sup>6</sup>, M. Ben Kahla <sup>7</sup>, N. Ghariani <sup>7</sup>, M.M. Denguezli <sup>8</sup>, A. Amina <sup>8</sup>, S. Mokri <sup>8</sup>

HAI ≠ DI-  
ALH

## Étape 2 : profil auto-immun



### 2. Profil biologique évocateur

- Cytolyse  $\geq 5*N$   $\pm$  cholestase
- AAN / Ac anti-muscle lisse positifs

*Hépatite auto immune like induite par les médicaments = DI-ALH*

- DILI associated with an autoimmune phenotype, *i.e.* the presence of autoantibodies, high IgG levels and/or histological evidence of autoimmunity in the liver, should be considered as possible DI-ALH (LoE 2, strong recommendation, strong consensus).

HAI ≠ DI-  
ALH

## Étape 3 : éliminer

### 3. Diagnostic d'exclusion

À éliminer systématiquement :

- Hépatites virales A, B, C et E
- Autres médicaments en cause
- Prise d'alcool



HAI ≠ DI-  
ALH

## Étape 4 : biopsie

### 4. Biopsie hépatique : Souvent nécessaire

- Hépatite d'interface
- Infiltrat lympho-plasmocytaire
- Nécrose hépatocytaire

#### Point discriminant

- 👉 Fibrose avancée / cirrhose :
- **Moins fréquente dans la DI-ALH**
- Plus évocatrice d'une HAI idiopathique

HAI / DI-HAL

Caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques et histologiques sont indiscernables

➔ Diagnostic différentiel difficile



# Imputabilité : quels scores utiliser ?

## Scores de DILI

### RUCAM

Score historiquement le plus utilisé (7 critères)

➤ Limites :

- ✓ Reproductibilité insuffisante
- ✓ Validité discutée
- ✓ Utilisation en pratique

### RECAM

Version électronique révisée, plus récente  
Amélioration de l'identification des DILI  
**Non validé pour la DI-ALH**

## Scores d'HAI

- **Score IAIHG original** : situations complexes
- **Score IAIHG simplifié** : plus adapté à la pratique clinique mais non spécifique

**Aucun score spécifique**

**➔ Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments**

# Étape 5 : argument décisif => DI-ALH vs HAI

## 5. Argument évolutif

- Arrêt immédiat du traitement suspecté
- Infliximab

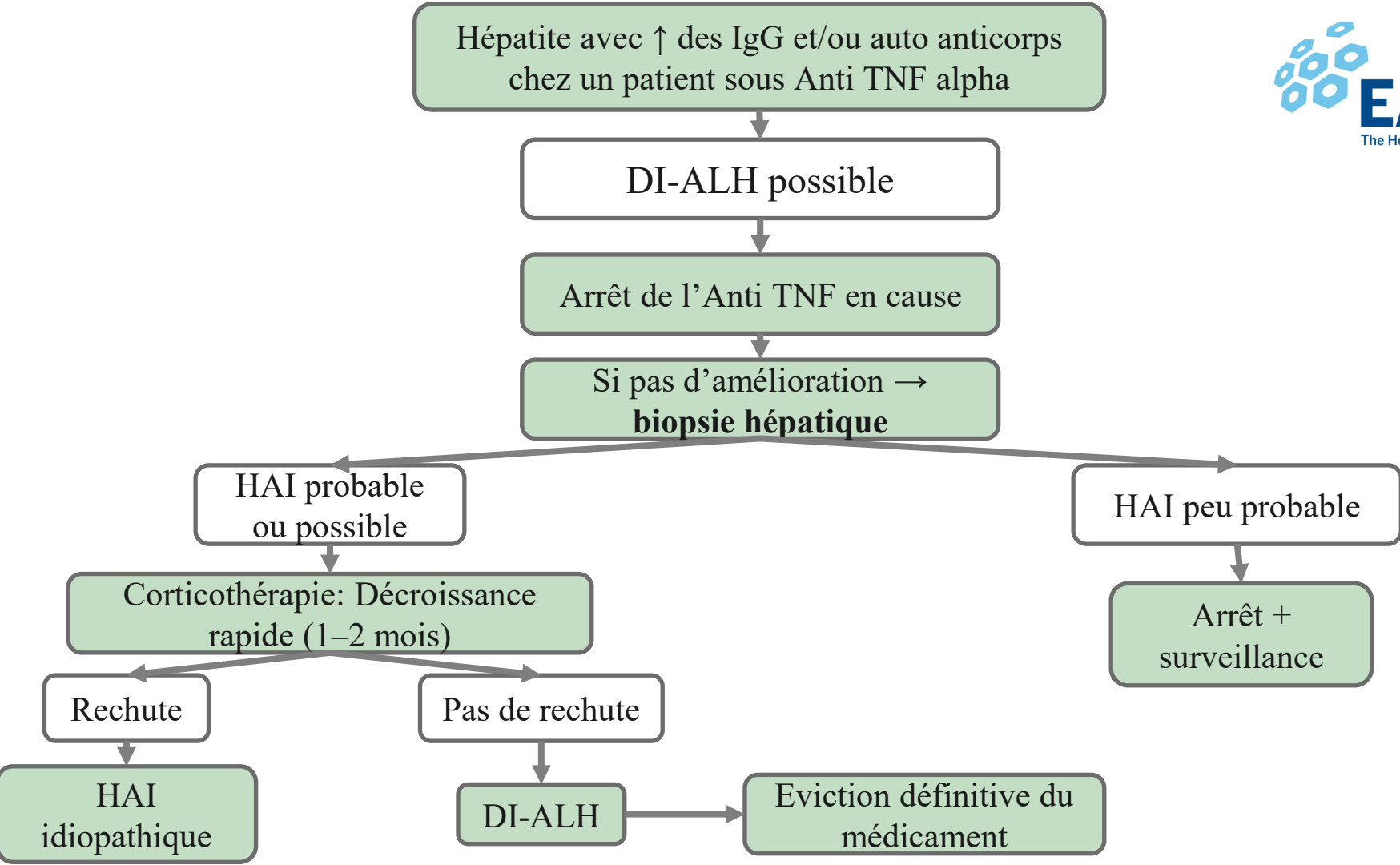
- Amélioration après arrêt infliximab  
± Corticothérapie  
(si pas d'amélioration spontanée)

Pas de rechute après sevrage

- ➔ Clé pour distinguer DI-ALH vs HAI
- ### Diagnostic Rétrospectif

### Recommendations

- In patients with severe hepatitis or impaired liver function or no improvement of liver tests within 30 days of discontinuation of the implicated agent, a short course of predniso(lo)ne is recommended (**LoE 4, strong recommendation, strong consensus**).
- Predniso(lo)ne at an initial dose of 0.5 mg/kg/day followed by rapid tapering until complete withdrawal within 1-2 months is recommended (**LoE 5, strong recommendation, strong consensus**).



---



# CAT?

*Switch vers un autre Anti TNF ou  
switch out of class (Swap) ?*



# DI-ALH sous infliximab : stratégie thérapeutique

## Rechallenge Infliximab ✗

➔ Risque de rechute ± plus sévère

## Effet de classe ou moléculaire ?

Données suggèrent une **toxicité molécule-dépendante**

• Switch intra-classe possible **mais non standardisé**

- Pas de recommandation ferme
- Décision **au cas par cas**

## Options thérapeutiques: peu de données dans la littérature

- **Switch intra-classe** envisageable mais surveillance rapprochée
  - ✓ Adalimumab
  - ✓ Etanercept
- **Swap (souvent privilégié)**



## Vignette2 : Silence articulaire, révélation digestive...

- Homme de 28 ans, sans antécédents personnels ni familiaux, suivi pour une spondyloarthrite axiale radiographique résistante à plusieurs classes d'AINS.
- Il a été mis sous Adalimumab avec échappement secondaire, puis sous Etanercept avec bonne réponse articulaire (Diminution des douleurs nocturnes, ASDAS ↓)
- Après 12 mois de traitement : apparition progressive de diarrhées chroniques glaireuse (4–6 selles/j) depuis 1 mois, associée à des douleurs abdominales modérées et un amaigrissement de 2 kg
- Pas de fièvre

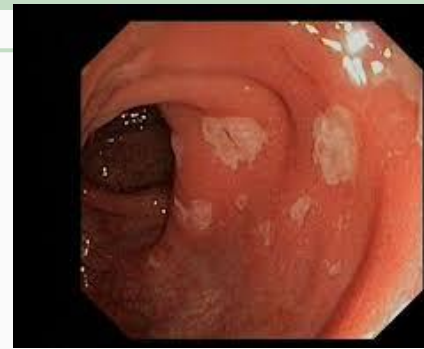
# Patient adressé en gastro-entérologie

## **Biologie**



- Hb : 11 g/dl    VGM : 75    TCMH : 17
- GB : 8000    Plq : 250 000
- CRP: 30
- Iono et fonction rénale sans anomalies
- EPS / Coproculture : négatif

# Patient adressé en gastro-entérologie



## ➤ Iléo-coloscopie :

Ulcérations aphtoïdes éparses au niveau du colon sigmoïde et du colon transverse avec des intervalles de muqueuse saine , DAI œdémateuse ulcérée

## ➤ Anapath :

Aspect en faveur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin type maladie de Crohn iléo-colique



# Hypothèses

1

MEA classique de son SpA

2

Effet paradoxal de l'Etanercept



# Terrain à risque SpA et MICI

*Etanercept en cause? Ou histoire naturelle  
(MEA?)*

## ❖ Atteinte digestive fréquente

- Atteinte digestive infraclinique : **40–60 %**
- MICI infraclinique → symptomatique : **5-10 % (surtout pour HLA B27+)**

## ❖ Etanercept

Efficace sur l'atteinte articulaire

Inefficace sur le système digestif

# Étanercept et MICI : Effet paradoxal

## Étanercept $\neq$ autres anti-TNF

- Récepteur soluble du TNF  $\alpha$
- $\neq$  Anticorps monoclonal
- Inefficace sur la maladie de Crohn et la RCH
- Peut induire, révélé ou aggraver une MICI particulièrement une maladie de Crohn

**➔ Molécule la plus impliquée**

## Mécanismes proposés

- Non inducteur d'apoptose lymphocytaire  $\neq$  INF $\alpha$  et ADA
- Effet contre-régulateur:  $\uparrow$  TNF $\alpha$  et IFN- $\gamma$
- ➔ Inflammation muqueuse + formation de granulomes
- ❖ Facteurs favorisants :
- Terrain génétique (NOD2/CARD15)



## Devant des symptômes digestifs

Sous anti-TNF (surtout Etanercept) :

- Diarrhée chronique
- Douleurs abdominales
- Amaigrissement

**➔ Penser MICI paradoxale**





# Démarche diagnostique

Confirmation de l'origine inflammatoire des symptômes digestifs

## Comment confirmer ?

- ✓ Iléo-coloscopie + biopsies
- ✓ ± imagerie
- ➔ Aspect typique de MICI

MICI primaire / MICI induite par Etanercept

- ➔ Aucune différence clinique, endoscopique ou histopathologique

- 📌 Délai d'apparition des symptômes très variable :
  - ➔ Selon une série nationale française : délai moyen 27 mois
  - ➔ Peut survenir précocement (3-4 mois)
  - ➔ Ou après plusieurs années jusqu'à 10 ans



# Diagnostic le plus probable

➔ Maladie de Crohn induite par Etanercept

Arguments :

➤ Chronologie

➤ Molécule à risque / Données de la littérature



# CAT?

- A. Arrêter l'Etanercept et switcher vers un autre anti-TNF alpha
- B. Arrêter l'Etanercept et switcher vers une autre classe thérapeutique
- C. Arrêter l'Etanercept temporairement jusqu'à la rémission clinique de la maladie de Crohn
- D. Arrêter l'Etanercept temporairement jusqu'à la rémission endoscopique de la maladie de Crohn
- E. Garder le patient sous Etanercept et traiter la poussée de maladie de Crohn



# Conduite thérapeutique

**✗** Arrêt Etanercept  
Traitement médical +/- chirurgical de la  
poussée de MICI

Étanercept :  
**✗** réintroduction → rechute

- ✓** Switch vers anti-TNF type Ac monoclonal  
efficace digestif
- Infliximab
  - Adalimumab
  - Certolizumab (maladie de Crohn)



# Perspectives / JAKI

## Voies thérapeutiques émergentes

### Voie JAK/STAT

- Rôle central dans les maladies inflammatoires
- Impliquée dans :
  - ✓ MICI
  - ✓ Rhumatisme inflammatoire

## JAK inhibiteurs

- Tofacitinib
- Upadacitinib

### Intérêt :

➔ traiter atteinte articulaire + digestive

Contrairement aux anti-TNF qui ciblent une seule cytokine, les JAK inhibiteurs ont une action plus large en aval de plusieurs voies inflammatoires



# CAT?

- A. Arrêter l'Etanercept et switcher vers un autre anti-TNF alpha
- B. Arrêter l'Etanercept et switcher vers une autre classe thérapeutique
- C. Arrêter l'Etanercept temporairement jusqu'à la rémission clinique de la maladie de Crohn
- D. Arrêter l'Etanercept temporairement jusqu'à la rémission endoscopique de la maladie de Crohn
- E. Garder le patient sous Etanercept et traiter la poussée de maladie de Crohn



Indication d'un dépistage de MICI  
avant de passer à l'Etanercept?

# Que faire avant le traitement par Etanercept?

- Patient candidat aux anti-TNF pour un rhumatisme inflammatoire: rechercher systématiquement des ATCD Pls ou Fx de MICI
- Patient asymptomatique: pas de rationnel scientifique pour réaliser une endoscopie à titre systématique
- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie

# Que faire avant le traitement par Etanercept?

- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie



## *Y penser devant :*

- \*\* ATCD Fx de MICI
- \*\* Syndrome sub occlusif
- \*\* Rectorragies
- \*\* Manifestations Ano périnéale
- \*\* Diarrhée chronique > 4 semaines
- \*\* Douleurs abdominales
- \*\* Amaigrissement



- En cas de MICI active, il faut préférer un anticorps monoclonal
- En cas d'ATCD Pls ou Fx de MICI : éviter l'Etanercept



## *En Conclusion*



- **Les biothérapies ont transformé nos pratiques...** *mais peuvent parfois être à l'origine de manifestations inattendues/ paradoxales*
- **Un effet paradoxal n'est pas qu'un effet indésirable,** *c'est un véritable signal clinique à reconnaître et interpréter*
- **Une bonne connaissance de ces effets** permet d'éviter les retards diagnostiques et d'optimiser la prise en charge
- **La prise en charge optimale** repose sur une collaboration étroite entre rhumatologue et gastro-entérologue

