

NE PAS DISTRIBUER SEMAINE DE LA GASTROENTÉROLOGIE DE L'UNION EUROPÉENNE DE 2014

Vienne, Autriche | du 18 au 22 octobre 2014

LA CONFIANCE DES PATIENTS ENVERS LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES OPPOSÉS AUX MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : UN FACTEUR QUI ENTRE EN JEU DANS LA MAÎTRISE DURABLE DE LA MALADIE

John Marshall, M.D., M.Sc., FRCPC, AGAF

Professeur de médecine

Université McMaster

Membre, Institut de recherche sur les maladies digestives
de la famille Farncombe

Chef du Service clinique, Gastroentérologie
Centre des sciences de la santé de Hamilton
Hamilton (Ontario)

Les agents biologiques tels que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) sont d'une efficacité sans précédent chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII). Cela dit, il est difficile de prédire leurs bienfaits relatifs d'un patient à l'autre. Or la confiance des patients envers l'agent biologique choisi y serait apparemment pour quelque chose. Plusieurs séries de données présentées dans le cadre de la Semaine de la gastroentérologie de l'Union européenne, dont celle qui portait justement sur l'acceptation des traitements biologiques par les patients, donnent en effet à penser que la perception qu'ont les patients de l'efficacité et de l'innocuité de ces agents exercerait une influence indépendante sur la maîtrise de la maladie. Dans le cas des MII, des chercheurs ont avancé que les patients qui sont très satisfaits de leur traitement le respectent mieux, d'où leur plus grande exposition au principe actif et partant, de meilleures chances d'obtenir une rémission durable. À la lumière de ce qui précède, il semblerait que les caractéristiques qui distinguent les agents biologiques les uns des autres (p. ex., la voie d'administration) exercent une incidence marquée sur leurs bienfaits à long terme.

The
Medical  change

— REVUE D'EXPERTS —

Grâce à la multiplication des agents biologiques dirigés contre la maladie de Crohn (MC), la colite ulcéreuse (CU) et d'autres maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis en plaques, les patients et les cliniciens ont désormais l'embarras du choix. Les patients qui réagissent peu à un agent biologique ou qui cessent d'y réagir favorablement obtiennent souvent de meilleurs résultats en le remplaçant par un autre. De plus, les agents biologiques sont offerts en plusieurs formes galéniques, ce qui élargit les possibilités en matière de mode d'administration et a une incidence sur la satisfaction des patients.

Confiance et adhésion des patients

P. Michetti et ses collègues ont présenté les résultats d'une étude qu'ils ont réalisée en partant de l'hypothèse que la satisfaction des patients a une incidence sur leur adhésion à leur traitement biologique — et donc une influence possible sur son efficacité et les taux de rémission. Pour ce

Or il ressort des données recueillies sur les agents indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), que le rôle relatif de l'adhésion en tant que facteur favorisant l'issue du traitement à long terme pourrait bien être sous-estimé.

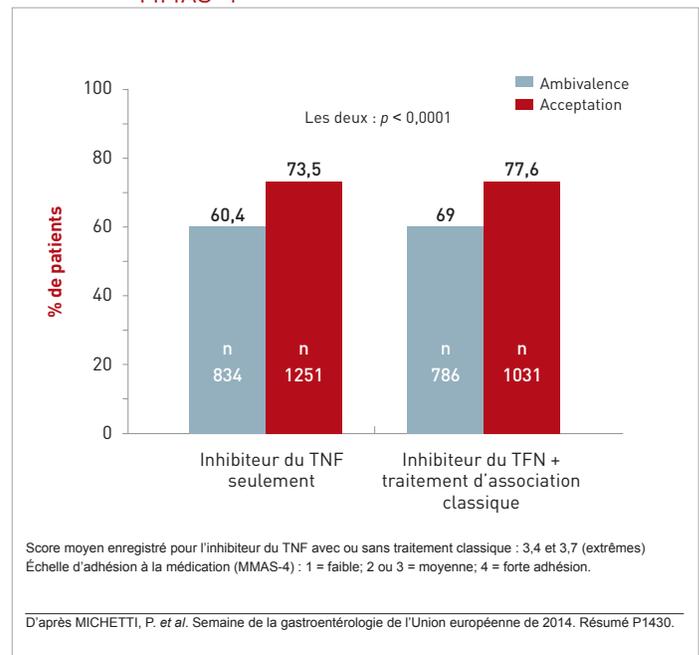
faire, ils ont évalué la corrélation entre l'attitude des patients envers des agents biologiques ayant des caractéristiques différentes et leur adhésion à leur traitement (résumé P1430). Or il ressort des données recueillies sur les agents indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), que le rôle relatif de l'adhésion en tant que facteur favorisant l'issue du traitement à long terme pourrait bien être sous-estimé.

Au cours de cette étude multinationale connue sous le nom de ALIGN (n = 7197), les chercheurs ont utilisé le questionnaire intitulé *Beliefs about Medicine Questionnaire* (BMQ) pour déterminer le degré d'acceptation des patients envers leur traitement. Il permet de savoir si les patients sont ambivalents envers leur traitement ou s'ils l'acceptent bien. Ils se sont aussi servis de l'échelle d'adhésion à la médication de Morisky (*Morisky Medication Adherence Scale* [MMAS]) pour évaluer l'adhésion des patients à leur traitement, puis les ont stratifiés en quatre catégories, la 4^e (MMAS-4) correspondant à la plus forte adhésion. Ont été admis à l'étude des

patients atteints d'une MICI, mais aussi d'autres maladies inflammatoires, telles que la polyarthrite psoriasique ou la spondylarthrite ankylosante. Ces patients étaient traités par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) seulement ou en association avec un agent classique, par exemple un immunosuppresseur ou des stéroïdes.

Les sujets acceptant bien leur agent biologique d'après le questionnaire BMQ ont été significativement plus nombreux à se retrouver dans la catégorie MMAS-4 que ceux qui se classaient parmi les « ambivalents », que cet agent ait été utilisé seul (73,5 % vs 60,4 %; $p < 0,0001$) ou en association (77,6 % vs 69 %; $p < 0,0001$) (figure 1).

FIGURE 1 | Étude ALIGN : Taux d'adhésion d'après le score MMAS-4



La voie d'administration : les agents biologiques ne sont pas tous interchangeables

Ces chercheurs n'ont pas tenté de cerner les caractéristiques propres aux agents biologiques qui suscitent l'acceptation ou une attitude ambivalente des patients à leur égard. Cela dit, ces agents ne sont pas interchangeables. La voie d'administration des anti-TNF, qui sont généralement reconnus comme les agents à privilégier pour traiter les formes modérées ou graves de MICI, est en effet l'un des facteurs les plus déterminants aux yeux des patients. Or le premier agent de cette classe, l'infliximab, est administré par perfusion intraveineuse (i.v.) dans des centres de perfusion ambulatoire, la dose étant fonction du poids, tandis que les agents plus récents

(p. ex., l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et l'étanercept) sont injectés par voie sous-cutanée (s.-c.), ce que les patients peuvent faire eux-mêmes. L'étanercept s'administre deux fois par semaine, mais l'adalimumab et le golimumab, des anticorps issus de séquences entièrement humaines, peuvent être injectés toutes les deux et quatre semaines, respectivement.

Les taux d'adhésion aux agents biologiques peuvent varier chez les enfants comme chez les adultes

Toutefois, les agents biologiques ne se démarquent pas les uns des autres uniquement par la simplicité de leur mode d'administration. La confiance du patient

Toutefois, les agents biologiques ne se démarquent pas les uns des autres uniquement par la simplicité de leur mode d'administration.

envers son traitement peut être le fruit de nombreuses autres influences, dont sa propre perception des bienfaits qu'il en retire ou du risque auquel il s'expose. Si cette

perception influence effectivement l'adhésion, c'est donc dire qu'elle peut aussi avoir des conséquences sur la probabilité d'obtenir une rémission complète. Même si aucune étude rigoureuse n'a encore été menée pour comparer des agents biologiques entre eux, certaines données portent à croire que les taux d'adhésion aux divers agents ne sont pas forcément comparables. Selon l'examen systématique de 13 études publié l'an passé (LOPEZ, A. *et al. Inflamm Bowel Dis*, 2013;19:1528-33), les taux d'adhésion aux agents biologiques varient, même s'ils sont généralement élevés. L'analyse de l'ensemble des données issues d'études non comparatives ayant servi à mesurer la persévérance des patients de diverses manières, dont l'échelle MMAS, a révélé que 83,1 % et 70,7 % des patients traités par l'adalimumab et l'infliximab avaient fait preuve d'une adhésion qualifiée d'acceptable.

Le principe des bienfaits et des risques perçus vaut aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Il faut toutefois savoir qu'aucune étude de grande envergure menée à l'insu et avec répartition aléatoire n'a encore été réalisée chez les enfants pour faire ressortir les différences d'efficacité et d'innocuité entre les divers anti-TNF ou entre les anti-TNF et d'autres types d'agents biologiques. Cela dit, il est possible d'analyser les données recueillies pendant des essais ayant porté sur un seul agent sous l'angle de la confiance des sujets envers le traitement et de l'adhésion qui en découle.

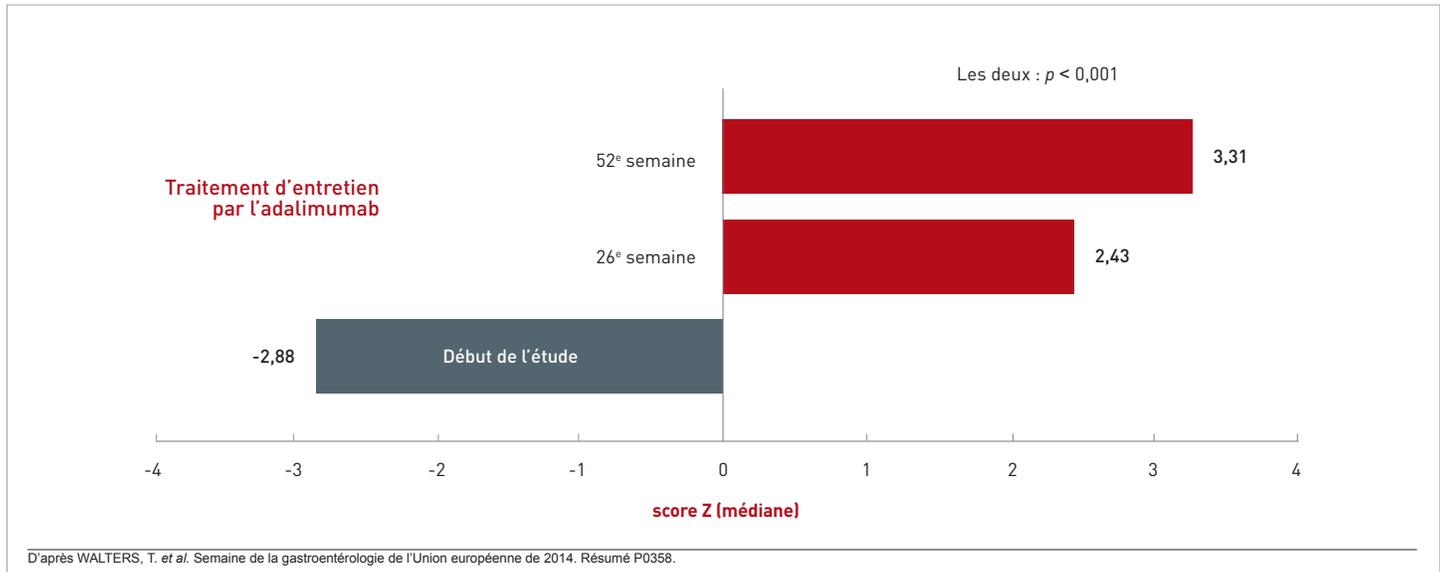
L'une des observations les plus importantes présentées dans le cadre de ces conférences a été l'accélération de la croissance lorsque de l'adalimumab était administré à des enfants qui avaient auparavant accusé un retard à ce chapitre (résumé P358). T. Walters et ses collaborateurs ont en effet constaté une accélération de la croissance plus marquée chez les enfants qui suivaient une corticothérapie au début de leur étude, ainsi que chez ceux qui étaient atteints d'une forme grave de MC. Or ce constat peut être déterminant pour les parents qui soupèsent les divers agents biologiques en fonction de l'intérêt qu'ils représentent pour leur enfant.

Les données en question sont tirées d'une sous-étude de l'essai IMAGINE 1 dont les résultats ont déjà été publiés (HYAMS, J. S. *et al. Gastroenterol*, 2012;143:365-74). La variation de la croissance a été évaluée au bout de 26 et de 52 semaines de traitement et après stratification des patients en fonction de la dose (faible ou élevée) d'adalimumab qu'ils ont reçue, de leur exposition antérieure à l'infliximab, de l'utilisation d'une corticothérapie et de la gravité de leur maladie. Au début de l'étude, ces enfants accusaient un retard de croissance correspondant à un score Z de -2,9 en moyenne (figure 2).

L'accélération de la croissance enregistrée après l'amorce du traitement par l'adalimumab a été observée dans toutes les strates de sujets, quoique son ampleur ait été beaucoup moins prononcée chez les enfants antérieurement traités par l'infliximab que chez ceux qui n'y avaient jamais été exposés. Le traitement a eu un effet nul sur la croissance des enfants qui, d'emblée, n'affichaient aucun retard à ce chapitre. Cela dit, l'accélération relative de la croissance a été plus marquée chez les sujets qui suivaient une corticothérapie au début de l'étude, ainsi que chez ceux qui étaient les plus gravement atteints ou qui n'avaient jamais été exposés à des agents biologiques.

L'accélération de la croissance enregistrée après l'amorce du traitement par l'adalimumab a été observée dans toutes les strates de sujets, quoique son ampleur ait été beaucoup moins prononcée chez les enfants antérieurement traités par l'infliximab que chez ceux qui n'y avaient jamais été exposés.

FIGURE 2 | Essai IMAgINE 1 : variation médiane du score Z chez les enfants accusant un retard de croissance



Étude de la cicatrisation transmurale

Lors d'une autre étude menée chez des enfants, F. Civitelli et ses collègues se sont interrogés sur la signification et la définition de la rémission profonde, un paramètre d'évaluation qui s'inscrit dans le prolongement de la guérison de la muqueuse (résumé OP58). Même si on ne compte plus les données indiquant que la guérison complète de la muqueuse fait mieux obstacle aux rechutes qu'une guérison partielle, ces chercheurs se sont penchés sur la cicatrisation transmurale, un objectif thérapeutique encore plus ambitieux.

Ils ont donc soumis 26 enfants atteints de la MC n'ayant jamais été traités par des agents biologiques

L'objectivation d'une atteinte transmurale dans les cas de MICI fait en sorte que ces mesures peuvent devenir utiles pour élargir la définition de la rémission profonde.

à des examens de l'intestin grêle par échographie de contraste pour obtenir des mesures objectives de l'état de la paroi intestinale et pour évaluer l'effet d'un traitement de 9 à 12 mois par l'adalimumab ou l'infliximab (tableau 1). L'objectivation d'une atteinte transmurale dans les cas de MICI fait en

sorte que ces mesures peuvent devenir utiles pour élargir la définition de la rémission profonde.

Comparativement aux sujets qui n'ont pas bénéficié d'une rémission complète, ceux qui ont réagi favorablement au traitement ont affiché une amélioration significativement plus marquée ($p < 0,02$) de plusieurs paramètres de l'atteinte

transmurale mesurés par échographie de contraste, y compris l'épaisseur et la vascularité de leur paroi intestinale. Les auteurs en sont venus à la conclusion qu'il pourrait être important de maîtriser rapidement la maladie, puisque les effets des agents biologiques sur ces paramètres étaient nettement inférieurs chez les sujets présentant déjà une atteinte intestinale au début de l'étude (p. ex., une sténose).

Il faudra mener de nouvelles études pour confirmer que ces paramètres rendant compte de la rémission profonde sont plus utiles que ceux témoignant de la guérison de la muqueuse pour ce qui est des principaux objectifs thérapeutiques comme l'absence de rechute. Cela dit, il est à prévoir qu'un tel avantage ressorte d'un nombre croissant d'études laissant suggérer que la rémission profonde est un facteur pronostique d'importance.

C. Felice et ses collaborateurs ont réalisé une autre étude sur l'avantage pronostique respectif de la rémission complète et de la rémission profonde. Pour ce faire, ils se sont penchés sur la réponse soutenue après interruption du traitement (résumé P330). Ils ont recruté 34 patients qui, au moment de l'interruption de leur traitement par l'infliximab, étaient en rémission profonde et 27 autres qui ne l'étaient pas. Les chercheurs entendaient par « rémission profonde » la guérison de la muqueuse, la normalisation des concentrations de protéine C-réactive (5 mg/L ou moins) et un état asymptomatique en l'absence de corticothérapie.

TABLEAU 1 | Paramètres témoignant de la rémission chez des enfants atteints de MC iléale amorçant un traitement par l'infliximab ou par l'adalimumab, mais jamais traités par des agents biologiques auparavant

	T ₀ ± écart-type moyen	T ₁ ± écart-type moyen	Valeur de p
Indice PCDAI	33,77 ± 18,20	13,10 ± 12,86	< 0,0001
Score SES dans la MC iléale	6,6 ± 3,6	2 ± 2,3	< 0,001
Protéine C-réactive (µg/L)	30609 ± 24539	8744 ± 16330	< 0,001
VS (mm/h)	69 ± 35	35 ± 26	< 0,0001
Épaisseur de la paroi intestinale (mm)	5,98 ± 1,67	4,31 ± 1,71	< 0,0001
Étendue de l'atteinte iléale (cm)	13,63 ± 5,78	9,08 ± 5,74	< 0,0001

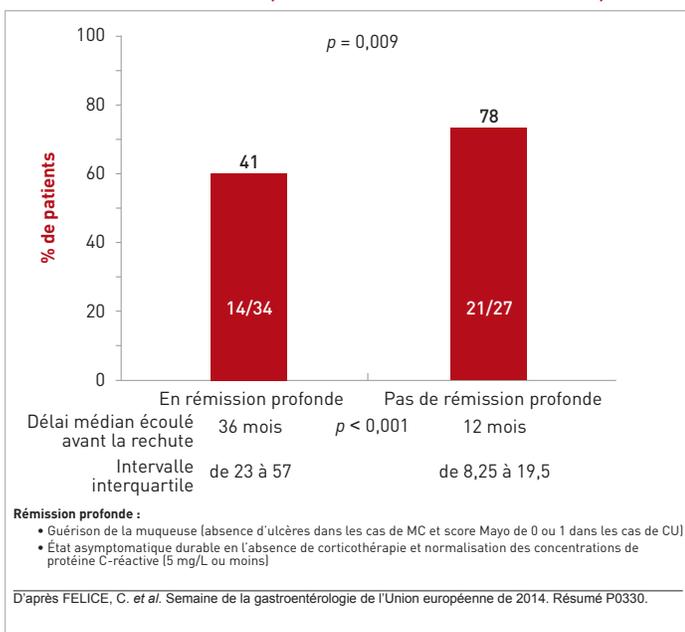
PCDAI : *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*; MC : maladie de Crohn; SES : score endoscopique simplifié; VS : vitesse de sédimentation

D'après CIVITELLI, F. *et al.* Semaine de la gastroentérologie de l'Union européenne de 2014. Résumé OP058.

La rémission profonde : un facteur prévisionnel de la rechute

Au terme d'une période de suivi médiane de 36 mois après l'interruption du traitement biologique, le taux de rechute se chiffrait à 41 % chez les sujets en rémission profonde comparativement à 78 % chez ceux qui ne l'étaient pas (figure 3). Le temps écoulé avant la rechute s'est également révélé significativement plus court dans le groupe qui n'était pas en rémission profonde.

FIGURE 3 | Taux de rechute chez les patients ne suivant pas de corticothérapie et en rémission au moment de l'interruption du traitement par l'infliximab (n = 40 cas de MC et 21 de CU)



Dans l'ensemble, les données portent à croire que les patients aux prises avec une MICI qui reçoivent un agent biologique, qui obtiennent une rémission sans corticothérapie et qui mettent un terme à leur traitement s'exposent à un risque important de rechute. Il semblerait toutefois que le fait que leur rémission soit profonde au moment où leur traitement est interrompu leur permettrait de la conserver plus longtemps.

L'échographie : une technique non effractive pour surveiller l'évolution de la maladie

L'intérêt que représente la surveillance étroite de la guérison de la muqueuse a donné lieu à de nouvelles suggestions sur la façon de suivre les patients atteints de MICI afin de s'assurer qu'ils réagissent favorablement à leur traitement. Selon les données tirées d'une étude en cours à laquelle participent 50 patients traités par l'adalimumab, il y aurait une forte corrélation entre l'évolution de la maladie à 4 mois et la guérison de la muqueuse à 12 mois (résumé P865). Par cette étude, K. Novak et ses collègues veulent comparer la précision prédictive de l'échographie

Le temps écoulé avant la rechute s'est également révélé significativement plus court dans le groupe qui n'était pas en rémission profonde.

Il semblerait toutefois que le fait que leur rémission soit profonde au moment où leur traitement est interrompu leur permettrait de la conserver plus longtemps.

et de l'endoscopie (la méthode de référence) pour surveiller l'évolution de la maladie et la réaction des sujets à leur traitement par ce médicament.

Au départ, la concordance des résultats de l'échographie et de l'endoscopie obtenus chez un premier groupe de 30 sujets a été qualifiée d'excellente, puisqu'ils correspondaient chez 26 des 30 sujets. Les chercheurs ont répété l'examen échographique 4 mois plus tard et comparé les résultats obtenus à ceux de la nouvelle endoscopie

L'échographie, une technique non effractive, peut remplacer l'endoscopie et servir de méthode pour évaluer la réaction des patients à leur traitement.

réalisée au bout de 12 mois. Tous les cas de maladie évolutive objectivés à 4 mois par échographie l'ont été de nouveau lors de l'endoscopie effectuée à 12 mois. Ces données sont encore provisoires, mais elles pourraient bien faire la preuve que l'échographie, une

technique non effractive, peut remplacer l'endoscopie et servir de méthode pour évaluer la réaction des patients à leur traitement.

Cette étude a été menée chez des patients atteints de la MC, mais les mêmes principes s'appliquent à la CU, une maladie dont l'issue peut être ponctuée de rechutes et dont le traitement s'accompagne parfois d'une corticodépendance. Or les agents biologiques peuvent être des alliés indispensables pour regagner la maîtrise de la maladie chez ces patients. Selon une étude menée chez 37 patients atteints d'une forme avancée de CU aux prises avec une telle dépendance, 40 % de ceux qui ont commencé à recevoir de l'adalimumab avaient cessé de prendre des stéroïdes à la fin du 12^e mois de traitement et la muqueuse était guérie chez 48 % des patients (résumé P904).

Bien que la plupart des patients de cette étude menée par M. Barreiro de Acosta et ses collègues aient reçu des immunosuppresseurs en concomitance, les seuls facteurs associés à une baisse significative de la probabilité d'obtenir une rémission sans corticothérapie ont été l'utilisation de traitements antérieurs par l'infliximab et la nécessité d'augmenter la dose d'adalimumab. De l'avis des auteurs, ces données confirment l'utilité de l'ensemble des agents biologiques et de l'adalimumab, en particulier, surtout chez les patients atteints d'une forme grave de CU parce que corticodépendants.

Conclusion

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont des affections où alternent les rechutes et les rémissions, et susceptibles de s'aggraver progressivement. Les agents biologiques ont marqué un progrès important dans l'obtention d'une rémission chez les patients dont la maladie n'était pas maîtrisée de manière satisfaisante au moyen des médicaments offerts antérieurement. Cela dit, l'avantage relatif que comportent les agents biologiques pour les résultats à long terme semble dépendre de l'ampleur de la réponse au traitement, l'attention étant maintenant mise non pas uniquement sur la guérison complète de la muqueuse, mais de plus en plus sur la rémission profonde, un critère encore plus rigoureux. L'utilisation d'agents biologiques à la fois faciles à administrer et bien acceptés par les patients pourrait bien compter parmi les facteurs ayant une influence sur la probabilité d'obtenir les taux élevés d'adhésion au traitement qui sont indispensables pour que les patients en retirent des bienfaits optimaux. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto Inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto Inc. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}