

Semaine des maladies digestives (DDW) de 2013

Les inhibiteurs d'adhésines ont littéralement fait basculer le rapport entre les risques et les bienfaits des agents biologiques dans le traitement des maladies digestives

Orlando - Selon des données probantes recueillies lors d'essais de Phase III, les inhibiteurs d'adhésines pourraient littéralement faire basculer le rapport entre les risques et les bienfaits des agents biologiques employés dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales (MII). Si l'on se fie aux données accumulées sur un agent susceptible de se rendre jusqu'à l'homologation, l'aptitude de ces agents à confiner leur activité biologique dans l'intestin serait leur principal avantage. Les données tirées du programme d'essais cliniques qui ont été présentées dans le cadre de la Semaine des maladies digestives de cette année ont fait ressortir des taux de rémission clinique à un an encourageants dans les cas de colite ulcéreuse (CU) et de maladie de Crohn (MC). Les taux de rémission obtenus mettent en lumière l'efficacité de l'inhibition localisée des phénomènes moléculaires essentiels au processus inflammatoire. De plus, l'incidence des infections et des autres marqueurs d'une dépression du système immunitaire était similaire à celle observée avec un placebo.

De nouveaux inhibiteurs prometteurs ciblent les adhésines

Dans la recherche de traitements opposés aux maladies immunitaires, les adhésines sont une cible biologique séduisante parce qu'elles dirigent les médiateurs de la réaction inflammatoire. Dans les cas de maladie inflammatoire intestinale (MII), l'intérêt particulier que présente l'inhibition de l'adhésine qu'est l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ a d'abord été démontré par un agent qui a ensuite été mis de côté parce que les effets qu'il exerçait rataient la cible. Contrairement à cet agent qui n'est plus utilisé dans le traitement des MII, de nouveaux inhibiteurs ont été conçus de manière à inhiber les adhésines agissant exclusivement dans l'intestin. La conception du védolizumab, un anticorps monoclonal sélectif antiadhésine qui en est au dernier stade de la recherche clinique, est d'ailleurs fondée sur ce principe. Cet agent bloque de façon sélective le complexe $\alpha 4\beta 7$ MAdCAM-1 régissant l'écotropisme (*homing*) des leucocytes dans les intestins, une étape cruciale de la réaction inflammatoire.

Comme l'a expliqué le Dr Brian Feagan, de l'université Western Ontario, à London, en Ontario, grâce au védolizumab « la possibilité d'exercer une modulation immunitaire centrée sur l'intestin est désormais plus grande ». La différence fondamentale entre le védolizumab et le natalizumab, un agent abandonné parce qu'il a été relié à des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), c'est son activité intestinale exclusive. Le védolizumab inhibe uniquement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et pour se faire a besoin de la présence du complexe MAdCAM-1 intestinal. Le natalizumab quant à lui inhibe les intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$. Son action n'est pas réservée à l'intestin, puisqu'elle s'exerce dans tout l'organisme, y compris le système nerveux central (SNC), ce qui expliquerait le lien entre cet agent et la LEMP.

Données regroupées des essais GEMINI I et GEMINI II

Les données cliniques semblent corroborer cette distinction. Le Dr Feagan a en effet affirmé que les taux

élevés de rémission observés au cours du programme d'essais cliniques ayant porté sur l'utilisation du védolizumab dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU) et de la maladie de Crohn (MC) rappelaient ceux obtenus avec le natalizumab, l'agent anti-inflammatoire biologique le plus efficace à avoir été mis au point aux fins d'utilisation clinique et largement reconnu comme tel. Cela dit, « les chercheurs n'ont relevé aucune différence frappante pour ce qui est des infections graves ou non » lorsqu'ils comparaient le védolizumab au placebo. Or compte tenu du nombre de sujets exposés à ce médicament jusqu'à maintenant dans le cadre des essais cliniques, ils se seraient attendus à ce que plusieurs cas de LEMP soient signalés.

TABLEAU 1 | Incidence des effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients

Terme privilégié	Population en ITT - placebo Patients, n (%) n = 279	Population non en ITT - placebo Patients, n (%) n = 297	Védolizumab Patients, n (%) n = 1434
Tous les effets indésirables confondus	84 %	78 %	84 %
Rhinopharyngite	10 %	7 %	13 %
Céphalée	15 %	11 %	12 %
Arthralgie	13 %	10 %	12 %
Maladie de Crohn	10 %	12 %	11 %
Nausées	9 %	8 %	9 %
Pyrexie	11 %	7 %	9 %
Douleur abdominale	7 %	10 %	8 %
Infection des voies aériennes supérieures	7 %	6 %	7 %
Toutes les infections confondues	42 %	35 %	43 %

D'après COLOMBEL, J.-F., et al. *Gastroenterology*, vol. 144, n° 5, suppl. 1, 2013, p. S-113.

Analyse d'innocuité

Selon une nouvelle analyse intégrée de l'innocuité du védolizumab réalisée à partir des données recueillies au cours des essais de Phase III sur la CU et la MC (population en intention de traiter [ITT]), et dont les résultats ont été présentés lors de la Semaine des maladies digestives de 2013, l'incidence des infections se chiffrait à 42 % et à 43 % pour le placebo et le védolizumab, respectivement. Une ventilation détaillée des effets indésirables a révélé qu'aucun de ces derniers n'a été significativement plus répandu chez les sujets ayant reçu le védolizumab que chez les témoins (Tableau 1). Même si une analyse de la population en intention de traiter a permis de constater que les effets indésirables graves sont survenus plus fréquemment chez les sujets traités par le védolizumab que chez les témoins (19 % vs 15 %), après ajustement en fonction de l'exposition, leur incidence était plus faible numériquement parlant, quoique de façon non significative.

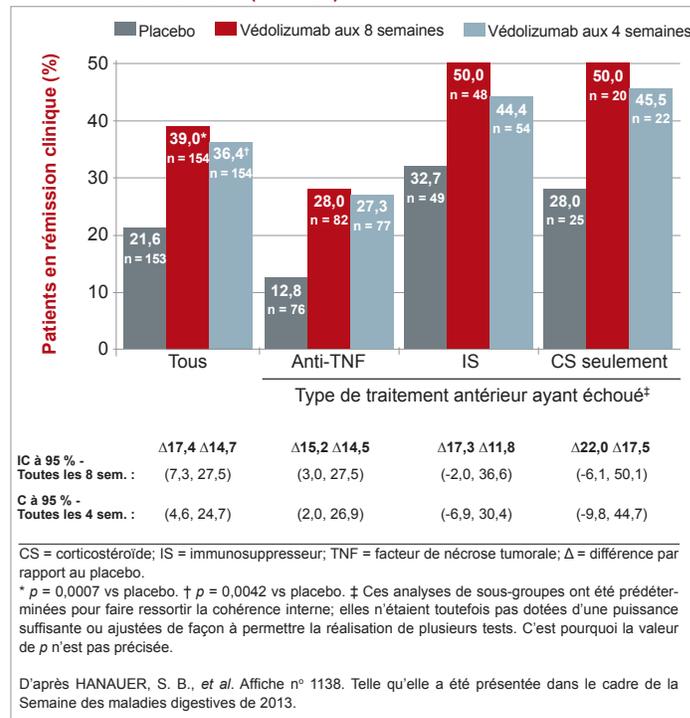
Plus de 1400 patients ont été exposés au védolizumab au cours des essais de Phase III et « nous n'avons encore rien vu d'alarmant à propos de l'innocuité de ce médicament » pour ce qui est des risques, d'infection notamment, qui avaient été notés avec les inhibiteurs du TNF et les autres agents biologiques, a affirmé le Dr Jean-Frédéric Colombel, du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, en France, et présentement professeur invité à l'école de médecine Mount Sinai, de New York, NY.

Données sur l'efficacité : des taux de guérison durable qui semblent prometteurs

Les données actualisées présentées à la réunion de cette année sont venues renouveler la promesse d'un rapport plus favorable entre les risques et les bienfaits du traitement. Bien que les taux de guérison rapide obtenus avec le védolizumab comparativement à ceux enregistrés avec le placebo soient du même ordre que ceux observés avec les autres agents biologiques, les taux de guérison durable enregistrés à 1 an dans les cas de MC sont particulièrement encourageants. Selon le Dr Stephen Hanauer, de l'Université de Chicago, en Illinois, une sous-analyse des données des patients atteints de MC ayant participé aux essais de Phase III et chez lesquels un traitement antérieur au moyen d'un inhibiteur du TNF s'était soldé par un échec, a mis au jour des taux de rémission clinique à 52 semaines se chiffrant à 39 % dans l'ensemble de la population en ITT traitée toutes les 8 semaines. Les taux de rémission ont grimpé à plus de 50 % dans le cas des patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique (Figure 1).

Les chercheurs s'emploient à concevoir d'autres agents dirigés contre un plus large éventail de cibles biologiques

FIGURE 1 | Rémission clinique à 52 semaines en fonction des traitements antérieurs s'étant soldés par un échec : population en intention de traiter – traitement d'entretien (N = 461)



intervenant dans les processus inflammatoires propres aux maladies auto-immunes. Durant son compte rendu, le Dr Feagan a parlé de nouvelles données issues d'essais de Phase II ayant porté sur l'étrolizumab, un anticorps dirigé contre l'épitope β7. Des inhibiteurs du récepteur chimiokine CCR9 et du récepteur de la sphingosine-1-phosphate en sont encore aux premiers stades des programmes d'essais cliniques. Ces agents chargés de promesses permettent d'espérer une activité d'une ampleur équivalente sinon supérieure à celle des inhibiteurs du TNF, ainsi qu'un bilan d'effets indésirables plus favorable se traduisant, entre autres, par une réduction du risque d'infection et de cancer.

Conclusion

Les agents biologiques qui agissent exclusivement dans l'intestin et qui sont utilisés dans le traitement des MII pourraient réduire les altérations de la fonction de modulation immunitaire intéressant tout l'organisme, évitant ainsi le risque d'infection. Même si les inhibiteurs du TNF ont fait preuve d'une activité sans précédent dans le traitement des MII et d'autres maladies auto-immunes, la recherche de traitements plus ciblés s'accélère. Les prochaines avancées pourraient modifier radicalement le rapport entre les bienfaits et les risques des traitements. ●

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 de conférence 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. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}