

La réponse clinique continue, un nouvel objectif thérapeutique dans la rectocolite hémorragique ?

Mathurin Fumery*, Laurent Peyrin-Biroulet**

La rectocolite hémorragique (RCH) modérée est trop souvent considérée comme une maladie bénigne, conduisant à une utilisation tardive des traitements les plus efficaces. L'inflammation chronique au cours de la RCH est pourtant associée à la destruction pariétale, à la colectomie et au cancer colorectal. Une récente étude européenne menée chez des patients atteints de RCH modérée à sévère a montré que seule une faible proportion de patients (13 %) était en rémission clinique sans corticoïdes au cours des 2 derniers mois, alors que 87 % d'entre eux étaient considérés comme non contrôlés et que la moitié n'étaient pas satisfaits de leur traitement (1, 2).

La réponse clinique a longtemps été utilisée comme critère de jugement principal dans les essais évaluant l'efficacité des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cette évaluation était jusqu'alors réalisée de façon transversale à la fin de la période d'induction (semaine 6, 8 ou 10) ou du traitement d'entretien (semaine 52). Le concept de réponse clinique continue (RCC) a récemment émergé dans la maladie de Crohn (MC) et la RCH (3, 4). La RCC a été utilisée comme critère de jugement principal de l'essai PURSUIT-M évaluant le golimumab en traitement d'entretien dans la RCH modérée à sévère naïve d'anti-TNF (5). La RCC était définie comme une réponse clinique soutenue sans échec thérapeutique jusqu'à la semaine 54, évaluée par le score Mayo partiel toutes les 4 semaines et le score Mayo total aux semaines 30 et 54. L'optimisation du golimumab, l'introduction d'un autre traitement ou la chirurgie étaient considérées comme une perte de RCC. L'essai PURSUIT-M a pour la première fois montré l'intérêt d'une évaluation continue de la réponse clinique. Ainsi, à la semaine 54, respectivement 90 % et 87 % des patients des groupes golimumab et placebo

en RCC présentaient une cicatrisation muqueuse, contre seulement 2,6 % et 1,9 % des patients sans RCC. La rémission clinique sans corticoïdes était quant à elle observée chez 67 % des patients en RCC contre 1,9 % des patients sans RCC. Deux tiers des patients traités par golimumab bénéficiant d'une RCC rapportaient une qualité de vie satisfaisante (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* [IBD-Q] > 170) à la semaine 54, contre 24 % des patients n'en bénéficiant pas (3, 4). La RCC pourrait donc être un critère de jugement intéressant pour le médecin et pour le patient au cours de la RCH.

Cependant la RCC, telle qu'elle est évaluée dans l'essai PURSUIT-M, exige une consultation mensuelle, difficile à envisager en termes de temps et de coût en pratique courante. Il est donc nécessaire de développer des outils d'autoévaluation simples, utilisables par le patient, qui permettent une évaluation continue de l'activité de la maladie.

Quels sont les outils actuellement disponibles pour évaluer simplement l'activité de la RCH ?

De nombreux outils sont disponibles pour évaluer l'activité de la RCH, cependant l'autoévaluation ne peut pas utiliser les outils complexes reposant sur un examen clinique, une biologie ou une endoscopie. Dans ce sens, le score Mayo partiel et l'échelle Mayo à 6 points/PRO2, ont été dérivés du score Mayo en excluant l'évaluation endoscopique. Le score PRO2 comprend une évaluation de la fréquence des selles et des rectorragies (**tableau**), tandis que le Mayo partiel y ajoute une évaluation globale par le médecin de l'activité de la maladie

* Service d'hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens.

** Service d'hépatogastroentérologie, CHU de Nancy.

Tableau. Score PRO2.

| Fréquence des selles (calculée sur les 3 derniers jours) |
|--|
| 0. Normale |
| 1. 1 à 2 de plus que la normale |
| 2. 3 à 4 de plus que la normale |
| 3. ≥ 5 de plus que la normale |
| Sang dans les selles (observé au cours des 3 derniers jours) |
| 0. absence |
| 1. < 50 % des émissions |
| 2. > 50 % des émissions |
| 3. Sang pur par l'anus |

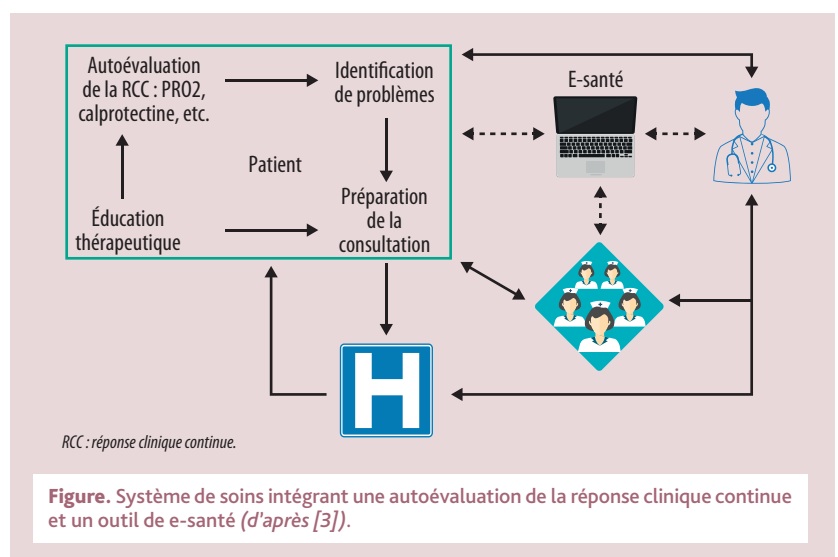
par le PGA (*Physical Global Assessment*), limitant son "auto-utilisation". Dans l'essai PURSUIT-M, le score Mayo partiel, le score PRO2 et le score Mayo endoscopique aux semaines 30 et 54 étaient équivalents pour prédire la RCC (3, 4). L'autoévaluation par le PRO2 pourrait donc remplacer l'évaluation endoscopique. Des essais comparant ces 2 stratégies sont très attendus.

Il existe cependant certaines limites à l'autoévaluation. La compliance et l'adhésion du patient peuvent être influencées par de nombreux facteurs tels que l'activité de la maladie, le niveau d'éducation, ou encore le temps disponible. C'est là que PRO2 a un avantage, les réponses rapportées étant des observations qui ne sont pas susceptibles d'être affectées par les perceptions et les connaissances du patient. Ce mode d'évaluation pourrait aussi potentiellement altérer la relation médecin-malade. Enfin, ces évaluations répétées pourraient considérablement augmenter la charge de travail des professionnels de santé et le coût global de la prise en charge.

Comment intégrer en pratique clinique un modèle d'auto-surveillance pour évaluer la réponse clinique continue ?

L'objectif est donc d'intégrer l'autoévaluation dans le modèle de soins sans détériorer la relation médecin-patient en place (figure). Les bénéfices de l'autoévaluation ont déjà été rapportés dans les MICI pédiatriques ainsi que dans d'autres pathologies chroniques telles que l'asthme ou l'insuffisance cardiaque. Les patients souhaitent de plus en plus être impliqués dans les prises de décision thérapeutique de leur maladie. Rendre les patients acteurs de leur prise en charge pourrait leur permettre

de mieux comprendre les enjeux de la maladie et d'améliorer l'observance au traitement ainsi que leur qualité de vie. L'évaluation des symptômes à distance chez les patients atteints de RCH contrôlée pourrait réduire la fréquence des consultations, et permettre d'adapter rapidement les prises en charge (modifications thérapeutiques, radiologie, chirurgie, etc.) lors des poussées de la maladie chez les patients en poussée. L'utilisation d'outils modernes tels que les applications smartphones et les sites Internet pourrait permettre une relation médecin-malade en temps réel et interactive. Certains auteurs ont évalué l'intérêt de ces interfaces au cours de la RCH. Un essai randomisé contrôlé a récemment comparé l'utilisation d'un programme de e-santé à une prise en charge classique chez 333 patients atteints de RCH traités par acide 5-aminosalicylique (5-ASA). Le système de e-santé était préféré par la grande majorité des patients. Son utilisation était associée à une amélioration de l'observance, de la connaissance de la maladie, de la qualité de vie et à une diminution du nombre de consultations (6). Des biomarqueurs pronostiques pourraient aussi être inclus dans cette démarche. Les dosages de calprotectine à domicile ont récemment été décrits comme une méthode fiable. Une étude danoise récente a observé une réduction des consultations chez des enfants atteints de MICI utilisant les dosages de calprotectine et l'autoévaluation à distance (7). Afin de mettre en place une autoévaluation régulière de l'activité de la maladie via un système de e-santé, une approche multidisciplinaire semble indispensable. L'infirmière clinicienne dédiée aux MICI, à l'image des "IBD nurses" aux États-Unis et



M. Fumery déclare avoir des liens d'intérêts : lectures fees MSD.

L. Peyrin-Biroulet déclare avoir des liens d'intérêts : consultant et orateur pour MSD, Abbvie, Ferring, Norgine, Tillots, Janssen, Takeda, Biogaran, Pfizer.

dans certains pays d'Europe, pourrait être la pierre angulaire de ce système. Le coût d'un tel système ainsi que le risque de surcharge de travail pour le gastroentérologue doivent encore être évalués. Aujourd'hui, les consensus d'experts internationaux (STRIDE) recommandent le score PRO2 et l'endoscopie pour le suivi de l'activité de la RCH, en accord avec la volonté de la *Food and Drug Administration* (FDA) d'utiliser la combinaison des PRO et l'endo-

scopie comme critère de jugement principal des essais cliniques dans la RCH (8). À l'avenir, il sera nécessaire de fournir aux patients les infrastructures et les outils adaptés à une autoévaluation répétée de la réponse clinique qui pourrait permettre un contrôle à long terme de la maladie, et une amélioration de la qualité de vie et de la relation médecin-malade. De nouveaux essais de stratégies seront nécessaires pour confirmer l'intérêt d'un tel système de soins dans la RCH. ■

Références bibliographiques

1. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis* 2016;48(6):592-600.
2. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the Ulcerative Colitis CARES Study: A real world-based study. *Dig Liver Dis* 2016;48(6):601-7.
3. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Armuzzi A et al. Implementing the Concept of Continuous Clinical Response Into Clinical Practice for Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Oct 5. pii: S1542-3565(16)30864-3.
4. Colombel JF, Reinisch WG, Gibson P et al. Clinical outcomes in continuous clinical responders with moderately to severely active ulcerative colitis: sub analyses from the PURSUIT-SC maintenance study. *United European Gastroenterology Week 2014. Abstract in conference proceedings. October 18-22, 2014, Vienna, Austria.*
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(1):96-109.
6. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010;59(12):1652-61.
7. Carlsen K, Jakobsen C, Hansen LF et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease patients in a self-administered telemedicine randomised clinical study. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2016). Abstract in Conference Proceedings. March 16-19, 2016, Amsterdam, The Netherlands.*
8. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1324-38.



Toute l'équipe **Edimark Santé**
vous souhaite
une merveilleuse année **2017**