

À PROPOS DE L'AUTEUR



Jesse Siffledeen, M.D.

Le Dr Siffledeen est professeur clinicien à la division de gastro-entérologie de l'Université de l'Alberta. Il a terminé ses études de gastro-entérologie à l'Université de l'Alberta en 2010 et ses recherches sur les maladies inflammatoires de l'intestin à l'Université d'Oxford en 2011, où il a également obtenu son diplôme de maîtrise. Il est actuellement directeur de l'unité de recherche en gastro-entérologie de South Edmonton et membre du Consortium canadien de recherche sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Il a été chercheur principal et collaborateur dans plusieurs études cliniques sur les MII durant plus de 20 ans.

Affiliation de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta).

L'IL-23 est-elle la gagnante? Leçons tirées des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et du psoriasis (PsO)

Jesse Siffledeen, M.D.

Principaux points à retenir

L'interleukine-23 (IL-23) et l'interaction entre l'IL-23 et les Th-17 jouent un rôle central dans la pathogénèse des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis (PsO) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Cela a mené à la mise au point et à la commercialisation de plusieurs traitements anti-IL-23, qui ont tous démontré leur grande efficacité et leur innocuité dans la prise en charge de ces maladies.

Il s'est avéré que les traitements anti-IL-23 sont parmi les plus efficaces dans le PsO. Ils permettent d'obtenir une réponse significative et durable au traitement (PASI-90) chez plus de 80 % des participants aux études cliniques d'enregistrement, tandis que dans les MII, l'efficacité significative à un an, reposant sur les diverses définitions des critères d'évaluation principaux des études, est obtenue (au mieux) chez un peu plus de 50 % des participants, bien que les taux de rémission soient beaucoup plus faibles dans la maladie de Crohn.

Plusieurs études en cours évaluant le rôle de l'inhibition de l'IL-23 dans des populations atteintes d'une MII spécifique (par exemple, la maladie de Crohn périanale), et des études évaluant l'association des inhibiteurs de l'IL-23 avec d'autres traitements ciblés, tirent profit de l'excellent profil d'innocuité et d'efficacité des agents anti-IL-23, ce qui reflète l'importance à long terme de ces traitements dans le paysage thérapeutique des MII.

Introduction

Le psoriasis (PsO) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont deux types de maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI) dont les mécanismes pathogéniques se chevauchent et qui ont donc en commun de nombreux traitements innovants pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie. Historiquement, les deux maladies sont sujettes à des limitations dans la mesure où les traitements classiques pouvaient aider à maîtriser sûrement et efficacement la maladie. Ce paysage a changé avec l'introduction et l'adoption généralisée de traitements innovants pour la prise en charge des MIMI. La première classe de traitements innovants, les agents anti-facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF), a presque doublé la réponse profonde au traitement dans le PsO par rapport aux traitements classiques à base d'agents d'épargne des corticostéroïdes (p. ex., le méthotrexate), avec des résultats comparables dans les études pivots évaluant les traitements anti-TNF par rapport aux immunosupresseurs classiques (p. ex., azathioprine) dans les MII.¹ Malgré ces avancées, la plupart des patients atteints de MII traités par des agents anti-TNF (p. ex., adalimumab, infliximab) dans le cadre d'études cliniques ou en situation réelle ne parviennent toujours pas à obtenir une rémission durable.^{1,2}

Il a été démontré que l'interleukine-23 (IL-23), reconnue pour la première fois en 2000 comme un médiateur de l'inflammation dans les MIMI, est une cytokine essentielle dans le processus de la maladie inflammatoire. La production excessive d'IL-23 par les cellules présentatrices d'antigènes et d'autres cellules myéloïdes favorise la prolifération des lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17) pathogènes qui produisent et sécrètent d'autres médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-17A, l'IL-17F, le TNF- α et l'IL-22, tout en supprimant la différenciation des lymphocytes T régulateurs (qui sont d'importants médiateurs de l'homéostasie du système immunitaire).^{1,2} Ce processus entraîne à son tour une amplification de la production d'IL-23 par les cellules stromales et les cellules myéloïdes locales qui accélère le processus inflammatoire.

L'axe immunitaire IL-23/Th17 joue également un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale par la production d'IL-17A, bien qu'une production excessive d'IL-23 puisse altérer la fonction de barrière intestinale par d'autres mécanismes.^{1,2} L'IL-17A et l'IL-17F médient toutes deux l'activité inflammatoire et constituent le principal mécanisme pathogène contribuant au PsO. L'IL-23 partage une homologie avec l'IL-12, une autre cytokine pro-inflammatoire identifiée pour la première fois en 1989 qui intervient dans la pathogenèse du PsO et des MII en raison de son influence sur la production d'interféron gamma (IFNg) et qui favorise l'activité des Th1.³ Ces considérations ont mené à la mise au point et à l'utilisation commerciale de l'ustékinumab, un anticorps monoclonal (AcM) ciblant la sous-unité p40, qui s'est avéré efficace dans la prise en charge du PsO et des MII.

L'IL-12 et l'IL-23 sont des cytokines hétérodimériques composées de deux sous-unités distinctes. Toutes deux ont en commun la sous-unité p40, tandis que la sous-unité p19 est spécifique à l'IL-23. Bien que l'on pensait initialement que les cytokines IL-12 et IL-23 intervenaient dans le processus des MIMI, les données précliniques et cliniques ont par la suite déterminé que l'hyperactivité de l'IL-23 était le facteur principal de l'activité inflammatoire de la maladie dans le PsO, l'arthrite psoriasique (AP) et les MII.^{1,2} Dans les MII, par exemple, des études d'association pangénomiques ont identifié plusieurs polymorphismes de nucléotides simples dans le récepteur de l'IL-23 qui augmentent le risque de colite ulcéreuse (CU) et de maladie de Crohn (MC), alors que les études n'évaluant que la déficience en IL-12 n'ont montré aucune incidence sur les MII.⁴ Ces résultats ont permis la mise au point et la commercialisation de plusieurs AcM anti-p19 spécifiques, d'abord approuvés pour le PsO et plus récemment pour les MII. Étant donné le rôle central de l'IL-23 dans la médiation de ces maladies, cet article examine les données d'efficacité et d'innocuité appuyant l'utilisation des inhibiteurs de la sous-unité p19 dans le PsO et les MII, ainsi que leur incidence globale sur la prise en charge de la maladie.

Incidence des inhibiteurs de la sous-unité p19 dans le PsO et les MII

Revue des études cliniques de phase III évaluant les inhibiteurs de la sous-unité p19 dans le psoriasis : une maladie où l'IL-23 joue un rôle dominant

Conformément aux études précliniques établissant l'importance de l'axe IL-23/Th17 dans le PsO, le traitement par inhibiteur de la sous-unité p19 a dominé le paysage thérapeutique du PsO, surpassant les traitements innovants précédents, tels que l'ustékinumab. Dans le PsO, l'activité de la maladie est classée selon le score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), qui évalue l'étendue et la gravité de la maladie sur une échelle dont le score maximal est de 72. Les études cliniques définissent généralement le critère d'évaluation principal standard pour le PsO comme une réduction de 75 % ou de 90 % du score PASI (PASI-75 et PASI-90, respectivement), ce qui permet des comparaisons raisonnables des résultats. Dans les études cliniques de phase III, les études de prolongation à long terme et les études comparatives directes, les inhibiteurs de la sous-unité p19 ont constamment démontré les taux d'efficacité les plus élevés. En particulier, le guselkumab et le risankizumab ont permis d'obtenir des taux de réponse PASI-75 de 88 à 91 % à la semaine 24, avec des résultats qui se sont maintenus jusqu'à la semaine 48.¹ Le guselkumab a en outre démontré sa supériorité par rapport à l'adalimumab, utilisé comme comparateur actif dans les études pivots VOYAGE 1 et VOYAGE 2.⁵ Les études de phase III sur le risankizumab (UltIMMA-1 et -2) ont également utilisé l'ustékinumab comme comparateur actif, avec une supériorité démontrée par le score PASI-90 (75 % p/r à 42 % à la semaine 16, respectivement), et des résultats maintenus jusqu'à la semaine 52 (82 % p/r à 44 %, respectivement).⁶ L'étude de phase III ECLIPSE menée ensuite a montré la supériorité du guselkumab par rapport au sécukinumab (un inhibiteur de l'IL-17) pour obtenir un score PASI-90 à la semaine 48 (84 % p/r à 70 %, respectivement).⁷ Une revue systématique et une méta-analyse en réseau des études de phase III à visée thérapeutique menées récemment ont en outre confirmé la supériorité numérique des inhibiteurs de la sous-unité p19 par rapport aux

autres traitements innovants disponibles, à savoir les inhibiteurs de l'IL-17 dénommés ixékizumab et sécukinumab, grâce aux scores PASI-75, 90 et 100 à la semaine 28 après ajustement en fonction de la réponse du groupe sous placebo.⁸ Dans l'ensemble de ces études, des revues systématiques et des méta-analyses en réseau, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été signalé, ce qui est cohérent avec la nature ciblée de l'inhibition de l'IL-23 et son rôle dans la stimulation de la fonction des lymphocytes T régulateurs.

Il a également été démontré que ces inhibiteurs de la sous-unité p19 assurent une réponse durable par rapport à d'autres classes de traitement du PsO. Une revue systématique et une méta-analyse des dossiers de santé électroniques, des registres et des données de pharmacie/remboursements évaluant la persistance thérapeutique des patients à l'égard des inhibiteurs de l'IL-17 et de l'IL-23 dans le traitement du PsO ont montré des taux de persistance élevés pour tous les agents évalués, le guselkumab et le risankizumab surpassant systématiquement le sécukinumab et l'ixékizumab à chaque moment d'évaluation annuel sur une période de cinq ans.⁹

De plus, des données prospectives et rétrospectives suggèrent également que l'inhibition de la sous-unité p19 pourrait être plus efficace pour la prévention de l'AP par rapport aux inhibiteurs de l'IL-17 et à l'ustékinumab.¹⁰ En effet, cette modification potentielle de l'histoire naturelle du PsO, associée à l'efficacité supérieure des inhibiteurs de la sous-unité p19, à leur prédominance dans les études comparatives directes, à la durabilité impressionnante de la réponse et à leur excellent profil d'innocuité, reflète l'incidence élevée du ciblage de l'IL-23 dans le PsO. Toutes ces caractéristiques réunies constituent un argument convaincant en faveur de l'utilisation des traitements ciblant l'IL-23 en tant qu'option de première intention dans la prise en charge de cette maladie.

Revue des études cliniques pivots sur les inhibiteurs de la sous-unité p19 dans les maladies inflammatoires de l'intestin

L'importance de l'inhibition de l'IL-23 dans la MC a d'abord été mise en évidence par le succès de l'ustékinumab, qui a obtenu une efficacité statistiquement significative lors des études pivots d'enregistrement de phase III évaluant

la MC (UNITI 1, UNITI 2, IM-UNITI) (**tableau 1**).¹¹ De plus, l'ustékinumab a démontré un profil d'innocuité impressionnant, sans augmentation des effets indésirables, des effets indésirables graves, des pathologies malignes ou des infections par rapport au traitement par placebo. Plus récemment, l'importance de l'inhibition de l'IL-23 dans la MC a été démontrée dans une étude comparative directe de non-infériorité qui évaluait l'ustékinumab par rapport à l'adalimumab dans une population atteinte de MC à un stade avancé et n'ayant jamais reçu de traitement (étude SEAVUE).¹² Après 52 semaines de traitement administré en ouvert, 65 % des participants sous ustékinumab ont satisfait au critère d'évaluation principal de rémission clinique (CDAI < 150), tandis que 42 % ont obtenu une réponse endoscopique (définie comme une réduction du score endoscopique simplifié [SES-CD] d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude, SES-CD ≤ 3, ou SES-CD 0 pour les patients ayant commencé avec un SES-CD de 3). Bien que ces résultats soient statistiquement non inférieurs à ceux de la cohorte sous adalimumab, l'ustékinumab a obtenu des résultats numériques légèrement supérieurs. L'ustékinumab a également démontré son efficacité et son innocuité dans le programme de phase III sur la CU (UNIFI), ce qui a permis son approbation pour la CU en 2019 (**tableau 1**).¹³

Depuis les études UNITI et UNIFI, les critères d'évaluation clinique dans les études sur les MII ont évolué pour intégrer des paramètres plus objectifs afin d'évaluer l'efficacité du traitement. L'approbation récente de trois inhibiteurs de la sous-unité p19 (guselkumab, risankizumab et mirikizumab) pour la prise en charge de la MC, de la CU, ou des deux, repose sur les résultats robustes et objectifs des études d'enregistrement de phase III. Toutefois, le ciblage de la sous-unité p19 dans les MII n'a pas permis l'obtention de réponses thérapeutiques aussi robustes que celles observées dans le PsO. Bien qu'aucun élément ne puisse clairement expliquer une telle différence, il est probable que le PsO soit principalement sous la dominance de l'axe IL-23/Th17, alors que la pathogenèse des MII pourrait être plus hétérogène et faire intervenir d'autres voies immunitaires que l'IL-23. Les résultats des études de phase III sur la MC et leurs critères d'évaluation principaux sont résumés dans le **tableau 1**.

Maladie de Crohn

Le risankizumab a été le premier inhibiteur de la sous-unité p19 dont l'utilisation a été approuvée dans la MC en 2023 grâce aux études de phase III évaluant le traitement d'induction par voie intraveineuse (IV) (ADVANCE, MOTIVATE) et l'étude évaluant le traitement d'entretien par voie sous-cutanée (SC) (FORTIFY). Dans le cadre de l'étude ADVANCE, une réponse endoscopique a été obtenue à la semaine 12 chez 40 % des patients recevant 600 mg de risankizumab par voie IV, par rapport à 12 % des patients sous placebo.¹⁴ Les patients ayant répondu au traitement d'induction ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire pour recevoir un traitement d'entretien par placebo, risankizumab à 180 mg ou à 360 mg toutes les huit semaines. À la semaine 52 du traitement d'entretien, 46,8 % des patients recevant le risankizumab à 360 mg ont obtenu une réponse endoscopique (définie comme une réduction de ≥ 50 % du score SES-CD), par rapport à 13 % des patients du groupe recevant le placebo au lieu du risankizumab.¹⁵ La rémission endoscopique (définie par un SES-CD ≤ 4, une réduction de ≥ 2 points par rapport au début de l'étude, et aucun score individuel > 1) à la semaine 48 était de 39 % par rapport à 13 %, respectivement. La population étudiée était considérée comme un groupe difficile à traiter, dont le score moyen SES-CD élevé atteignait 14 à 14,8. Dans l'étude ADVANCE, 58 % des patients avaient obtenu préalablement une réponse inadéquate à au moins un traitement innovant, notamment le traitement par ustékinumab qui avait échoué chez 22 %; tous les participants à MOTIVATE devaient avoir connu un échec avec au moins un agent biologique. Par la suite, l'étude SEQUENCE, une étude comparative directe entre le risankizumab et l'ustékinumab chez des patients atteints de MC chez qui un traitement anti-TNF antérieur avait échoué, a montré que le critère d'évaluation principal de rémission endoscopique à la semaine 48 était significativement supérieur pour le risankizumab (32 % p/r à 16 %, respectivement).¹⁶

L'efficacité du guselkumab dans la prise en charge de la MC modérée à grave a été évaluée dans deux études de phase III ayant une méthodologie identique (GALAXI 2 et GALAXI 3). Ces études évaluant le traitement continu comprenaient une période d'induction IV par guselkumab (200 mg toutes les 4 semaines pour un total de trois doses) suivie d'une période

d'entretien SC (100 mg toutes les 8 semaines, ou 200 mg toutes les 4 semaines). Les groupes utilisés pour la comparaison comprenaient l'ustékinumab (6 mg/kg par voie IV pour l'induction, puis 90 mg par voie SC toutes les 8 semaines) et le placebo. Les critères d'évaluation coprincipaux étaient la réponse clinique à la semaine 12 et la rémission clinique ou la réponse endoscopique à la semaine 48 par rapport au placebo.¹⁷ La réponse endoscopique aux semaines 12 et 48, ainsi que la rémission endoscopique à la semaine 48, faisaient partie de plusieurs critères d'évaluation secondaires prédéterminés, qui tous, comme les critères d'évaluation principaux et secondaires, étaient statistiquement supérieurs pour le guselkumab par rapport au placebo. Il est important de noter que le guselkumab a également démontré une supériorité statistique par rapport à l'ustékinumab en ce qui concerne la réponse endoscopique à la semaine 48 (48 % et 53 % dans les cohortes de traitement à 100 mg toutes les 8 semaines et à 200 mg toutes les 4 semaines, respectivement, p/r à 37 % dans la cohorte sous ustékinumab) et la rémission endoscopique (33,2 % et 37,2 % p/r à 24,7 %).¹⁷ Sur une échelle numérique, ces résultats sont comparables à ceux observés dans les études de phase III sur le risankizumab.

L'efficacité du mirikizumab dans la MC a été évaluée dans le cadre de l'étude clinique de phase III VIVID-1, qui a utilisé une méthodologie de traitement continu similaire à celle des études GALAXI 2 et GALAXI 3. Les participants ont reçu le mirikizumab à 900 mg par voie IV aux semaines 0, 4 et 8, puis à 300 mg par voie SC toutes les 4 semaines entre la semaine 12 et la semaine 52, ou ont été affectés aux groupes comparateurs sous ustékinumab (6 mg/kg par voie IV pour l'induction, puis 90 mg par voie SC toutes les 8 semaines) ou sous placebo.¹⁸ Les critères d'évaluation coprincipaux étaient la réponse clinique à la semaine 12 et la rémission clinique ou la réponse endoscopique à la semaine 48 par rapport au placebo, la réponse endoscopique et la rémission à la semaine 52 étant des critères d'évaluation secondaires prédéterminés. Tout comme le guselkumab, le mirikizumab a démontré des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport au placebo pour les deux critères d'évaluation coprincipaux et tous les critères d'évaluation secondaires clés. À la semaine 52, la réponse endoscopique était de 48,4 % dans la cohorte sous mirikizumab par rapport à 9 % dans la cohorte sous placebo, tandis

que les taux de rémission endoscopique étaient de 28,5 % par rapport à 4 %, respectivement.¹⁸ Cependant, contrairement aux études GALAXI, le mirikizumab n'a pas démontré de supériorité statistique par rapport à l'ustékinumab dans l'étude VIVID-1 où la réponse à l'ustékinumab était relativement plus élevée que celle observée dans les études GALAXI (taux de réponse endoscopique de 46,3 % à la semaine 52 p/r à 37,1 % à la semaine 48, respectivement).^{17,18}

Dans l'ensemble, l'inhibition de la sous-unité p19 dans la MC produit des résultats comparables et démontre des améliorations tout à fait statistiquement significatives par rapport à la cohorte de comparaison sous placebo. Toutefois, ces résultats présentent manifestement plusieurs failles lorsqu'ils sont comparés à la dominance de l'inhibition de la sous-unité p19 dans le PsO. Notamment, seule la moitié des participants à l'étude a obtenu une réponse endoscopique significative après un an de traitement, et un nombre de patients encore plus faible est parvenu à une rémission, ce qui souligne l'ampleur du besoin non satisfait de traitements plus efficaces. Les taux de réponse et de rémission sont considérablement plus faibles chez les patients ayant déjà été exposés à des traitements avancés, et des données robustes sont encore en nombre insuffisant pour les patients présentant des phénotypes complexes de MC, tels que la MC péri-anale fistulisante complexe, qui sont associés à un lourd fardeau en matière de santé et de qualité de vie.

Colite ulcéreuse

Le mirikizumab a été le premier inhibiteur de la sous-unité p19 à être approuvé pour la CU à la suite des résultats des études de phase III évaluant le médicament en traitement d'induction (LUCENT 1) et en traitement d'entretien (Lucent 2).¹⁹ Dans le cadre de LUCENT 1, les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir le mirikizumab à 300 mg par voie IV, ou un placebo, aux semaines 0, 4 et 8. Les patients ayant répondu au traitement ont ensuite fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire dans LUCENT 2 pour recevoir le mirikizumab à 200 mg par voie SC, ou un placebo, toutes les 4 semaines entre la semaine 12 et la semaine 52. Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique évaluée à la semaine 12 dans LUCENT 1 et à la semaine 52 dans LUCENT 2, définie par le score Mayo adapté ≤ 2 (sous-score de fréquence des selles de 0, ou sous-score de fréquence des selles

Traitement à l'étude (ST)	Période d'intervention	Schéma posologique p/r au placebo	Durée du traitement (sem.)	Définition du critère d'évaluation principal	% atteignant le critère d'évaluation principal			Traitement avancé antérieur (N)	Étude clinique
					ST (N)	PBO (N)	Δ (%)		
Maladie de Crohn									
Ustekinumab	Traitement d'induction	6 mg/kg par voie IV, sem. 0	6	Rémission clinique (CDAI < 150)	18,5 (249)	9 (247)	9	S. O.	18,5 (249) (11 du TNF uniquement) UNITI-1 ¹¹
	Traitement d'induction	6 mg/kg par voie IV, sem. 0	6	Rémission clinique (CDAI < 150)	34,9 (209)	17,7 (209)	17,2	34,9 (209)	S. O. UNITI-2 ¹¹
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	90 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	44	Rémission clinique (CDAI < 150) des répondants au traitement d'induction pour l'ustekinumab	53,1 (132)	35,9 (131)	17,2	62,5 (74)	41,1 (58) IM-UNITI ¹¹
	Traitement d'induction	600 mg par voie IV, sem. 0, 4, 8	12	1. Rémission clinique (fréquence des selles/score de la douleur abdominale) 2. Réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %)	43,5 (336)	21,7 (175)	21,9	48 (141)	41 (195) ADVANCE ¹⁴
	Traitement d'induction	600 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8	12	1. Rémission clinique (fréquence des selles/score de la douleur abdominale) 2. Réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %)	40,3 (336)	12 (175)	28,3	50 (141)	33 (195)
Risankizumab					Tous les patients n'ayant pas répondu adéquatement à l'agent biologique				
	Traitement d'induction	360 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	52	1. Rémission clinique (fréquence des selles/score de la douleur abdominale) et 2. Réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %)	28,8 (191)	11,2 (187)	17,6	S. O.	MOTIVATE ¹⁴ FORTIFY ¹⁵

Traitement à l'étude (ST)	Période d'intervention	Schéma posologique p/r au placebo	Durée du traitement (sem.)	Définition du critère d'évaluation principal	% atteignant le critère d'évaluation principal			% atteignant le critère d'évaluation principal après échec d'un traitement avancé antérieur			Étude clinique
					ST (N)	PBO (N)	Δ (%)	Pas de traitement avancé antérieur (N)	Traitement avancé antérieur (N)		
Guselekumab		Traitement d'induction et d'entretien (traitement continu)	200 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8, puis 100 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	1. Réponse clinique (CRI00) à la sem. 12 + rémission clinique (CDAI < 150) à la sem. 48 2. Réponse clinique à la sem. 12 + réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %) à la sem. 48	48	49,0 (143) 46,9 (143)	11,8 (76) 12,5 (72)	38,1 34,2	51,7 (116) (données regroupées – GALAXI 2+3)	GALAXI 217 GALAXI 317	
						39,2 (143) 33,6 (143)	5,3 (76) 5,6 (72)	33,7 27,9	40,5 (116) (données regroupées – GALAXI 2+3)	GALAXI 217 GALAXI 317	
Mirikizumab		Traitement d'induction et d'entretien (traitement continu)	200 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8, puis 200 mg par voie SC, toutes les 4 sem.	1. Réponse clinique (CRI00) à la sem. 12 + rémission clinique (CDAI < 150) à la sem. 48 2. Réponse clinique à la sem. 12 + réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %) à la sem. 48	48	54,8 (146) 48,0 (150)	11,8 (76) 12,5 (72)	42,8 35,0	54,7 (128) (données regroupées – GALAXI 2+3)	GALAXI 217 GALAXI 317	
						38,4 (146) 36,0 (150)	5,3 (76) 5,6 (72)	32,9 30,8	43,8 (128) (données regroupées – GALAXI 2+3)	GALAXI 217 GALAXI 317	
		Traitement d'induction et d'entretien (traitement continu)	900 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8, puis 300 mg par voie SC, toutes les 4 sem.	1. Réponse clinique (fréquence des selles/score de la douleur abdominale) à la sem. 12 + rémission clinique (CDAI < 150) à la sem. 52 2. Réponse clinique à la sem. 12 + réponse endoscopique (diminution du score SES-CD de > 50 %) à la sem. 52	52	45,4 (579)	19,6 (199)	25,8	47,3 (298)	43,4 (281)	VVID-1 ¹⁸
						38,0 (579)	9,0 (199)	28,9	39,3 (298)	36,7 (281)	

Traitement à l'étude (ST)	Période d'intervention	Schéma posologique p/r au placebo	Durée du traitement (sem.)	Définition du critère d'évaluation principal	% atteignant le critère d'évaluation principal			% atteignant le critère d'évaluation principal après échec d'un traitement avancé antérieur			Étude clinique
					ST (N)	PBO (N)	Δ (%)	Pas de traitement avancé antérieur (N)	Traitement avancé antérieur (N)		
Colite ulcéreuse	Traitement d'induction	6 mg/kg par voie IV, sem. 0	8	Rémission clinique (score de Mayo ≤ 2 , absence de sous-score > 1)	15,5 (322)	5,3 (319)	10,2	19 (156)	13 (166)	UNIFI ¹³	
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	90 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	44	Rémission clinique (score de Mayo ≤ 2 , absence de sous-score > 1)	43,8 (176)	24,0 (175)	19,8	48,2 (85)	39,6 (91)	UNIFI ¹³	
	Traitement d'induction	300 mg par voie IV, sem. 0, 4, 8	12	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2 , absence de sous-score > 1 , score de saignement rectal 0)	24,2 (868)	13,3 (294)	10,9	30,6 (507)	15,2 (361)	LUCENT-1 ²⁰	
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	200 mg par voie SC, toutes les 4 sem.	44	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2 , absence de sous-score > 1 , score de saignement rectal 0)	49,9 (365)	25,1 (179)	24,8	51,9 (237)	46,1 (128)	LUCENT-2 ²⁰	
	Traitement d'induction	1 200 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8	12	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2 , absence de sous-score > 1 , score de saignement rectal 0)	20,3 (650)	6,2 (325)	14,1	29,7 (317)	11,4 (333)	INSPIRE ²²	
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	360 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	52	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2 , absence de sous-score > 1 , score de saignement rectal 0)	37,6 (186)	25,1 (183)	12,6	61,7 (47)	29,5 (139)	COMMAND ²²	
Ustekinumab											
Mirikizumab											
Risankizumab											

Traitement à l'étude (ST)	Période d'intervention	Schéma posologique p/r au placebo	Durée du traitement (sem.)	Définition du critère d'évaluation principal	% atteignant le critère d'évaluation principal après échec d'un traitement avancé antérieur			Étude clinique
					ST (N)	PBO (N)	Δ (%)	
Guseikumab	Traitement d'induction	200 mg par voie IV, aux sem. 0, 4, 8	12	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2, absence de sous-score > 1, score de saignement rectal 0)	22,6 (421)	7,9 (280)	14,7	31,7 (202)
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	100 mg par voie SC, toutes les 8 sem.	44	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2, absence de sous-score > 1, score de saignement rectal 0)	49,4 (188)	18,9 (190)	30,5	50,4 (105)
	Traitement d'entretien (nouvelle répartition aléatoire des répondants)	200 mg par voie SC, toutes les 4 sem.	44	Rémission clinique (score de Mayo adapté ≤ 2, absence de sous-score > 1, score de saignement rectal 0)	51,6 (190)	18,9 (190)	32,7	58,3 (96)
								39,8 (88)

Tableau 1. Efficacité de l'inhibition de l'IL-23 dans des programmes d'études d'enregistrement de phase III pour les doses approuvées dans le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse; avec l'aimable autorisation du Jesse Siffledeen, M.D.

Abréviations : **CDAI** : indice d'activité de la maladie de Crohn; **CR100** : réponse clinique – réduction du score CDAI de 100 points; **IV** : intraveineuse; **N** : nombre total de sujets dans la cohorte de traitement; **PBO** : placebo; **SC** : sous-cutané; **sem.** : semaines; **SES-CD** : score endoscopique simple utilisé pour la maladie de Crohn; **Stud Dur** : *Study Duration and Endpoint* (durée de l'étude et critère d'évaluation).

de 1 avec une diminution de ≥ 1 point par rapport au début de l'étude, sous-score de saignements rectaux de 0, et sous-score endoscopique de 0 ou 1, à l'exclusion de la fragilité de la muqueuse). Les taux de rémission clinique pour le mirikizumab étaient de 24,2 % à la semaine 12 et de 49,9 % à la semaine 52, par rapport à 13,3 % et 25,1 % pour le placebo, respectivement. Plusieurs critères d'évaluation secondaires prédéterminés ont également été atteints, y compris les résultats déclarés par les patients, tels que l'amélioration précoce de l'incontinence fécale par impéritosité. La durabilité a également été démontrée sur le long terme : dans l'étude de prolongation LUCENT-3, 70 % des patients en rémission à un an l'étaient toujours après trois ans, sur la base de l'imputation des non-répondeurs.²⁰

L'efficacité du guselkumab dans la CU modérée à grave a été démontrée dans l'étude de phase III QUASAR évaluant les traitements d'induction et d'entretien.²¹ Pendant le traitement d'induction, les participants ont reçu le guselkumab à 200 mg par voie IV ou à 400 mg par voie IV, ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8. À la semaine 12, les patients ayant répondu au guselkumab ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire pour recevoir un traitement d'entretien par guselkumab à 100 mg toutes les 8 semaines ou à 200 mg toutes les 4 semaines, ou un placebo, pendant 44 semaines. Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique, évaluée par le score Mayo adapté à la semaine 12 (pour le traitement d'induction) et à la fin de la période d'entretien de 44 semaines. Tous les critères d'évaluation, principal et secondaires, ont été atteints, tant pour le traitement d'induction que pour le traitement d'entretien. À la semaine 12, 54 % des participants recevant le guselkumab à 200 mg ont obtenu une rémission clinique, par rapport à 25 % dans la cohorte sous placebo. Au cours du traitement d'entretien, 45 % des participants recevant 100 mg toutes les 8 semaines et 50 % des participants recevant 200 mg toutes les 4 semaines ont obtenu une rémission clinique, par rapport à 18 % parmi les patients qui avaient fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire pour recevoir le placebo.

L'efficacité du risankizumab dans la CU a été démontrée dans les études de phase III évaluant le traitement d'induction (INSPIRE) et le traitement d'entretien (COMMAND).²² Pendant le traitement d'induction, les participants ont reçu le risankizumab à 1 200 mg par voie IV ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8. À la semaine 12,

les patients ayant répondu au risankizumab ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire pour recevoir un traitement d'entretien par risankizumab à 180 mg ou à 360 mg toutes les 8 semaines, ou un placebo, pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique, évaluée par le score Mayo adapté à la semaine 12 (traitement d'induction) et après 52 semaines de traitement d'entretien. Tous les critères d'évaluation, principal et secondaires prédéterminés, ont été atteints dans les études évaluant le traitement d'induction et le traitement d'entretien. Ces critères comprenaient notamment les nouveaux résultats déclarés par les patients tels que l'incontinence fécale par impéritosité, l'incontinence anale, les scores de fatigue et la réduction du nombre d'hospitalisations à la semaine 12. Au cours du traitement d'induction, une rémission clinique a été obtenue chez 20 % des participants recevant le risankizumab, par rapport à 6 % des patients de la cohorte sous placebo. Après 52 semaines de traitement d'entretien, les taux de rémission étaient de 40 % et 38 % chez les participants recevant respectivement 180 mg et 360 mg de risankizumab toutes les 8 semaines, par rapport à 31 % des patients de la cohorte recevant le placebo au lieu du risankizumab.²²

L'innocuité de la classe des inhibiteurs de la sous-unité p19 est exceptionnelle, et aucun effet indésirable grave associé, tel qu'un risque accru d'infections graves, d'hospitalisation, d'événements cardiovasculaires, de pathologies malignes, de décès ou d'autres effets indésirables d'intérêt (c'est-à-dire d'infections opportunistes) n'a été identifié. Compte tenu de ce profil d'innocuité, plusieurs études cliniques en cours évaluent les associations d'inhibiteurs de la sous-unité p19 avec d'autres traitements ciblés. À l'appui de cette approche, l'étude de phase II VEGA a évalué l'utilisation de l'association guselkumab et golimumab (un agent anti-TNF) par rapport à l'un ou l'autre agent en monothérapie pour l'induction d'une rémission dans la CU. Le traitement d'association a montré un avantage statistiquement significatif par rapport au guselkumab en monothérapie pour l'obtention d'une rémission clinique à la semaine 12 (selon le score Mayo adapté), et cet avantage s'est maintenu après le passage au guselkumab en monothérapie pendant 24 semaines supplémentaires (48 % p/r à 31 % à la semaine 38).²³ Il est important de noter que les profils transcriptomiques des tissus ont révélé

un effet synergique du traitement d'association en ce qui concerne la régulation à la baisse de l'expression génique des cytokines pro-inflammatoires et la régulation à la hausse des gènes favorisant la normalisation épithéliale.²⁴ Le guselkumab et le golimumab sont actuellement évalués pour l'induction et le maintien de la rémission dans le cadre d'études de phase II sur la MC (DUET-CD) et la CU (DUET-UC). Ces études utilisent des critères d'évaluation principaux alignés sur ceux des études GALAXI et QUASAR, respectivement, à 48 semaines de traitement. Les deux études ont clôturé les inscriptions.

L'IL-23 est-elle la grande gagnante dans les MII?

Collectivement, ces études de phase III sur les inhibiteurs de l'IL-23 dans la CU et la MC soulignent un puissant effet de classe dans l'obtention d'une réponse et d'une rémission, ainsi qu'une supériorité dans les évaluations comparatives directes. Grâce à leur profil d'innocuité bien établi, à la réduction du nombre d'hospitalisations et à l'amélioration de la qualité de vie, les inhibiteurs de la sous-unité p19 se démarquent clairement des autres options thérapeutiques avancées actuellement disponibles pour les patients. Ces aspects ont été encore renforcés par des méta-analyses en réseau d'études d'enregistrement de phase III qui placent notamment le risankizumab parmi les agents les plus efficaces pour induire une rémission de la CU et le considèrent comme potentiellement supérieur chez les patients n'ayant jamais reçu de traitements avancés. Toutefois, toute conclusion concernant l'efficacité comparative qui est tirée des méta-analyses en réseau est limitée par l'hétérogénéité des méthodologies des études et des définitions des critères d'évaluation dans les études de phase III sur la MC et la CU.²⁵ Si l'on regarde plus loin, l'avenir est prometteur pour ces traitements, avec plusieurs études pivots en cours et en attente qui ciblent l'inhibition de l'IL-23, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres traitements ciblés.

Malgré ces éléments positifs, les cliniciens ne savent toujours pas trop bien comment choisir entre les trois traitements anti-IL-23 actuellement disponibles pour la MC et la CU, tandis que d'autres limitations à l'inhibition de l'IL-23 dans les MII empêchent ces traitements de s'imposer dans ce domaine. Ces traitements n'ont pas réussi

à dépasser le plafonnement thérapeutique de la rémission endoscopique objective de la maladie, qui reste inférieure à 40 % dans les études d'enregistrement pour la CU et la MC. De plus, les données probantes à l'appui d'un traitement anti-IL-23 dans des populations atteintes de MII particulières sont limitées, telles que les patients atteints d'une MIMI concomitante indépendante de l'axe IL-23/Th17, les patients hospitalisés atteints d'une CU grave et les patients présentant une MC périanale fistulisante complexe. Les études cliniques en cours visent à écarter ces limitations. Par exemple, l'efficacité et l'innocuité du guselkumab dans la MC périanale fistulisante sont actuellement évaluées dans le cadre de l'étude FUZION de phase III contrôlée par placebo, dont le critère d'évaluation principal est la rémission (fermeture) de la fistule à la semaine 24.²⁶ Une étude ambitieuse de comparaison directe entre le risankizumab et le guselkumab est également planifiée afin d'identifier les différences d'efficacité de ces traitements dans la MC. De plus, les stratégies d'associations de traitements avancés comprenant l'inhibition de la sous-unité p19 suscitent de plus en plus d'intérêt, car elles pourraient permettre d'atteindre des taux de résolution objective de l'inflammation dans les MII beaucoup plus élevés que les taux observés actuellement avec les monothérapies ou les approches ciblant le système immunitaire. Cette vaste activité de recherche, associée à de robustes données d'innocuité et à un large index thérapeutique, place les inhibiteurs de l'IL-23 en position d'accroître leur impact dans la prise en charge des MII.

Coordonnées

Jesse Siffledeen, M.D.

Courriel : shaalan@ualberta.ca

Divulgation de renseignements financiers

JS: Honoraires de consultation : Janssen, AbbVie, Takeda, Pendopharm, Fresenius Kabi, BioJamp, Bristol Myers Squibb, Amgen, McKesson, Pfizer, Celltrion, Ferring et Eli Lilly.

JS: Honoraires de conférencier : Janssen, AbbVie, Takeda, Pendopharm, Fresenius Kabi, BioJamp, Bristol Myers Squibb, Amgen, McKesson, Pfizer, Celltrion, Ferring et Eli Lilly.

Références

- Jairath V, Acosta Felquer ML, Cho RJ. IL-23 inhibition for chronic inflammatory disease. *Lancet*. 2024;404(10463):1679-1692. doi:10.1016/S0140-6736(24)01750-1
- García-Domínguez, M. The role of IL-23 in the development of inflammatory diseases. *Biology (Basel)*. 2025;14(4):347. Published 2025 Mar 27. doi:10.3390/biology14040347
- Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 1998;111(6):1053-1057. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00446.x
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-1463. doi:10.1126/science.1135245
- Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, et al. Guselkumab for the treatment of psoriasis: a review of phase iii trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):281-292. doi:10.1007/s13555-017-0187-0
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6
- Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8
- Lebwohl MG, Carvalho A, Asahina A, Zhang J, Fazeli MS, Kasireddy E, et al. Biologics for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(7):1633-1656. doi:10.1007/s13555-025-01423-0
- Thomas SE, Barenbrug L, Hannink G, Seyger MM, de Jong EM, van den Reek JM. Drug survival of IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2024;84(5):565-578. doi:10.1007/s40265-024-02028-1
- Yu S, Huo AP, Wang YH, Wei JC. Interleukin-23 versus interleukin-17 inhibitors in preventing incidental psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a real-world comparison from the TriNetX US Collaborative Network. *BioDrugs*. 2025;39(2):297-306. doi:10.1007/s40259-025-00705-5
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773
- Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200-2211. doi:10.1016/S0140-6736(22)00688-2
- Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750
- D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/S0140-6736(22)00467-6
- Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031-2046. doi:10.1016/S0140-6736(22)00466-4
- Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2024;391(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa2314585
- Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panés J, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025;406(10501):358-375. doi:10.1016/S0140-6736(25)00681-6
- Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet*. 2024;404(10470):2423-2436. doi:10.1016/S0140-6736(24)01762-8
- D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2444-2455. doi:10.1056/NEJMoa2207940

20. Sands BE, D'Haens G, Clemow DB, Irving PM, Johns JT, Gibble TH, et al. Three-year efficacy and safety of mirikizumab following 152 weeks of continuous treatment for ulcerative colitis: results from the LUCENT-3 open-label extension study. *Inflamm Bowel Dis.* 2025;31(7):1876-1890. doi:10.1093/ibd/izae253
21. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang KG, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet.* 2025;405(10472):33-49. doi:10.1016/S0140-6736(24)01927-5
22. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, et al. Risankizumab for ulcerative colitis: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2024;332(11):881-897. doi:10.1001/jama.2024.12414
23. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):307-320. doi:10.1016/S2468-1253(22)00427-7
24. Desai P, Branigan P, Richards D, Vetter M, Cua D, Freeman T. Differential and combinatorial mechanism of action of golimumab and guselkumab in ulcerative colitis induction therapy: IL-23 blockade drives restoration of normal epithelium and mucosal healing. *The American Journal of Gastroenterology* 117(10S):p e527, October 2022. doi: 10.14309/01.ajg.0000902200.99170.8c
25. Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, Agrawal M, Haydek JP, Limketkai BN, et al. Comparative efficacy of advanced therapies for management of moderate-to-severe ulcerative colitis: 2024 American Gastroenterological Association evidence synthesis. *Gastroenterology.* 2024;167(7):1460-1482. doi:10.1053/j.gastro.2024.07.046
26. Janssen-Cilag Ltd. A study of guselkumab in participants with fistulizing, perianal Crohn's disease (FUZION CD). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05347095. [updated September 12, 2025, accessed September 9, 2025] Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05347095#study-overview>.