

VIRGINIA SOLITANO

M.D.

La D^{re} Solitano bénéficie d'une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à l'université Western de London (Ontario) et d'une bourse de recherche en gastro-entérologie à l'université Humanitas de Milan (Italie). Dans le cadre de sa bourse de recherche sur les MII à l'Université de Western, elle se consacre à la conception et l'analyse d'études cliniques sur les MII, ainsi qu'au développement et à la validation d'indices sous la supervision du professeur Vipul Jairath.

Affiliations :

Université Western, London (Ontario), Canada

Département des sciences biomédicales, Université Humanitas, Pieve Emanuele, Milan, Italie



VIPUL JAIRATH

M.D.

Le Dr Jairath est professeur de médecine à la faculté de médecine et de médecine dentaire Schulich. Il est également titulaire de la chaire créée par John et Susan McDonald pour la recherche clinique sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à l'Université Western. Il est directeur du programme de bourses de recherche postdoctorales sur les MII à l'Université Western et titulaire de la chaire de recherche du département de médecine. Ses recherches portent sur les traitements cliniques des MII, les études cliniques, le développement et la validation d'indices cliniques ainsi que des mesures des résultats rapportés par les patients. Il mène ses activités cliniques en milieu hospitalier universitaire et il occupe le poste de chercheur principal dans plusieurs études cliniques.

Affiliations :

Université Western, London (Ontario), Canada



TRAITEMENT D'ASSOCIATION AVANCÉ DANS LES MII : PEUT-IL RÉUSSIR?

Introduction

Le traitement d'association classique dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), qui consiste en un agent immunosuppresseur et un agent anti-TNF, est une stratégie bien intégrée dans la pratique clinique. Les études déterminantes SONIC et UC SUCCESS ont démontré que l'association d'une thiopurine et de l'infliximab était plus efficace qu'une monothérapie, et était associée à des taux plus élevés de cicatrisation de la muqueuse et de rémission sans traitement par corticostéroïdes.^{1,2}

Le principal avantage de ce traitement d'association classique découle de l'effet de l'immunomodulateur sur la pharmacocinétique des agents anti-TNF, avec un taux plus faible d'anticorps anti-médicament détectés chez les sujets recevant un traitement d'association.³ Malgré l'augmentation de l'arsenal thérapeutique et des efforts déployés pour la mise en œuvre d'études cliniques sur les MII, les taux de rémission clinique à un an sont toujours de l'ordre de 30 % à 50 %, ⁴⁻⁷ ce qui indique qu'un plafond thérapeutique pourrait avoir été atteint avec l'utilisation d'agents en monothérapie. De plus, les agents qui se sont avérés efficaces pour le traitement de maladies lumineales peuvent ne pas l'être pour les manifestations extra-intestinales (MEI) ou pour les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI) concomitantes.⁸ C'est pourquoi le concept de traitement d'association avancé (TAA), qui consiste en l'administration conjointe d'au moins deux agents biologiques, ou d'un agent biologique et d'une petite molécule, semble constituer une approche thérapeutique pour les patients atteints d'une MII réfractaire, ainsi que pour les patients atteints simultanément d'une MII et d'une MIMI, ou d'une MII associée à des MEI.⁹

Données probantes cliniques pour le TAA

Études cliniques et rapports antérieurs

Plusieurs séries de cas et études incluant de petites cohortes ont fourni des exemples intéressants d'utilisation efficace du TAA chez des patients atteints d'une MII réfractaire ou chez des patients atteints simultanément d'une MII et d'une MIMI (par exemple, maladie psoriasique, polyarthrite rhumatoïde [PR], spondylarthrite [SpA]) ou de MEI (notamment, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, uvéite).

Parmi les études de cohorte, Yang et al ont rapporté les résultats de 22 patients atteints de longue date

de la maladie de Crohn (MC) et traités dans un centre canadien et un centre américain. La majorité avait déjà subi des résections chirurgicales et n'avait pas répondu à un nombre médian de quatre médicaments biologiques.¹⁰ Le traitement le plus couramment administré était le védolizumab en association avec l'ustékinumab, probablement en raison de leurs différents profils d'innocuité favorables.

Une étude de cohorte rétrospective italienne a rapporté de meilleurs résultats pour l'ensemble des 16 patients atteints d'une MII ou de MEI, toutes de nature évolutive (notamment, SpA et maladie psoriasique évolutives), et traités par TAA.¹¹ Dans cette série de cas, seuls trois effets indésirables ont été signalés (une réaction cutanée après l'administration de certolizumab, une lésion hépatique induite par le médicament et un abcès périanal); cependant, aucun de ces effets n'était grave.

Selon une revue systématique complétée par une méta-analyse qui portait sur 30 études menées auprès de 279 patients atteints d'une MII, la principale indication du TAA était une MII réfractaire, suivie par les MEI concomitantes ou une maladie rhumatologique.¹² Le traitement le plus fréquemment administré était un agent anti-TNF associé à des anti-intégrines (48 %), suivi de l'ustékinumab associé à une anti-intégrine. Sur une période de suivi médiane de 32 semaines, les taux groupés de rémission clinique et endoscopique étaient respectivement de 59 % (IC à 95 % = 42 % à 74 %) et de 34 % (IC à 95 % = 23 % à 46 %). Étonnamment, les taux de réussite étaient plus élevés chez les patients recevant un TAA en raison de MEI concomitantes, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de plus d'un mécanisme d'action unique pourrait maîtriser adéquatement la maladie dans plusieurs systèmes organiques. Selon les données relatives à l'innocuité, les taux d'effets indésirables, d'infections et de tumeurs malignes étaient similaires à ceux observés chez les patients sous monothérapie par anti-TNF (taux groupé d'effets indésirables de 31,4 %, IC à 95 % = 12,9 % à 53,7 %).¹³

L'ECRA mené par Sands et al en 2007 constitue la première tentative de TAA pour les MII.¹⁴ Dans cette étude, 79 patients atteints de MC évolutive (score de l'indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI] supérieur ou égal à 150) et sous traitement par infliximab ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 pour recevoir trois perfusions intraveineuses de natalizumab (300 mg; n = 52) ou un placebo (n = 27)

toutes les quatre semaines. Les patients ont reçu de l'infliximab (5 mg/kg) toutes les huit semaines pendant au moins dix semaines avant la répartition aléatoire et tout au long de l'étude. La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables était similaire dans le groupe traité par l'association et le groupe sous monothérapie (27 % p/r à 30 %, respectivement). Même si la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour détecter des différences statistiques quant à l'efficacité, une proportion plus élevée de patients du groupe recevant l'association est parvenue à une rémission clinique sur toute la durée de l'étude par rapport au groupe sous monothérapie. Toutefois, l'utilisation du natalizumab est associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive et il n'est approuvé par la FDA que pour la MC modérée à grave.

L'étude VEGA de phase II, contrôlée et menée à double insu, dont les résultats ont été publiés en ligne en février 2023, a démontré que l'association des agents anti-TNF golimumab et anti-interleukine-23 guselkumab était plus efficace pour le traitement d'induction à court terme de la CU que l'un ou l'autre agent administré seul.¹⁵

VEGA était une étude de validation du concept menée dans 54 hôpitaux, centres médicaux universitaires ou cabinets privés dans neuf pays. Les critères d'admissibilité étaient les suivants : adultes âgés de ≥ 18 à 65 ans présentant un diagnostic confirmé de CU au moins trois mois avant la sélection et atteints d'une CU évolutive modérée à grave (score Mayo de 6 à 12), avec un sous-score initial défini centralement de 2 ou plus pour l'endoscopie.

Trois cent cinquante-huit patients ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir un traitement d'association (golimumab à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, golimumab à 100 mg par voie sous-cutanée aux semaines 2, 6 et 10, et guselkumab à 200 mg par voie intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, suivi d'une monothérapie par guselkumab à 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 32 semaines, $n = 71$); monothérapie par golimumab (golimumab à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, puis golimumab à 100 mg par voie sous-cutanée à la semaine 2 et toutes les 4 semaines par la suite, durant 34 semaines, $n = 72$); ou monothérapie par guselkumab (guselkumab à 200 mg par voie intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, puis guselkumab à 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines par la suite, durant 32 semaines, $n = 71$).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse clinique à la semaine 12 (définie comme une diminution ≥ 30 % par rapport au score de Mayo

total et une réduction absolue ≥ 3 points avec une diminution du score de saignement rectal ≥ 1 point ou un score de saignement rectal de 0 ou 1). Une proportion plus élevée de patients recevant un traitement d'association a obtenu une réponse clinique (59/71, 83,1 %) après 12 semaines p/r à une monothérapie par guselkumab (53/71, 74,6 %, p nominale = 0,2155) ou golimumab (44/72, 61,1 %, p nominale = 0,0032). Étonnamment, le critère composite, comprenant l'amélioration endoscopique et la rémission histologique, a été atteint chez environ deux fois plus de patients recevant le TAA par rapport à la monothérapie (40,8 % p/r à 26,8 % et 15,3 % avec le guselkumab et le golimumab, respectivement). Conformément aux données d'innocuité recueillies grâce aux expériences en situation réelle, un seul patient parmi les 71 participants sous TAA a signalé une infection grave de grippe et de septicémie. Des infections ont été signalées chez 14 % des patients recevant un traitement d'association ou la monothérapie par guselkumab p/r à un taux de 22 % chez les patients recevant la monothérapie par golimumab.

Études cliniques en cours

Plusieurs études cliniques évaluant le TAA pour les MII sont en cours. EXPLORER est une étude ouverte, non contrôlée, qui évalue le rôle d'une trithérapie associant le védolizumab, l'adalimumab et le méthotrexate oral pour l'induction d'une rémission endoscopique chez des patients sélectionnés ayant reçu un diagnostic récent de MC (dans les 24 mois) et exposés à un risque élevé de complications (score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn [SES-CD]) ≥ 7 , ou ≥ 4 en cas de maladie iléale isolée).¹⁶ Selon une analyse intermédiaire, le critère principal de rémission endoscopique (SES-CD de 0 à 2) à 26 semaines a été atteint chez 34,5 % des patients, et plus de 50 % des patients étaient en rémission clinique à cette date. DUET-MC et DUET-CU sont des études de phase IIb à répartition aléatoire, contrôlées par un agent actif et un placebo, qui sont en cours et évaluent l'efficacité et l'innocuité du TAA d'induction et d'entretien par guselkumab et golimumab chez des participants atteints de MC et de CU modérées à graves, respectivement.

Le TAA ne doit être administré que dans des cas cliniques spécifiques, après un examen approfondi des besoins du patient et de tout problème d'innocuité potentiel. Plus précisément, le TAA doit être envisagé pour le traitement d'une maladie luminale médicalement réfractaire à toutes les monothérapies disponibles, en présence de MEI ou de MIMI concomitantes, ou de phénotypes à très haut risque tels qu'une maladie étendue de

l'intestin grêle, ainsi qu'une maladie structurante et pénétrante présentant un haut risque de complications. Lors de l'utilisation du TAA pour une autre pathologie inflammatoire concomitante non traitée, les cliniciens doivent tenir compte des voies inflammatoires et des cascades en aval qui sont ciblées par un TAA potentiel, tout en évitant les agents présentant plusieurs interactions croisées (tels qu'un anti-12/23 associé à un anti-IL-23). Enfin, il faut éviter les agents biologiques ayant déjà mené à une immunogénicité. Selon les données cliniques actuellement disponibles, le védolizumab et l'ustékinumab semblent représenter les traitements biologiques d'ancrage les mieux appropriés en raison de leurs profils d'innocuité favorables.^{17,18}

Une approche individualisée du traitement est essentielle en cas de manque de données cliniques à l'appui de ce qui semble être l'association optimale. Par exemple, chez les personnes présentant des MEI/MIMI concomitantes et une réponse d'un tissu cible, tel que la peau ou les articulations, à un agent anti-TNF ou à des antagonistes d'IL-12/23, l'ajout d'un composé sélectif de l'intestin tel que le védolizumab semble raisonnable en cas de maladie luminale évolutive. L'ajout du védolizumab ou d'une petite molécule orale telle que le tofacitinib pour le traitement de la CU doit être envisagé chez les phénotypes à très haut risque présentant une réponse partielle au blocage de l'axe IL-12/23 et des antécédents de perte de réponse, d'intolérance au traitement par au moins un inhibiteur du TNF, ou les deux. Il convient également de prendre les décisions en fonction du mode d'administration choisi (par exemple, voie sous-cutanée ou orale), des affections concomitantes individuelles, des échecs de traitements antérieurs et du sous-type de la maladie.

Malgré le nombre croissant d'études observationnelles, le TAA demeure une pratique hors indication et des études cliniques en situation réelle ainsi que des ECRA de plus grande envergure sont nécessaires pour mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette approche thérapeutique.

Conclusion

Le concept du TAA est intéressant en tant que méthode permettant d'élever le plafond thérapeutique pour les MII. Actuellement, son utilisation est strictement hors indication, et il devrait être réservé à des cas spécifiques tels que ceux présentés dans cet article (**Tableau 1**). Les risques et les avantages potentiels doivent être clairement documentés et, dans l'idéal, la décision d'instaurer le traitement doit être prise au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Outre le traitement d'association classique, un TAA comprenant au moins deux traitements ciblés avancés s'est avéré utile pour des cas cliniques spécifiques après une évaluation minutieuse des besoins du patient, ainsi que des problèmes d'innocuité potentiels. Grâce à l'ajout de l'ozanimod, de l'upadacitinib et d'autres médicaments anti-IL-23 (tels que le risankizumab, le guselkumab et le mirikizumab), on prévoit d'évaluer prochainement de nouvelles associations médicamenteuses aux profils d'efficacité et d'innocuité variés susceptibles d'enrichir l'arsenal thérapeutique actuel contre les MII. Toutes les données probantes disponibles doivent être considérées comme suggestives d'hypothèses pour de futures études cliniques bien contrôlées et suffisamment puissantes, menées idéalement auprès de patients à haut risque.

Population	Patients atteints de MII réfractaires à tous les traitements médicaux Patients présentant des phénotypes à haut risque (maladie étendue de l'intestin grêle et maladie évoluant vers une forme sténosante ou fistulisante) Patients présentant une MIMI concomitante (p. e.x, maladie psoriasique, PR, SpA) ou des MEI (p. ex. érythème noueux, pyoderma gangrenosum, uvéite)
TAA	Préférence pour les agents dont le profil d'innocuité est le plus favorable (p. ex. védolizumab et ustékinumab comme traitement d'ancrage) Préférence pour les agents anti-TNF contre la MC, en particulier la MC iléale ou en cas d'atteinte intestinale (p. ex. fistule, sténoses, maladie périanale complexe) Préférence pour le védolizumab chez les patients atteints de CU Préférence pour les agents anti-TNF ou l'ustékinumab (ou un bloqueur anti-IL-23); ou un inhibiteur de JAK chez les patients présentant des MEI ou des MIMI
Contexte	Les risques et les avantages potentiels doivent être clairement documentés; dans l'idéal, la décision d'instaurer un traitement doit être prise au sein d'une équipe multidisciplinaire.

Tableau 1. Recommandations pratiques pour l'utilisation du TAA dans la pratique clinique; avec l'aimable autorisation de Vipul Jairath, MD et de Virginia Solitano, MD

Correspondance :

Dr Vipul Jairath

Courriel : vjairath@uwo.ca

Divulgence de renseignements financiers :

V.J.: honoraires de consultation/conseils consultatifs :

AbbVie, Alimentiv, Arena Pharmaceuticals, Asahi Kasei Pharma, Asieris, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Eli Lilly, Ferring, Flagship Pioneering, Fresenius Kabi, Galapagos, GlaxoSmithKline, Genentech, Gilead, Janssen, Merck, Metacrine, Mylan, Pandion, Pendopharm, Pfizer, Protagonist, Prometheus, Reistone Biopharma, Roche, Sandoz, Second Genome, Sorriso Pharmaceuticals, Takeda, Teva, TopiVert, Ventyx, et Vividion;

Honoraires de conférencier : AbbVie, Ferring, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen, Pfizer, Shire, Takeda, et Fresenius Kabi

V.S.: Aucun

Références

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
2. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2). doi:10.1053/J.GASTRO.2013.10.052
3. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1525-1532.e1. doi:10.1016/J.CGH.2018.09.033
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi:10.1053/J.GASTRO.2006.11.041
6. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):188-202. doi:10.1111/APT.13243
7. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, 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
8. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi:10.1056/NEJMra1909094
9. Danese S, Solitano V, Jairath V, Peyrin-Biroulet L. The future of drug development for inflammatory bowel disease: the need to ACT (advanced combination treatment). *Gut*. Published online 2022. doi:10.1136/GUTJNL-2022-327025
10. Yang E, Panaccione N, Whitmore N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1031-1038. doi:10.1111/APT.15719
11. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual Targeted Therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;15(2):335-339. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAA149
12. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online 2021. doi:10.1016/J.CGH.2021.03.034
13. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):490-501. doi:10.1093/IBD/IZX072
14. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):2-11. doi:10.1002/IBD.20014
15. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, 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*. Published online February 2023. doi:10.1016/S2468-1253(22)00427-7
16. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. 885: TRIPLE COMBINATION THERAPY WITH VEDOLIZUMAB, ADALIMUMAB, AND METHOTREXATE IN PATIENTS WITH HIGH-RISK CROHN'S DISEASE: INTERIM ANALYSIS FROM THE OPEN-LABEL, PHASE 4 EXPLORER TRIAL. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-215. doi:10.1016/S0016-5085(22)60514-6
17. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1048-1064. doi:10.1007/S00535-018-1480-0
18. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, et al. Five-year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: the IM-UNITI trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*. Published online 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025