

Quelles biothérapies en première ligne dans la rectocolite hémorragique ?

 **Aurélien AMIOT**

 Hôpitaux Universitaires Henri Mondor. Département de Gastroentérologie - 51, boulevard du Maréchal De Lattre De Tassigny, 94010 Créteil

 aurelien.amiot@aphp.fr

OBJECTIF(S) PÉDAGOGIQUE

- Connaître les biothérapies proposées pour le traitement en première ligne dans la RCH
- Connaître l'efficacité et les critères de choix de ces biothérapie
- Connaître les indications et modalités de la monothérapie et de la combiothérapie

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur n'a pas déclaré de lien d'intérêts en relation avec son article

MOTS-CLÉS

rectocolite hémorragique ; biothérapie ; anti-TNF ; vedolizumab ; tofacitinib ; efficacité ; tolérance

ABRÉVIATIONS

5-ASA : acide 5-aminosalicylique
AMM : autorisation de mise sur le marché
HAS : Haute Autorité de Santé
MC : maladie de Crohn
RCH : rectocolite hémorragique
TNF : tumor necrosis factor- α

Introduction

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui affecte plus d'une centaine de milliers de personnes en France (1). Son cours évolutif est variable. Beaucoup de patients ont une maladie faiblement évolutive pour laquelle le traitement repose essentiellement sur les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) oraux et/ou topiques (2). Chez certains, la RCH est handicapante et nécessite le recours à des traitements immunosuppresseurs, des biothérapies et parfois la réalisation d'une coloproctectomie totale.

Trois anticorps anti-TNF sont indiqués dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel : l'infliximab (REMICADE®) et ses biosimilaires (INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI®, ZESSLY®), l'adalimumab (HUMIRA®) et ses biosimilaires (AMGEVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ®, HULIO®) et le golimumab (SIMPONI®) (Tableau 1) (3). Ces trois anticorps anti-TNF ont démontré leur efficacité pour induire et maintenir la réponse et la rémission clinique au cours d'essais contrôlés randomisés contre placebo (ACT 1 et 2 pour l'infliximab, ULTRA 1 et 2 pour l'adalimumab et PURSUIT pour le golimumab). De la même façon, le vedolizumab a démontré son efficacité contre placebo pour induire et maintenir la réponse et la rémission clinique au cours de l'essai GEMINI-2.

En Europe, les anticorps anti-TNF et le vedolizumab peuvent être utilisés indifféremment en première ligne de biothérapie chez les patients

qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel (5-ASA, corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. En France, le vedolizumab n'était indiqué qu'en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à un anticorps anti-TNF. Depuis le mois de septembre 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis de service médical rendu important à l'utilisation du vedolizumab en première ligne de biothérapie dans la RCH ouvrant la route vers un remboursement du vedolizumab dans cette indication.

Indication d'une biothérapie au cours de la rectocolite hémorragique

Le libellé d'autorisation de mise sur le marché (AMM) restreint l'utilisation des biothérapies à des formes modérées à sévères de RCH, généralement définies par un score de Mayo compris entre 6 et 12 avec un sous-score endoscopique ≥ 2 . Cette définition paraît tout à fait applicable en pratique quotidienne car elle ne restreint pas l'utilisation des biothérapies à des formes sévères et elle impose la réalisation d'un bilan endoscopique préalable systématique.

En ce qui concerne la notion d'échec des traitements conventionnels, ce libellé était initialement destiné aux patients ne présentant pas une réponse clinique adéquate ; mais il est désormais nécessaire de l'étendre à la notion de rémission complète sans corticoïdes d'une part, et de cicatri-

Tableau 1 : liste des biothérapies disponibles en première ligne dans la rectocolite hémorragique

	Infliximab		Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	
Voie d'administration	Intra-veineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Intra-veineuse	Sous-cutanée
Schéma d'induction	5 mg/kg intraveineux à S0 S2		160 mg S0 et 80 mg S2	200 mg S0 – S2 Semaines	300 mg intraveineux à S0S2	
Traitement d'entretien	À partir de S6 : 5 mg/kg toutes les 8 semaines	À partir de S6 : 120/240 mg toutes les 2 semaines	À partir de S6 : 40 mg toutes les 2 semaines	À partir de S6 : 50-100 mg toutes les 4 semaines	À partir de S6 : 300 mg toutes les 8 semaines	À partir de S6 : 108 mg toutes les 2 semaines
Schéma optimisé	10 mg/kg toutes les 4 semaines	? 240 mg toutes les semaines	80 mg toutes les 1-2 semaines	100 mg toutes les 2 semaines	300 mg toutes les 4 semaines	? 108 mg toutes les semaines

sation muqueuse d'autre part. En effet, il n'est plus nécessaire de souligner le rôle délétère de la corticothérapie en dehors d'une utilisation d'appoint. Sur le plan de l'évaluation, il est désormais reconnu que l'objectif ne doit pas se limiter à une simple réponse clinique mais à l'obtention d'une rémission complète selon l'évaluation du patient (PRO-1 : « patients-reported-outcomes-1 ») : absence de saignement rectal ET pas plus d'une à deux selles supplémentaires par rapport au transit habituel (4). Enfin, il a été montré au cours de nombreuses études que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, voire d'une cicatrisation histologique était associée à une rémission clinique plus pérenne et à une réduction du risque chirurgical et potentiellement néoplasique (5, 6). Ces objectifs cliniques doivent être atteints dans un délai de 3 mois alors que les objectifs endoscopiques, voire histologiques doivent être obtenus dans un délai de 3 à 6 mois (4).

Efficacité et tolérance des biothérapies au cours de la rectocolite hémorragique

Il existe plusieurs façons de comparer les biothérapies entre elles. La méthode de référence est une étude contrôlée randomisée en double aveugle qui permet une comparaison directe et calibrée au plus près de la différence attendue (étude en face-à-face). En l'absence de ce type d'étude, il est également possible de comparer indirectement deux traitements en regroupant les différentes études

contre placebo réalisées avec chacun des médicaments et en les comparant *via* une méthode de méta-analyse. Enfin, il est possible de comparer des données relatives à chacun des traitements en « vraie vie » en corrigeant l'influence de facteurs confondants (score de propension). Cette dernière méthode expose néanmoins à de nombreux biais liés au caractère le plus souvent rétrospectif des études.

De très nombreuses études de cohorte en « vraie vie » ont été rapportées concernant l'efficacité et la tolérance du vedolizumab et des anticorps anti-TNF chez les patients atteints de RCH. Néanmoins, la comparaison directe n'est pas aisée du fait d'un grand nombre de biais d'analyse et notamment du fait que la majorité des patients traités par vedolizumab ont été préalablement exposés à au moins un anticorps anti-TNF. Récemment, Lukin *et al.* ont publié des données issues du registre nord-américain rétrospectif VICTORY à partir de 722 patients atteints de RCH active et traités soit par vedolizumab (n = 454), soit par un anticorps anti-TNF (n = 268) (7). L'influence des facteurs confondants a été gommée par l'utilisation d'un score de propension. Concernant les patients naïfs de toute biothérapie, le vedolizumab était supérieur aux anticorps anti-TNF pour l'induction d'une rémission clinique sans corticoïdes (HR = 1,68, IC 95 % [1,16 - 2,43]). Il existait également une réduction des événements indésirables sévères (HR = 0,19, IC 95 % [0,05 - 0,75]) et une tendance pour une réduction des épisodes infectieux (HR = 0,32, IC 95 % [0,08 - 1,32]). Il faut néanmoins noter que le score de propension ne tenait pas compte de paramètres biologiques d'inflammation comme la protéine

C-réactive et que la sévérité de la RCH était gradée par l'investigateur et non à partir d'un score d'activité clinique et/ou endoscopique. Plus récemment, Kirchgesner *et al.* ont présenté lors de l'UEGW 2020, une évaluation du risque d'infection sévère au sein de 3 cohortes issues du registre de la sécurité sociale Française (SNDS 2010-2018) et de 2 registres d'assurances américaines (Market Scan 2010-2017 et Optum 2017-2018) soit 10 421 patients traités par vedolizumab et 75 928 patients traités par anticorps anti-TNF (8). Chez les patients atteints de RCH naïfs de biothérapie, il existait également une tendance pour un moindre risque d'infection sévère chez les patients traités par vedolizumab en comparaison aux patients traités par anticorps anti-TNF (HR = 0,57, IC 95 % [0,32 - 1,01]).

Trois méta-analyses en réseau se sont spécifiquement intéressées à l'efficacité et à la tolérance des différentes biothérapies au cours de la RCH active (9-11). Les performances de ces traitements ont ainsi été comparées et classées de façon à déterminer la probabilité que chacun des traitements étudiés soit le meilleur pour chacun des événements étudiés (**Figure 1**). Dans ces méta-analyses, l'infliximab et le vedolizumab présentaient une supériorité par rapport aux deux anticorps anti-TNF utilisables par voie sous-cutanée (golimumab et adalimumab). En ce qui concerne la tolérance des traitements, il n'existait pas d'augmentation du risque d'événements indésirables sévères chez les patients atteints de RCH et traités par vedolizumab ou anticorps anti-TNF (10, 11). Il n'existait pas non plus d'augmentation du risque d'infection sauf pour les patients traités par tofacitinib (OR = 1,75, IC

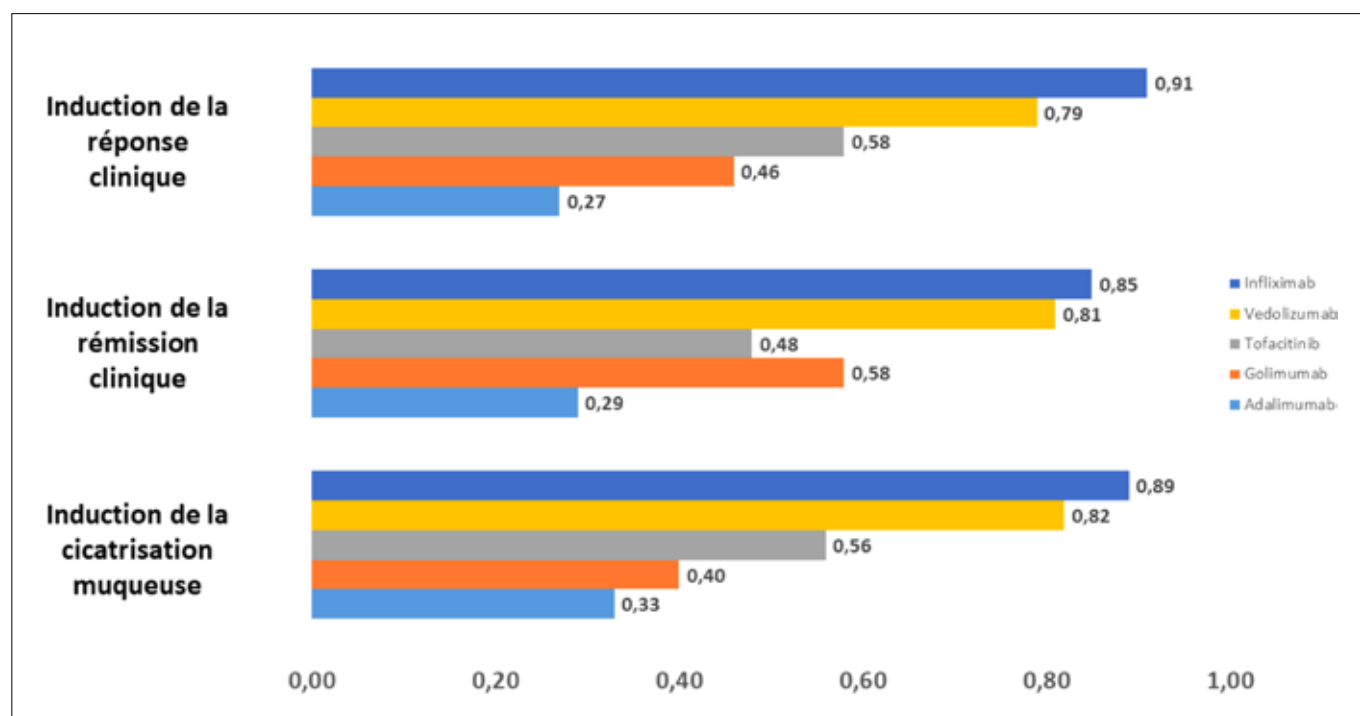


Figure 1 : Probabilité que le traitement considéré soit le meilleur pour l'évènement étudié (valeurs SUCRA)
D'après Bonovas et al. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 454-465.

95 % [1,13 - 2,70], SUCRA 0,19) et par golimumab (OR = 1,85, IC 95 % [1,20 - 2,86], SUCRA 0,12). Dans cette étude, le vedolizumab présentait le meilleur profil de tolérance parmi les biothérapies évaluées.

L'étude VARSITY a été publiée en 2019 et reste à ce jour le seul et unique essai contrôlé randomisé en face à face dans le domaine des MICI (12). Elle a comparé l'efficacité et la tolérance du vedolizumab (300 mg à S0 S2 S6 puis toutes les 8 semaines) et de l'adalimumab (160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines) chez 769 patients atteints de RCH active dont au maximum 25 % d'entre eux avaient été préalablement exposés à l'infliximab. Aucune optimisation thérapeutique n'était autorisée dans aucun des deux groupes. À la semaine 52, le vedolizumab était supérieur à l'adalimumab selon le critère de jugement principal, la rémission clinique (31,3 versus 22,5 % respectivement, $p = 0,006$), l'amélioration endoscopique (39,7 versus 2,7 % respectivement) et la cicatrisation histologique (score de Geboes < 2 : 10,4 versus 3,1 % respectivement) alors qu'il n'y avait pas de différence en termes de rémission clinique sans corticoides (21,8 versus 12,6 % respectivement). Il n'existait aucune différence entre la tolérance du vedolizumab et celle de l'adalimumab.

C'est sur la base de cette dernière étude que la Haute Autorité de Santé a recommandé le remboursement du vedolizumab en première ligne de biothérapie dans la RCH.

Situations particulières pouvant influencer le choix de la biothérapie

Il est fréquent de mettre en balance le choix d'un traitement en fonction du rapport bénéfice-risque. Il est donc essentiel de distinguer différentes situations où ce rapport peut être modulé, parmi lesquelles celles qui peuvent influencer le risque infectieux, le risque néoplasique et /ou le risque périnatal. À l'inverse, l'existence d'une RCH sévère exposant à un risque plus élevé de coloproctectomie doit faire préférer l'efficacité à la tolérance.

Les principaux risques associés à l'utilisation des biothérapies sont d'ordre infectieux et néoplasiques. Dans une étude au sein du système national des données de Santé (SNDS) à partir de 160 694 patients atteints par une MICI, il a ainsi été montré qu'il existait une augmentation graduelle du risque d'infection sévère chez les patients traités par thiopurines, par anticorps

anti-TNF et par combothérapie par anticorps anti-TNF et thiopurines (10). Néanmoins, tous les patients ne sont pas égaux devant le risque infectieux. Ainsi, un risque infectieux 2 à 3 fois supérieur chez les patients de plus de 65 ans était noté (13). Bien que l'augmentation du risque relatif soit similaire, il semble bien plus délétère chez les populations les plus âgées. Il existe également d'autres facteurs qui doivent être pris en compte en terme de risque infectieux au moment de choisir une première biothérapie : l'utilisation concomitante de corticoïdes systémiques, la nécessité d'un traitement en combothérapie et la présence d'autres comorbidités (14).

De façon similaire, l'utilisation des immunosuppresseurs et des biothérapies a été associée à une augmentation du risque de lymphome et de cancers cutanés non-mélanocytaires pour les thiopurines et mélanocytaires pour les anti-TNF (14). Il est également notable que la majorité des cas de cancers cutanés et de lymphomes observés au cours des MICI surviennent chez des patients âgés de plus de 65 ans. Concernant les patients ayant un antécédent de cancer, il est également nécessaire de prendre en compte le risque de chaque biothérapie concernant le type de cancer incriminé en parallèle au risque de récurrence théorique et à la nécessité de mise en

route de la biothérapie. Ainsi, ECCO recommande un intervalle de 2 ans avant la mise en route d'un traitement immunomodulateur pour les cancers à faible risque de récurrence et de 5 ans pour les cancers à haut risque de récurrence. Concernant le choix du traitement, il s'avère nécessaire d'éviter d'utiliser les agents qui peuvent avoir un rôle promoteur sur le cancer incriminé. Sous réserve de données plus complètes, il n'existe à ce jour aucune démonstration d'un sur-risque néoplasique chez les patients exposés au vedolizumab (15). Les MICI et leurs traitements ne sont néanmoins que deux facteurs parmi une multitude de facteurs individuels qu'il faut également prendre en compte pour chaque patient et vis-à-vis de chaque type de cancer (16).

On peut également s'interroger sur les bénéfices potentiels d'un recours plus précoce aux biothérapies après un épisode de colite aiguë sévère ayant répondu à la corticothérapie intraveineuse. Ainsi, ECCO recommande la mise en route d'un traitement par thiopurines plutôt que par dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) après un épisode de colite aiguë sévère ayant répondu à la corticothérapie intraveineuse. Dans une étude rétrospective multicentrique, Salameh *et al.* ont par ailleurs montré que le risque de rechute ultérieure après un épisode de colite aiguë sévère ayant répondu à la corticothérapie intraveineuse était diminué en cas de traitement par anti-corps anti-TNF plutôt que par 5-ASA ou immunosuppresseurs (17). Cette stratégie fait actuellement l'objet d'un essai contrôlé randomisé au sein des centres du GETAID (essai ACTIVE : EUdraCT 2014-005212-42). Ainsi, les patients présentant une poussée de colite aiguë sévère, ayant répondu à une corticothérapie intraveineuse, sont randomisés entre un traitement par thiopurines et une combothérapie infliximab et thiopurines avec sevrage rapide de la corticothérapie.

Préférence des patients concernant les modalités d'administration des traitements

De nombreuses études ont souligné l'importance d'une décision médicale partagée avec le patient atteint de

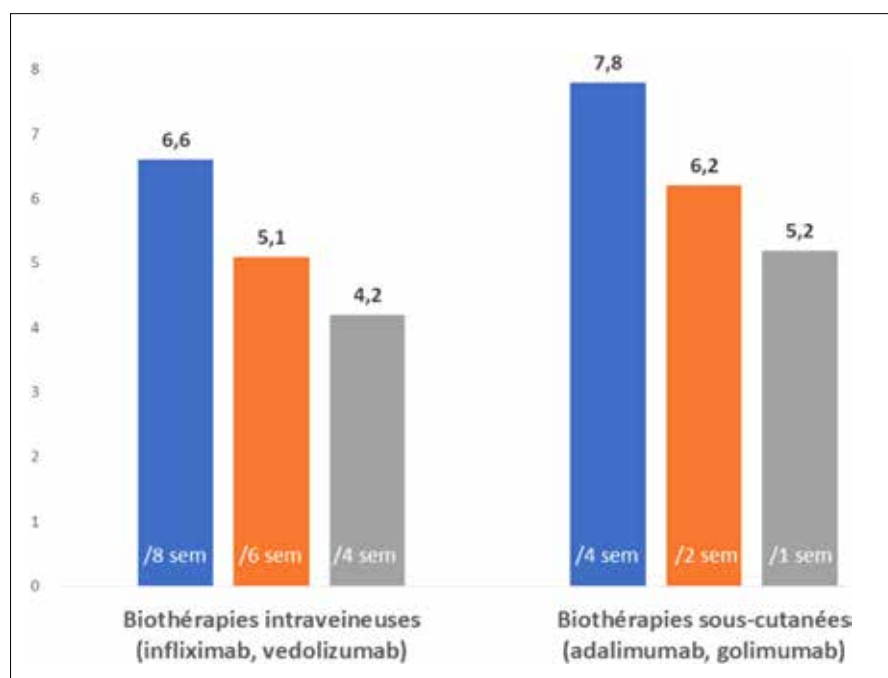


Figure 2 : Acceptabilité du traitement évaluée par auto-questionnaire

Toutes les différences sont significatives ($p < 0,001$) à l'exception de la biothérapie intraveineuse toutes les 6 semaines vs. Biothérapie sous-cutanée toutes les semaines

maladie chronique comme garant d'une meilleure alliance thérapeutique (18). Récemment, Nachury *et al.* ont rapporté les résultats d'une vaste enquête au sein des centres du GETAID. Ainsi, 2 011 patients ont été interrogés concernant leurs préoccupations vis-à-vis de leur traitement (19). Les principales préoccupations concernaient la survenue d'événement indésirables (47,4 % des cas) et une efficacité insuffisante (32,9 % des patients). Néanmoins, des préoccupations concernant les modalités d'administration des traitements étaient rapportées par 32,3 % des participants à l'étude.

Dans cette optique, Buisson *et al.* ont interrogé 1 850 patients atteints de MICI issus de 24 centres français, publiques ou privés, sur le niveau d'acceptabilité des différentes modalités d'administration des traitements (20). Dans cette étude, la voie orale remportait la plus grande adhésion (66 % des votants) par rapport aux voies sous-cutanées et intraveineuses (respectivement 21 % et 13 %, $p < 0,001$ pour chacune des comparaisons). Néanmoins, cette préférence était largement conditionnée par la fréquence d'administration des traitements. La **Figure 2** présente les résultats de cette étude pour les différentes biothérapies disponibles en première ligne de biothérapie pour la RCH modérée à sévère en tenant compte

de leur posologie respective. S'il persiste une préférence pour la voie sous-cutanée administrée toutes les 4 semaines, il faut noter que l'acceptabilité d'un traitement intraveineux toutes les 8 semaines était supérieure à celle d'un traitement sous-cutané administré toutes les 1 ou 2 semaines. Il faut également noter que l'acceptabilité des différentes modalités d'administration des traitements était modulée par des facteurs comme l'activité de la maladie, le genre, le niveau d'étude, les expériences antérieures de traitement et un suivi libéral ou hospitalier. Ces éléments sont également à mettre en perspective compte tenu d'une prochaine mise à disposition du CT-P13 (biosimilaire de l'infliximab) et du vedolizumab dans des formes à administration sous-cutanée toutes les 2 semaines (**Tableau 1**) (21, 22).

Monothérapie ou combothérapie

Le bénéfice de l'utilisation d'une biothérapie en association avec un immunosuppresseur que ce soit une thiopurine ou du méthotrexate (combothérapie) par rapport à son utilisation seule (monothérapie) est un sujet d'importance dans la prise en

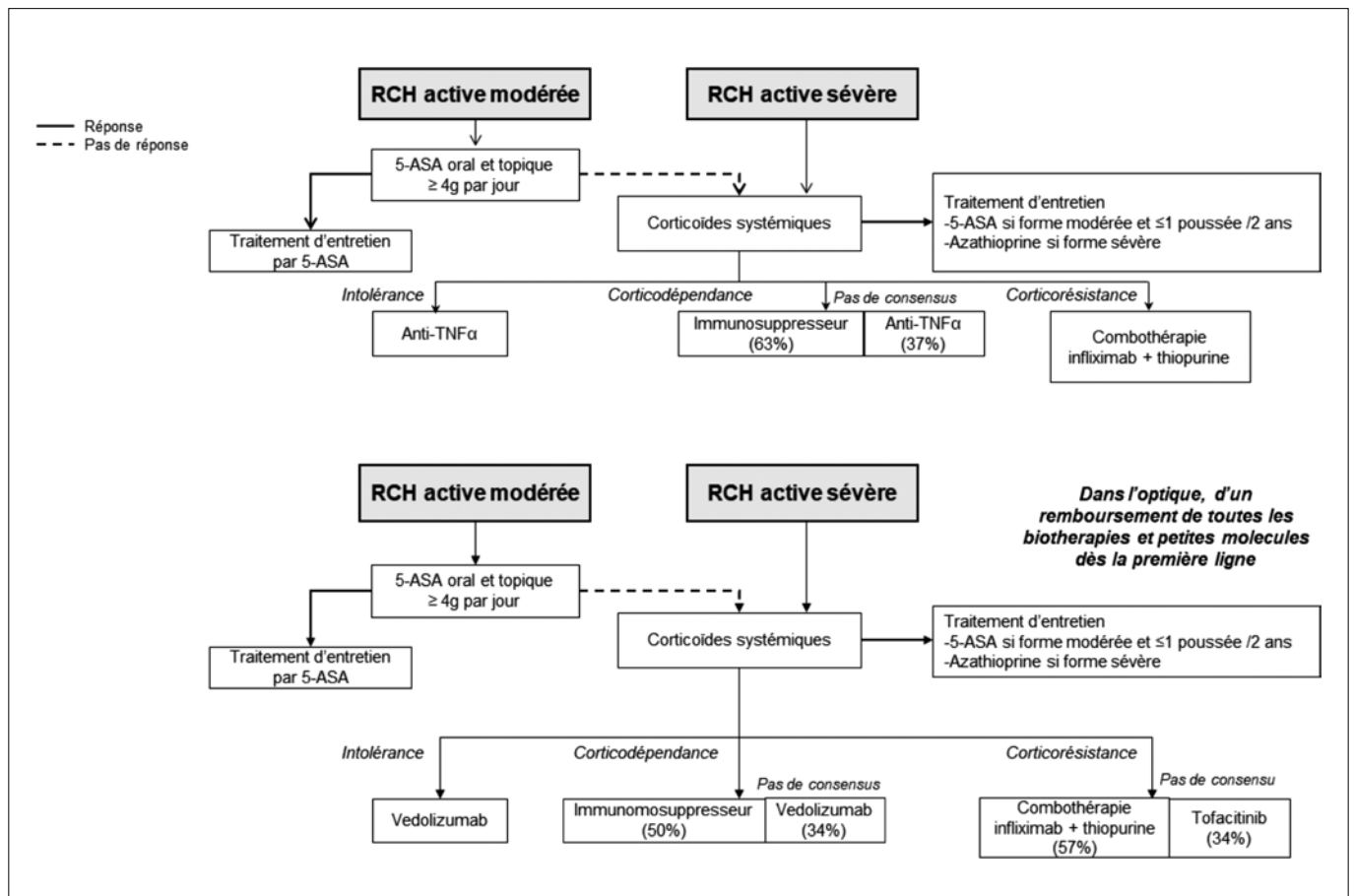


Figure 3

charge des MICI. Le bénéfice attendu repose d'une part sur une réduction de l'immunogénicité de la biothérapie et d'autre part sur l'effet propre de l'immunosuppresseur associé, qui peut être plus discutable lorsque le patient a déjà été exposé à ce traitement.

Concernant l'infliximab, un essai contrôlé randomisé étudiant l'efficacité d'une combothérapie associant l'infliximab et l'azathioprine aux deux monothérapies par infliximab ou azathioprine a été réalisé en incluant 231 patients atteints de RCH réfractaire (23). Dans cette étude, la combothérapie infliximab + azathioprine était supérieure à chacune des deux monothérapies selon le critère de jugement principal qui était la rémission clinique et endoscopique à la semaine 16 (40 % des cas pour la combothérapie *versus* 24 % pour la monothérapie par azathioprine et 22 % pour la monothérapie par infliximab). Concernant la rémission endoscopique, la combothérapie par infliximab et azathioprine était supérieure à la monothérapie par azathioprine (63 % *versus* 37 % respectivement, $p = 0,05$) mais pas à la monothérapie par

infliximab (61 %). En tenant compte, des travaux sur l'immunogénicité de l'infliximab et de son influence sur la survenue d'une perte de réponse et / ou d'événements indésirables, il est actuellement recommandé d'utiliser l'infliximab en combothérapie avec un immunosuppresseur, la durée de l'association faisant toujours débat et devant probablement être adaptée selon l'obtention d'une rémission profonde (clinique et endoscopique). Concernant l'adalimumab et le golimumab, il n'existe pas suffisamment de données spécifiques à la RCH et le raisonnement est fait par analogie avec la maladie de Crohn (MC) où une combothérapie peut être proposée pour au moins 6 mois et adaptée secondairement notamment à l'existence d'une rémission clinique profonde (24, 25). Récemment, le bénéfice d'une combothérapie a été évalué à partir d'une vaste base de données médico-administrative canadienne incluant 78 413 patients dont 11 244 traités par anticorps anti-TNF (26). La combothérapie permettait de réduire le risque d'un échec des anticorps anti-TNF défini comme la survenue d'une hospitalisation non programmée,

d'une résection intestinale ou d'un changement thérapeutique pour les patients atteints de MC (HR ajusté = 0,77 [0,66 - 0,90]) et de RCH (HR ajusté = 0,72 [0,62 - 0,84]) de façon équivalente. Aucune différence n'était notée concernant ce bénéfice en fonction de l'anticorps anti-TNF utilisé au cours de la RCH alors qu'une supériorité des thiopurines par rapport au méthotrexate était observée. Si l'efficacité de la combothérapie avec les anticorps anti-TNF semble exister, le profil de tolérance est également impacté par l'association thérapeutique. Ainsi, il a été montré que la combothérapie avec anticorps anti-TNF était associée à une augmentation du risque infectieux et du risque néoplasique, élément qui doit être intégré dans la décision finale d'utiliser ou non une combothérapie (13, 14, 27, 28).

En ce qui concerne le vedolizumab, une méta-analyse par Yzet *et al.* a étudié l'efficacité d'une combothérapie associant le vedolizumab à un immunosuppresseur au cours des MICI (29). Aucun bénéfice n'était observé (16 études ; Odd Ratio = 0,81, IC 95 % [0,68 - 1,05], $I^2 = 13,9$ %) par rapport

à la monothérapie. Il n'y avait pas non plus de différences en analyse par sous-groupes (MC versus RCH).

Ainsi, si la controverse autour de la combiothérapie ou de la monothérapie n'est toujours pas résolue, il semble qu'il existe un bénéfice certain pour l'infliximab, probable pour l'adalimumab et le golimumab et nul pour le vedolizumab.

Première ligne de biothérapie pour la rectocolite hémorragique en 2020 : proposition d'algorithmes de traitement

Récemment, des algorithmes de prise en charge de la RCH ont été mis à jour (30). Trente-sept experts appartenant à 3 sociétés savantes (GETAID, CREGG et ANGH) se sont réunis et ont voté pour chaque proposition d'algorithme selon la méthodologie du groupe nominal, validée par la Haute Autorité de Santé. Le consensus était retenu si un quorum d'au moins 66 % des votants était atteint pour chaque proposition de modification. Des recommandations assez similaires ont été émises en parallèle par l'American Gastroenterological Association (AGA) (31).

La **Figure 3** résume les résultats de cette conférence de consensus concernant la prise en charge des patients atteints de RCH modérée à sévère. Au moment du vote, le remboursement du vedolizumab n'était autorisé qu'en deuxième ligne de biothérapie. Un vote a néanmoins été réalisé de façon anticipée en tenant compte d'un éventuel remboursement du vedolizumab en première ligne de biothérapie.

Ainsi le traitement d'entretien de première ligne de la RCH modérée reste les 5-ASA sauf en cas de poussées fréquentes (> 1 poussée tous les 2 ans) ou sévère où une thiopurine est indiquée. Dans les situations d'échec de la corticothérapie (intolérance, résistance ou dépendance), les experts se sont positionnés en faveur d'une biothérapie en cas d'intolérance (en faveur du vedolizumab) ou de résistance (en faveur d'une combiothérapie avec l'infliximab) ; en cas de

corticodépendance, aucun consensus n'a été atteint pour préférer le vedolizumab, un anti-TNF ou une thiopurine. Les experts de l'AGA se sont positionnés plus nettement en faveur des biothérapies par rapport aux thiopurines et en faveur du vedolizumab et de l'infliximab chez les patients naïfs de biothérapie.

Conclusion

En conclusion, il existe désormais plusieurs options en première ligne de biothérapie en termes de mode d'administration et de mode d'action. Il paraît important de privilégier l'efficacité dans les formes sévères exposant à un risque de chirurgie, en choisissant une combiothérapie par infliximab et thiopurines. À l'inverse, il est tout-à-fait licite d'utiliser le vedolizumab et les anticorps anti-TNF sous-cutanés en première ligne de biothérapie pour des raisons de tolérance, de préférences du patient concernant le mode d'administration ou d'une éventuelle limitation à l'utilisation en combiothérapie.

Références

1. Kirchgesner J, Lemaître M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, *et al.* Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:37-49.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-70.
3. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1465-1496.e17.
4. Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Hébuterne X, Pariente B, Roblin X, *et al.* Quand et comment suivre un patient atteint de MICI en 2019 ? Un consensus français de pratique clinique. *Hépatogastro Oncol Dig* 2020;27:345-67.
5. Cholakpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291-302.

6. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, *et al.* Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017;66:43-9.
7. Lukin D, Faleck D, Xu R, Zhang Y, Weiss A, Aniwan S, *et al.* Comparative Safety and Effectiveness of Vedolizumab to Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy for Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; in press.
8. Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugier L, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of serious infection with vedolizumab versus tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: A multinational, population-based cohort study. *UEG J* 2020;8(8S).
9. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:454-65.
10. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:162-75.
11. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-Line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2179-91.
12. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törüner M, *et al.* Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-26.
13. Kirchgesner J, Lemaître M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337-46.
14. Beaugier L, Kirchgesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:370-9.
15. Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or TNF-antagonist use and risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior malignancy: A retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; in press.
16. Beaugier L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1324-35.
17. Salameh R, Kirchgesner J, Allez M, Carbonnel F, Meyer A, Gornet JM, *et al.* Long-term outcome of patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1096-104.

18. Lofland JH, Johnson PT, Ingham MP, Rosemas SC, White JC, Ellis L. Shared decision-making for biologic treatment of autoimmune disease: influence on adherence, persistence, satisfaction, and health care costs. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:947-58.
19. Nachury M, Bouhnik Y, Serrero M, Filippi J, Roblin X, Kirchgesner J, *et al.* Patients' real-world experience with inflammatory bowel disease: A cross-sectional survey in tertiary care centres from the GETAID group. *Dig Liver Dis* 2020; in press.
20. Buisson A, Fumery M, Serrero M, Orsat L, Nancey S, Riviere P, *et al.* Acceptabilité des différentes modalités d'administration des traitements chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : résultats de l'étude multicentrique ACCEPT II. *JFHOD* 2020;CO.079.
21. Parigi TL, D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Evolution of infliximab biosimilar in inflammatory bowel disease: from intravenous to subcutaneous CT-P13. *Expert Opin Biol Ther* 2020;1-10.
22. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, *et al.* Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:562-72.
23. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.
24. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bittan A, Lakatos PL, *et al.* Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1632-41.
25. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, *et al.* Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:341-53.
26. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, *et al.* Combined biologic and immunomodulatory therapy is superior to monotherapy for decreasing the risk of inflammatory bowel disease-related complications. *J Crohns Colitis* 2020;14:1354-63.
27. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:69-81.
28. Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1289-97.
29. Yzet C, Diouf M, Singh S, Brazier F, Turpin J, Nguyen-Khac E, *et al.* No benefit of concomitant immunomodulator therapy on efficacy of biologics that are not Tumor Necrosis Factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; in press.
30. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis*; in press.
31. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-61.

5

Les cinq points forts

- Au cours de la RCH, les biothérapies sont indiquées chez les patients ne présentant pas une réponse clinique adéquate aux traitements conventionnels.
- Les anti-TNF et le védolizumab peuvent être prescrits en 1^{re} ligne de biothérapie.
- Dans les formes sévères et corticorésistantes, l'infliximab en combothérapie avec une thiopurine semble présenter le meilleur profil d'efficacité.
- Le védolizumab utilisé en monothérapie présente un profil de tolérance légèrement supérieur aux anti-TNF. L'association à une thiopurine n'est pas recommandée.
- Les préférences des patients concernant le mode d'administration peuvent être prises en compte pour le choix de la 1^{re} ligne de biothérapie de façon à assurer une observance optimale.

