


# Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ?

 **Stéphane NANCEY**

 Service d'Hépatogastroentérologie, CH Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre Bénite, Université Claude Bernard Lyon 1 et INSERM U1111-CIRI, Lyon

 [stephane.nancey@chu-lyon.fr](mailto:stephane.nancey@chu-lyon.fr)

## Introduction

L'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) en poussée modérée à sévère s'est considérablement enrichi ces dernières années avec l'obtention du remboursement de nouvelles biothérapies (védoлизumab, ustékinumab) et d'une nouvelle petite molécule (tofacitinib) s'ajoutant aux trois anti-TNF déjà disponibles (influximab, adalimumab et golimumab) (tableau 1). De plus, les biothérapies infliximab et vedolizumab jusqu'alors administrées exclusivement par voie intraveineuse sont désormais également disponibles par voie sous-cutanée. Les résultats de l'essai contrôlé randomisé en face-à-face VARSITY comparant l'adalimumab au vedolizumab ont permis l'obtention du remboursement du vedolizumab en première ligne de traitement, bouleversant ainsi la stratégie thérapeutique dans la RCH. Le libellé de la commission de transparence propose le vedolizumab dans le traitement de la RCH active en poussée modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par un anti-TNF. Le choix de la première ligne de traitement dans la RCH est important puisque, quel que soit le traitement considéré, la probabilité de réponse aux lignes ultérieures est réduite. Etant donné l'augmentation du recours aux biothérapies dans

la RCH en échec des traitements conventionnels (≈20 % sous anti-TNF au cours des 5 premières années) et la fréquence des échecs d'une première ligne, le choix du traitement de 2<sup>e</sup> ligne constitue une problématique fréquente en pratique courante. L'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH survient en raison d'une non-réponse primaire ou d'un échappement secondaire avec perte de réponse progressive ou parfois à cause d'une intolérance (allergie, infections à répétition, effet paradoxal cutané pour les anti-TNF, exacerbation de manifestations extra-intestinales sous vedolizumab). Actuellement, 2 situations peuvent donc être distinguées : les patients avec une RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF ou de vedolizumab. À ce jour, nous ne disposons pas dans la RCH de données avec un niveau de preuve élevé (pas d'étude randomisée comparant les différents traitements disponibles) pour guider la décision du choix thérapeutique de seconde ligne. Dans cette situation d'échec à une première ligne de biothérapie, nous disposons d'études comparatives indirectes avec des séries utilisant des scores de propension et des analyses systématiques de la littérature avec méta-analyses « en réseau » qui peuvent aider le clinicien dans son choix mais l'interprétation des résultats de ces études doit néanmoins être prudente. Les algorithmes de traitement de la RCH reposent donc largement sur des avis d'experts plutôt que sur des données de niveaux de preuve élevés. Le choix d'une 2<sup>e</sup> ligne de traitement après

### OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les traitements médicamenteux disponibles en seconde ligne et leurs résultats
- Connaître les stratégies thérapeutiques à privilégier en fonction du patient et de sa première ligne thérapeutique
- Connaître les données disponibles sur les associations médicamenteuses

### LIENS D'INTÉRÊTS

Contrats de recherches, honoraires d'orateurs, advisory board, consultants auprès des entreprises suivantes: Takeda, MSD, Pfizer, Abbvie, Janssen, Tillots, HAC Pharma, Novartis, Amgen, Sanofi, Biogen, Roche, Sandoz, Celltrion

### MOTS-CLÉS

rectocolite hémorragique ;  
biothérapie ;  
tofacitinib.

échec d'une première biothérapie est donc une situation complexe pour le clinicien en l'absence de recommandations à ce jour. Ce choix doit être personnalisé pour chaque patient et intégrer différents facteurs incluant i) l'efficacité thérapeutique évaluée si possible à partir de données de vie réelle ou à défaut de comparaison indirecte ; ii) la tolérance et l'innocuité ; iii) la préférence, l'observance et l'acceptabilité du patient ; iv) l'expérience du prescripteur.

L'échec d'un traitement par biothérapie en première ligne constitue la principale cause d'arrêt du traitement, soit par manque d'efficacité soit en lien avec la survenue d'un effet secondaire. Avant d'envisager un changement de traitement, il est nécessaire de contrôler l'observance au traitement, que les symptômes soient bien en rapport avec une pathologie inflammatoire, et l'absence de surinfection notamment par la réalisation d'une coproculture avec recherche de la toxine de *C difficile*. La non-réponse primaire à une biothérapie, définie comme l'absence d'amélioration clinique et/ou l'échec du sevrage des corticoïdes évalué entre 4 et 8 semaines après l'induction de la biothérapie associée à la persistance de signes inflammatoires et idéalement à des taux résiduels de bio-médicaments adéquates sans anticorps anti-biomédicament détectable représente un événement fréquent dans la RCH (29 % avec l'infliximab, 56 % avec l'adalimumab) (1,2). La perte de réponse progressive sous biothérapie concerne des patients

ayant initialement répondu à l'induction mais présentant au décours de la phase d'entretien la réapparition de symptômes associés à des stigmates objectifs d'inflammation en l'absence de surinfection. La perte de réponse sous anti-TNF est fréquente et a été estimée dans une méta-analyse avec revue systématique poolant 39 études de patients sous adalimumab et 16 études de patients sous infliximab (3). Le risque annuel de perte de réponse était de 20,3 % et 13,0 % par patients année, respectivement pour l'adalimumab et l'infliximab. Une méta-analyse a aussi récemment estimé la perte de réponse sous vedolizumab dans la RCH à 39,8 pour 100 patients/année (4). Dans cette situation d'échappement thérapeutique, une optimisation du traitement par l'intensification de dose avec augmentation de la posologie pour les anti-TNF et/ou raccourcissement de l'intervalle entre deux administrations pour les anti-TNF et le vedolizumab est souvent envisagée en première intention. Quelle que soit la biothérapie considérée, l'optimisation du traitement concerne plus d'un patient sur deux. Dans la situation d'échappement secondaire sous anti-TNF, le dosage des marqueurs pharmacologiques incluant les taux résiduels anti-TNF et les anticorps anti-biomédicament anti-TNF sont utiles pour comprendre le mécanisme de la perte de réponse et guider la décision. En effet, en cas de perte de réponse par mécanisme immunogène, le switch vers un autre anti-TNF en combothérapie avec un

immunosuppresseur (thiopurines ou methotrexate), voire plus rarement l'ajout d'un traitement immunosuppresseur pour inverser, si possible, l'immunisation sont à privilégier tandis qu'en cas d'échec pharmacodynamique avec des taux résiduels élevés d'anti-TNF sans immunisation, un changement de classe thérapeutique (swap) est certainement l'option la plus raisonnable (5).

## De quels traitements médicamenteux dispose-t-on et quels sont leurs résultats en seconde ligne ?

Les traitements, incluant biothérapies (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) et petite molécule (tofacitinib) disponibles en seconde ligne après échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH sont résumés dans le tableau 1. Dans cette situation, peu de données d'efficacité sont disponibles. L'analyse en sous-groupe de l'étude pivot ULTRA 2 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab dans la RCH en poussée modérée à sévère rapporte des taux de rémission peu différents à la fin de l'induction évaluée à la semaine 8 (9,2 % versus 6,9 %, respectivement sous adalimumab et placebo) chez les patients en échec d'un traitement antérieur par l'infliximab (6). Une revue systématique de la littérature a

**Tableau 1 : Liste des traitements (biothérapies et petites molécules) disponibles dans la RCH**

Traitement classe	Voie d'administration	Schéma d'induction	Schéma d'entretien	Optimisation
<b>INFLIXIMAB*</b> Anti-TNF	Intra-veineuse Sous-cutanée	5 mg/kg aux semaines 0 et 2	5 mg/kg à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines 120 mg / 14 jours	10 mg/kg toutes les 4 semaines
<b>ADALIMUMAB*</b> Anti-TNF	Sous-cutanée	160 mg S0 et 80 mg S2	40 mg tous les 14 jours	40 mg / semaine ou 80 mg/ 14 jours
<b>GOLIMUMAB</b> Anti-TNF	Sous-cutanée	200 mg à S0 puis 100 mg à S2	Puis 50-100 mg (selon poids) toutes les 4 semaines	100 mg / 2 semaines
<b>VEDOLIZUMAB</b> Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	Intra-veineuse Sous-cutanée	300 mg à S0 et S2	300 mg à S6 puis toutes les 8 semaines 108 mg / 14 jours	300 mg / 4 semaines
<b>USTEKINUMAB</b> Anti-interleukin 12/23 (p40)	Intra-veineuse Sous-cutanée	6 mg / kg à S0	90 mg / 8 semaines	90 mg / 4 semaines
<b>TOFACITINIB</b> Inhibiteur Janus kinase 1 et 3	Orale	10 mg 2 x / jour	5 mg 2 x / jour	10 mg 2 x /jour

\*Disponibles en princeps et biosimilaires

aussi identifié 8 études rapportant les données d'efficacité d'un traitement par adalimumab après échec d'infliximab dans la RCH. Ces études très hétérogènes qui ont des durées de suivi et des délais d'évaluation des résultats variables rapportent des taux de rémission compris entre 0 à 25 % à l'induction d'adalimumab évaluée entre les semaines 4 et 12 et de 10 à 50 % à un an de traitement (7). Dans une étude de cohorte incluant 73 patients avec une RCH en échec d'infliximab et traités par adalimumab, les taux de réponse clinique à la semaine 12 et 52 étaient respectivement de 75 % et 52 % avec la réponse au traitement antérieur par l'infliximab comme prédicteurs de réponse ultérieure à l'adalimumab aux semaines 12 et 52 (8). *A contrario*, les taux de réponse clinique sous adalimumab étaient de 36 % en cas de non-réponse primaire sous infliximab au préalable et de 83 % en cas de réponse suivi d'un échec à l'infliximab pour un autre motif (perte de réponse secondaire, intolérance). Dans les essais pivots GEMINI de phase III, l'efficacité du vedolizumab a été comparée dans une analyse post-hoc chez les patients préalablement exposés ou non aux anti-TNF avec des résultats d'efficacité supérieurs chez les patients naïfs. Ainsi les taux de réponse à l'induction aux semaines 6 chez les patients avec une RCH en échec des anti-TNF étaient sous vedolizumab et placebo de 39,0 % et 20,6 %, respectivement (RR=1.9) et à la semaine 52 de 36,1 % et 5,3 % (RR=6.6) (9). Le traitement par vedolizumab par voie sous cutanée a récemment été démontré aussi efficace et bien toléré que la voie intra-veineuse et est désormais disponible permettant ainsi aux patients qui le souhaitent un traitement à domicile (10). Chez les patients en échec d'infliximab et recevant soit l'adalimumab soit le vedolizumab en seconde ligne, les taux de rémission clinique et de réponse endoscopique n'étaient pas différents. Une étude rétrospective, multicentrique incluant 12 centres du GETAID a récemment comparé l'efficacité et la tolérance du vedolizumab à celle de l'infliximab chez les patients avec une RCH en échec d'un premier anti-TNF sous cutané (69 % sous adalimumab, 31 % sous golimumab) (11). Les principales raisons d'échec de l'anti-TNF sous-cutané étaient la non-réponse primaire chez 72 % des

patients et la perte de réponse secondaire chez 24 % d'entre eux. Le principal critère de jugement était la rémission clinique évaluée par le score Mayo partiel  $\leq 1$  à la semaine 14. Parmi les 225 patients inclus dans l'étude, 154 patients avaient été traités par infliximab et 71 patients par vedolizumab. Les taux de rémission clinique à la semaine 14 étaient significativement supérieurs chez les patients sous vedolizumab comparés à ceux sous infliximab (49 % versus 26 %, respectivement ;  $p=0.001$ ). De plus, 5 patients dans le groupe infliximab ont présenté un effet indésirable sévère. Avec un suivi médian de 115 mois, les taux de survie sans interruption de traitement à 1 et 3 ans étaient significativement différents de 86 % et 69 % dans le bras infliximab et de 97 % et 91 % dans le groupe vedolizumab, respectivement ( $p<0.01$ ) (11). Une étude rétrospective comparant l'efficacité d'un traitement par infliximab à celle du vedolizumab chez des patients avec une RCH en échec d'adalimumab a récemment été présentée au congrès de l'UEGW (12). Ce travail, réalisé à partir d'une grande base de données multicentriques britanniques, a comparé la survie avec maintien du traitement chez 66 patients sous infliximab et 157 patients sous vedolizumab avec une durée médiane de suivi de 12 mois. Un score de propension a été appliqué pour rendre comparable les 2 groupes de patients. Les différents facteurs de confusions potentiels pris en compte dans le score de propension incluaient le genre, l'âge, l'ancienneté et la sévérité de la RCH, la présence de manifestations extra-intestinales, la prise d'immunosuppresseurs concomitantes, et le type d'échec à l'adalimumab. Après pondération de ces covariables, un succès au traitement de seconde ligne après échec d'adalimumab était plus important chez les patients traités par vedolizumab comparé à ceux sous infliximab (Log-Rank  $p < 0.001$ ) et significativement plus fréquent quel que soit le traitement (infliximab  $p=0.001$  ; vedolizumab  $p=0.009$ ) en cas d'échappement secondaire qu'en cas de non-réponse primaire à l'adalimumab. En dépit des limites liées à son caractère rétrospectif et au choix des paramètres intégrés dans le score de propension, cette étude suggère dans la RCH une supériorité du vedolizumab comparé à l'infliximab après échec d'un traitement

par adalimumab. La meilleure séquence thérapeutique comparant les anti-TNF (infliximab/adalimumab) initiaux suivis du vedolizumab en seconde ligne ou vice versa a été analysée à partir de données rétrospectives issues de 10 hôpitaux britanniques (88 patients RCH sous vedolizumab et 39 sous anti-TNF en 2<sup>e</sup> ligne). À un an, une grande majorité (89 %) des patients avec la séquence anti-TNF puis vedolizumab poursuivaient le vedolizumab contre seulement 42 % des patients avec la séquence inverse (vedolizumab initial suivi d'anti-TNF) poursuivaient les anti-TNF ( $p<0.011$ ). Les taux de colectomie et de rémission clinique sans corticoïdes étaient dans cette étude aussi en faveur de la séquence anti-TNF suivis du vedolizumab (13). Une étude suédoise en population à partir de données de registres en santé a comparé chez 202 patients avec une RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF (2/3 sous infliximab, 1/3 sous adalimumab, golimumab) l'efficacité d'une seconde ligne de traitement par vedolizumab ou anti-TNF. Ce travail n'a, quant à lui, pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de persistance sous traitement, de colectomie, d'hospitalisation, ou de recours aux corticoïdes (14). Une étude prospective, randomisée, multicentrique du GETAID est actuellement en cours pour évaluer la meilleure stratégie sous biologiques chez les patients avec une RCH en échec (échec primaire ou perte de réponse secondaire) à un premier anti-TNF administré par voie sous cutanée (golimumab ou adalimumab) et notamment de comparer si en 2<sup>e</sup> ligne la thérapie ciblée vedolizumab est réellement supérieure dans cette situation à l'infliximab. L'ustekinumab, un anticorps ciblant la sous unité p40 commune à l'interleukin (IL)-12/ IL-23 a également été démontré efficace pour induire et maintenir la rémission clinique dans la RCH en poussée modérée à sévère à l'occasion de son programme développement UNIFI. Le taux de rémission clinique, définie comme un score Mayo  $\leq 2$  et aucun sous score individuel  $> 1$ , à l'induction évalué à la semaine 8 était de 9.5 %, 19.9 % et 18.6 %, respectivement sous placebo, ustekinumab 130 mg et 6 mg/kg chez les patients préalablement exposés aux anti-TNF ( $p=0.012$ ). Les taux de rémission endoscopique à la

semaine 8 dans cette population étaient de 6.8 %, 18.3 % et 1.1 %, respectivement sous placebo, ustekinumab 130 mg et 6 mg/kg et plus réduits comparés aux patients RCH jamais exposés aux anti-TNF (15). Chez les patients répondeurs à l'induction d'ustekinumab et randomisés en 3 bras placebo, ustekinumab à la dose de 90 mg toutes les 8 ou toutes les 12 semaines, les taux de rémission clinique évalués à la semaine 44 dans la population de patients RCH en échec préalable aux anti-TNF étaient de 17 %, 39.6 % et 22.9 %, respectivement ( $p < 0.001$ ). Une étude multicentrique de cohorte a récemment rapporté les résultats d'efficacité et de tolérance en vie réelle d'un traitement d'induction par ustekinumab dans la RCH. Parmi les 103 patients inclus, la grande majorité avaient été préalablement exposés aux anti-TNF (échec d'une 1<sup>re</sup> ligne chez un tiers, plusieurs lignes chez les 2/3 de patients restants) (16). Dans cette série, les taux de réponse clinique, rémission clinique et rémission clinique sans corticoïdes après une induction sous ustekinumab étaient respectivement de 53 %, 40 % et 35 %. Près de 10 % des patients interrompaient le traitement et une intensification de dose par ustekinumab 90 mg/4 semaines était rapportée chez 15 % des patients. Les résultats des essais randomisés multicentriques OCTAVE ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tofacitinib, inhibiteur des Janus kinases 1 et 3, chez les patients adultes souffrant de RCH en poussée modérée à sévère rapportent une efficacité du tofacitinib pour induire et maintenir une rémission dans la RCH. En cas d'échec antérieur aux anti-TNF, les taux de rémission (score Mayo total  $\leq 2$  sans sous-score  $> 1$  et sous-score hémorragique de 0) étaient de 11 %, 24 % et 37 % et de cicatrisation muqueuse de 12 %, 30 % et 40 %, respectivement sous placebo, 10 mg et 20 mg par jour (17). À partir de ces résultats, la commission de transparence a conclu en mars 2019 à un service médical rendu du tofacitinib jugé important chez les patients avec une RCH en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel et aux anti-TNF. Une étude récente rassemblant l'ensemble des données d'efficacité issues du programme de développement du tofacitinib dans la RCH, incluant les études d'entretien et d'extension en

ouvert confirme l'efficacité du tofacitinib comparé au placebo dans la RCH chez les patients préalablement exposés ou non aux anti-TNF (avec des résultats similaires chez les patients exposés à une ou plusieurs lignes d'anti-TNF) en termes de réponse clinique, de rémission, et d'amélioration endoscopique. De façon intéressante, l'efficacité du tofacitinib n'était pas non plus différente selon le type d'échec aux anti-TNF (non réponse primaire vs. perte de réponse) (18). Des données d'efficacité du tofacitinib en vie réelle sont également désormais disponibles. Ainsi dans une série rétrospective multicentrique française rassemblant 38 patients avec une RCH réfractaire (tous au moins en échec d'anti-TNF et du vedolizumab), la survie sans colectomie était de 70 % à la semaine 48 et le taux de rémission clinique sans corticoïdes de 34 % (19). Une cohorte prospective néerlandaise incluant 123 patients avec une RCH active [en échec aux anti-TNF (95 %) et au vedolizumab (62 %)] débutant un traitement par tofacitinib ont été suivis en médiane 24 semaines. Près d'un patient sur 5 étaient rémission clinique et biologique sans corticoïdes à la semaine 24 et 21 % une rémission endoscopique (Mayo 0) à la semaine 12. L'exposition antérieure au vedolizumab était néanmoins associée à des résultats cliniques moins favorables (20). Une analyse systématique de la littérature, à partir d'essais randomisés pivots, a analysé si les 3 principales raisons d'un échec à un traitement anti-TNF de 1<sup>re</sup> ligne (non-réponse primaire, perte de réponse secondaire et intolérance) conditionnaient, de façon différentielle, l'efficacité des biothérapies non anti-TNF ultérieures (21). Tandis que l'efficacité de l'ustekinumab était similaire après échec d'un premier anti-TNF par perte de réponse ou par intolérance, son efficacité était réduite d'environ 25 % chez les patients ayant présenté au préalable une non-réponse primaire aux anti-TNF. Contrairement à l'ustekinumab, l'efficacité du vedolizumab en seconde ligne de traitement était similaire en cas de non-réponse primaire comparée à celle chez les patients avec une perte de réponse ou une intolérance sous anti-TNF.

À ce jour, aucune comparaison directe sous forme d'étude randomisée contrôlée en face à face évaluant les différentes options thérapeutiques

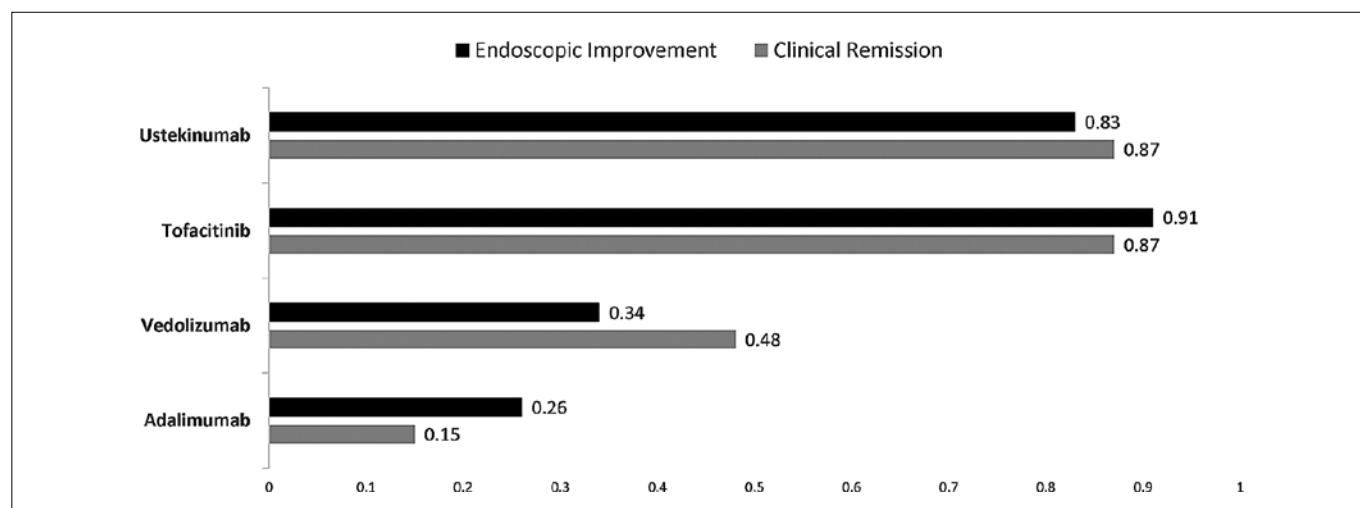
n'est disponible en seconde ligne et la séquence thérapeutique optimale en termes d'efficacité n'est pas déterminée clairement à ce jour. En revanche, nous disposons de méta-analyse « en réseau » correspondant à une méthode statistique permettant de déterminer l'efficacité relative de l'ensemble des traitements, y compris pour les comparaisons qui n'ont pas été évaluées dans un ECR. La valeur de la surface sous la courbe de probabilités de rang cumulées (SUCRA = *surface under the cumulative ranking*) correspond à la probabilité pour chaque traitement d'être parmi les meilleurs du réseau. Ainsi, plus la valeur de SUCRA est grande, plus la probabilité pour un traitement d'être le plus efficace du réseau est forte. Fumery *et al.* ont ainsi comparé l'efficacité des traitements de seconde ligne (vedolizumab, adalimumab, tofacitinib) à partir de 4 essais regroupant 967 patients atteints de RCH en poussée modérée à sévère précédemment exposés à l'infliximab (22). Le niveau de preuve d'une efficacité contre placebo, en deuxième ligne, pour induire une rémission clinique était élevé pour le tofacitinib et faible pour le vedolizumab et l'adalimumab. Le tofacitinib était le mieux classé (SUCRA, 0.96) suivi par le vedolizumab (SUCRA, 0.62) et l'adalimumab (SUCRA, 0.31) (22). Sept études sous forme de méta-analyses en réseau comparant de manière indirecte l'efficacité respective de différentes biothérapies et du tofacitinib chez les patients RCH en échec d'anti-TNF sont disponibles (tableau 2) (22-28). En dépit de l'hétérogénéité de ces études, l'ustekinumab et le tofacitinib constituent les 2 traitements avec un bénéfice clinique plus important pour induire une rémission clinique et une amélioration des lésions endoscopiques, après échec d'une première ligne d'anti-TNF (figure 1). Grâce à ces comparaisons indirectes, si l'on estime à 3 % la capacité d'un placebo à induire la rémission clinique après échec d'une première biothérapie, les probabilités pour l'adalimumab, le vedolizumab, le tofacitinib et l'ustekinumab étaient de 3.2 %, 5.6 %, 26.9 % et 26.3 %, respectivement. De même les probabilités d'induire une amélioration endoscopique étaient de 15 %, 16.3 %, 17.7 %, 45.4 % et 39.1 %, respectivement pour le placebo, adalimumab, vedolizumab, tofacitinib et ustekinumab. À partir de ces comparaisons indirectes, une

**Tableau 2 : Données comparatives de l'efficacité des traitements issues des différentes revues systématiques avec méta-analyses en réseau dans la RCH en échec des anti-TNF**

Auteurs	Types d'études Effectif (N)	Traitement référence	Comparateurs	Résultats
Vickers A, <i>et al</i> PLOS One 2016	7 ERC (induction) 4 ERC (entretien)	Placebo ADA	ADA VDZ	<b>Induction :</b> ADA : Rem clin (OR=1.37) / Rep clin (OR=1.43) / Rep endo (OR=1.09) VDZ : Rem clin (OR=3.66) / Rep clin (OR=2.5) / Rep endo (OR=1.70) <b>Phase d'entretien :</b> ADA : Rem clin (OR=3.60) / Rep clin (OR=2.47) / Rep endo (OR=1.36) VDZ : Rem clin (OR=12.14) / Rep clin (OR=4.89) / Rep endo (OR=9.09) <b>Induction :</b> VDZ : Rem clin (OR=2.72) / Rep clin (OR=1.74) / Rep endo (OR=1.56) <b>Entretien :</b> VDZ : Rem clin (OR=3.40) / Rep clin (OR=2.04) / Rep endo (OR=6.72)
Singh S, <i>et al.</i> Aliment Pharmacol Ther 2018	4 ERC N=967	Placebo	TOFA	<b>Induction :</b> TOFA : Rem clin (OR=11.88) / Rep endo (OR=4.71) / SUCRA 0.96 VDZ : Rem clin (OR=3.30) / Rep endo (OR=1.69) / SUCRA 0.62 ADA : Rem clin (OR=1.36) / Rep endo (OR=1.10) / SUCRA 0.31
Singh S, <i>et al.</i> Aliment Pharmacol Ther 2018	6 ERC N=1606	Placebo	VDZ ADA USTEK	<b>Induction :</b> UST : Rem clin (OR=2.58) / SUCRA 0.71 ADA : Rem clin (OR=3.57) / SUCRA 0.91 VDZ : Rem clin (OR=1.53) / SUCRA 0.35
Welty M, <i>et al.</i> Current Medical Research and Opinion 2020	4 ERC	UST	ADA TOFA VDZ	<b>Induction + entretien (à un an):</b> ADA : Rem clin (OR=1.71) / NNT=8.3 / SUCRA 0.41 Rep clin (OR=2.03) / NNT=6.8 / SUCRA 0.37 VDZ : Rem clin (OR=1.32) / NNT=6.1 / SUCRA 0.56 Rep clin (OR=1.76) / NNT=5.5 / SUCRA 0.46 TOFA : Rem clin (OR=1.26) / NNT=6.1 / SUCRA 0.60 Rep clin (OR=1.21) / NNT=3.9 / SUCRA 0.46
Jairath V, <i>et al.</i> Expert rev Gastroenterol Hepatol 2020	7 ERC	VDZ	ADA, UST, TOFA	<b>Induction :</b> ADA : Rem clin (OR=0.49) / Rep clin (OR=0.58) TOFA : Rem clin (OR=6.02) / Rep clin (OR=4.69) / Rep endo (OR=3.84) UST : Rep endo (OR=2.98) <b>Entretien :</b> UST : Rem clin (OR=0.31) / Rep clin (OR=0.33)
Lohan C, <i>et al.</i> BMJ Open Gastro 2019	7 ERC	Placebo	TOFA ADA VDZ	<b>Induction :</b> ADA : Rep clin (OR = 1.43) / Rem clin (OR=1.57) / SUCRA 0.42 VDZ : Rep clin (OR=1.55) / Rem clin (OR=1.74) / SUCRA 0.47 TOFA : Rep clin (OR=4.28) / Rem clin (OR=5.61) / SUCRA 0.92 <b>Entretien :</b> ADA : Rep clin (OR = 2.97) / Rem clin (OR=3.07) / SUCRA 0.33 VDZ : Rep clin (OR=6.51) / Rem clin (OR=6.78) / SUCRA 0.69 TOFA : Rep clin (OR=4.53) / Rem clin (OR=4.7) / SUCRA 0.47
Singh S, <i>et al.</i> Clin Gastroenterol Hepatol 2020	7 ERC N=1580	Placebo	ADA VDZ UST TOFA	<b>Induction :</b> UST : Rem clin (SUCRA=0.87) OR=5.99 versus VDZ OR=10.71 versus ADA OR=11.51 versus placebo Rep endo (SUCRA=0.83) OR=3.64 versus placebo OR=3.32 versus ADA OR=2.98 versus VDZ TOFA : Rem clin (SUCRA=0.91) OR=6.18 versus VDZ OR=11.05 versus ADA OR=11.88 versus placebo Rep endo (SUCRA=0.91) OR=4.71 versus placebo OR=4.29 versus ADA OR=3.85 versus VDZ VDZ : Rem clin (SUCRA=0.48) / Rem endo (SUCRA=0.34) ADA : Rem clin (SUCRA=0.15) / Rem endo (SUCRA=0.26)

- ERC= études randomisées contrôlées ▪ VDZ : vedolizumab ; UST : ustekinumab ; ADA : adalimumab ; IFX : infliximab ; GOL : golimumab ; TOFA : tofacitinib
- Rem Clin : rémission clinique ; Rep clin : réponse clinique ; Rep endo : amélioration endoscopique
- SUCRA : surface under the cumulative ranking ; OR : odds ratio ; NNT: nombre nécessaire de patients à traiter

**Figure 1 : Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau de l'efficacité relative des biothérapies et du tofacitinib après échec des anti-TNF. D'après la référence 29**



D'après Singh S, et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18;2179-91

supériorité d'efficacité en termes de rémission clinique et d'amélioration endoscopique se dégage clairement en faveur du tofacitinib (SUCRA à 0.87 et 0.91, respectivement) et de l'ustekinumab (SUCRA à 0.87 et 0.83, respectivement) chez les patients avec une RCH en échec des anti-TNF (figure 1) (28).

La méta-analyse en réseau de Jairath *et al.* a quant à elle pris en compte le rapport bénéfice/risque de chaque traitement en intégrant aux paramètres d'efficacité leur tolérance en terme d'effets indésirables et notamment de risque d'infections (26). Ce travail confirme une efficacité supérieure du tofacitinib pour induire la rémission clinique mais observe un risque accru d'infection sous tofacitinib comparé au vedolizumab et à l'ustekinumab. L'étude de Singh S *et al.* confirme globalement l'absence de différence significative des taux d'effets indésirables graves sous ustekinumab, adalimumab,

vedolizumab comparé au placebo à la différence du tofacitinib qui était associé à un risque accru d'infection (28). La prise en compte conjointe du rapport bénéfice/risques est au cœur du choix du traitement adéquate. Les résultats de ces études de comparaisons indirectes doivent néanmoins être interprétés avec prudence compte-tenu des limites propres à ce type d'analyses, réalisées à partir de données issues de patients très sélectionnés selon des critères variables inclus dans des essais randomisés, utilisant des définitions de critères d'efficacité différentes, et évaluant l'efficacité des traitements à des temps différents. En outre, ces analyses ne prennent pas en compte le mécanisme d'échec des anti-TNF (non-réponse primaire, perte de réponse ou intolérance) en première ligne, ni leur association avec des traitements immunosuppresseurs. Les principales limites de ces études de comparaisons indirectes sont résumées dans le tableau 3.

### Quelle stratégie thérapeutique privilégiée en seconde ligne selon le patient et sa première ligne thérapeutique ?

En l'absence de consensus, les différents éléments qui peuvent guider la décision du traitement à proposer après échec d'une première biothérapie dans la RCH relèvent d'avis d'expert et incluent des facteurs liés au patient (âge, comorbidités, observance, grossesse, cancers), liés à la maladie (ancienneté, sévérité, étendue des lésions, manifestations extra-intestinales), liés aux traitements (efficacité et tolérance des traitements antérieurs, nature de l'échec de la biothérapie antérieure, rapport bénéfices/risques du futur traitement pressenti, mode et rythme d'administration, acceptabilité, coût) et en pratique aussi à l'expérience

**Tableau 3 : Principales limites à prendre en compte dans l'interprétation des comparaisons thérapeutiques indirectes (par méta-analyses en réseau)**

- **Patients sélectionnés** (essais cliniques) ≠ en vie réelle
- **Définitions variables** d'efficacité (rémission clinique, amélioration endoscopique)
- **Délais d'évaluation de l'efficacité** (en phase d'induction et d'entretien) variables
- **Lectures locales et / ou centrales** des évaluations endoscopiques
- **Design des études différents** (Sélection ou non dans la phase d'entretien des patients répondeurs à l'induction)
- **Traitements immunosuppresseurs concomitants** en proportion variable
- **Mécanismes d'échec** (non réponse primaire, échappement secondaire, intolérance) à la 1<sup>re</sup> ligne d'anti-TNF non pris en compte

Tableau 4 : Paramètres d'aide à la décision du traitement de seconde ligne après échec d'une biothérapie

<b>Liés au patient</b>	Âge Terrain (co-morbidités) Antécédents de cancers, d'infections sévères, facteurs de risques cardio-vasculaires, de manifestations paradoxales aux anti-TNF antérieurs Observance, Acceptabilité vis-à-vis du mode d'administration Désir de conception / grossesse
<b>Liés à la RCH</b>	Ancienneté de la maladie Sévérité de la poussée Manifestations extra-intestinales
<b>Liés aux traitements antérieurs</b>	Ancienneté de la rémission Tolérance Nature de l'échec (non réponse primaire, échappement, intolérance)
<b>Liés au traitement de 2<sup>e</sup> ligne</b>	Efficacité Tolérance et innocuité Délai d'action Durabilité (persistance dans le temps) Association ou non à un immunosuppresseur Voie d'administration Rythme d'administration Demi-vie Potentielles interactions médicamenteuse Coût
<b>Liés au prescripteur</b>	Expérience vis-à-vis du traitement Accès à un site de perfusion

et aux habitudes du prescripteur et à la disponibilité ou non d'unité de perfusion de biothérapies (tableau 4). Quelle que soit la ligne thérapeutique et au-delà de considérations d'efficacité, la tolérance et l'innocuité des différents traitements disponibles doivent être considérées et contribuent à orienter le choix. Les risques principaux associés à l'utilisation de biothérapies et du tofacitinib sont d'ordre infectieux ou lié au risque néoplasique. Une étude récente en population réalisée à partir de 3 bases de données de santé américaine et française a comparé le risque de survenue d'infections sévères chez des patients débutant le vedolizumab ou un anti-TNF. Chez les patients avec une RCH en échec préalable d'anti-TNF, le risque d'infections sévères sous vedolizumab était réduit de 26 % comparé à celui sous anti-TNF (29). La tolérance de l'ustekinumab comme celle du vedolizumab était similaire à celle du placebo et notamment chez les sujets âgés. Une étude rétrospective multicentrique observationnelle récente, comparant la tolérance du vedolizumab à celle des anti-TNF chez 722 patients RCH en gommant les facteurs confondants grâce à un score de propension, rapporte parmi les patients préalablement exposés aux

anti-TNF une tendance à un excès de risque sous vedolizumab d'effets indésirables sévères (*Hazard ratio* = 2.49 ; 95 %CI, 0.98-6.30) et d'infections sévères (*Hazard ratio* = 4.29 ; 95 %CI, 1.09-16.89) comparés aux patients naïfs d'anti-TNF (30). Concernant les risques sous anti-TNF, une large étude en population, à partir des données de santé, a montré un risque accru d'infections sévères sous anti-TNF en combothérapie et notamment chez les patients âgés comparé à celui sous monothérapie (31). Concernant le tofacitinib, des données récentes issues des études OCTAVE (induction-entretien-extension en ouvert) rapportent un profil de tolérance au traitement similaire quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNF avec la confirmation d'un excès de risque numérique notamment aux infections (zona) à la dose intensifiée de 10 mg deux fois par jour (18). Hormis un risque accru sous tofacitinib de zona (*hazard ratio* = 2.32), l'analyse du registre américain Corrona comparant la tolérance du tofacitinib à celle sous d'autres biothérapies (anti-TNF, abatacept, anti-IL-6, ...) dans la polyarthrite rhumatoïde n'a pas mis en évidence de surrisque d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'infections sévères,

de néoplasies ou de décès sous tofacitinib (32). Les résultats de l'étude ORAL Surveillance (A3921133) réalisée chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire, ont révélé en comparaison des anti-TNF une augmentation sous tofacitinib de l'incidence des infarctus du myocarde, des tumeurs malignes (à l'exclusion des cancers cutanés non mélanomes), en particulier des cancers pulmonaires et des lymphomes. Un nombre d'accidents thromboemboliques supérieur à celui attendu a également été observé chez les patients traités par tofacitinib 10 mg x2/jour pour une polyarthrite rhumatoïde. Étant donné que les patients avec une polyarthrite rhumatoïde se caractérisent par un âge plus élevé et par des comorbidités cardiovasculaires plus nombreuses, et compte tenu de la contribution significative de l'activité inflammatoire dans ce risque, le risque promoteur sur la thrombose du tofacitinib dans la RCH reste actuellement largement débattu. L'Agence européenne du médicament a émis depuis janvier 2020 des précautions d'utilisation vis-à-vis du tofacitinib à observer dans la RCH en évitant, si possible de prolonger la dose d'induction de tofacitinib à

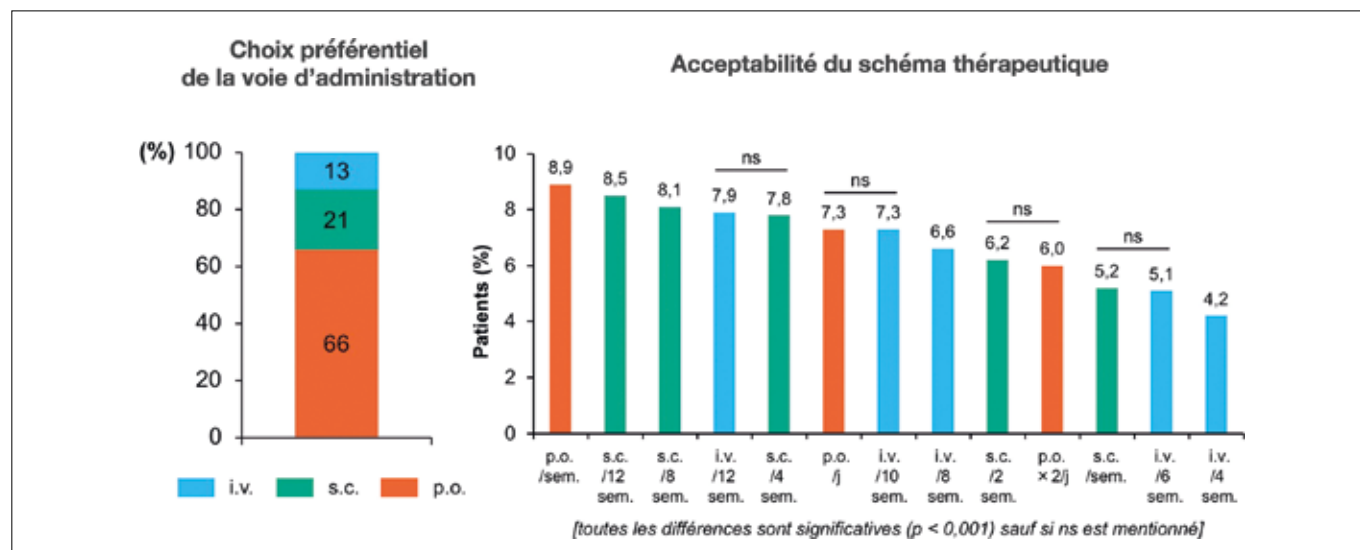
10 mg deux fois par jour au-delà de 8-16 semaines chez des patients à risques de thromboses, et en évitant si possible le traitement chez des patients âgés de > 65 ans du fait du risque accru d'infections et de cancers sauf en l'absence d'autres alternatives possibles. Un traitement à dose minimale efficace et sur une période la plus réduite possible est à privilégier et une prophylaxie de la maladie thrombo-embolique doit être envisagée en cas de facteurs de risques à l'initiation du traitement.

Au-delà de l'efficacité et de la tolérance, le délai d'action des traitements et leur capacité à améliorer rapidement les symptômes d'une poussée de RCH peut aussi représenter un élément différenciant et entrer en considération dans le choix du traitement de seconde ligne et notamment chez des patients très symptomatiques. Un travail récent a montré, à partir d'une comparaison des données des essais pivots respectifs de l'infliximab et du golimumab, la supériorité de l'infliximab à résoudre plus rapidement les « patients reported outcomes » PRO 2 (saignement rectal et fréquence des selles) (33). Même si aucune comparaison directe de la rapidité d'action des biothérapies et du tofacitinib n'est disponible, l'infliximab, l'ustekinumab, le vedolizumab et le tofacitinib ont chacun des délais d'action courts. Les contraintes inhérentes au mode et au rythme d'administration du traitement choisi constituent aussi un élément à prendre en compte dans la

décision partagée avec le patient. Une étude récente, à partir d'auto-questionnaires chez 1 850 patients avec une MICI a ainsi révélé un plébiscite pour la voie orale chez une grande majorité de patients (66 %) et à un moindre degré pour la voie sous-cutanée (21 %) (34). Cette acceptabilité variable selon la voie d'administration est néanmoins modulée par le rythme d'administration des traitements avec une nette préférence pour la voie sous cutanée idéalement toutes les 12 semaines, à un moindre degré toutes les 8 semaines, voire toutes les 4 semaines, la voie intraveineuse toutes les 8 semaines étant préférée à la voie sous cutanée toutes les 2 semaines, l'acceptabilité de cette dernière étant similaire à celle d'une prise orale biquotidienne (figure 2). Ces considérations sont cruciales dans la perspective d'une adhésion satisfaisante du patient à son traitement. Un projet de grossesse devra aussi être considéré dans l'équation du choix thérapeutique, tous les traitements disponibles n'ayant pas démontré la même innocuité à cet égard. Ainsi, tandis que les données sont rassurantes vis-à-vis des anti-TNF au cours de la grossesse et leur poursuite recommandée chez la femme enceinte requérant ces traitements (35), les données disponibles avec l'ustekinumab et le vedolizumab issues de registres, bien que rassurantes, sont moins fournies (36). Quant au tofacitinib, son impact sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement n'est pas connu. Le choix du tofacitinib n'est donc pas adapté en cas de désir de

grossesse et les femmes en âge de procréer seront ainsi informées de la nécessité d'utiliser sous traitement une méthode de contraception efficace. Le choix du traitement adéquat chez les patients âgés devra aussi tenir compte d'éventuelles co-morbidités associées (terrain cardio-vasculaire, antécédents thrombo-emboliques, antécédents de tabagisme), du sur-risque d'infections sévères et de cancers et ainsi privilégier des biothérapies bien tolérées (vedolizumab, ustekinumab) et plutôt en monothérapie. En cas d'échec aux anti-TNF par lésions cutanées paradoxales, l'ustekinumab en 2<sup>e</sup> ligne peut constituer une option de choix dans cette situation pour assurer à la fois le contrôle de la RCH et favoriser l'évolution favorable des manifestations cutanées induites par les anti-TNF. La présence de manifestations extra-digestives orientera le choix vers un traitement efficace pour contrôler la RCH et l'atteinte extra-intestinale. Les anti-TNF sont démontrés efficaces sur l'ensemble des manifestations extra-intestinales (spondyloarthrite ankylosante, arthropathies périphériques, uvéites, psoriasis, pyoderma gangrenosum) tandis que l'indication dans cette situation des autres biothérapies et du tofacitinib doit être discutée de manière pluridisciplinaire avec les spécialistes concernés (37). Les comorbidités associées (insuffisance hépatique ou rénale), la demi-vie courte du tofacitinib (quelques heures) contrairement à celle des biothérapies (plusieurs jours), les potentielles interactions médicamenteuses

**Figure 2 : Comparaison de l'acceptabilité des modes et des rythmes d'administration des différents traitements, évaluée par les patients à partir d'auto-questionnaires au moyen d'échelle visuelle analogique (n=1850). D'après la référence 36**





teuses (antifongiques notamment) et enfin la nécessité d'une surveillance biologique régulière sous tofacitinib sont autant d'éléments qui devront être intégrés à la stratégie thérapeutique proposée en 2<sup>e</sup> ligne.

---

## Doit-on associer un traitement immunosuppresseur à une biothérapie de 2<sup>e</sup> ligne ?

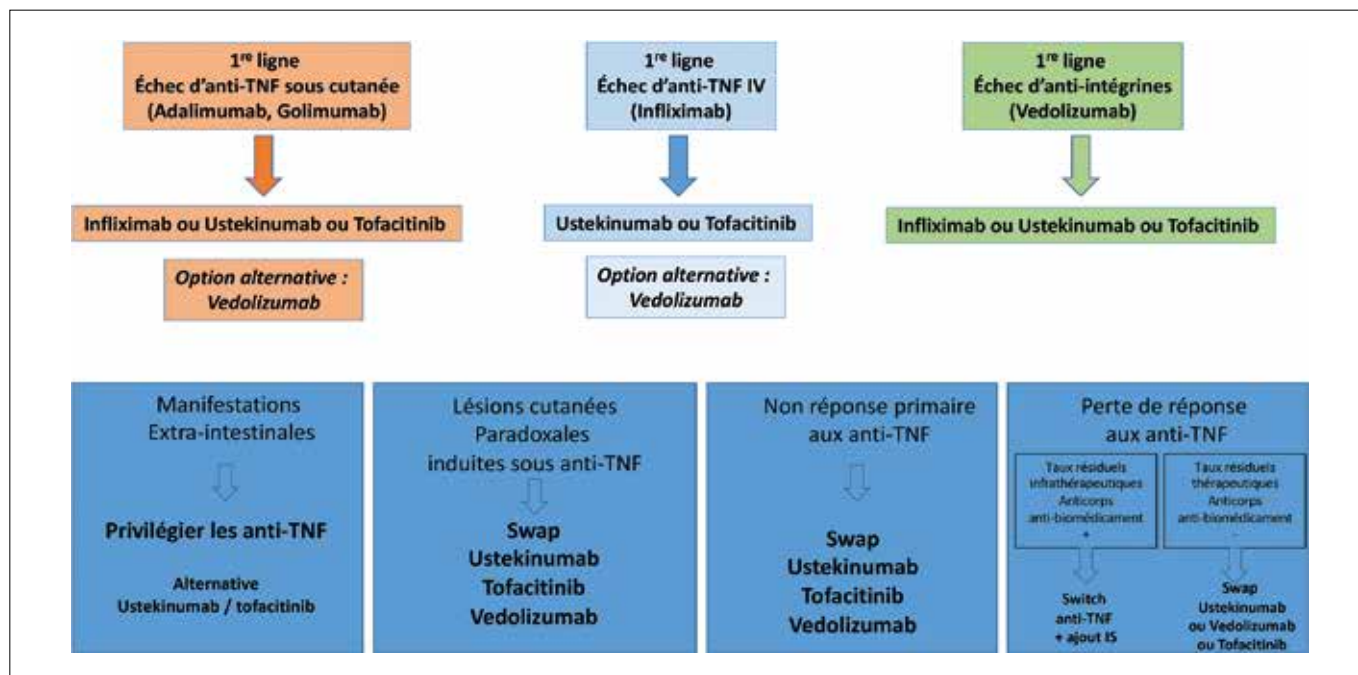
---

En cas d'échec secondaire de mécanisme immunogène sous anti-TNF, il est désormais recommandé d'ajouter un traitement immunosuppresseur à l'introduction du second anti-TNF. Ainsi, une étude prospective, randomisée incluant 90 patients avec une MICI dont 42 RCH en perte de réponse immunogène à un 1<sup>er</sup> anti-TNF, l'ajout d'azathioprine lors du switch vers un second anti-TNF s'accompagnait d'un risque d'échec du second traitement significativement réduit et d'un profil pharmacologique plus favorable comparé au bras monothérapie anti-TNF (38). Ces résultats étaient similaires quel que soit l'anti-TNF auquel l'azathioprine était ajouté (adalimumab ou infliximab). Le risque de développer des anticorps vis-à-vis des anti-TNF est fréquent ( $\approx 50\%$  sous infliximab, 30 % sous adalimumab selon les données de l'étude PANTS), et considéré comme plus réduit sous vedolizumab et ustekinumab. Néanmoins, une étude rétrospective, cas-témoins a évalué le risque immunogène après switch ou swap d'un anti-TNF initial vers un second anti-TNF ou vers l'ustekinumab ou le vedolizumab. En cas de switch de l'infliximab vers l'adalimumab, parmi les patients qui n'avaient pas développé d'anticorps à la biothérapie initiale, 12 % développaient des anticorps contre l'adalimumab contre 29 % dans le groupe des patients qui avaient développé initialement des anticorps contre l'infliximab. À l'occasion de la séquence de switch de l'adalimumab vers l'infliximab, la différence était encore plus importante avec respectivement 16 % et 41 % de patients avec des anticorps anti-infliximab chez ceux qui n'avaient pas développé d'anticorps et ceux qui avaient des anticorps détectables contre l'adalimumab. Les risques d'immunisation

étaient largement plus réduits lors de la séquence de swap d'un anti-TNF vers le vedolizumab (2.3 et 3.7 % d'anticorps, respectivement dans chacun des 2 groupes) et encore plus faibles lors du swap vers l'ustekinumab (0.1 % et 0.5 %) (39). Bien que plus important lors d'un switch vers un second anti-TNF comparé à celui observé lors d'un changement de classe, ce risque immunogène est néanmoins détectable quelle que soit la classe de biothérapie et survenait essentiellement lors de la première année mais persistait jusqu'à 3 ans. En cas d'immunisation à un premier anti-TNF, le risque immunogène à une seconde biothérapie est donc significativement accru et justifie l'introduction d'un immunosuppresseur en cas d'immunisation à l'occasion d'une première ligne de biothérapie anti-TNF. En pratique, chez un patient sous combothérapie en échec non immunogène d'une 1<sup>re</sup> ligne d'anti-TNF, la combothérapie doit être maintenue en cas de switch avec l'infliximab, tandis que l'immunosuppresseur peut être poursuivi au moins les 3 à 6 premiers mois en cas de switch avec l'ustekinumab ou le vedolizumab (la combothérapie n'ayant pas démontré de supériorité d'efficacité avec ces 2 biothérapies). Le maintien au long cours d'une combothérapie avec l'adalimumab n'est pas consensuel et doit donc être discuté au cas par cas. En cas d'échec immunogène, la combothérapie en 2<sup>e</sup> ligne est recommandée, notamment en cas de switch vers un anti-TNF. Le tofacitinib, quant à lui, n'est pas immunogène et est donc utilisé en monothérapie évitant ainsi les risques et contraintes relatives à l'exposition aux immunosuppresseurs. Concernant les dérivés salicylés, plusieurs études rapportent l'absence de bénéfice en terme d'efficacité à poursuivre un traitement par dérivés salicylés dans la RCH sous biothérapie. Une étude récente rétrospective de cohorte en population confirme ces résultats avec des taux de colectomie, d'hospitalisation, de recours aux corticoïdes ou de risque de cancers colorectaux similaires chez les patients exposés ou non aux traitements 5-ASA après l'initiation d'un anti-TNF dans les MICI (40). L'absence de plus-value des 5-ASA en termes d'efficacité des biothérapies à induire et maintenir la rémission ne préjuge pas néanmoins du potentiel bénéfique des salicylés au long cours à prévenir la dysplasie et le cancer colorectal chez les patients à risques.

Nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucune recommandation claire pour guider le choix du traitement de seconde ligne dans la RCH. Des algorithmes pour guider le traitement de 2<sup>e</sup> ligne après échec des biothérapies ont néanmoins été proposés suite au vote de 37 experts selon la méthodologie du groupe nominal. Ce consensus français qui recommande dans la RCH en poussée modérée à sévère après échec d'une première ligne d'anti-TNF l'initiation du vedolizumab et en cas de non réponse le tofacitinib (41). Néanmoins, ce consensus date de décembre 2019 et ne prend pas en compte l'obtention en France du remboursement du vedolizumab en première ligne dans la RCH après réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF (datant du 18/03/2020), ni l'obtention du remboursement de l'ustekinumab en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab depuis le 20/07/2020. De plus ; la mise à disposition récente de forme sous cutanée de l'infliximab et du vedolizumab va certainement changer aussi les pratiques et la stratégie de prise en charge de la RCH après échec d'une biothérapie. Les recommandations européennes ECCO publiées cette année ne proposent pas de consensus sur le choix du traitement de seconde ligne étant donné le manque de données solides disponibles dans cette situation (42). Les recommandations américaines publiées en 2020 recommandent chez les patients avec une RCH en poussée modérée à sévère et en échec d'une première ligne d'infliximab de considérer l'ustekinumab ou le tofacitinib plutôt que le vedolizumab ou l'adalimumab (43). Elles suggèrent aussi de proposer le vedolizumab en alternative chez les patients avec une maladie moins active et souhaitant privilégier des considérations d'innocuité. En pratique, le choix du traitement de seconde ligne va prendre en compte différents éléments en lien avec la RCH (sévérité de la poussée, extension et l'ancienneté de la maladie), avec le type de traitement antérieur utilisé en première ligne (efficacité, tolérance, acceptabilité, observance, et si possible le mécanisme de son échec),

Figure 3. Propositions de traitement de la RCH en échec d'une première ligne de biothérapie, en fonction de différents scénarios de première ligne et de situations cliniques



le patient (âge, comorbidités, projet de grossesse, manifestations extra intestinales, antécédents de cancers) et l'expérience du prescripteur (tableau 4). En dépit de ses complications, l'option radicale chirurgicale avec la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale est une alternative qui doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas et d'une décision partagée avec le patient. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte et modulé selon la sévérité de la maladie et le terrain (une poussée sévère à risque de colectomie devant faire privilégier l'efficacité tandis qu'une RCH en poussée modérée chez un patient âgé, fragile avec multiples co-morbidités ou la tolérance du traitement sera priorisée ; une chirurgie devant certainement être privilégiée face à un patient avec une RCH pancolique, ancienne, active et réfractaire associée à une cholangite et donc à risque de dysplasie/cancer colorectal).

## Conclusions

Le choix du bon traitement, au bon moment et au bon patient reste un défi majeur pour le clinicien. L'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH est une situation fréquente en pratique clinique qui conduit à un choix difficile étant donné la variété des traitements

disponibles et l'absence d'études comparatives directes. Étant donné le niveau de preuve faible des données disponibles, le choix du meilleur traitement après échec d'une première biothérapie n'est pas univoque, et va dépendre essentiellement du type de biothérapie de première ligne (anti-TNF *versus* vedolizumab), de la qualité et durée de la réponse au traitement antérieur, de l'efficacité pressentie du traitement de seconde ligne, mais aussi du patient (terrain, co-morbidités). En cas d'anti-TNF en première ligne, l'utilisation des marqueurs pharmacologiques (taux résiduels, anticorps anti-biomédicaments) sont utiles pour guider la décision. En cas de non réponse primaire à l'infliximab, qui représente l'anti-TNF le plus efficace dans la RCH, un changement de classe (ustekinumab ou tofacitinib) paraît justifié. En cas d'échec immunogène à un anti-TNF, l'ajout d'un immunosuppresseur à un second anti-TNF, de même qu'un changement de classe peut être considéré. Après échec d'une biothérapie anti-TNF sous cutanée ou du vedolizumab dans la RCH, l'infliximab, l'ustekinumab ou le tofacitinib représentent les 3 options à privilégier (figure 3). Outre l'efficacité, le choix du traitement de seconde ligne va dépendre de multiples facteurs incluant la persistance du traitement dans le temps, sa rapidité d'action, sa tolérance, son innocuité, ses contraintes liées au mode et au

rythme d'administration conditionnant l'acceptabilité du patient à son traitement et l'expérience du prescripteur vis-à-vis du traitement. L'arrivée prochaine de nouveaux traitements (anti-IL-23, inhibiteurs de JAK sélectif, modulateurs de la sphingosine 1 phosphatase,...) va rendre encore plus complexe la stratégie de traitement des patients en échec d'une première ligne et les séquences thérapeutiques disponibles. À l'avenir, les études de comparaison en face à face, la comparaison des séquences thérapeutiques, la prise en compte de considérations pharmaco-économiques (bénéfices coût/efficacité) et l'identification de prédicteurs de réponse à l'un ou l'autre des traitements disponibles permettra d'aider le clinicien dans son choix et ouvrira certainement des perspectives dans la prise en charge personnalisée des patients souffrant de RCH.

## Références

1. Arias MT, Van de Casteele N, Vermeire S, *et al.* A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:531-8.
2. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, *et al.* Incidence and predictors of success of adalimumab dose escalation and de-escalation in ulcerative colitis : a real world Belgian cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1099-1105.

3. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2019;15:656-65.
4. Peyrin Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis : a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:838-46.
5. vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of Therapeutic Drug Monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;53:835-57.
6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
7. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis : the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613-623.
8. Baert BE, van de Casteele N, Tops S, et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1324-32.
9. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:229-39.
10. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:562-572.
11. Hupe M, Riviere P, Nancey S, et al. Compared efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent : a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:852-60.
12. Kapizioni C, Desoki R, Parkes M, et al. Vedolizumab shows better treatment outcomes than infliximab for patients with ulcerative colitis refractory to treatment with adalimumab: a propensity score analysis of UK IBD bioresource outcomes. *UEG Journal* 2021;9:OP018.
13. Miller C, Kwok H, Parisi I, et al. Does the sequence matter ? Comparative effectiveness of a second line biologic in patients with ulcerative colitis: vedolizumab followed by an anti-TNF versus anti-TNF followed by vedolizumab. *J Crohn's Colitis* 2021; abstract P445.
14. Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, et al. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:471-83.
15. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-14.
16. Amiot A, Filippi J, Abitbol V, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with real-world ulcerative colitis : A GETAID multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1039-46.
17. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
18. Sandborn WJ, Peyrin Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ;6:S1542-3565(21)00222.
19. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, et al. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2020;52:26873.
20. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, et al. Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51: 880-8.
21. Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary non response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second line biologics in patients with inflammatory bowel diseases : a systematic review and meta-analysis. *J Crohn Colitis* 2018;635-43.
22. Fumery M, Singh S, Dulai P, et al. Comparaison de l'efficacité des traitements de deuxième ligne après exposition aux anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales modérées à sévères: résultats d'une méta-analyse en réseau. *JFHOD* 2017; P385.
23. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic review with network analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLOS One* 2016;11:e0165435.
24. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Alimentary Pharmacol Ther* 2018;48:394-409.
25. Welty M, Mesana L, Padhiar A, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2020;36:595-606.
26. Jairath V, Chan K, Lasch K, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess the clinical benefit of ulcerative colitis treatments : a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15:711-22.
27. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, et al. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019 30;6:e000302.
28. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. 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.
29. Kirchgessner J, Desai RJ, Beaugerie L, et al. Risk of serious infections with vedolizumab versus tumor necrosis factor antagonists in patient with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Dec 30:S1542-3565(20)31726-2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.030.
30. Lukin D, Faleck D, Xu R, et al. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumor necrosis factor antagonist therapy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 Jan;20(1):126-135. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.003.
31. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337-46.
32. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatology* 2021;3:173-84.
33. Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and speed of onset of action of infliximab vs golimumab in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:424-31.
34. Buisson A, Fumery M, Serrero M, 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.
35. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57.
36. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. *Drugs* 2020;80:1085-100.
37. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut* 2021;70:796-802.

38. Roblin X, Williet N, Boschetti G, *et al.* Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomized trial. *Gut* 2020;69:1206-12.
39. Cheifetz AS, Abraham BP, Ritter T, *et al.* Risk of immunogenicity to a subsequent therapy is the highest during the first year after a switch in therapy in immunogenic patients with inflammatory bowel patients. *Gastroenterology* 2021;160:Suppl S172-173.
40. Bernstein CN, Tenakoon A, Singh H, *et al.* Continued 5ASA use after initiation of anti-TNF or immunomodulator confers no benefit in IBD: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:814-832.
41. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, *et al.* Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: update of a French national consensus. *Dig Liver Dis* 2021;53:35-43.
42. Raine T, Bonovas S, Burisch J, *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2021 Oct 12;jjab178. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
43. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, *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

- Avant de changer de traitement, l'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH doit être confirmé par la présence de signes objectifs d'inflammation, sans surinfection. La nature de cet échec doit être précisée : non réponse, perte de réponse, intolérance.
- En l'absence de comparaisons directes entre les traitements disponibles, le choix de la deuxième ligne doit d'abord prendre en compte la tolérance et les préférences du patient pour le traitement.
- En cas d'échec immunogène à un premier anti TNF, l'ajout d'un immunosuppresseur à un second anti-TNF est recommandé. La combothérapie avec le vedolizumab ou l'ustekinumab n'a pas montré de supériorité d'efficacité comparée à la monothérapie.
- En cas d'échec des anti-TNF et notamment de l'infliximab en 1re ligne, un traitement par ustekinumab, vedolizumab ou tofacitinib est possible.
- En cas d'échec au vedolizumab en 1re ligne, l'infliximab, l'ustekinumab ou le tofacitinib en seconde ligne sont à considérer.