

# Quand et comment définir un échec primaire et/ ou secondaire d'une biothérapie ?

 **Florian POULLENOT**

 Service de gastroentérologie et assistance nutritive - Centre médico-chirurgical Magellan, CHU de Bordeaux,  
1 avenue de Magellan - 33604 PESSAC

 [florian.poullenot@chu-bordeaux.fr](mailto:florian.poullenot@chu-bordeaux.fr)

## Introduction

Le monde des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MCI) traverse actuellement une double révolution. La première est celle de l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques avec dorénavant à notre disposition trois anti-TNF (l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab seulement dans la recto-colite hémorragique (RCH)), un anti-intégrine alpha 4-béta7 (le védolizumab), un anti-interleukine 12/23 (l'ustékinumab), et un inhibiteur de Janus Kinase (le tofacitinib, seulement dans la RCH). La seconde est le changement de paradigme concernant les objectifs thérapeutiques puisque la rémission clinique ne suffit plus, celle-ci ayant été remplacée progressivement par la normalisation des biomarqueurs – la CRP et la calprotectine fécale principalement –, ainsi que par la rémission endoscopique, devenues aujourd'hui des « cibles » de choix pour contrôler au mieux l'activité inflammatoire des malades que nous suivons. Il faut rajouter à ceci qu'il est dorénavant démontré qu'un contrôle « serré » de l'inflammation, allant au-delà de la clinique, est associé à une meilleure évolution de la maladie (1), ceci soulignant également l'importance du tempo de nos réévaluations. Ainsi, dans ce milieu mouvant qui gagnera en complexité avec la commercialisation de nouvelles molécules dans un futur proche, les stratégies thérapeutiques évoluent sans cesse et il est d'ores et déjà possible d'affirmer que la prise en charge des MCI en 2030 n'aura rien à voir avec celle que nous proposons ce jour. Ces perspectives restent réjouissantes, mais ne doivent cependant pas nous faire oublier que

les MCI restent des affections parfois sévères et que la question du changement de traitement est loin d'être anodine : laisser un traitement « trop » longtemps alors qu'il n'est pas efficace peut être aussi délétère que d'en changer trop rapidement. C'est pourquoi, et notamment avec les biothérapies, il semble important de maîtriser les notions d'échec primaire et secondaire tout comme de savoir quand utiliser la pharmacocinétique : s'approprier ces concepts permet d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques tout en gardant comme ligne de mire le contrôle de l'inflammation.

## Les anti-TNF-alpha

Du fait de leur utilisation depuis le début des années 2000, c'est la classe thérapeutique sur laquelle le plus de données sont disponibles.

### L'infliximab

Avec l'infliximab (IFX), l'échec primaire est défini par l'absence de réponse clinique à la semaine 14, ce qui correspond à la date théorique de la première perfusion intraveineuse en maintenance. Le taux d'échec primaire sous IFX dans les études pivots étaient aux alentours de 30 % à la fois dans la maladie de Crohn et la RCH (2-4) ; dans les études en vraie vie réalisées dans les centres experts, ce chiffre semble plus bas chez les patients suivis pour une maladie de Crohn [entre 11 % et 24 % (5,6)], alors que le taux de 30 % a été confirmé dans la RCH (7). Même si la réponse clinique à l'infliximab est rapide avec un taux de répondeur déjà très important dès la deuxième semaine [près

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir définir un échec primaire
- Savoir définir un échec secondaire
- Connaître l'intérêt des dosages pharmacologiques et de la recherche d'anticorps des biothérapies
- Connaître les modalités et la place de l'optimisation thérapeutique

## LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie, Ferring, MSD, Takeda, Janssen, Pfizer, Fresenius, Biogen, Amgen

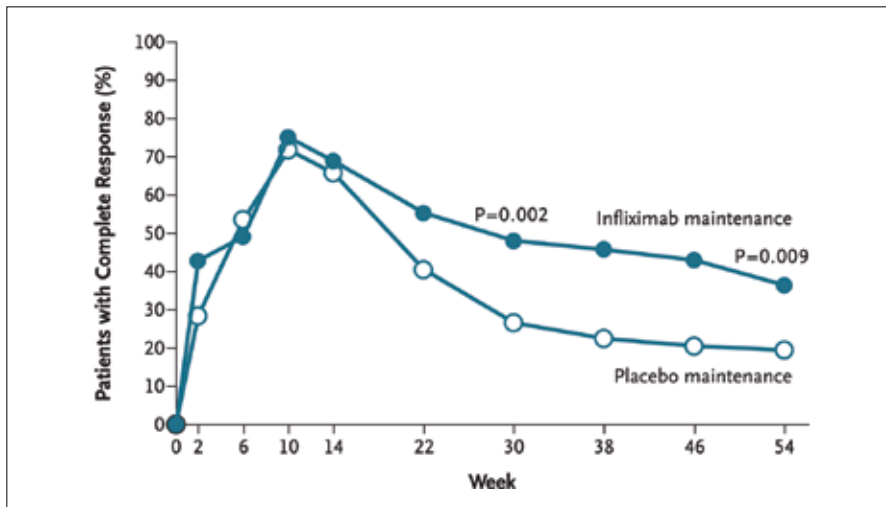
## MOTS-CLÉS

Biothérapie ; pharmacocinétique ; optimisation

## ABRÉVIATIONS

MCI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
RCH : rectocolite hémorragique  
IFX : infliximab  
CRP : protéine C-réactive  
TNF : Tumor Necrosis Factor

**Figure 1 : Comparaison de la réponse clinique entre placebo et IFX en maintenance après induction d'IFX dans la maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante. D'après réf. (8)**



de 45 % dans la maladie de Crohn fistulisante ano-périnéale (8)], ce chiffre continue à augmenter à la semaine 6 pour atteindre un plateau à la semaine 10 (figure 1). Il n'existe pas de bénéfice clinique à faire une induction d'emblée à 10 mg/kg (4) mais l'utilisation dès l'induction d'une combothérapie avec de l'azathioprine ou du methotrexate permet de limiter le taux d'échec primaire (3,9,10). Lors de la phase d'induction, la place de la pharmacocinétique reste à préciser : il semble aujourd'hui largement admis que les patients répondeurs à la semaine 14 ont des taux sériques d'IFX plus élevés que les non répondeurs (6,11-16), néanmoins aucun essai d'intervention n'a été à ce jour mené pour savoir s'il existe une place à une optimisation de l'IFX lors de l'induction qui se baserait sur les résultats des taux sériques. Plus généralement (à l'exception de la situation particulière qu'est la colite aiguë grave qui sera traitée plus loin), aucune étude ne s'est intéressée à l'utilisation de schéma d'induction optimisés en cas d'échappement dès les premières perfusions d'IFX. En pratique clinique, et en l'absence de données disponibles, les situations qui pourraient faire discuter d'une optimisation à 10 mg/kg pendant l'induction seraient une réponse incomplète avec un retentissement clinique invalidant, l'existence d'une maladie ano-périnéale sévère, ou la persistance d'une élévation importante des biomarqueurs.

La perte de réponse secondaire correspond à un échappement clinique survenant après la semaine 14. Sous

IFX, la perte d'efficacité clinique de cette molécule est d'environ 13 % par an (5,17). Conclure à une perte de réponse secondaire suppose au préalable qu'une autre cause responsable de la symptomatologie clinique ait été éliminée (notamment une infection) et que l'inflammation ait pu être objectivée *via* l'utilisation de biomarqueurs (CRP et/ ou calprotectine fécale) ou prouvée de manière morphologique (imagerie en coupe ou endoscopie). Une fois la perte de réponse secondaire confirmée, les 3 options d'optimisation de l'IFX sont :

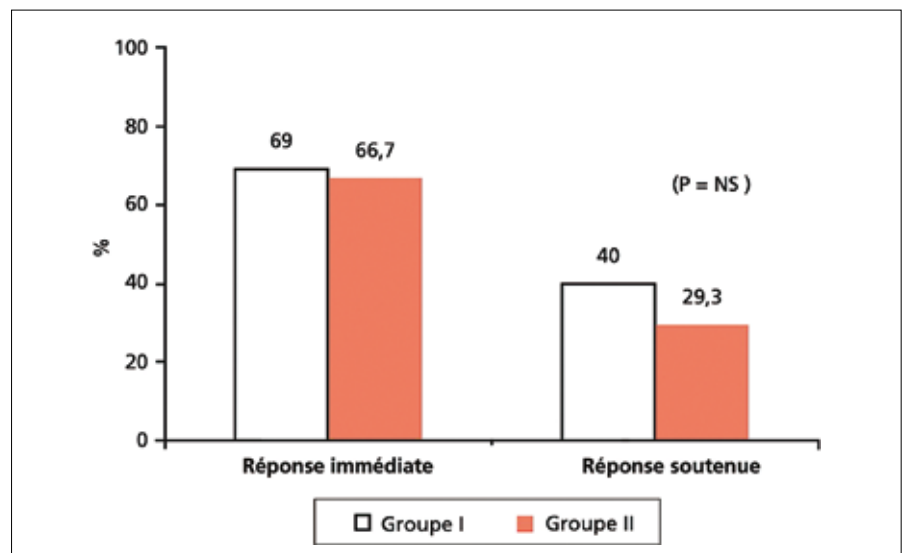
- Raccourcir l'intervalle entre 2 perfusions (classiquement toutes les 6, voire toutes les 4 semaines)

- Augmenter la posologie de la perfusion (jusqu'à 10 mg/kg)
- Rajouter un immunosuppresseur (une thiopurine ou le methotrexate)

Concernant le raccourcissement d'intervalle et l'augmentation de dose, aucune stratégie ne semble être plus efficace que l'autre (18) ; le raccourcissement d'intervalle semble cependant se justifier plus facilement si un patient rapporte un « effet fin de dose ». Quelle que soit la modalité d'optimisation retenue, une réponse clinique précoce est observée entre 60 et 70 % des cas (2,18) (figure 2). Les deux stratégies peuvent aussi être faites de manière concomitante tout en sachant qu'il est rare de proposer d'aller au-delà de 10 mg/kg/4 semaines.

Une série rétrospective s'est intéressée à l'utilisation de dosages encore plus élevés (jusqu'à 20 mg/kg/4 sem) : une telle stratégie impose une validation au préalable en centre expert, se justifie sur une pharmacocinétique suggérant la faisabilité d'une telle approche, et ne doit pas faire occulter qu'elle semble associée à un risque infectieux non négligeable (19). Une alternative au changement d'intervalle et/ ou de posologie est de proposer une réinduction de l'IFX (en reprenant un schéma S0 - S2 - S6 après avoir confirmé un échappement). Cette modalité d'optimisation donnerait des résultats similaires aux stratégies « classiques » d'optimisation tout en étant coût-efficace (20). Même si une

**Figure 2 : Réponse immédiate et soutenue après optimisation de l'infliximab dans une situation de perte de réponse secondaire : groupe I (perfusions rapprochées) versus groupe II (augmentation de dose). D'après réf. (18)**



**Tableau 1 : Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous anti- TNF en fonction de la pharmacocinétique de la molécule. D'après réf. (21)**

	Anticorps négatifs	Anticorps positifs
Taux résiduels élevés	Changement de classe thérapeutique	
Taux résiduels bas ou indétectables	Optimiser l'anti-TNF	Switcher vers un autre anti-TNF (en combothérapie) ou rajout d'un immunosuppresseur

optimisation rapide du traitement se justifie dès qu'une perte d'efficacité secondaire est constatée, la suite de la stratégie thérapeutique doit être guidée, si possible, par la réalisation d'une pharmacocinétique de l'IFX (utilisation dite « réactive » de cette dernière ; voir tableau 1) (21) :

- Ainsi, des taux résiduels bas d'IFX [ $< 3 \mu\text{g/mL}$  (22), voire  $< 5 \mu\text{g/mL}$  selon certains auteurs (23)] sans anticorps, se prêtent particulièrement bien à une approche thérapeutique consistant à optimiser la molécule. L'utilisation proactive de la pharmacocinétique (qui consiste à optimiser l'IFX dès que des taux sériques bas sont constatés) n'a pas montré sa supériorité par rapport à une approche classique dans 2 essais d'intervention (24,25). L'optimisation de l'IFX, malgré une bonne efficacité précoce, peut rapidement perdre son bénéfice immédiat puisque seul 30 à 40 % des patients maintiennent une réponse durable (18).
- En cas de taux résiduels bas avec des anticorps permanents élevés, la proposition première sera de rajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-TNF. L'ajout

d'un immunosuppresseur peut être associé à une normalisation de la pharmacocinétique et à une réponse clinique jusqu'à 50 % des cas (26) mais l'action du traitement est parfois lente (jusqu'à 6 mois). Un switch d'anti-TNF donne une réponse dans près de 80 % des cas (26), en sachant que le switch d'anti-TNF en combothérapie avec l'azathioprine est plus efficace que le switch en monothérapie en cas de perte de réponse immunogène (27) (figure 3). Il est à noter que sous IFX, l'apparition d'anticorps permanent est particulièrement importante la première année de traitement si ce dernier est utilisé en monothérapie (28). Récemment, l'étude PANTS a démontré que les patients porteurs de l'allèle HLA-DQA1\*05 présentaient des taux d'immunisation significativement plus importants sous anti-TNF : les auteurs ont ainsi conclu sur l'importance de mettre en place une immunosuppression concomitante chez ces malades (29). Cette étude génomique n'est néanmoins pas réalisée en routine et n'a pas encore d'impact pratique dans la prise en charge des patients suivis pour une MICI.

- En cas de taux résiduels élevés (sans anticorps) : l'optimisation ne sera efficace que dans 20 % des cas, et un changement de classe thérapeutique sera à envisager rapidement [ce qui permettra une réponse clinique dans près de 80 % des cas (30)].

À ce jour, les données existantes sur l'infliximab sous-cutané ont montré la non-infériorité de cette galénique comparativement à la voie intraveineuse (31). Les définitions de l'échec primaire et de la perte de réponse secondaire doivent pour le moment être considérées comme étant les mêmes qu'avec la forme princeps en attendant des études complémentaires. Il est à noter que dans l'étude de Schreiber *et al* (31), les taux sériques à la semaine 22 étaient plus élevés chez les patients traités par la forme sous-cutanée de l'infliximab comparativement à ceux traités par la voie intraveineuse (21.45 [45.98] mg/mL vs. 2.93 [88.98] mg/mL) ; malgré ces taux plus élevés pour l'infliximab sous-cutané, il n'y avait pas de différence entre les deux modalités d'administration concernant l'immunogénicité de la molécule dans ce travail. Aucune étude publiée *in extenso* ne s'est intéressée à l'optimisation des formes sous-cutanées d'infliximab ; néanmoins, lors de l'UEGW 2021, une étude anglaise en vraie vie a montré que le relais des patients optimisés par voie intraveineuse toutes les 4 ou 6 semaines vers des injections sous-cutanées hebdomadaire n'était pas associé à une rechute de la maladie inflammatoire (32).

### L'adalimumab

L'évaluation de l'échec primaire sous adalimumab dans la maladie de Crohn se fait à la semaine 8 quel que soit le régime d'induction choisi (160/80/40 ou 80/40/40), tel que cela a été démontré dans les études de phase III où la réponse clinique ne progresse pas au-delà du deuxième mois après l'introduction du traitement (33-35). Dans la RCH, avec une induction 160/80/40, la réponse

**Figure 3 : Évolution sans échec clinique entre monothérapie et combothérapie lors de l'utilisation d'un deuxième anti-TNF après échec immunogène du premier anti-TNF. D'après réf. (27)**

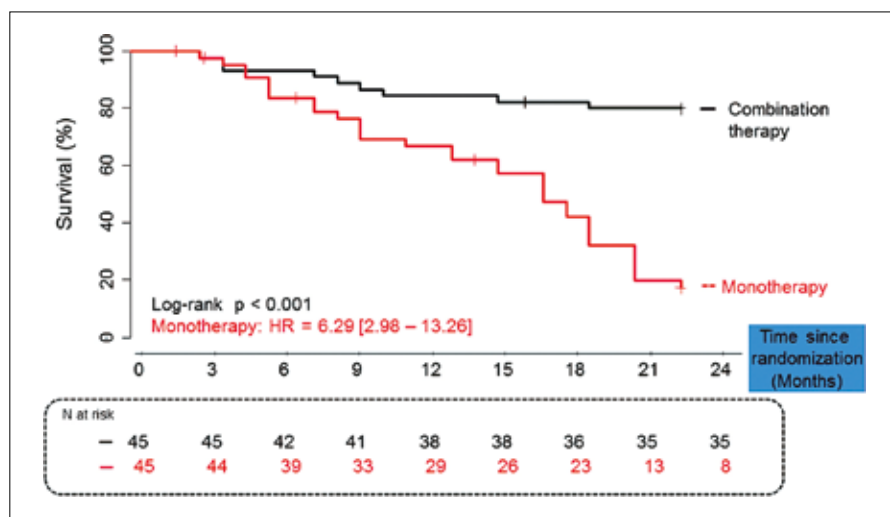
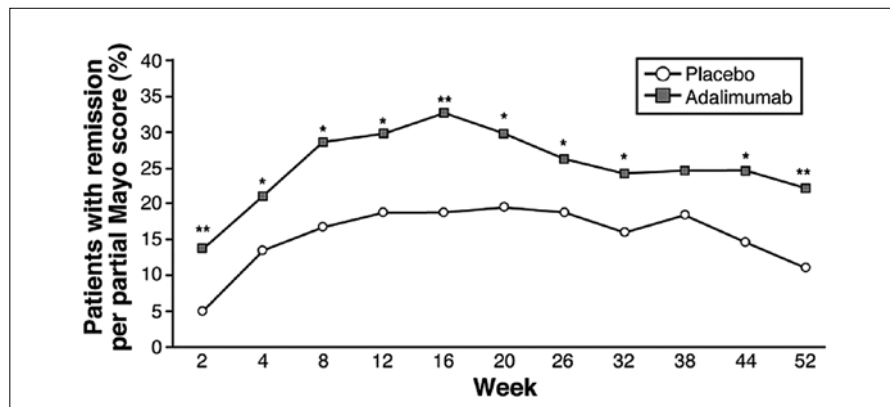


Figure 4 : Comparaison de la rémission clinique entre adalimumab et placebo dans la RCH. D'après réf. (36)



clinique peut continuer à progresser jusqu'à la semaine 12, voire la semaine 16 (figure 4), ceci suggérant que l'évaluation de l'échec primaire est plus tardive que dans la maladie de Crohn avec cette molécule (36). Des schémas d'induction d'emblée optimisés ont été testés dans la maladie de Crohn et la RCH (160 mg aux semaines 1, 2 et 3) sans que ces derniers ne démontrent leur supériorité par rapport à une induction standard (37,38). Comme avec l'infliximab, les données de la littérature montrent que les patients non répondeurs primaires à l'adalimumab ont des taux résiduels plus bas que les répondeurs et que la rémission endoscopique est plus facilement atteinte chez les patients ayant des taux élevés (6,39). Un essai pédiatrique récent a suggéré qu'une utilisation précoce et proactive de la pharmacocinétique de l'adalimumab dans la maladie de Crohn serait associée à une meilleure évolution clinique : dans ce travail la rémission continue sans corticoïdes aux semaines 8 et 72 était de 87 % dans le groupe « dosages proactif » contre 47 % dans le groupe « dosages réactifs » ( $p < 0,001$ ) (40). Aucune étude n'a néanmoins démontré la supériorité de cette stratégie dans une population adulte ; de fait, l'utilisation de la pharmacocinétique dans la phase d'induction de l'adalimumab n'est pas recommandée à ce jour.

La perte de réponse secondaire sous adalimumab, évaluée à environ 20 % par an, correspond à un échappement clinique survenant après la semaine 8 (41). Comme avec l'infliximab, la recommandation première en cas d'échappement secondaire est de passer au moins une fois par une étape d'optimisation (42). Sous adalimumab, les 2 possibilités sont d'opti-

miser soit à 40 mg par semaine, soit à 80 mg toutes les 2 semaines. Une première intensification permettait d'obtenir une rémission clinique dans les 4 semaines chez 58 % des malades dans l'étude CHARM (35). Une étude rétrospective suggère qu'après une première optimisation, il est possible de continuer à optimiser l'ADA jusqu'à 80 mg par semaine avec une réponse clinique dans plus de 50 % des cas sans augmentation du risque de complications (43).

La perte de réponse sous adalimumab est une indication de pharmacocinétique dite réactive : l'interprétation des résultats des taux résiduels et des anticorps sous cette molécule est la même que celle proposée pour l'infliximab dans le tableau 1. Les taux résiduels seuils retenus pour l'adalimumab se situent généralement entre 5 et 10  $\mu\text{g/mL}$  (44). Comme avec l'infliximab, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab survient préférentiellement la première année de traitement chez les patients en monothérapie ; cette présence d'anticorps est associée à des taux de non-réponse primaire plus importants ainsi qu'à un recours plus fréquent à l'optimisation de l'adalimumab (45,46). L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'adalimumab permet de limiter cette immunogénicité (47). Le bénéfice clinique de la combothérapie avec l'adalimumab est néanmoins moins évidente qu'avec l'infliximab même si l'essai DIAMOND a montré que l'association azathioprine et adalimumab dans la maladie de Crohn permettait une réponse endoscopique à la semaine 16 plus importante que dans le groupe adalimumab en monothérapie (84,3 % versus 63,8 % ;  $p = 0,02$ ) (48). Ce résultat et les données qui s'accroissent sur l'action

bénéfique de la combothérapie sur l'immunogénicité expliquent donc que l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'adalimumab – notamment la première année de traitement – reste fréquemment conseillée par les recommandations d'expert aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCH (47).

### Le golimumab

Dernier arrivé sur le marché, le golimumab est un anti-TNF ayant l'AMM dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

L'échec primaire de cette molécule se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 10, qui correspond à la date de la première injection sous-cutanée en maintenance. Le poids influence la posologie de cet anti-TNF puisque le schéma d'induction est de 200/100/50 aux semaines 0, 2 et 6 chez les patients pesant moins de 80 kg, et de 200/100/100 chez les patients ayant un poids supérieur à 80 kg. Comme avec l'infliximab et l'adalimumab les patients non répondeurs ont des taux sériques plus bas que les répondeurs (49,50) mais, à ce jour, l'utilisation de la pharmacocinétique n'est pas recommandée au cours de l'induction. L'échappement secondaire se définit avec cette molécule par une perte d'efficacité après la semaine 10. Aucune étude ne s'est intéressée directement à l'optimisation de ce traitement même si dans la pratique clinique il semble possible d'optimiser à 100 mg toutes les 4 semaines chez les patients au préalable à 50 mg toutes les 4 semaines [ce schéma étant déjà proposé dans l'étude de maintenance chez les patients en perte de réponse (50)] ; certains centres experts proposent d'optimiser le traitement jusqu'à 100 mg tous les 14 jours sans que cette technique d'optimisation ait été spécifiquement testée. Les données de pharmacocinétique portant sur le golimumab sont également moins importantes qu'avec les 2 autres anti-TNF et la place de cet outil dans la gestion au quotidien de ce traitement reste à déterminer. En cas d'utilisation réactive de la pharmacocinétique (après échappement),

le taux résiduel seuil retenu dans l'étude GO-LEVEL était de 2,4 µg/mL (51). Par analogie avec les autres anti-TNF, la stratégie thérapeutique proposée dans le tableau 1 peut ainsi également s'appliquer (en théorie) au golimumab en sachant que l'accès aux dosages peut s'avérer plus complexe qu'avec l'infliximab ou l'adalimumab. Concernant l'immunogénicité, celle-ci semble moindre avec le golimumab qu'avec les deux autres anti-TNF (52). Aucune étude ne s'étant intéressée au bénéfice de la combothérapie avec ce traitement : l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur doit se décider au cas par cas.

### Quel pronostic après échec primaire d'un anti-TNF ?

La non-réponse primaire à un anti-TNF est un facteur de mauvais pronostic car elle est associée à un moins bon taux de réponse aux biothérapies de deuxième ligne. Une méta-analyse de 2018 s'intéressant aussi bien à la maladie de Crohn qu'à la RCH et regroupant les données de 8 essais randomisés a montré que les patients en échec primaire avaient un risque augmenté de 27 % d'absence de réponse à une biothérapie de seconde ligne comparativement à ceux en perte de réponse secondaire (53). Identifier précocement un malade qui ne répond pas aux anti-TNF est donc un enjeu, et souligne l'importance d'une surveillance rapprochée en raison du risque d'évolution défavorable de la maladie inflammatoire. Même si l'évaluation de l'échec primaire sous anti-TNF se base principalement sur des arguments cliniques (et correspond à l'absence de réponse après une induction), certains auteurs proposent d'aller plus loin dans la définition en disant que c'est une non-réponse clinique associée à des taux thérapeutiques d'anti-TNF (54). Ainsi, en cas de non-réponse primaire, l'utilisation des dosages doit être discutée tant l'importance pronostique d'une absence de réponse précoce à un anti-TNF doit éveiller la vigilance chez le clinicien.

### Le védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'intégrine alpha4-beta7 qui s'administre soit par voie intraveineuse, soit – depuis peu – par voie sous-cutanée après 2 perfusions intraveineuses aux

semaines 0 et 2 (55,56). Ce traitement a démontré son efficacité aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCH et il a obtenu récemment l'AMM en première ligne dans la RCH après échec d'un traitement conventionnel. Son délai d'action, plus lent que les anti-TNF, impose fréquemment de débiter l'induction avec une corticothérapie concomitante. L'échec primaire sous védolizumab se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 14 que ce soit pour la maladie de Crohn ou la RCH, soit au moment de la première perfusion en maintenance (57,58). Juste après la phase d'induction, chez les patients toujours symptomatiques à la semaine 10, une perfusion de rattrapage est envisageable avant une nouvelle évaluation à la semaine 14. Dans les études en vraie vie, respectivement 51 % et 50 % des patients étaient considérés comme répondeurs au védolizumab sans cortisone à la semaine 14 (59). La perte de réponse secondaire au traitement se définit comme un échappement clinique survenant après la semaine 14 : celle-ci est estimée à 10 % par an ce qui semble moindre qu'avec les anti-TNF (60). Dans une étude observationnelle du GETAID ayant suivi sur 3 ans 294 malades, 58,7 % des patients suivis pour une maladie de Crohn, et 52,1 % des patients suivis pour une RCH ont dû avoir une optimisation du traitement en passant d'une perfusion de 300 mg toutes les 8 semaines à une perfusion de 300 mg toutes les 4 semaines (60). Dans les études de suivi au long-cours du programme GEMINI (qui ont fait suite aux études pivots de phase III), les taux de réponse et de rémission à l'optimisation toutes les 4 semaines étaient respectivement de 41 % et 28 % (61). L'intensification de dose au-delà de 300 mg n'a pas d'intérêt avec le védolizumab intraveineux. Il n'existe à ce jour aucune donnée concernant l'optimisation des injections sous-cutanées (que ce soit concernant le raccourcissement d'intervalle ou l'intensification des doses).

Même si de nombreuses études ont montré une corrélation entre des taux sériques bas de védolizumab (en deçà de 12,7 µg/mL) et une absence de réponse clinique ou de cicatrisation muqueuse endoscopique (62,63), l'absence d'étude d'intervention dédiée empêche de proposer des schémas d'induction optimisés qui se baseraient sur les données pharmacocinétiques de cette molécule.

Chez les patients en échappement secondaire, la place de la pharmacocinétique reste également à déterminer et n'est pas recommandée en pratique courante : l'attitude première reste dans tous les cas d'optimiser à une injection toutes les 4 semaines en première intention chez les patients ayant la forme intraveineuse de la molécule. Enfin, concernant l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur, aucune étude ne supporte ce jour la supériorité d'une telle stratégie avec le védolizumab qui est un traitement peu immunogène. L'association du védolizumab à une thiopurine (ou au méthotrexate) peut néanmoins être ponctuellement discutée dans des formes de MCI sévères, réfractaires, ou chez les malades ayant un antécédent d'immunisation avec une autre biothérapie.

### L'ustékinumab

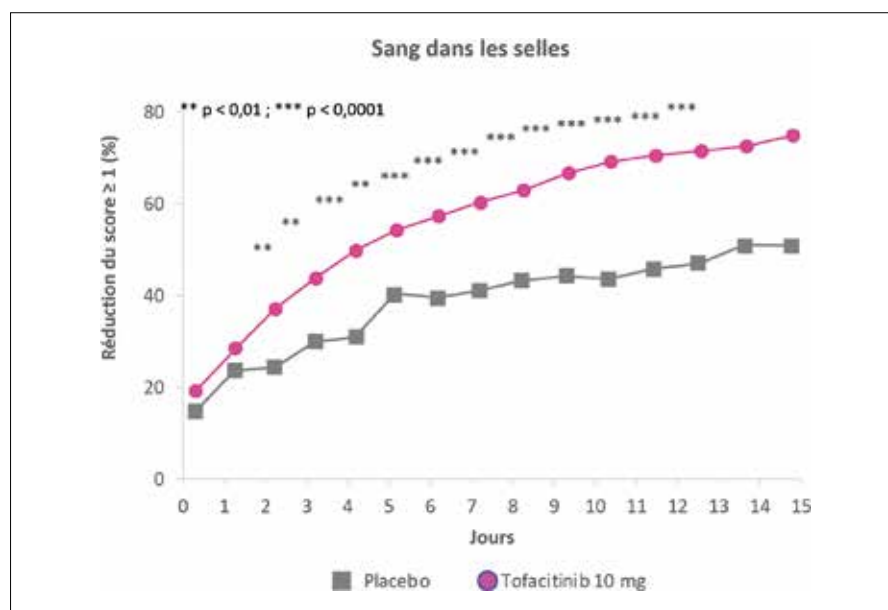
L'ustékinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23 qui a été initialement développé dans le psoriasis et a obtenu en 2017 une AMM pour le traitement de la maladie de Crohn réfractaire, et en 2020 dans la RCH en traitement biologique de deuxième ligne. Dans les deux maladies, la première injection est réalisée par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg, la deuxième 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg par voie sous-cutanée, puis le traitement de maintenance se fait par des injections sous-cutanées de 90 mg toutes les 8 ou toutes les 12 semaines. La non-réponse primaire se définit comme l'absence de réponse clinique à la semaine 16, soit 8 semaines après la première injection sous-cutanée à 90 mg (64,65). Dans l'essai UNITY (étude de phase III dans la maladie de Crohn), 50,5 % des patients non répondeurs cliniques à la semaine 8 étaient répondeurs à la semaine 16, ceci suggérant que l'effet clinique peut débiter après la première injection reçue par voie sous-cutanée et donc de l'existence de répondeurs dits « tardifs » (66). Dans la RCH, les études de maintenance ont également montré un taux de patients en rémission symptomatique sans corticoïdes plus importants à la semaine 16 qu'à la semaine 8 (61,0 % versus 40,1 %) (67). La perte de réponse secondaire

au traitement se définit comme un échappement clinique survenant après la semaine 16. Comme avec toutes les autres biothérapies, cet échappement devra être confirmé par la présence de critères objectifs d'inflammation (biologiques et/ou endoscopiques et/ou morphologiques), et après avoir éliminé une cause infectieuse. Chez les patients ayant de l'ustekinumab toutes les 12 semaines, la première étape d'optimisation sera de passer à des injections toutes les 8 semaines. Chez les patients suivis pour une maladie de Crohn, une étude française multicentrique a montré que d'optimiser les patients ayant des injections toutes les 8 semaines à une injection toutes les 4 semaines permettait d'obtenir une réponse clinique dans 61 % des cas et une rémission clinique dans 31 % des cas (68). Contrairement aux anti-TNF, l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur avec l'ustekinumab n'améliore pas l'efficacité et la pharmacocinétique de la molécule (69) ; de ce fait la combothérapie n'est pas recommandée avec cette biothérapie qui semble peu immunogène. Enfin, même si comme avec le védolizumab, le lien entre des taux résiduels bas (en deçà de 1,4 µg/mL) et la non-réponse primaire semble établi (69), aucune étude d'intervention ne s'est intéressée à l'utilisation des dosages de l'ustekinumab en induction ou en maintenance : la place des dosages avec cette molécule reste donc à déterminer.

## Le tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur de Janus Kinase (JAK), en particulier de JAK 1 et JAK 3, se prenant par voie orale. Ce traitement n'est pas une biothérapie à proprement parler, mais une petite molécule qui a l'AMM en France dans la RCH après échec (et/ou intolérance) des immunosuppresseurs conventionnels et des anti-TNF. Après une phase d'induction de 8 semaines où les patients reçoivent une dose de 10 mg 2 fois par jour, les patients poursuivent le traitement à la dose d'entretien qui est de 5 mg 2 fois par jour (70). L'échec primaire se définit donc par l'absence de réponse clinique à la semaine 8, après la phase d'induction. Le mécanisme d'action de cette molécule est cependant rapide : l'analyse post-hoc de l'étude de phase III (OCTAVE) a ainsi montré que le nombre de patients en

**Figure 5 : Comparaison de l'évolution de l'amélioration des rectorragies (réduction du sous-score de Mayo  $\geq$  1) entre les patients traités par tofacitinib et un groupe placebo. D'après réf. (71)**



réponse clinique sous tofacitinib était significativement plus important que dans le groupe placebo dès le 3<sup>e</sup> jour de traitement (figure 5), et que 55,7 % des patients qui n'avaient pas répondu au 7<sup>e</sup> jour de traitement, étaient des non-répondeurs à la semaine 8 (71). Une absence de réponse clinique précoce est donc associée à un fort taux d'échec à la semaine 8. La perte de réponse secondaire sous tofacitinib se définit comme un échappement clinique survenant dans la phase de maintenance. Dans l'essai OCTAVE, 35,4 % des patients ayant reçu du tofacitinib à la dose 5 mg 2 fois par jour en maintenance ont eu une perte de réponse secondaire entre la semaine 8 et la semaine 52. Une fois l'échappement confirmé, la dose de tofacitinib peut-être remontée à 10 mg 2 fois par jour avec un taux de réponse clinique de 57,9 % à 2 mois (72). En l'état des connaissances actuelles, le tofacitinib doit s'utiliser en monothérapie, et aucune étude ne suggère un intérêt aux dosages pharmacologiques de cette molécule.

## Situations particulières

### La récurrence post-opératoire

Alors que l'échec primaire a été défini avec toutes les biothérapies par des critères cliniques (sur lequel vient se rajouter des critères pharmacocinétiques avec les anti-TNF), la récurrence

post-opératoire est une situation singulière où le critère de jugement est endoscopique avec une évaluation de la récurrence sur l'anastomose iléo-colique et le néo-iléon terminal grâce au score de Rutgeerts. Chez les patients à risque, si un traitement préventif par anti-TNF est introduit en prévention de la récurrence post-opératoire, l'évaluation endoscopique se fera à 6 mois et un échec sera défini comme la présence d'une récurrence endoscopique  $\geq$  i2 selon la classification de Rutgeerts. L'étude POCER a montré qu'une optimisation thérapeutique guidée par la récurrence endoscopique à 6 mois était plus efficace qu'une optimisation sur des critères clinico-biologiques, sans coloscopie à 6 mois post-opératoire (73). En cas d'optimisation du traitement (ou de changement de traitement) après la découverte d'une récurrence post-opératoire infraclinique, une nouvelle endoscopie doit être discutée 1 an plus tard afin de juger de l'efficacité du traitement.

### La colite aiguë grave

La colite aiguë grave, de par son caractère urgent, est une situation pour laquelle la question de l'optimisation très rapide de l'infliximab peut se poser car dans cette situation grave l'échec, qu'il soit précoce ou retardé, peut se solder par une colectomie totale. Dans ce sens, une étude irlandaise avait comparé deux groupes de patients en colite aiguë grave : le premier recevait une induction standard, et le deuxième une induc-

Tableau 2 : Évaluation clinique de la non-réponse primaire en fonction du traitement choisi

Biothérapie	Évaluation de la non-réponse primaire (en semaines après l'induction)
Infliximab	Semaine 14
Adalimumab	Semaine 8 dans la maladie de Crohn Entre la semaine 12 et la semaine 16 dans la RCH
Golimumab	Semaine 10
Védolizumab	Semaine 14 (avec possibilité de faire une perfusion supplémentaire à la semaine 10 en cas de maladie toujours active)
Ustékinumab	Semaine 16
Tofacitinib	Semaine 8 (56 % des patients non répondeurs à J7 ne répondront pas à S8)

Tableau 3 : Modalités d'optimisation selon le traitement choisi

Biothérapie	Modalités d'optimisation
Infliximab	Raccourcissement d'intervalle (toutes les 6, voire toutes les 4 semaines) : surtout si effet fin de dose Augmentation de dose (jusqu'à 10 mg/kg) Alternative : réalisation d'une nouvelle induction (S0 - S2 - S6)
Adalimumab	Raccourcissement d'intervalle (40 mg toutes les semaines) Augmentation de dose (80 mg toutes les 2 semaines) Alternative : réalisation d'une nouvelle induction (160 / 80 / 40) Discuter au cas par cas d'une deuxième optimisation jusqu'à 80 mg par semaine
Golimumab	Augmentation de dose : 100 mg toutes les 4 semaines (chez les patients auparavant à 50 mg/4semaines) Discuter au cas par cas d'une optimisation à 100 mg/2semaines chez les patients déjà optimisés une fois (ou chez les patients d'emblée à 100 mg/4semaines)
Védolizumab	Raccourcissement d'intervalle : 300 mg toutes les 4 semaines
Ustékinumab	Raccourcissement d'intervalle : passage de 90mg/12 semaines à 90 mg/8 semaines Chez les patients déjà 90 mg/8 semaines, discuter au cas par cas d'une optimisation à 90 mg/4 semaines
Tofacitinib	Passage de 5 mg 2 fois par jour à 10 mg 2 fois par jour

tion optimisée (avec 3 doses d'IFX dans un délai médian de 24 jours). À la fin de l'induction, le taux de colectomie était plus bas dans le groupe « optimisé » mais cet effet s'estompait au fil du suivi pour n'être plus significatif à la fin de l'étude (74). Plus récemment, une méta-analyse a également montré que le taux de colectomie n'était pas plus bas chez les patients recevant des schémas d'induction d'IFX optimisés (75). Ainsi, et en l'absence d'essai contrôlé randomisé disponible, il semble difficile à ce jour de proposer des schémas d'induction « optimisés » d'IFX dans la colite aiguë grave puisque ces derniers ne semblent pas diminuer le recours à la chirurgie.

### La maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante

La maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante est une situation grave pour laquelle plusieurs publications ont démontré une association entre une cicatrisation périnéale et des taux résiduels élevés d'IFX. Dans l'étude de Davidov *et al.* des taux résiduels

d'IFX  $\geq$  à 9,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  à la semaine 2 et  $\geq$  à 7,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  à la semaine 6 étaient prédictifs d'une cicatrisation des fistules à la semaine 14 ; de même dans une analyse post-hoc d'ACCENT-II, des taux résiduels  $\geq$  7,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  à la semaine 14 étaient associés à des taux plus importants de rémission périnéale (76). Cette association entre taux sériques élevés d'IFX et cicatrisation des fistules doit faire discuter dans la pratique clinique d'une optimisation rapide et soutenue de l'IFX en cas de non-cicatrisation avec un usage de la pharmacocinétique pouvant guider cette stratégie. Dans cette situation complexe, où l'IFX est un traitement de choix, il faudra également s'assurer que cette molécule ait été assez optimisée avant de changer de stratégie thérapeutique. Un essai contrôlé randomisé d'intervention, étudiant un usage proactif des taux sériques d'IFX dans cette situation spécifique est en cours, ce qui nous permettra de préciser nos stratégies de prescription de l'IFX dans la maladie ano-périnéale fistulisante dans les années à venir.

## Conclusion

Au moment d'envisager une stratégie thérapeutique et d'organiser le suivi du malade, il semble important de garder en tête que la non-réponse primaire se définit par l'absence de réponse clinique après une induction bien menée (tableau 2). La survenue d'un échec primaire sous anti-TNF est un facteur de mauvais pronostic et doit faire craindre une efficacité moindre des biothérapies de deuxième voire troisième intention. En cas d'échappement secondaire, l'optimisation reste la première arme thérapeutique (dont les modalités diffèrent pour chaque biothérapie, voir tableau 3) et la pharmacocinétique dite « réactive » peut alors permettre de guider la suite de la stratégie notamment chez les patients sous anti-TNF pour lesquels il existe un risque plus important d'échec immunogène qu'avec les biothérapies plus récentes. La maîtrise des définitions de l'échec primaire et secondaire, du bon usage de la pharmacocinétique, et des modalités d'optimisation peut

parfois paraître comme un effort fastidieux. Il semble néanmoins que le jeu en vaille la chandelle. C'est à partir de la bonne connaissance de ces concepts que les traitements peuvent être prescrits, réévalués, et éventuellement changés avec le bon « tempo ». Avec notre arsenal thérapeutique qui s'étoffe, la question de la prise en charge est définitivement intriquée à celle du « rythme » des traitements : l'idée générale reste d'aller ni trop vite, ni trop lentement, et surtout de trouver le bon !

## Références

- Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 23 déc 2017;390(10114):2779-89.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 15 avr 2010;362(15):1383-95.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 8 déc 2005;353(23):2462-76.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* avr 2009;58(4):492-500.
- 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.* mai 2019;4(5):341-53.
- Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, *et al.* A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2015;13(3):531-8.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 26 févr 2004;350(9):876-85.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* févr 2014;146(2):392-400.e3.
- Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, *et al.* Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* mars 2014;146(3):681-688.e1.
- Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, *et al.* Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2018;47(2):212-8.
- van Hove K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, *et al.* Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With Better Outcome in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 15 nov 2018;12(11):1316-25.
- Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana MR, Moret I, Cerrillo E, *et al.* Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2019;37(2):108-15.
- Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ. Infliximab Exposure-Response Relationship and Thresholds Associated With Endoscopic Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2019;17(9):1814-1821.e1.
- Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, *et al.* Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* nov 2014;63(11):1721-7.
- Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, *et al.* Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2016;14(4):543-9.
- Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* mars 2009;104(3):760-7.
- Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, *et al.* The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2011;33(3):349-57.
- Hendler SA, Cohen BL, Colombel J-F, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis.* mars 2015;9(3):266-75.
- Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, Sparrow MP, Gibson PR, Van Langenberg DR. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 28 févr 2018;12(3):280-8.
- Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* août 2014;109(8):1250-6.
- Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2012;10(10):1079-87; quiz e85-86.
- Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, *et al.* The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut.* févr 2016;65(2):249-55.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
- D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, *et al.* Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology.* avr 2018;154(5):1343-1351.e1.
- Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2013;11(4):444-7.
- Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip J-M, Del Tedesco E, Berger A-E, *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 randomised trial. *Gut.* juill 2020;69(7):1206-12.
- Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, *et al.* The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* août 2014;63(8):1258-64.
- Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al.* HLA-DQA1\*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* janv 2020;158(1):189-99.



30. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. sept 2017;153(3):835-857.e6.
31. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, *et al*. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. juin 2021;160(7):2340-53.
32. Smith *et al*. Efficacité en vraie vie d'un switch de l'infliximab (IFX) IV vers le SC en traitement d'entretien. OP0155. UEGW2021.
33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, *et al*. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. févr 2006;130(2):323-33; quiz 591.
34. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, *et al*. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. sept 2007;56(9):1232-9.
35. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, *et al*. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. janv 2007;132(1):52-65.
36. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D'Haens G, Wolf DC, *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2012;142(2):257-265.e1-3.
37. D'Haens G, Sandborn WJ, Loftus EV, *et al*. High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from the SERENE-CD induction study [UEG Week abstract LB27]. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8 suppl).
38. Sandborn *et al*. Higher vs. standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study.
39. Papamichael K, Baert F, Tops S, Assche GV, Rutgeerts P, Vermeire S, *et al*. Post-Induction Adalimumab Concentration is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):53-9.
40. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, *et al*. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. oct 2019;157(4):985-996.e2.
41. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):674-84.
42. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):28-62.
43. Bouguen G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Flourie B, Filippi J, *et al*. Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2015;21(5):1047-53.
44. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, Noman M, Van Assche G, Rutgeerts P, *et al*. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2014;40(11-12):1324-32.
45. Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, *et al*. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2018;48(7):731-9.
46. Ungar B, Engel T, Yablecovitch D, Lahat A, Lang A, Avidan B, *et al*. Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The POETIC Study. *Am J Gastroenterol*. juin 2018;113(6):890-8.
47. Dulai PS, Siegel CA, Colombel J-F, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor  $\alpha$  agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. déc 2014;63(12):1843-53.
48. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al*. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. nov 2016;10(11):1259-66.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al*. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):85-95; quiz e14-15.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al*. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):96-109.e1.
51. Samaan MA, Cunningham G, Tamilarasan AG, Beltran L, Pavlidis P, Ray S, *et al*. Therapeutic thresholds for golimumab serum concentrations during induction and maintenance therapy in ulcerative colitis: results from the GO-LEVEL study. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2020;52(2):292-302.
52. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, *et al*. Pharmacokinetics and Exposure-response Relationship of Golimumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):35-46.
53. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. 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 Crohns Colitis*. 25 mai 2018;12(6):635-43.
54. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, *et al*. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2015;21(1):182-97.
55. 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*. févr 2020;158(3):562-572.e12.
56. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, *et al*. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 17 août 2021;jjab133.
57. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):699-710.
58. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):711-21.
59. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, *et al*. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2016;14(11):1593-1601.e2.
60. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, *et al*. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2019;50(1):40-53.
61. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, *et al*. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-11.
62. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernardo T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, *et al*. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(7):906-12.

63. Osterman MT, Rosario M, Lasch K, Barocas M, Wilbur JD, Dirks NL, *et al.* Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimization. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2019;49(4):408-18.
64. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1946-60.
65. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 26 sept 2019;381(13):1201-14.
66. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, *et al.* IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 1 janv 2020;14(1):23-32.
67. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, *et al.* Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2020;52(11-12):1658-75.
68. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, *et al.* Effectiveness And Safety Of Ustekinumab Intensification At 90 Mg Every Four Weeks In Crohn's Disease: A Multicenter Study. *J Crohns Colitis.* 8 sept 2020;jjaa177.
69. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, *et al.* Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* mai 2018;154(6):1660-71.
70. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 4 mai 2017;376(18):1723-36.
71. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, *et al.* Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2019;17(1):139-47.
72. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2020;51(2):271-80.
73. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 11 avr 2015;385(9976):1406-17.
74. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, *et al.* An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2015;13(2):330-335.e1.
75. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, *et al.* Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2019;17(3):502-509.e1.
76. Papamichael K, Vande Castele N, Jeyarajah J, Jairath V, Osterman MT, Cheifetz AS. Higher Postinduction Infliximab Concentrations Are Associated With Improved Clinical Outcomes in Fistulizing Crohn's Disease: An ACCENT-II Post Hoc Analysis. *Am J Gastroenterol.* 1 mai 2021;116(5):1007-14.

# 5

## Les cinq points forts

- Un échec primaire se définit par l'absence de réponse clinique à un traitement d'induction avec, pour les anti-TNF, un taux plasmatique thérapeutique adéquat.
- L'échec secondaire se définit par une perte de réponse survenant durant la phase d'entretien chez un patient ayant répondu initialement.
- En cas d'échec secondaire, une optimisation de la biothérapie en cours est à privilégier.
- En cas d'échappement, les dosages pharmacocinétiques (taux résiduels et anticorps anti-médicaments) permettent de guider la suite de la stratégie thérapeutique.
- En cas d'échappement immunogène sous anti-TNF, le deuxième anti-TNF doit être prescrit avec un immunosuppresseur concomitant.