

L'association de thérapies avancées dans les MICI : de la théorie à la pratique

 **Xavier ROBLIN**

 Service Gastroentérologie CHU Saint-Étienne - CHU Hôpital Nord - Avenue Albert-Reymond - 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ (France)
 xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le revours à une association de thérapies avancées dans les MICI
- Connaître les données d'efficacité
- Connaître les données de tolérance
- Connaître les principales associations utilisées
- Savoir quand discuter une association de thérapies avancées

LIENS D'INTÉRÊTS

Celltrion ; Pfizer ; Abbvie ; Amgen ; Takeda ; Janssen ; Lilly ; Ferring ; Theradiag.

ABRÉVIATIONS

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ;
 MC : maladie de Crohn ;
 RCH : rectocolite hémorragie ;
 MEI : manifestation extra intestinale ;
 IMID : maladie immuno-médiée ;
 JakI : inhibiteur de Jak Kinases ;
 IFX : infliximab ;
 EI : effets indésirables ;
 EIG : Effets indésirables graves ;
 I : Infections ;
 IS : Infections sévères

MOTS-CLÉS

Associations de thérapies avancées ;
 MICI réfractaire ;
 Manifestation extra digestive ;
 Pathologie immuno-médiée.

Introduction

L'association de thérapies avancées, ou combiothérapie, se définit par l'usage concomitante de deux biothérapies (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab) ou d'une biothérapie avec une petite molécule

(Jak-inhibiteurs : filgotinib, tofacitinib, upadacitinib, ou un modulateur de S1P : étrazimod) ou, enfin, de deux petites molécules ensemble. Les bénéfices de chaque association doivent être analysés par rapport aux risques possibles de cette stratégie. La figure 1 résume les choix possibles de ces associations de thérapies avancées avec les bénéfices et risques possibles (1).

Figure 1 : Possibles associations de thérapies avancées (1)

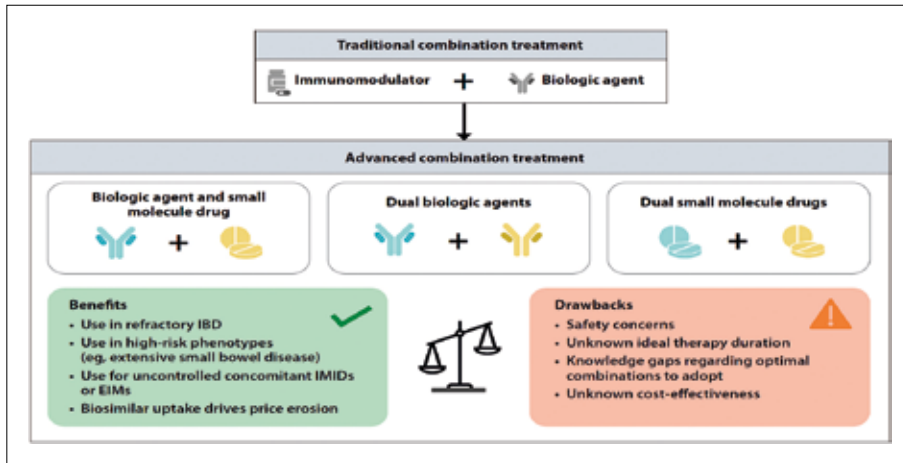
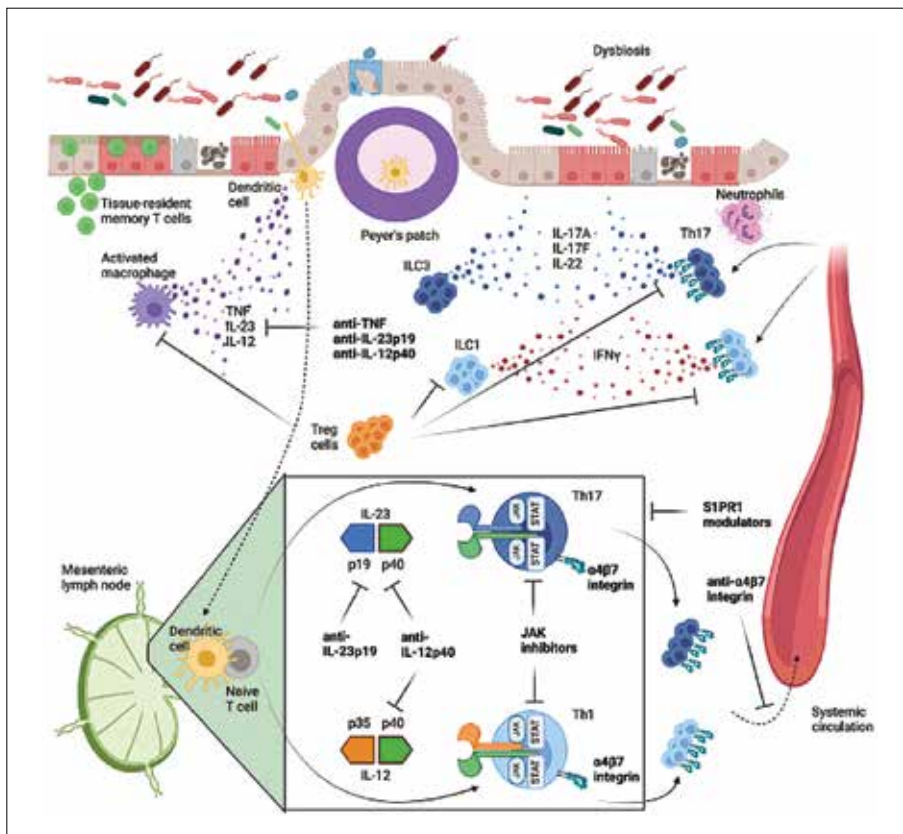


Figure 2 : Principaux mécanismes physiopathologiques dans les MICI (2)



Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours à une association de thérapies avancées dans les MICI

Les MICI sont des pathologies immuno-médiées faisant intervenir plusieurs mécanismes inflammatoires en surexprimant plusieurs voies de signalisation (2). Ce point explique les limites de nos monothérapies qui n'obtiennent des taux de réponse à un an ne dépassant pas les 50 %. De plus, dans le temps, les mécanismes physiopathologiques de la MICI peuvent se modifier expliquant les pertes de réponses

observées sur le long terme. Par ailleurs, les MICI peuvent être associées à d'autres maladies immuno-médiées (IMID) (psoriasis, rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde par exemple) ayant chacune une mécanistique différente. Enfin, près de 50 % de nos patients peuvent présenter des manifestations extra intestinales (MEI) de leur MICI qui ne vont répondre qu'à certains traitements, non efficaces pour les MICI et inversement (3).

C'est pourquoi, depuis 2024, les recommandations ECCO proposent déjà la possibilité d'associations de thérapies avancées (4) au cours des MICI avec une autre maladie immuno-médiée ou une MEI ne répondant pas à une thérapie avancée unique ou en cas de MICI réfractaires à de nombreuses lignes thérapeutiques.

Les principaux mécanismes physiopathologiques au cours des MICI sont représentés sur la figure 2 avec les principales molécules tentant de bloquer ces voies de signalisation (2).

Ainsi, en théorie, en fonction de chaque voie exprimée, les associations thérapeutiques peuvent être potentiellement synergiques (effet plus important que l'addition de chaque molécule séparément), complémentaire (addition de chacune) ou avec un overlap : chevauchement du mécanisme d'action (effet plus faible que l'addition des deux molécules). La figure 3 présente ces trois possibilités en fonction des molécules choisies.

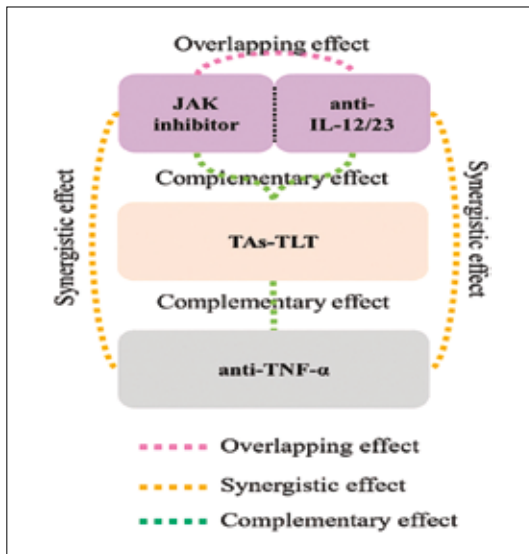
L'appréciation de l'efficacité d'une association de thérapies avancées peut ainsi se résumer entre additive (efficacité égale à la somme de l'efficacité de deux molécules seules), sub-additive (efficacité inférieure à la somme de l'efficacité de deux molécules seules), amélioration (utilisation

d'une molécule sans effet propre mais permettant d'améliorer l'efficacité de la seconde), synergique (efficacité supérieure à la somme de l'efficacité de deux molécules seules). La figure 4 résume ces définitions.

Connaître les données d'efficacité

Les données d'efficacité commencent à s'étoffer grâce à des séries plus ou moins importantes, des méta-analyses compilant ces séries de cas et des essais prospectifs randomisés ou non.

Figure 3 : Effets de différentes associations (Tas-TLT : molécule bloquant la migration cellulaire : anti-intégrines ou modulateurs de S1P) (5)



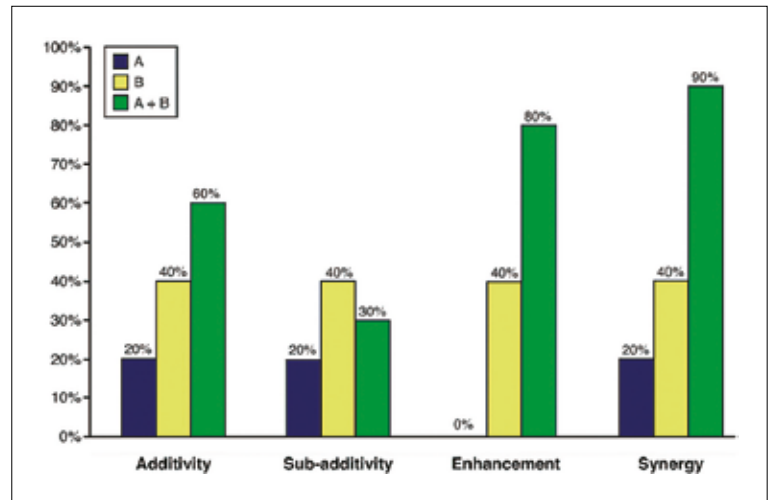
Les données rétrospectives

Dans une étude multicentrique, Guillo *et al* (6) ont inclus 143 patients porteurs d'au moins une maladie inflammatoire immuno-médiée (dont 63,3 % de MC et 14 % de RCH) et traités par combothérapie. À la semaine 104, 64,1 % des patients étaient toujours sous le même traitement ; 50 % des patients présentaient une amélioration clinique significative et 27 % une amélioration légère. La présence d'une seconde IMID (aOR= 3,46 ; IC95 : 1,29-9,26 ; p= 0,013) et une dure prolongée de la combothérapie (aOR= 1,09 ; IC95 : 1,03-1,14 ; p= 0,002) amélioraient significativement les taux d'efficacité. Dans ce travail, les deux thérapies avancées les plus utilisées étaient l'association vedolizumab/ anti-TNF dans 30 % des cas et l'association ustekinumab/ anti-TNF dans 28,7 % des cas.

Dans un second travail (7) ayant colligé 104 associations de thérapies avancées (67 % de MICI active, 22 % avec MEI), le traitement était maintenu avec une durée médiane de 8 mois dans 55 % des cas. Près de 40 % des patients recevaient l'association vedolizumab et anti-TNF.

Dans une méta-analyse ayant inclus des études de cohorte de plus de 10 patients traités pour MICI avec une association de thérapies avancées, les auteurs (8) ont inclus 279 patients (81 % avec une MICI réfractaire). Les taux de rémission clinique et endoscopique à S32 étaient respectivement de 59 % et 34 %. Dans 48 % des cas, l'association utilisée était vedolizumab avec un anti-TNF. Enfin, les taux de succès étaient significativement plus favorables en cas de combothérapie pour MICI avec MEI ou seconde IMID (tableau 1).

Figure 4 : Différentes possibilités d'efficacité d'une association de thérapies avancées (2)



L'étude la plus récente est un travail multicentrique canadien ayant inclus 105 MICI sous combothérapie (9). Dans 97 % des cas, il s'agissait de MICI réfractaires. Les taux de rémission clinique et endoscopique à un an étaient de 29,5 % et 28,6 % des cas. Les auteurs montraient que trois facteurs prédisaient une diminution significative de la réponse à ces associations : les lésions péri-anales (HR= 0,33 ; IC95 : 0,17-0,65 ; p= 0,001), une maladie de durée plus longue (HR= 0,96 ; IC95 : 0,92-0,99 ; p= 0,035) et enfin l'usage de corticoïdes à l'inclusion (HR= 0,39 ; p= 0,006). Les données avec les petites molécules étaient moins fréquentes, du fait d'une AMM plus tardive dans les MICI. Dans un travail rétrospectif chinois (10), les auteurs ont comparé l'efficacité de deux biothérapies (22 patients) à l'association jak-I avec un biologique (21 patients) dans les MICI. Les taux de réponse et rémission clinique étaient superposables dans cette étude : 22,7 % vs. 28,6 % à S12. Dans un second travail asiatique, les auteurs ont analysé l'association d'une biothérapie (essentiellement ustekinumab) avec l'ajout (prescription de type « add on » chez 16 patients avec MICI réfractaire) de l'upadacitinib. Dans 50 % des cas, les patients étaient en rémission clinique à S12 (11).

Tableau 1 : Taux de réponse en fonction de l'indication de l'association thérapeutique (8)

	All patients	Dual therapy initiated for intestinal disease only	Dual therapy initiated for concomitant EIM
Clinical response	72 (99/138)	69 (62/90)	76 (13/17)
Clinical remission	52 (110/211)	40 (69/172)	86 (18/21)
Endoscopic response	58 (28/48)	46 (13/28)	100 (2/2)
Endoscopic remission	33 (29/87)	23 (19/84)	50 (1/2)

Values are % (n/n).

En pédiatrie, une étude rétrospective multicentrique a analysé l'intérêt d'associations de thérapies avancées en cas de MICI réfractaires chez 62 enfants. Les taux de rémission clinique à 6 et 12 mois étaient de 50 et 63 % respectivement (12). À 12 mois, 64 % des enfants avaient amélioré les taux de calprotectine fécale. Comme chez l'adulte, l'association la plus utilisée était vedolizumab avec un anti-TNF dans 48 % des cas.

En résumé : l'efficacité d'une association de thérapies avancées est intéressante (environ 50 % de réponse à court terme) chez les patients MICI et, de manière plus nette, en cas d'association MICI et autre pathologie inflammatoire, probablement par un meilleur ciblage de l'association de thérapie avancée. L'association la plus publiée est anti-TNF/ vedolizumab, probablement par l'ancienneté de chacune au niveau des AMM et de la sécurité de l'anti-intégrine. L'usage de petites molécules avec une biothérapie semble donner des résultats comparables en termes d'efficacité.

Les données prospectives

La première étude est une étude randomisée, en double aveugle avec placebo qui a comparé dans la MC, l'association natalizumab (anti-intégrine alpha1) et infliximab versus IFX seul. Le critère d'analyse principal était basé sur la sécurité d'emploi. Cependant, l'efficacité était numériquement plus élevée sous association que sous IFX seul. Ainsi le score CDAI moyen baissait de 34 points sous combiothérapie à 3 points sous IFX seul ($p = 0,084$) (13).

La seconde étude était une étude prospective analysant les taux de cicatrisation muqueuse dans la MC traitée par vedolizumab, adalimumab et méthotrexate. Les taux de rémission endoscopique (SES-CD entre 0 et 2) étaient à S26 de 34,5 %. Ainsi, après calcul par modèle bayésien, la probabilité pour cette trithérapie d'obtenir des taux de rémission endoscopique significativement plus élevés étaient de 99,9 % par rapport au placebo, de 86,3 % par rapport au vedolizumab et de 71,4 % par rapport à l'adalimumab (14).

La dernière étude était une étude de type « proof of concept ». Il s'agissait d'une étude de stratégie, randomisée et en double aveugle comparant dans la RCH naïve d'anti-TNF et d'ustekinumab, un bras golimumab monothérapie, un bras guselkumab (anti IL23 p19) monothérapie et enfin un bras associant le guselkumab au golimumab. La figure 4 résume le synopsis de l'étude VEGA (15).

Les taux de réponse clinique (critère d'analyse principal) à S12 étaient pour le golimumab de 61,1 %, pour le guselkumab de 74,6 % et enfin pour la combiothérapie de 83,1 % ($p = 0,003$ entre golimumab et combiothérapie, $p = NS$ entre guselkumab et combiothérapie). En revanche, les taux de rémission clinique ou d'amélioration endoscopique étaient significativement plus élevés sous combiothérapie. À S12, les patients en combiothérapie repassaient en monothérapie avec le guselkumab et gardaient jusqu'à la fin de l'étude à S38 un taux significativement plus élevé d'efficacité quel que soit le paramètre choisi. La figure 6 rapporte les résultats cette étude.

Figure 5 : Étude VEGA dans la RCH (15)

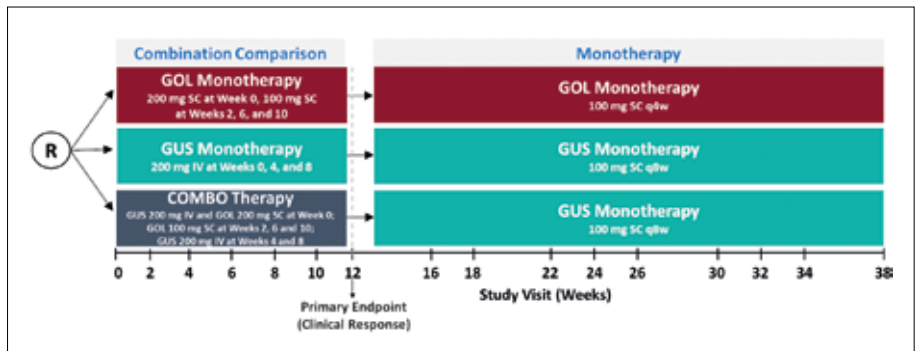
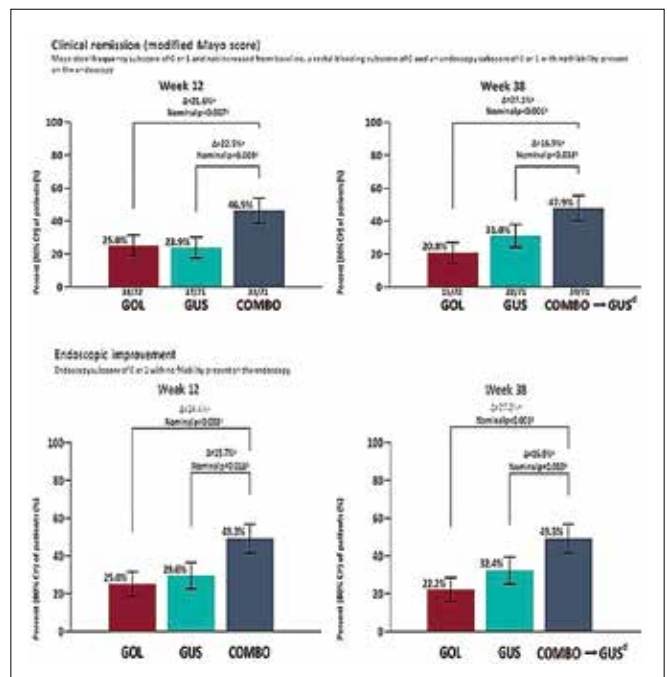


Figure 6 : Résultats à S12 et S38 de l'étude VEGA (15)



Connaître les données de tolérance

Les données de tolérance sont très importantes, dans ce contexte d'association de thérapies avancées, du fait de la crainte de risques d'effets indésirables qui pourraient être importants. C'est, notamment, le cas d'études en rhumatologie où les effets indésirables de ces associations étaient considérés comme trop élevés, ayant ainsi fait arrêter de nombreux travaux (16).

Dans les MICI, Sands *et al.* (13) ne rapportaient pas de risque d'effets indésirables accrus sous IFX et natalizumab par rapport au bras IFX seul mais cette étude ne durait que 10 semaines. Dans l'étude EXPLORER (14) analysant l'intérêt de l'association vedolizumab, adalimumab et méthotrexate, les taux d'événements indésirables étaient acceptables avec 8 effets indésirables sévères ayant conduit à un arrêt thérapeutique dans ce travail. Les taux d'infections dites sévères étaient faibles : 5 % durant les 26 semaines de trithérapie.

Dans l'étude VEGA (15), à la fin de l'étude à S50, les taux d'effets indésirables étaient superposables entre les trois

Tableau 2 : Effets indésirables sous association de traitements avancés

Étude	Méthodologie	EI	EIG	I	IS	Arret TTT
Guillo (6)	Rétrospective 143 patients				4,5/100 patients/ année	5 patients
Yerushalmy-Feler (12)	Rétrospective pédiatrique 62 patients	47,9 %	12,9 %			8 patients
Ahmed (8)	Meta analyse 279 patients	31 %	7 %	20 %		
Alayo (17)	Meta analyse 266 patients		9,6 %			
Goessens (7)	Rétrospective 98 patients et 104 combothérapies				10 % avec hospitalisation	
Meng (11)	Rétrospective 16 patients	6,2 %				
Ying (10)	Rétrospective 43 patients	9,5 %				
Solitano (9)	Rétrospective 105 patients		12,4 %	7,6 %	4,8 %	

Effets indésirables (EI), Effets indésirables graves (EIG), Infections (I), infections sévères (IS).

bas de l'induction : 63 % pour la combothérapie, 76 % pour le bras golimumab monothérapie et 65 % sous guselkumab seul. Les taux d'infections sévères étaient superposables dans les trois bras. Deux décès, un empoisonnement dans le bras combothérapie et un par covid sous guselkumab, ont été rapportés. Il faut se rappeler que la combothérapie n'était prescrite que sur 12 semaines et ensuite les patients revenaient en monothérapie.

Les études rétrospectives : Le tableau 2 résume les résultats.

En résumé : ces résultats sont plutôt rassurants, rapportant globalement 10 % d'effets indésirables sévères souvent infectieux pouvant nécessiter une hospitalisation. Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Il est, cependant, difficile de comparer les résultats de travaux rétrospectifs avec des définitions différentes de ces effets indésirables. De plus, les durées de ces traitements restaient encore courtes et de vastes études de population avec de longue durée d'exposition s'imposent. Aucune association dite à très haut risque n'a été identifiée.

Connaître les principales associations utilisées

Dans la littérature, les prescripteurs ont privilégié des associations où l'une, voire les deux biothérapies étaient reconnues comme très sûre en termes d'effets indésirables et, sur le plan mécanistique, supposées avoir un effet additif. C'est pourquoi l'on retrouve, en termes de prescription, en premier, l'association vedolizumab et anti-TNF puis ustekinumab avec vedolizumab ou anti-TNF. Cependant, le choix ustekinumab avec anti-TNF peut se comparer avec l'étude VEGA en s'appuyant sur le fait que chez les non répondeurs à un anti-TNF, une étude avait montré une sur-expression d'IL23 (18). Les

auteurs avaient ainsi observé que les lymphocytes T CD4+ muqueux exprimant TNFR2 peuvent surmonter l'apoptose induite par les anti-TNF grâce à la co-expression de l'IL23R, activée par la production accrue d'IL-23 par les macrophages muqueux CD14+. Les lymphocytes T CD4+ muqueux expriment la protéine anti-apoptotique activée pSTAT3 après stimulation par l'IL-23 et produisent des quantités importantes de cytokines Th1 et Th17. Elles s'accumulent dans la muqueuse des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF, où elles perpétuent l'inflammation intestinale chronique par stimulation par l'IL-23. C'est ainsi l'idée d'associer un anti-TNF avec un anti-IL23 pour essayer d'obtenir un effet synergique.

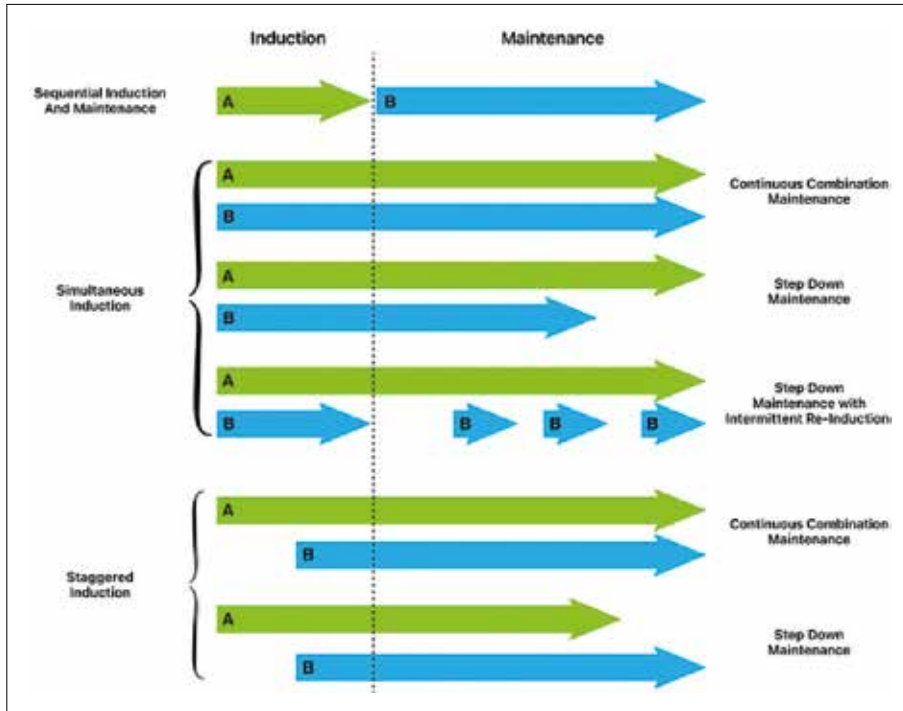
Récemment, des études associant une biothérapie avec une petite molécule (Jak-inhibiteur dans ce cas) ont été proposées et ont montré leur intérêt. Pour le moment, l'association entre Jak-inhibiteur et un anti-IL23 (voire un anti-IL12-23) pourrait être plutôt redondant qu'additif car les anti-IL23 sont, d'une certaine manière, des inhibiteurs de Jak-Stat.

Comment utiliser ces associations en pratique

Le débat reste ouvert au niveau des séquences à proposer : induction simultanée, échelonnée, séquentielle. Même question pour l'entretien avec la figure 7 qui résume ces options (2).

Des données préliminaires pourraient laisser penser qu'une association Jak-inhibiteurs avec vedolizumab, pendant l'induction suivi de vedolizumab seul, pourrait être intéressante dans certains cas de MICI, évitant les effets indésirables des Jak-inhibiteurs sur le long terme tout en utilisant la rapidité et

Figure 7 : Les différents possibles de schémas d'associations de thérapies avancées (2)



l'efficacité de la molécule en induction. Dans un travail prospectif et randomisé (19), les auteurs ont inclus des patients RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF, recevant alors du vedolizumab ou du tofacitinib après randomisation. En cas d'échec de cette seconde ligne, tous ces patients ont reçu une combinaison (tofa et vedo). À la semaine 24, les taux de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse étaient de 58 % et 33 % respectivement. On ne peut exclure qu'une durée plus courte de tofacitinib aurait fait aussi bien.

En cas de prescription d'associations pour MEI ou autre maladie immuno-médiée avec MICI :

Il est indispensable de se rappeler l'efficacité des molécules pour ces autres indications, qui vont ainsi guider nos choix d'associations. La figure 8 rappelle l'efficacité de nos traitements en fonction des pathologies associés (2).

De plus, les caractéristiques de nos patients ou leurs souhaits de vie devront être pris en compte. La figure 9 rappelle ces caractéristiques (20)

Figure 8 : Considérations cliniques à prendre en compte dans le choix d'associations de thérapies avancées (2)

Disease	Agent to consider for inclusion in combination				
	TNF antagonist	JAK inhibitor	Anti-integrin	IL23 or IL12/23 antagonist	S1P inhibitor
Fistulizing Crohn's disease	Yes	Possible	Possible	Possible	-
Atopic dermatitis	-	Yes	-	-	-
Hidradenitis suppurativa	Yes	-	-	-	-
Pyoderma gangrenosum	Yes	-	-	-	-
Rheumatoid arthritis	Yes	Yes	-	-	-
Psoriatic diseases	Yes	Yes	-	Yes	-
Ankylosing spondylitis	Yes	Yes	-	-	-
Uveitis	Yes	-	-	-	-
Multiple sclerosis	-	-	-	-	Yes

Figure 9 : Caractéristiques du patient à prendre en compte (20)

Drug class		Maladie péri-anale	CAG	Grosesse	Facteurs de risques cardiovasculaires	Risques d'infections	Antécédent de cancer
Anti-TNF	Infliximab	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange
	Adalimumab	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange
	Golimumab	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange
	Certolizumab	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange
Anti-adhesion	Vedolizumab	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Ustekinumab	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Anti-IL 23	Risankizumab	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Mirikizumab	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Guselkumab	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Inhibiteurs de JAK	Tofacitinib	Green	Green	Red	Orange	Orange	Orange
	Upadacitinib	Green	Green	Red	Orange	Orange	Orange
	Filgotinib	Green	Green	Red	Orange	Orange	Orange
Modulateurs du récepteur S1P	Ozanimod	Green	Green	Red	Orange	Orange	Orange
	Etrasimod	Green	Green	Red	Orange	Orange	Orange

Legend: Contraindicated (Red), Not recommended (Yellow), Use with caution (Orange), might be an option (Light Green), Preferred option (Dark Green), Not enough data (Grey)

Savoir quand discuter une association de thérapies avancées

Les dernières recommandations ECCO (4) dans la MC suggèrent la possibilité de proposer des associations de thérapies avancées dans trois circonstances, qui sont identiques pour la RCH :

Point de pratique 4. Une association de thérapies avancées peut être nécessaire en cas de manifestations extra-intestinales non contrôlées ou de troubles symptomatiques d'une autre pathologie à médiation immunitaire nécessitant plusieurs agents pour obtenir une rémission.

Une association de thérapies avancées peut également être une option pour la MC réfractaire. Il n'existe actuellement aucune preuve justifiant cette association chez les patients naïfs de thérapies avancées, même chez les patients à haut risque. [Consensus : 100 %]

Il paraît nécessaire en 2025 dans ces indications validées, de les discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

plinaire avec les experts des autres spécialités afin de choisir au mieux en fonction de chaque patient la stratégie idéale.

Dans les MICI réfractaires à de nombreuses lignes de traitement, il faudra discuter de ces stratégies, toujours en RCP, et de leurs prescriptions. Dans l'étude canadienne (9), chez ce type de patients en échec, la stratégie « Add On » (ajout en cas d'échec d'une molécule d'une seconde) représentait 93 % de leur prescription.

Même si l'étude VEGA (15) a montré un intérêt à des stades plus précoces d'associations de thérapies avancées, il est nécessaire d'attendre d'autres études plus larges et de durées plus importantes pour confirmer l'intérêt des combothérapies, leurs modes de prescription, les stades les plus optimaux à proposer à nos patients et leurs sécurités d'emploi, entre autres. De très nombreuses études de phases 3 sont en cours pour lesquelles nous aurons les résultats avec différentes combinaisons dans les prochaines années.

Chez les patients à haut risque et naïfs de biothérapies, il n'est pas raisonnable et souhaitable, en l'état actuel de nos connaissances, de proposer une association de thérapies avancées d'emblée. Cette prescription est à discuter en cas d'échec d'au moins deux lignes de biothérapie chez des patients difficiles à traiter (21). En fait, c'est la définition d'une forme réfractaire qui ne fait pas consensus. La définition de ces patients difficiles à traiter (et non réfractaires) vient d'être revue après une conférence de consensus dont le tableau 3 résume les points clés de la définition. Ces définitions ont l'avantage d'être simples, consensuelles et pourraient dans l'avenir mieux cerner les formes justifiant plus précocement d'une combothérapie.

Tableau 3 : Nouvelles propositions pour définir une MICI difficile à traiter (21)

	Proposed statement	Consensus	Voting
Statement 2	Failure of biologics and advanced small molecules with at least two different mechanisms of action define difficult-to-treat IBD*	Agree	14/16 (88%)
Statement 3	Postoperative recurrence of Crohn's disease after two or more intestinal resections defines difficult-to-treat Crohn's disease†	Agree	14/16 (88%)
Statement 7	Chronic antibiotic-refractory pouchitis defines difficult-to-treat IBD	Agree	15/16 (94%)
Statement 14	Complex perianal disease defines difficult-to-treat Crohn's disease	Agree	16/16 (100%)
Statement 19	A patient's coexisting psychosocial issues that impair adequate clinical management define difficult-to-treat IBD	Agree	13/16 (81%)

IBD=inflammatory bowel disease. *Before a treatment is deemed to have "failed", appropriate dosing and optimisation must have been ensured, and sufficient time must have passed before response is objectively assessed. †In paediatric patients with Crohn's disease, recurrence after any intestinal resection should be considered difficult-to-treat given the highly selective use of surgery among children.

Table 1: Approved statements

En conclusion

Il existe des indications claires à l'utilisation d'associations de thérapies avancées.

Les principales indications sont les MICI avec MEI ou autre pathologie immuno-médiée et en échec à une biothérapie, ainsi que les MICI réfractaires à des biothérapies ou petites molécules.

L'indication devra être discutée en RCP, en tenant en compte de l'indication et des caractéristiques du patient.

Les associations les plus utilisées, actuellement, privilégient une association de type additive avec au moins une biothérapie reconnue comme relativement sûre.

Les données de sécurité d'emploi sont actuellement acceptables, mais des études avec des données de long terme s'imposent.

Avant d'envisager ce type d'association, il faut, notamment dans la MC, ne pas méconnaître un choix chirurgical acceptable.

À l'avenir, les résultats de nombreux essais thérapeutiques nous permettront de mieux cibler les meilleures associations avec une analyse du rapport bénéfice/ risque le plus favorable, le meilleur schéma d'utilisation (simultané, séquentiel, en induction ou en maintenance) et enfin, peut-être, d'isoler, notamment dans les groupes à risque, des indications plus précoces susceptibles de modifier l'histoire de nos MICI.

Références

- Solitano V, Ma C, Hanžel J, *et al.* Advanced Combination Treatment With Biologic Agents and Novel Small Molecule Drugs for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19:251-263.
- Battat R, Chang JT, Loftus EV Jr, Sands BE. IBD Matchmaking: Rational Combination Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:469-479.
- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, *et al.* The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J. Crohns Colitis*. 2019;13:541-554.
- Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis*. 2024;18:1531-1555.
- Feng Z, Kang G, Wang J, *et al.* Breaking through the therapeutic ceiling of inflammatory bowel disease: Dual-targeted therapies. *Biomed Pharmacother*. 2023;158:114174.
- Guillo L, Flachaire B, Avouac J, *et al.* Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. *Dig Liver Dis*. 2023;55:61-68.
- Goessens L, Colombel JF, Outtier A, European COMBIO study group. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:1136-1147.
- Ahmed W, Galati J, Kumar A, Christos PJ, Longman R, Lukin DJ, *et al.* Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022;20:e361-e379.

9. Solitano V, Ogunsakin RE, Yuan Y, *et al.* Effectiveness and Safety of Advanced Combination Treatment in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease or Concomitant Immune-Mediated Disease or Extraintestinal Manifestations: A Multicenter Canadian Study. *Am J Gastroenterol.* 2025 Jun 5.
10. Yin F, Liu X, He D, *et al.* Comparative Effectiveness of Dual Biologic Therapy and Biologic Small-Molecule Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Single-Center Study. *Clin Transl Sci.* 2025;18:e70198
11. Meng MJ, Kuo CJ, Lai MW, *et al.* Advanced Combination Therapy with Biologics and Upadacitinib in Refractory Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study from Taiwan. *J Inflamm Res.* 2025;18:2733-2742.
12. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, *et al.* Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30:159-166.
13. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, *et al.* Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:2-11.
14. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, *et al.* Vedolizumab, Adalimumab, and Methotrexate Combination Therapy in Crohn's Disease (EXPLORER) Clin. *Gastroenterol. Hepatol.* 2024;22:1487-1496.
15. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, *et al.* VEGA Study Group. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): A randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023;8:307-320.
16. Solitano V, Yuan Y, Singh S, *et al.* Efficacy and safety of Advanced Combination Treatment in immune-mediated inflammatory disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Autoimmun.* 2024;149:103331.
17. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, *et al.* Systematic Review with Meta-analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's Colitis* 360.
18. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, *et al.* Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2019;68:814-828.
19. Baraht P, Patel R, Mekala D, *et al.* Efficacy and safety of vedolizumab and tofacitinib (VET) combination therapies in refractory ulcerative colitis unresponsive to anti TNFs and a second line advanced therapy. *DDW 2025, OP 747.*
20. Lobaton T. Selection of drugs. Oral presentation ECCO 2025.
21. Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, *et al.* Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:853-859.

5

Les cinq points forts

- L'association de thérapies avancées se définit par la prescription concomitante de deux biothérapies (anti TNF, anti-Intégrine, anti-IL12/23, Anti-IL23) ou d'une biothérapie avec une petite molécule (inhibiteurs de Jak-Kinase, modulateurs de la sphingosine 1-phosphate) ou de deux petites molécules.
- Les indications actuellement retenues par ECCO sont les MICI avec manifestations extra-intestinales ou autre pathologie immunomédiée, ne répondant pas à un traitement. Elles peuvent être une option thérapeutique en cas de MICI réfractaire.
- Ces indications doivent être validées en réunions de concertation pluridisciplinaires.
- L'efficacité rapportée dans ces indications est comprise entre 30 et 50 % avec une tolérance acceptable.
- Des études randomisées en double aveugle sont en cours pour mieux définir les bonnes associations, doses et indications dans le futur.