

**JFHOD** JFHOD.COM

**19-22  
MARS  
-2026-**

  
PALAIS DES  
CONGRÈS DE  
**PARIS**



*L'intelligence  
artificielle*

*Pays invité*  
**LA ROUMANIE**



# L'ASSOCIATION DE THÉRAPIES AVANCÉES DANS LES MICI : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE

Pr X ROBLIN  
CHU Saint Etienne



# Liens d'intérêts

---

- L'orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d'intérêts suivants : Recherches cliniques / travaux scientifiques : ABBVIE | CELLTRION | GALAPAGOS | JANSSEN | MSD | TAKEDA | THERADIAG, Consultants, expert : ABBVIE | AMGEN | GALAPAGOS | CELLTRION | JANSSEN | TAKEDA | THERADIAG | PFIZER | LILLY, Cours, formation : ABBVIE | AMGEN | CELLTRION | JANSSEN | THERADIAG | LILLY, Invitations à des congrès nationaux ou internationaux : ABBVIE | JANSSEN | TAKEDA | CELLTRION | Autre : Lilly

# Conflits d'intérêt

- Celltrion, Pfizer, Abbvie, Amgen, Takeda, Janssen, lilly, Ferring, Theradiag

# Association de thérapies avancées dans les MICI: le rationnel

- Plusieurs voies de signalisation dans les IMiD
- Taux de rémission limités sous biothérapie dans les MICI
- Echec mécanistique apparaissant au cours du temps
- Perte de réponse plus importante en cas de seconde ligne ou de troisième ligne
- Biothérapies actives dans une MICI luminale, pas forcément actives dans les MEI ou autres IMiDs

# Objectifs :

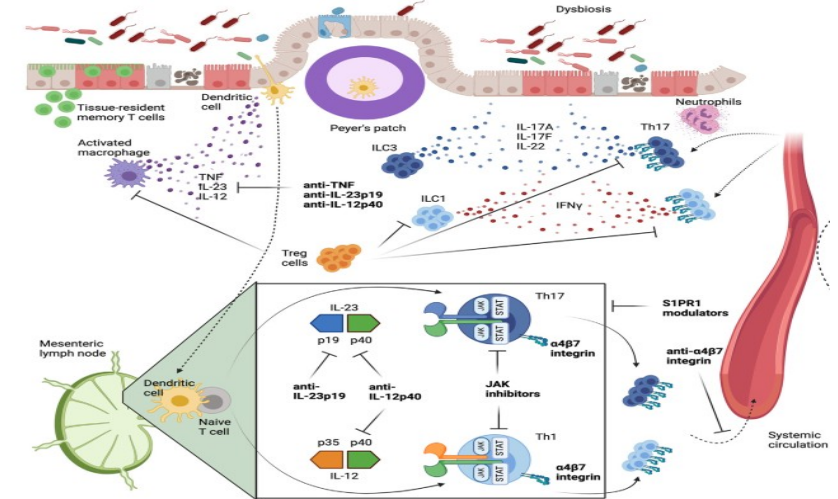
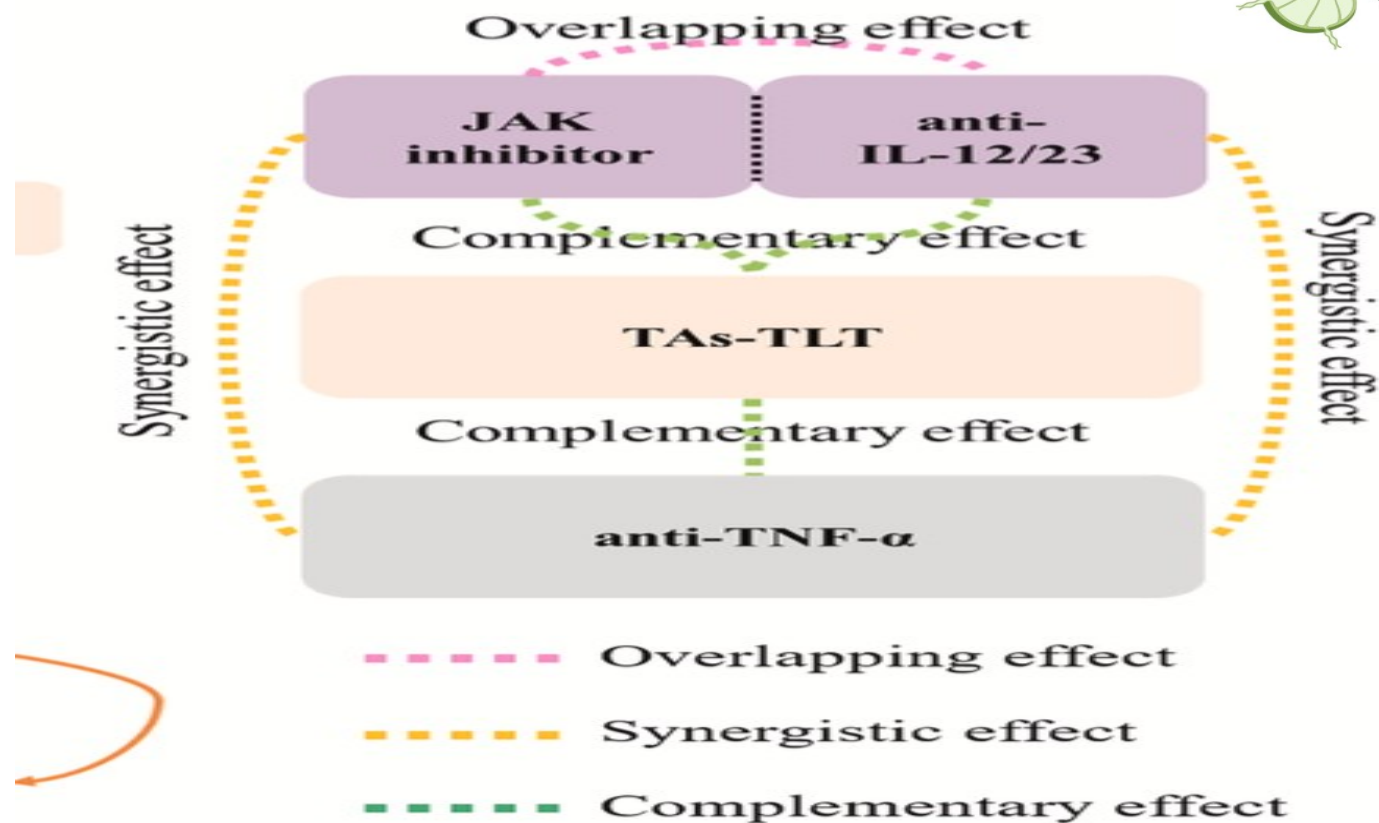
- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours à une association de thérapies avancées dans les MICI
- Connaître les données d'efficacité
- Connaître les données de tolérance
- Connaître les principales associations utilisées
- Savoir quand discuter une association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

# Objectifs :

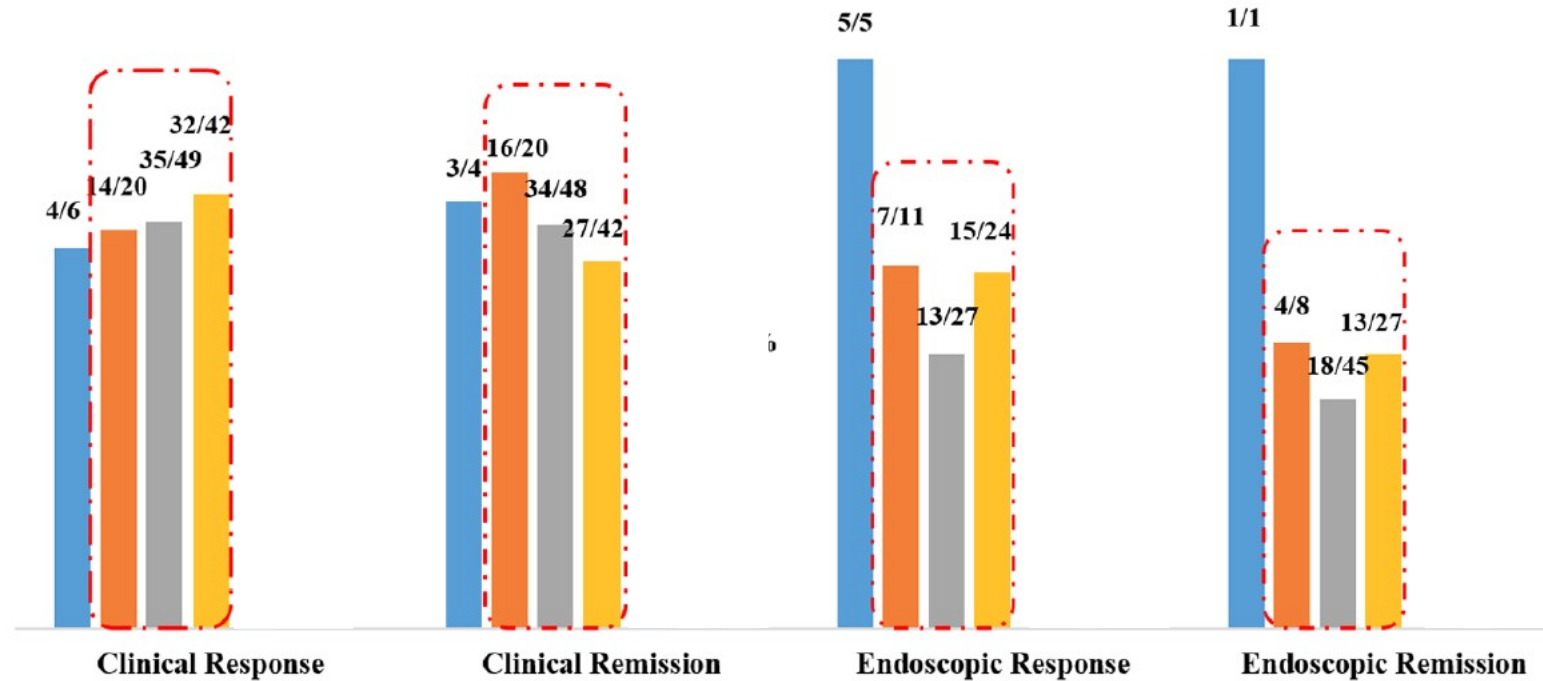
- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours à une association de thérapies avancées dans les MICI
- Connaître les données d'efficacité
- Connaître les données de tolérance
- Connaître les principales associations utilisées
- Savoir quand discuter une association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

# Rationnel mécanistique pour le choix d'une association de thérapies avancées

?



# Association de thérapies avancées : efficacité en fonction des mécanismes d'action ?



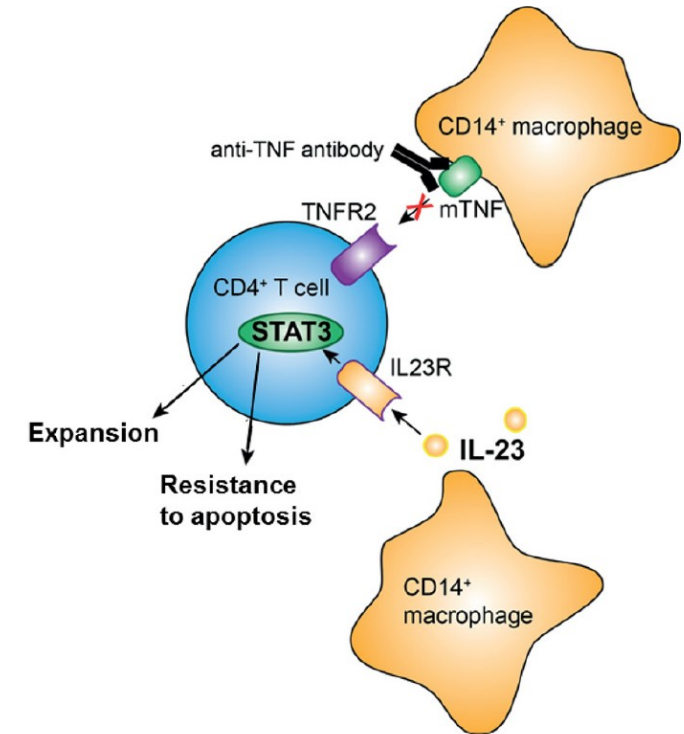
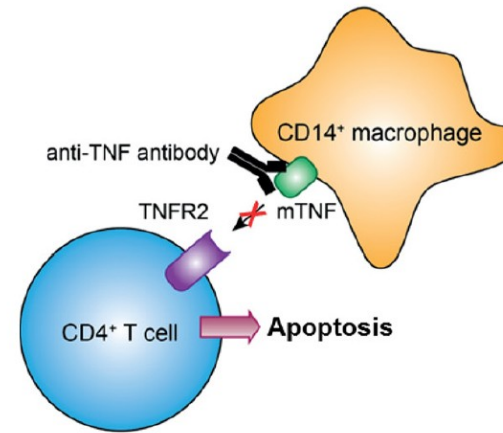
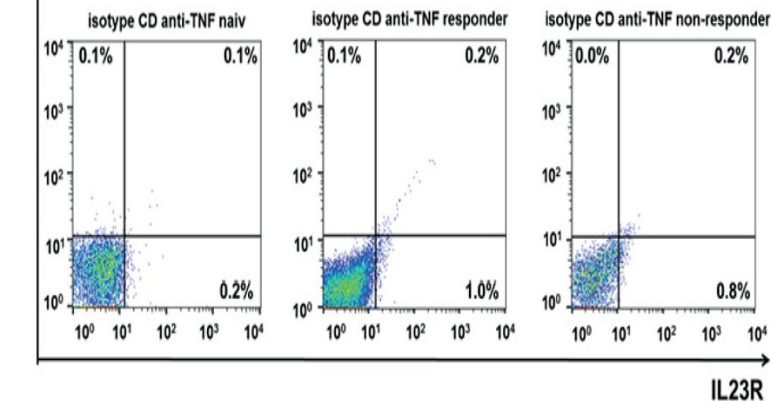
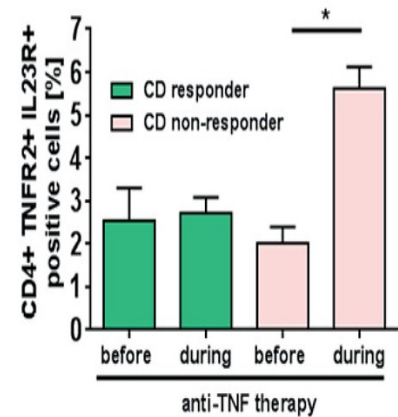
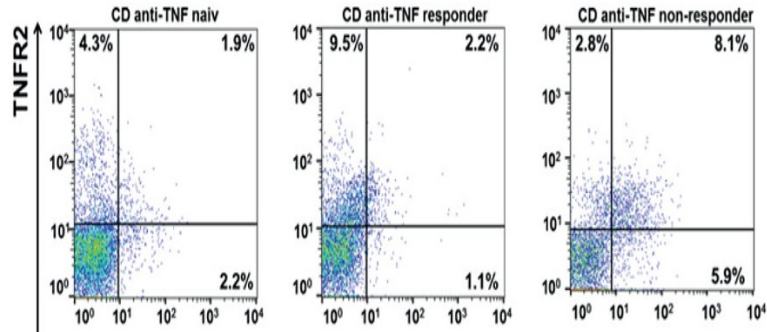
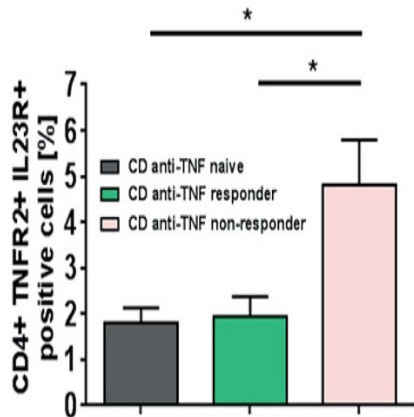
- Chevauchement des mécanismes (JAKi et anti-IL12/23)
- Effet synergique (anti-TNFs et JAKi ou anti-IL12/23)
- Effet complémentaire (anti-a4b7 et JAKi)
- Effet complémentaire (anti-a4b7 et anti-TNFs)

## Des données immunologiques pour mieux choisir une association de thérapies avancées

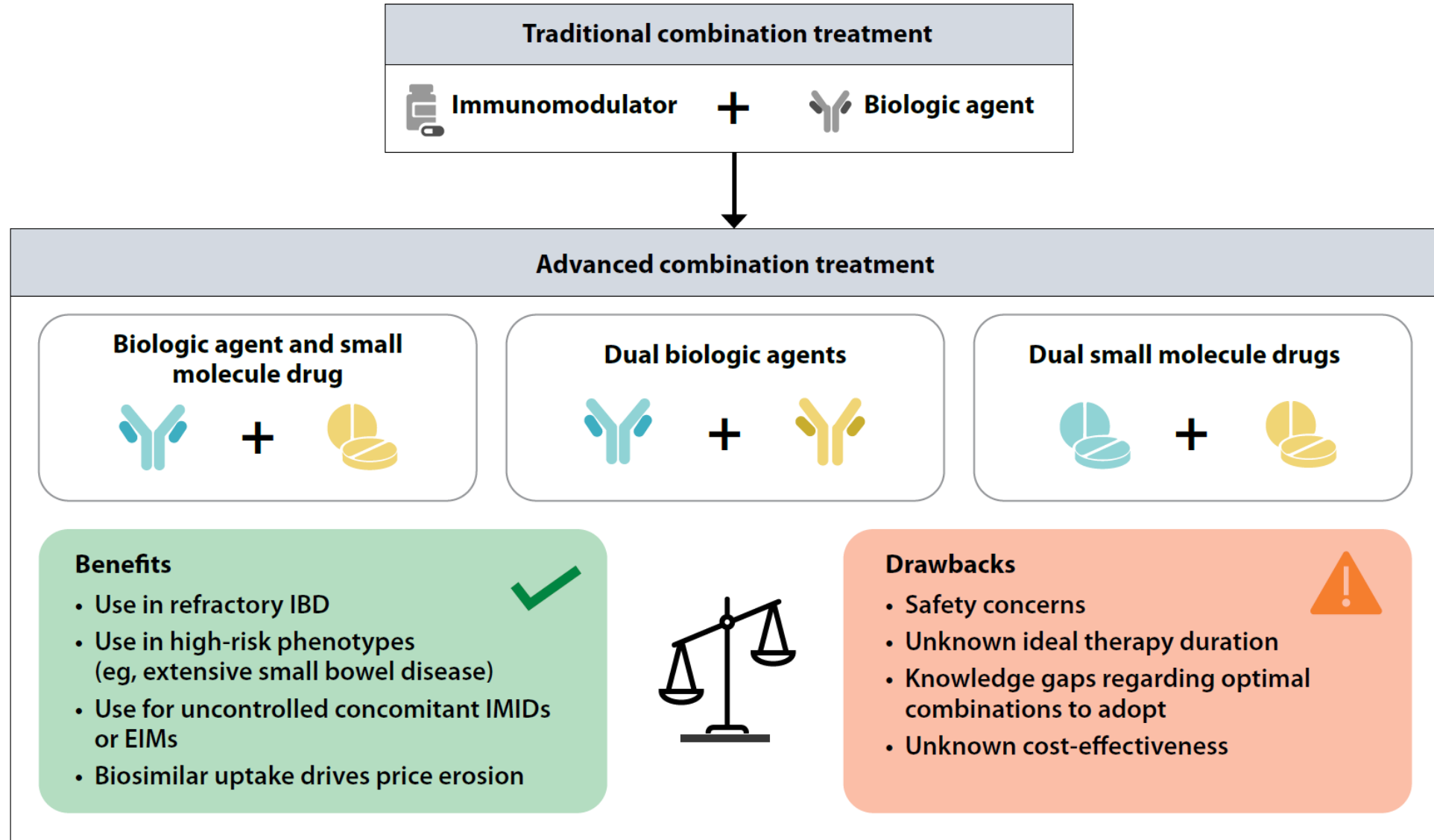
Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ CD4+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease

Crohn's disease responder to anti-TNF therapy

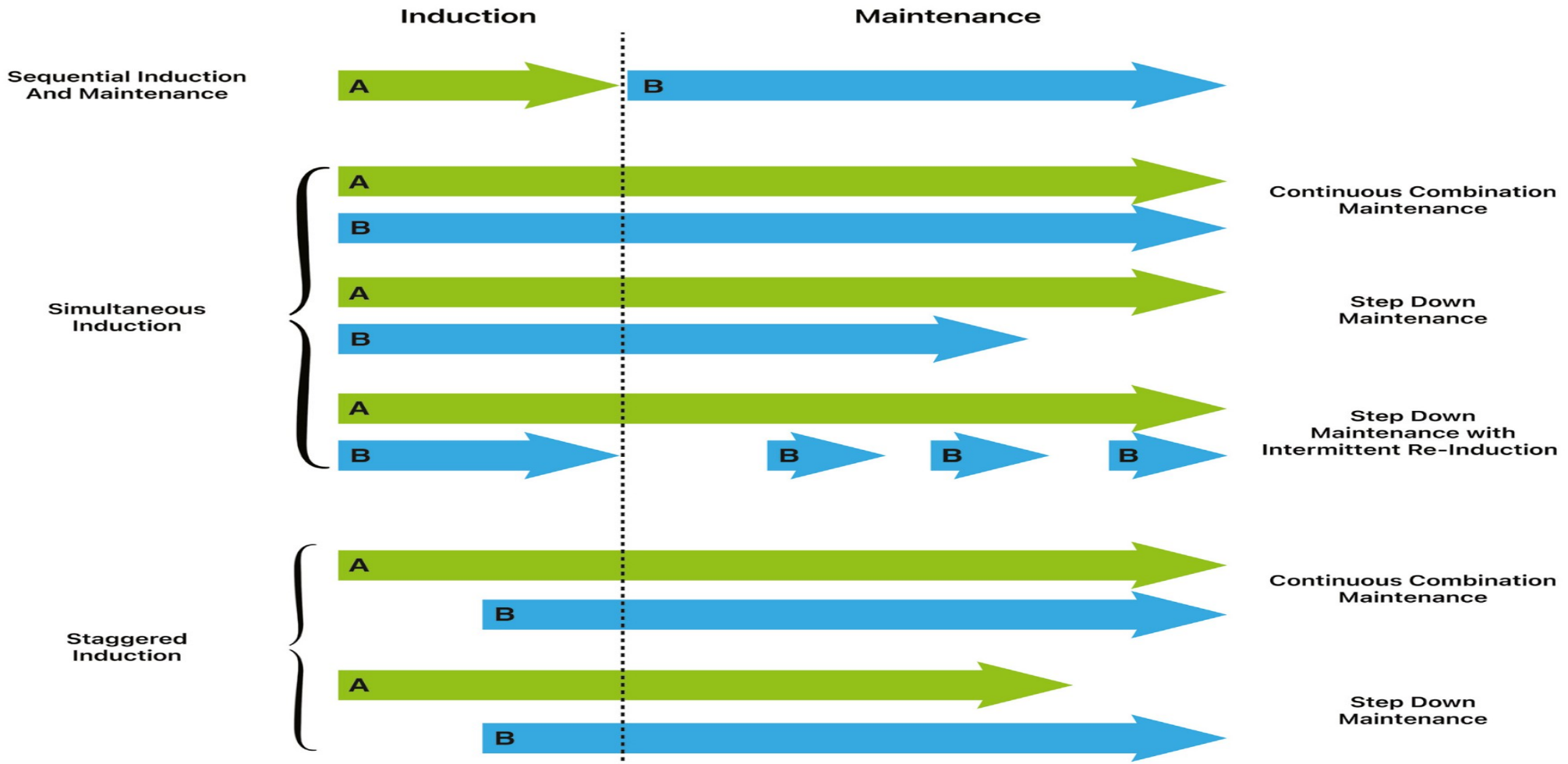
Crohn's disease non-responder to anti-TNF therapy



# Comment envisager une association de thérapies avancées?



# Association de thérapies avancées: les designs à discuter pour l'avenir



# Objectifs :

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours 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

# Différences entre les indications proposées

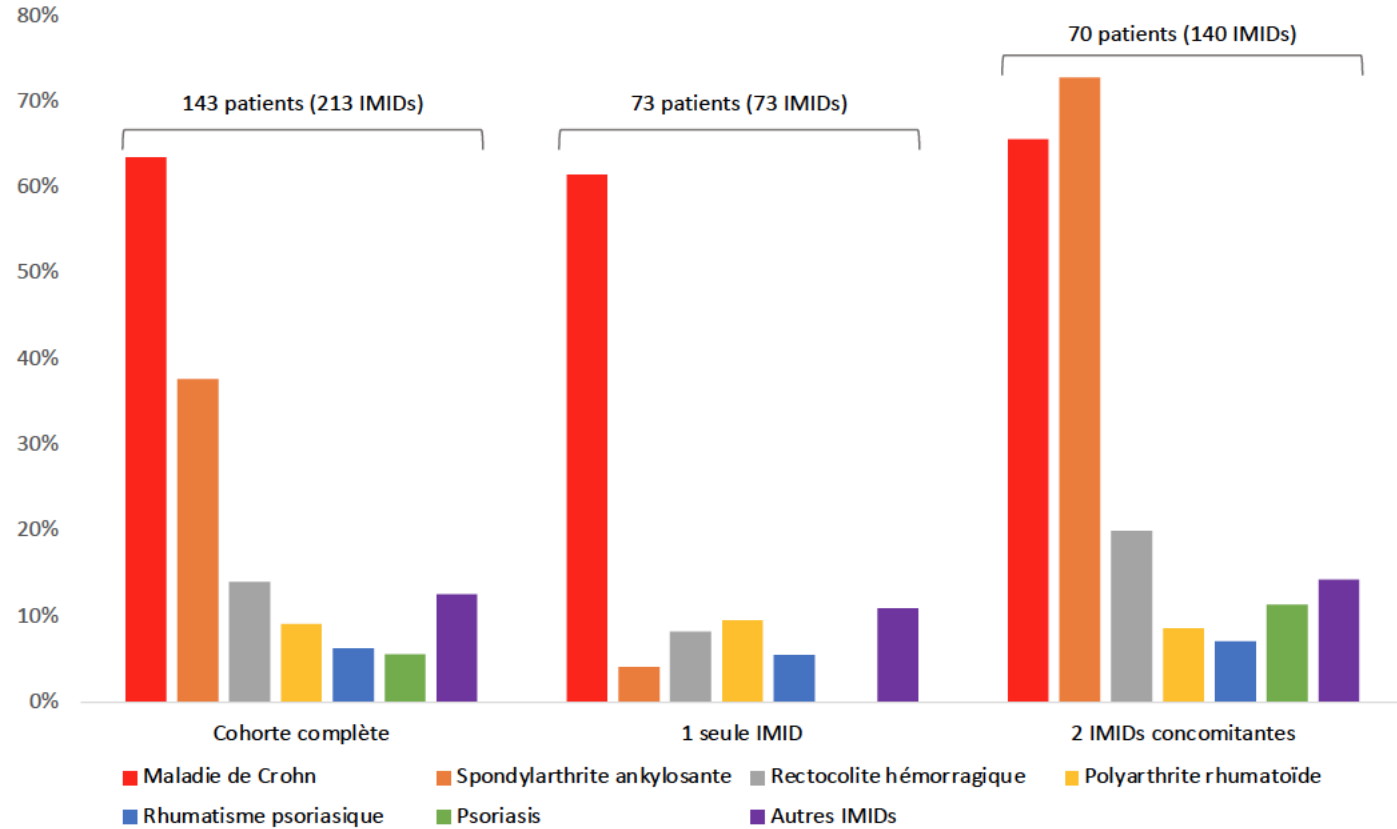
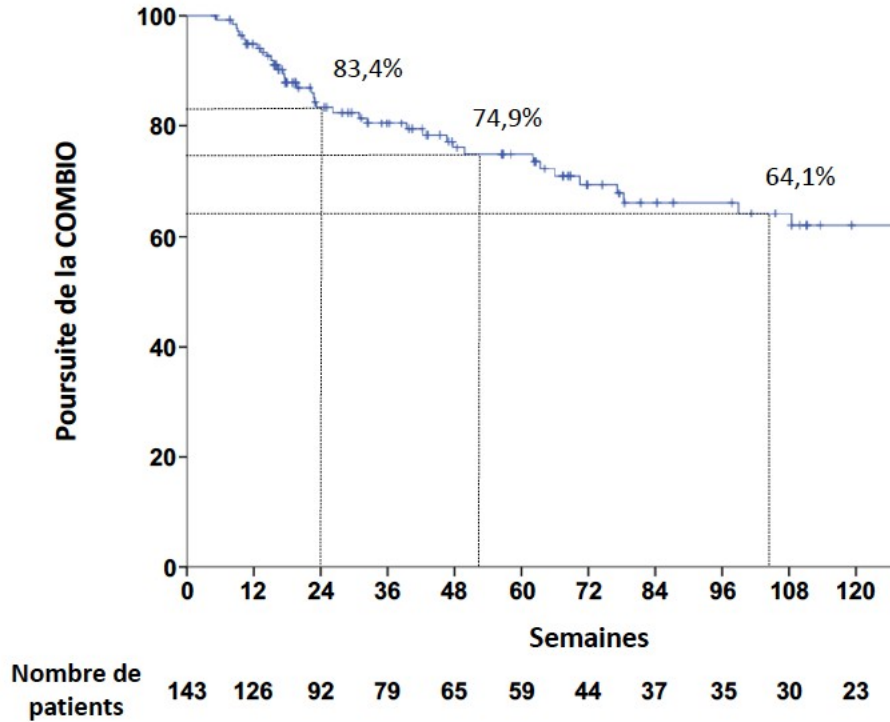
- **Les MICI avec MEIs ou autre maladie dysimmune**
- **Les patients en échecs thérapeutiques**
- **Les combothérapies précoces**



**Privilégier l'association avec biothérapies connues pour être efficaces chez le patient et « safe »**

**Décision doit être discutée en RCP**

# Association de thérapies avancées et MICI ou IMIDs

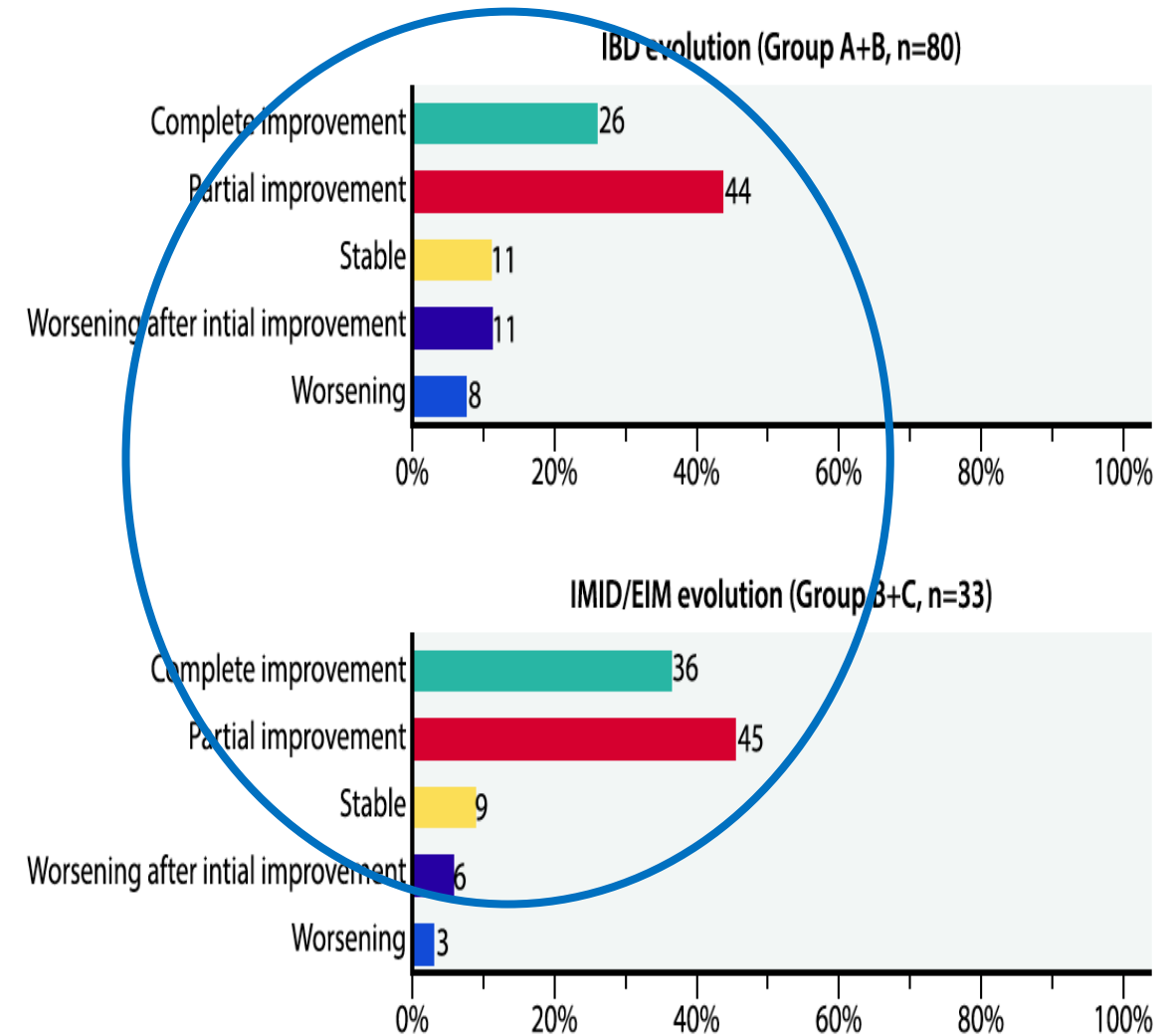


- 50% d'amélioration clinique significative, 27% d'amélioration légère
- Durée prolongée de la COMBIO et association de 2 IMIDs étaient significativement associés à une amélioration des PRO

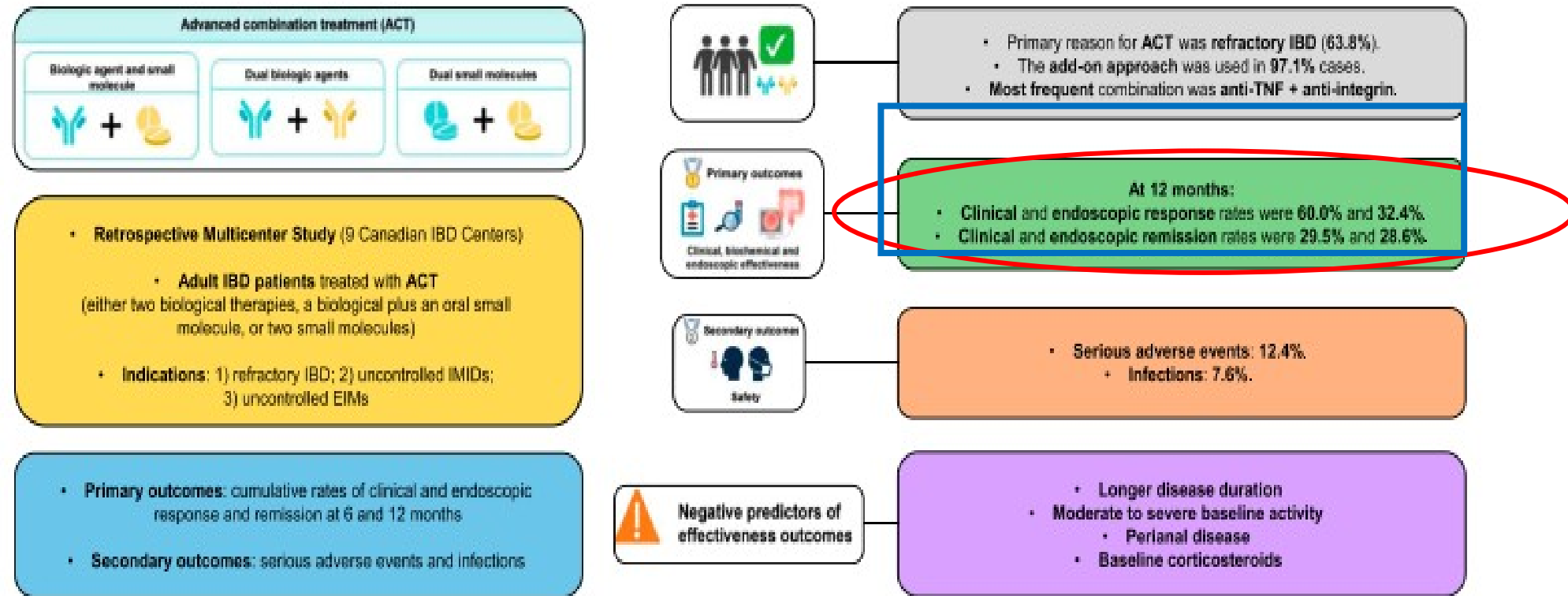
# Association de thérapies avancées et MEI / IMID

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

Values are % (n/n).



# Effectiveness and Safety of ACT in patients with refractory IBD or concomitant IMID or EIM: A Multi-Center Canadian Study

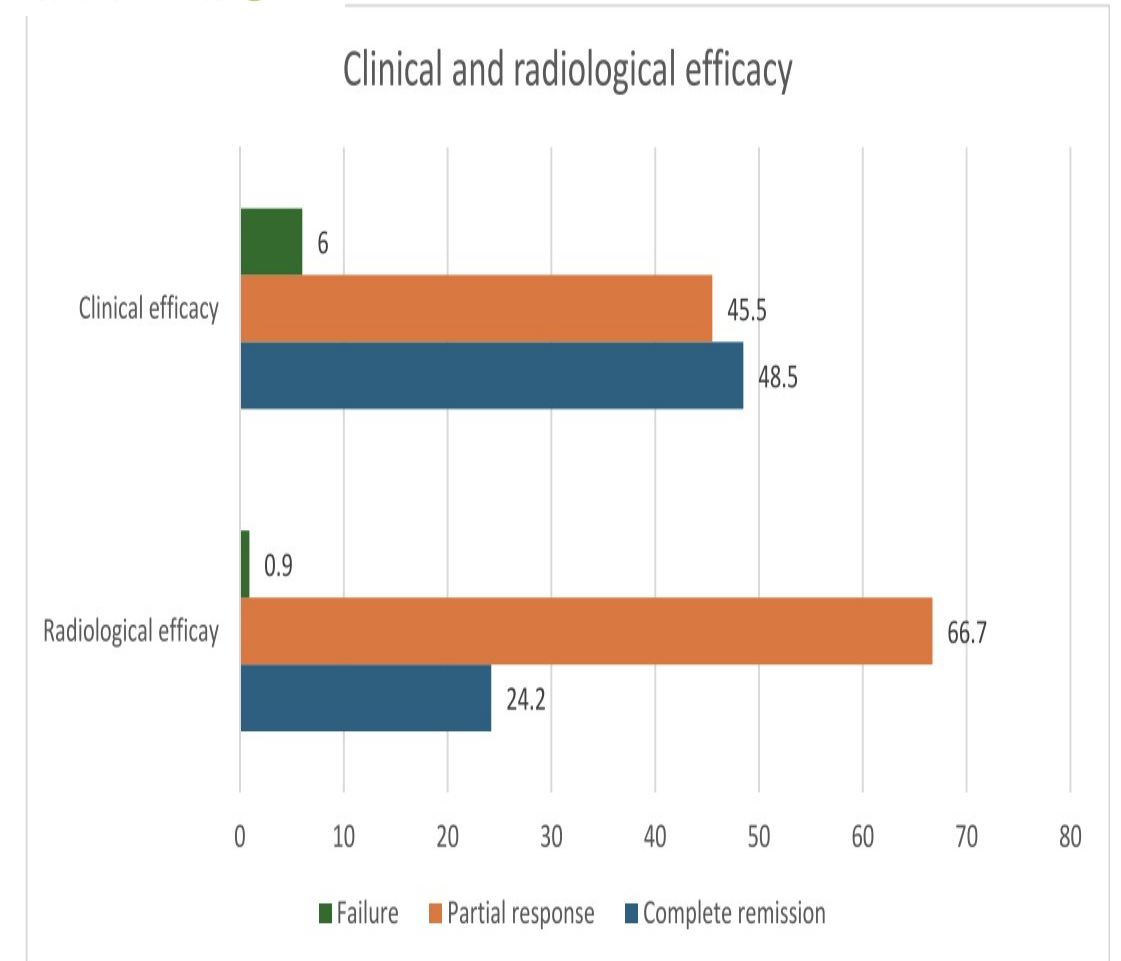


ACT was effective in achieving clinical and endoscopic outcomes in patients with refractory IBD or concomitant IMIDs/EIMs with favorable safety profile

## Effectiveness and Safety of Advanced Dual-Targeted Therapy in Refractory Perianal Crohn's Disease

Nadia Fathallah<sup>1</sup> | Mario Pagano<sup>1</sup> | Mohamed Amine Haouari<sup>2</sup> | Amélie Barré<sup>1</sup> | Calina Atanasiu<sup>3</sup> | Edouard Chambenois<sup>4</sup> | Isabelle Nion-Larmurier<sup>5</sup> | Stéphane Morisset<sup>6</sup> | Julien Kirchgesser<sup>5</sup> | Vincent de Parades<sup>1</sup>

Combinations administered	Number of patients	Form and dose	Additional immunosuppressor (n = 7)
IFX + USTEK	25	<p>IFX:</p> <p>Intravenous form (n = 14)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/8 weeks (n = 1)</li> <li>• 10 mg/kg/4 weeks (n = 13)</li> </ul> <p>Subcutaneous form (n = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 mg/2 weeks (n = 1)</li> <li>• 120 mg/week (n = 9)</li> <li>• 240 mg/2 weeks (n = 1)</li> </ul> <p>USTEK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 mg/8 weeks (n = 2)</li> <li>• 90 mg/4 weeks (n = 23)</li> </ul>	<p>Azathioprine (n = 2)</p> <p>Mercaptopurine (n = 1)</p> <p>Methotrexate (n = 1)</p>
ADA + USTEK	2	<p>ADA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg/week (n = 1)</li> <li>• 40 mg/2 weeks (n = 1)</li> </ul> <p>USTEK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 mg/4 weeks (n = 2)</li> </ul>	<p>Azathioprine (n = 1)</p> <p>Mercaptopurine (n = 1)</p>
GOLI + USTEK	5	<p>GOLI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg/4 weeks (n = 1)</li> <li>• 100 mg/3 weeks (n = 2)</li> <li>• 100 mg/2 weeks (n = 2)</li> </ul> <p>USTEK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 mg/4 weeks (n = 5)</li> </ul>	<p>Methotrexate (n = 1)</p>
GOLI + UPADA	1	<p>GOLI: 100 mg/2 weeks</p> <p>UPADA: 30 mg/day</p>	



# Objectifs :

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours 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

# Association de thérapies avancées : un sur-risque d'infections sévères

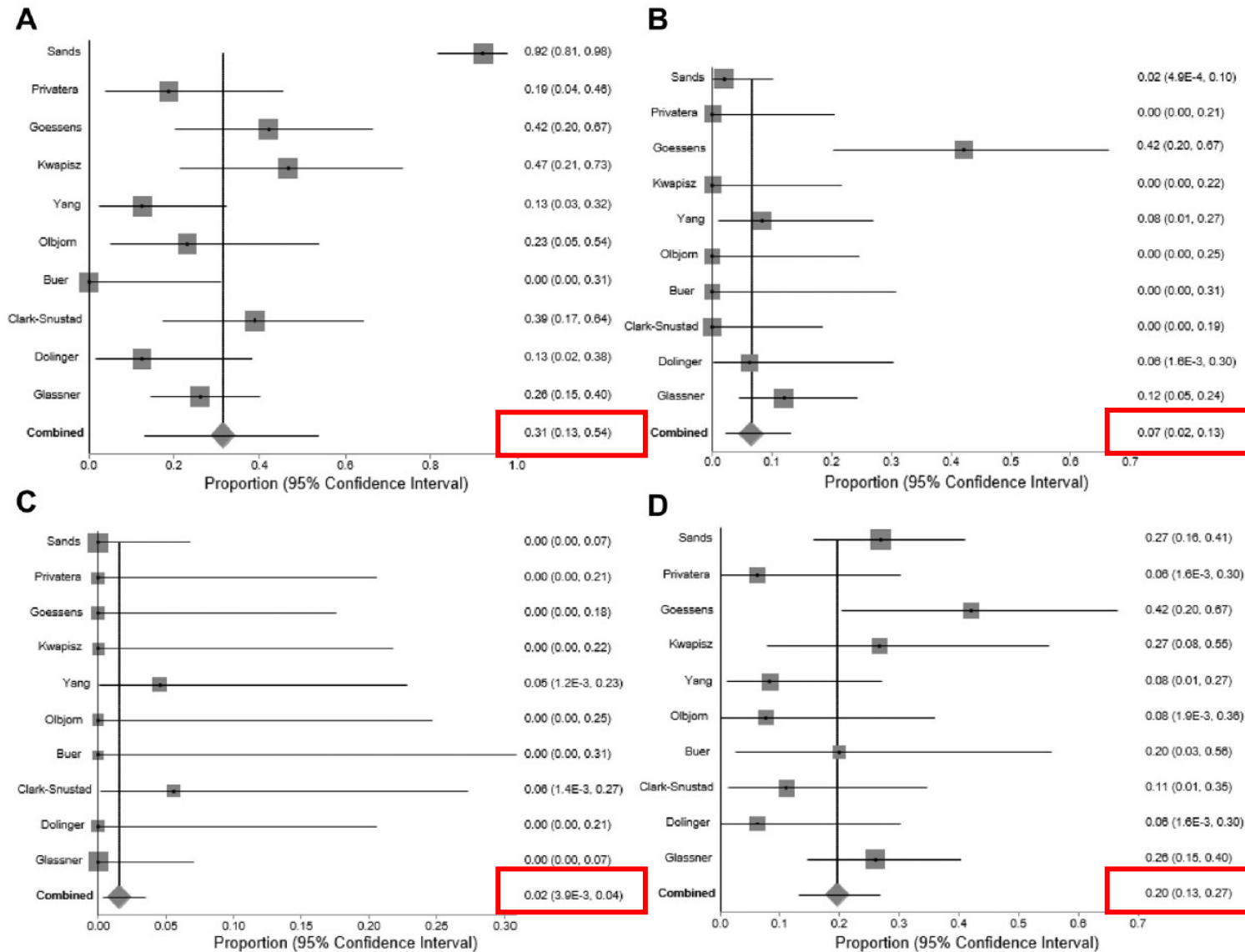
- Analyse rétrospective multicentrique ; 104 combothérapie chez 98 patients

Serious and opportunistic infections	Combination of treatments	Use of steroids yes/no	Age at event (years)	Grade <sup>a</sup>	Hospitalisation/ ICU	Causality	Status
Osteomyelitis after ankle fracture	Adalimumab (SD) + Vedolizumab (SD)	No	61	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Enterocutaneous fistula infection	Vedolizumab (ID) + Infliximab (SD) + Azathioprine	No	26	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Perianal abscess	Ustekinumab (ID) + Etanercept (SD)	No	44	2	No/No	Possibly related	Resolved
Multiple upper respiratory viral infection	Adalimumab (ID) + Vedolizumab (SD)	No	38	2	No/No	Possibly related	Resolved
<i>Campylobacter</i> colitis	Adalimumab (SD) + Vedolizumab (SD)	Yes	49	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Pneumonia	Infliximab (SD) + Vedolizumab (SD) + Methotrexate	No	40	2	No/No	Possibly related	Resolved
Herpetic meningoencephalitis	Certolizumab (SD) + Vedolizumab (SD) + Methotrexate	No	43	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Esophageal candidiasis	Adalimumab (ID) + Ustekinumab (ID)	Yes	60	1	No/No	Possibly related	Resolved
Flu	Ustekinumab (ID) + Etanercept (SD)	No	43	2	No/No	Possibly related	Resolved
Viral upper respiratory infection	Vedolizumab (SD) + Ustekinumab (SD) + Azathioprine	No	18	3	Yes/No	Possibly related	Resolved

**10 % d'événements infectieux ayant nécessité une hospitalisation**

**9/10 avec un anti-TNF en combothérapie**

# Sécurité de l'association de thérapies avancées



## Etude GETAID

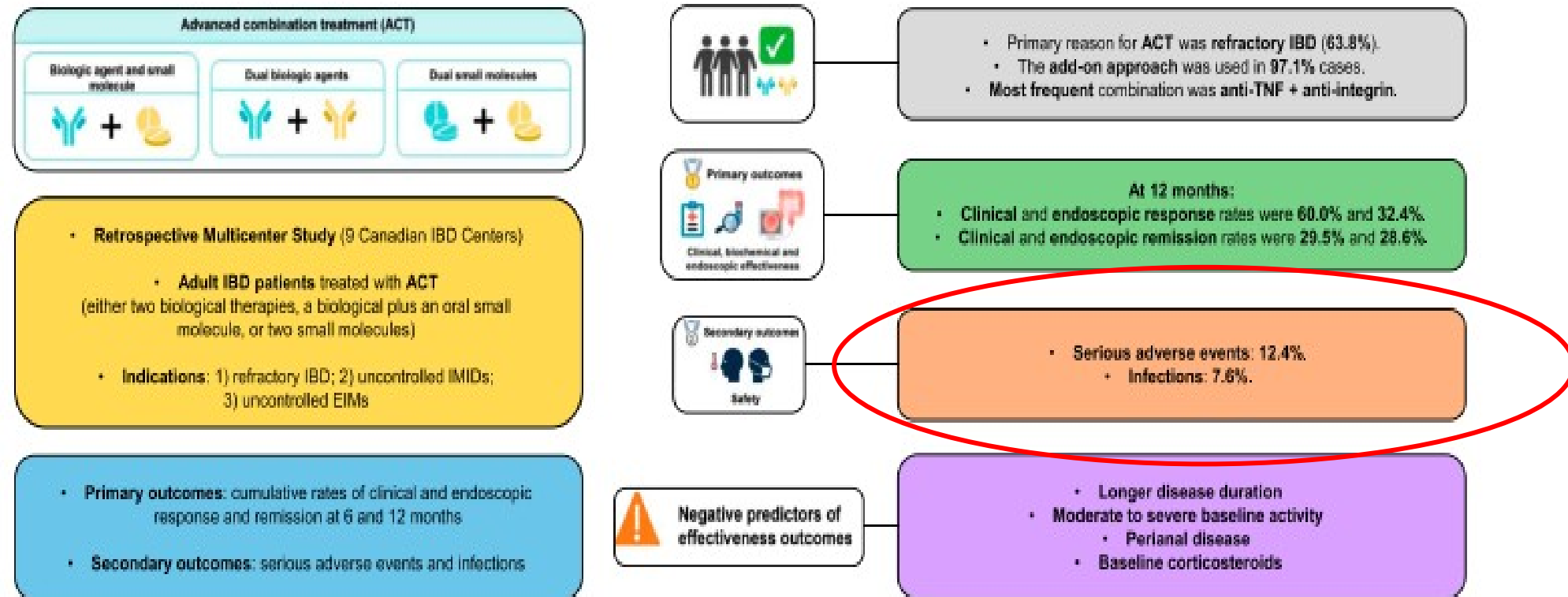
- Incidence of serious infection 4.51 per 100 person-years (95% CI 2.20-8.27)
- 5 COMBIOs arrêtées pour adverse events



**Profil de sécurité à long-terme ??**

Figure 2. Forest plots for pooled rates of (A) AEs, (B) SAEs, (C) malignancy, and (D) infections. Studies  $\geq 10$  patients.

# Effectiveness and Safety of ACT in patients with refractory IBD or concomitant IMID or EIM: A Multi-Center Canadian Study



ACT was effective in achieving clinical and endoscopic outcomes in patients with refractory IBD or concomitant IMIDs/EIMs with favorable safety profile

# Objectifs :

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours 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

# Des choix dirigés par certaines pathologies associées

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

# Les associations de thérapies avancées dans les formes réfractaires et/ou MEI les plus utilisées

Dual therapy		
Anti-TNF and anti-integrin	48%	138/288
Anti-TNF and ustekinumab	7%	20/288
Anti-TNF and tofacitinib	3%	10/288
Vedolizumab and ustekinumab	19%	54/288
Vedolizumab and tofacitinib	11%	32/288
Ustekinumab and tofacitinib	6%	16/288
Anti-TNF and other	3%	8/288
Vedolizumab and other	3%	8/288
Ustekinumab and other	1%	2/288

Indications <sup>a</sup> type of combination	All indications n = 104 <sup>a</sup>
Anti-TNF + VZ	41
Anti-TNF + anti-IL	11
Anti-IL + VZ	21
Tofacitinib + anti-TNF	1
Tofacitinib + VZ	13
Anti-IL + anti-IL	1
Combinations with other molecules <sup>b</sup>	16 <sup>a</sup>

Tableau 1. Caractéristiques des Combiothérapies	COMBIOs (n=150)
<b>COMBIOs les plus fréquentes [n (%)]</b>	
<b>Anti-TNF + Vedolizumab</b>	<b>45 (30)</b>
Golimumab + Vedolizumab	16 (10,7)
Adalimumab + Vedolizumab	12 (8)
Infliximab + Vedolizumab	7 (4,7)
Certolizumab + Vedolizumab	7 (4,7)
Etanercept + Vedolizumab	3 (2)
<b>Vedolizumab + Ustekinumab</b>	<b>12 (8)</b>
<b>Anti-TNF + Ustekinumab</b>	<b>43 (28,7)</b>
Adalimumab + Ustekinumab	15 (10)
Golimumab + Ustekinumab	13 (8,7)
Infliximab + Ustekinumab	8 (5,3)
Certolizumab + Ustekinumab	6 (4)
Etanercept + Ustekinumab	1 (0,7)



Combio avec JAK-i plus à la marge

# Les associations de thérapies avancées dans les formes réfractaires et/ou MEI

Dual therapy		
Anti-TNF and anti-integrin	48%	138/288
Anti-TNF and ustekinumab	7%	20/288
Anti-TNF and tofacitinib	3%	10/288
Vedolizumab and ustekinumab	19%	54/288

Indications <sup>a</sup> type of combination	All indications n = 104 <sup>a</sup>
Anti-TNF + VZ	41
Anti-TNF + anti-IL	11

Probablement plus de prescriptions avec jak Inhibiteurs et anti IL23

Adalimumab + Vedolizumab	12 (8)
Infliximab + Vedolizumab	7 (4,7)
Certolizumab + Vedolizumab	7 (4,7)
Etanercept + Vedolizumab	3 (2)
<b>Vedolizumab + Ustekinumab</b>	<b>12 (8)</b>
<b>Anti-TNF + Ustekinumab</b>	<b>43 (28,7)</b>
Adalimumab + Ustekinumab	15 (10)
Golimumab + Ustekinumab	13 (8,7)
Infliximab + Ustekinumab	8 (5,3)
Certolizumab + Ustekinumab	6 (4)
Etanercept + Ustekinumab	1 (0,7)



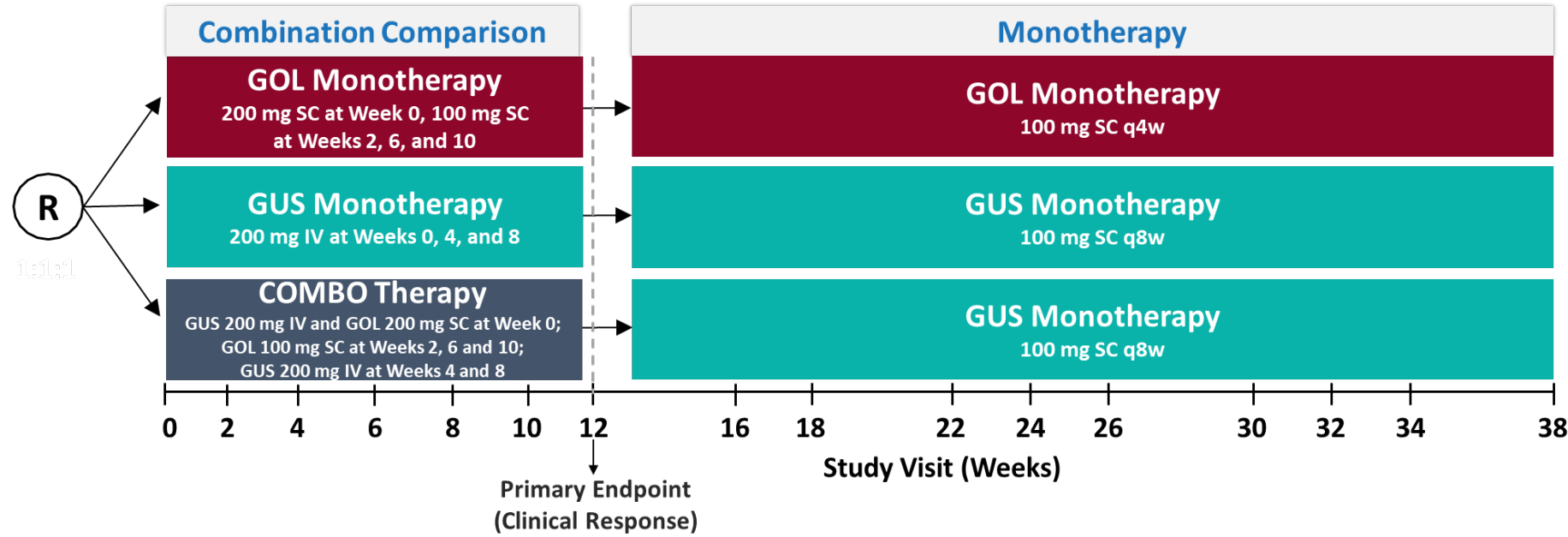
Combio avec JAK-i plus à la marge

# ET dans les formes précoces :

## Etude VEGA : étude de phase 2a de type “proof to concept”

(Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Study)

**AIM:** to compare efficacy and safety through Week 12 and Week 38 in adults with UC who receive combination induction therapy with GUS+GOL vs GUS vs GOL, followed by GUS or GOL for maintenance



### Patient Population and Medications

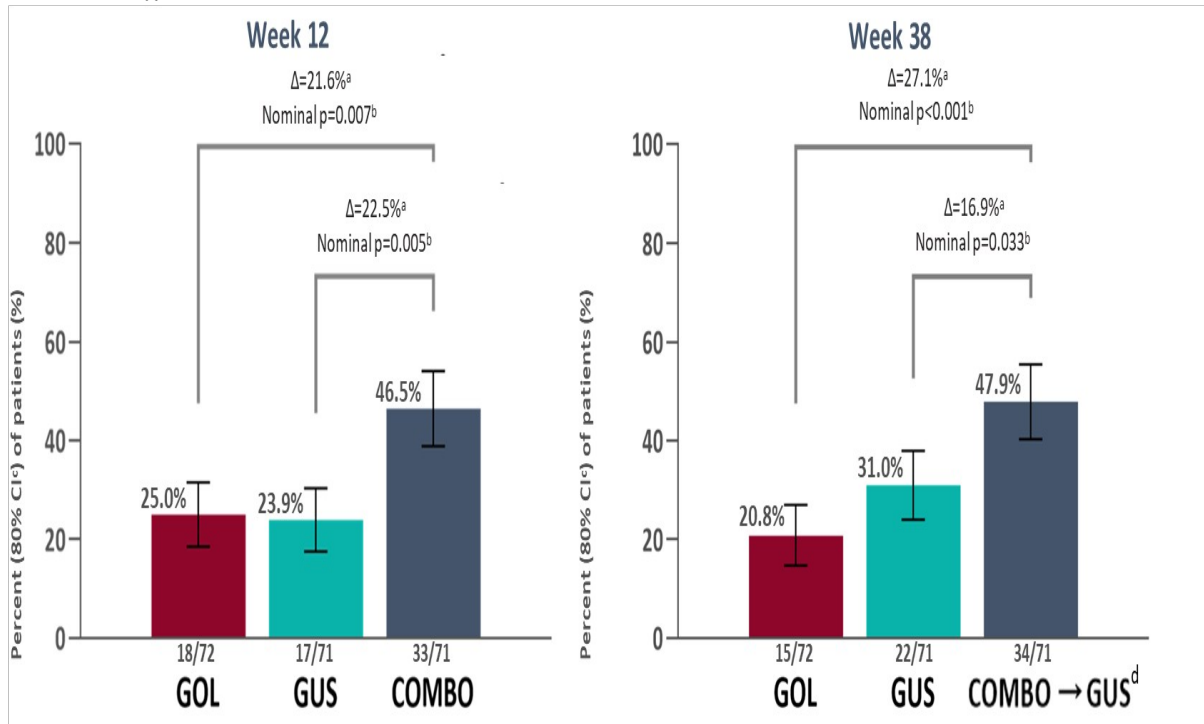
- Moderately-to-severely active UC (Mayo score 6-12, inclusive, and an endoscopy subscore ≥2 by central review)
- **Naïve to TNFα, IL-12/23, and IL-23p19 antagonists and have had an inadequate response or intolerance to conventional therapy (immunosuppressants [AZA, 6-MP] and/or corticosteroids)**
- Immunosuppressants must have been discontinued prior to randomization
- Corticosteroids up to a dose of prednisone of 20 mg/day (or equivalent) permitted with mandatory tapering beginning at Week 6



# Rémission Clinique et amélioration endoscopique à S12 et S38

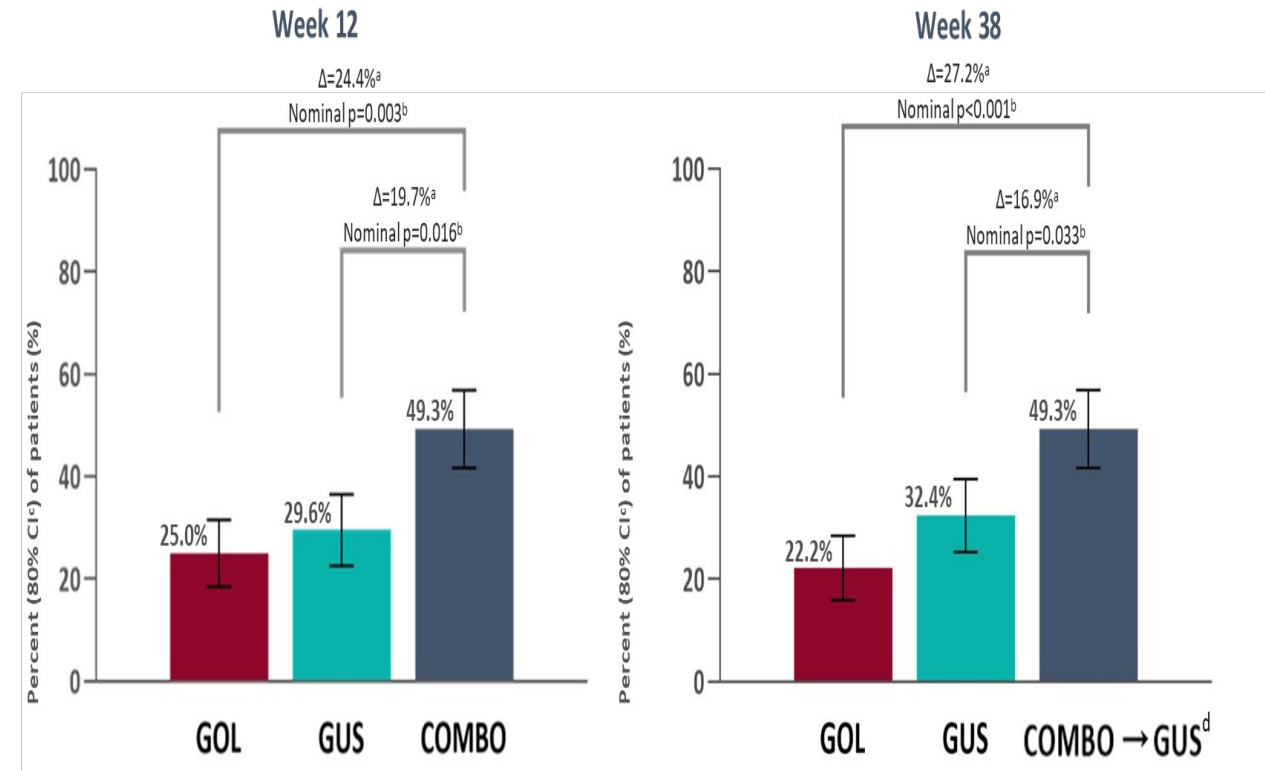
## Clinical remission (modified Mayo score)

Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from baseline, a rectal bleeding subscore of 0 and an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy



## Endoscopic improvement

Endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy



# Objectifs :

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours 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**

# Aujourd'hui les indications d'une association de thérapies avancées sont:

- MICI associée à une MEI d'évolution dissociée après échec des monothérapies
- MICI réfractaire à tous les traitements disponibles

Mais

- Discussion en RCP

# En tant que stratégie dans les MICI hors formes réfractaires : les hypothèses avant les confirmations

**Pour qui** : Patients à très haut risques évolutifs

**Quand** : Le risque évolutif est supérieur aux risques d'EI

**Comment** : Induction simultanée ? Puis entretien en monothérapie ?

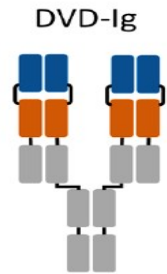
**Les inconnues** : quelle est la meilleure combothérapie ? Quelle est la meilleure durée ? Quel est le rapport coût/efficacité le plus acceptable ? Quel pourrait être un bon facteur prédictif ?

**Les études de Phase 2 et 3 sont en cours**

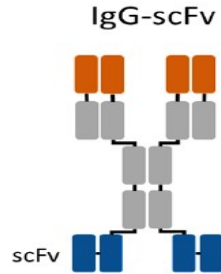
# L'avenir

# Les anticorps bispécifiques:

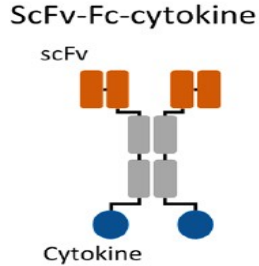
## (a) IgG-like bsAbs



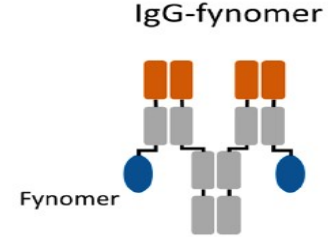
DVD-Ig  
Lutikizumab  
Romilkimab  
ABT-122



IgG-scFv  
scFv  
MEDI7352  
MEDI0700  
Tibulizumab

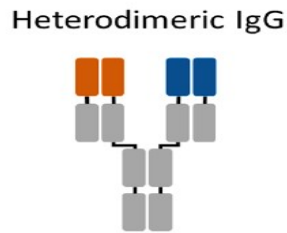


ScFv-Fc-cytokine  
scFv  
Cytokine  
APVO210

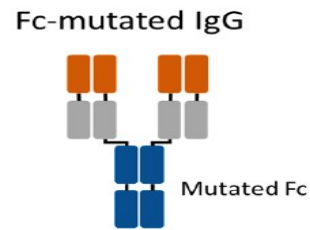


IgG-fynomer  
Fynomer  
COVA322

## (b) Natural IgG bsAbs

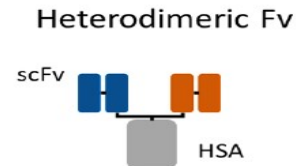


Heterodimeric IgG  
BITS7201A

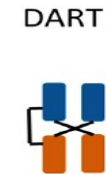


Fc-mutated IgG  
Mutated Fc  
Obexelimab

## (c) Tandem antibody fragments

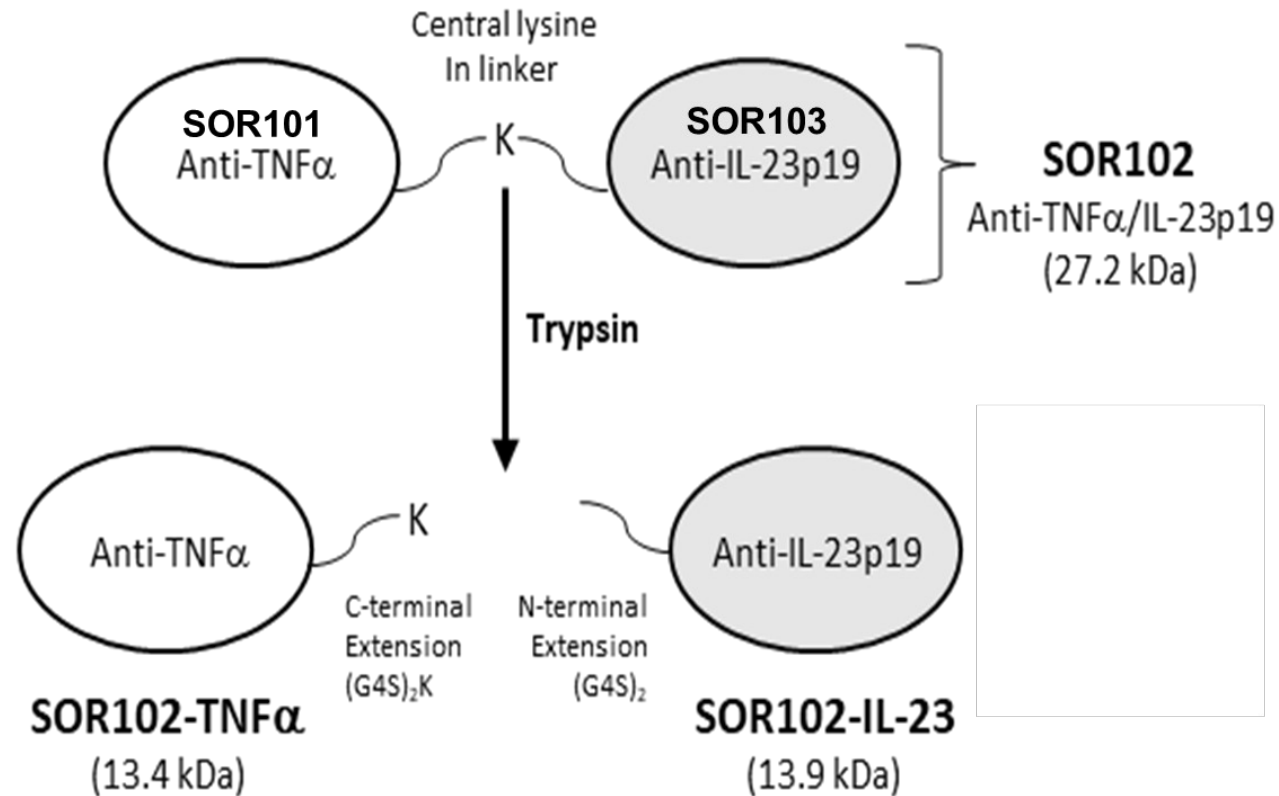


Heterodimeric Fv  
scFv  
HSA  
ALX-0761



DART  
MGD010

# Un phase 1 intéressant, une phase 2 qui suit



V. Jairath et al Lancet Gastro Hepatol 2026

# Points clés:

- Les principales indications actuelles 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, l'indication et les caractéristiques du patient.
  - Ne pas oublier ou Ne pas retarder une indication chirurgicale
- 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.
- De nombreux essais sont en cours pour définir les meilleures associations et indications dans les MICI