**Association de traitements ciblés biologiques et/ou synthétiques :
appel à observations**

**Rationnel**

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques (rhumatismes inflammatoires, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), psoriasis, maladie de Verneuil, etc.) a été totalement bouleversée avec notamment l’avènement des biomédicaments (initialement appelés biothérapies) et plus récemment des inhibiteurs de Janus kinases (JAKi). Néanmoins, ces traitements ciblés ne sont pas efficaces chez tous les patients : 57,6 % de rémission dans les spondylarthrites ankylosantes (1) chez les patients naïfs de traitements biologiques, 40 % de rémission complète (PASI 100) dans le psoriasis (2), ou encore 25-30 % de rémission dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (3).

La combinaison d’une thérapie ciblée à des immunosuppresseurs/immunomodulateurs tels que le methotrexate ou les thiopurines, a montré une efficacité supérieure de la combinaison dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des MICI (4-6), mais pas dans celui des spondylarthrites ou du psoriasis (7). Pour autant, la rémission complète ne se constate toujours pas sur la totalité des patients.

Plus récemment, des associations de thérapies ciblées ont été proposées chez des patients atteints de pathologies inflammatoires intriquées ou non : étanercept et ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique associé au psoriasis (8), rituximab et anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde (9), anti-TNF et vedolizumab ou ustekinumab dans les MICI (10, 11) … L’intérêt de ces associations thérapeutiques croît avec les premiers essais thérapeutiques d’anticorps bispécifiques (12).

Pour autant, les preuves d’une efficacité supérieure de ces associations sont discordantes. Par exemple, en rhumatologie, l’équipe de Weinblatt a démontré, au cours d’un essai randomisé en double aveugle, une efficacité significative ACR 20 de 48,2 % vs 30 % en comparant respectivement l’association abatacept/étanercept vs étanercept en monothérapie chez des patients atteints d’une polyarthrite rhumatoïde (13). Alors que Genovese et al. ne montrait pas de différence en termes de réponse ACR 50 entre le combo l’anakinra/étanercept et l’étanercept en monothérapie (14). En gastro-entérologie, les différents cases-reports d’association avec le vedolizumab dans la maladie de Crohn semblent prometteurs (15). Ils sont suffisamment encourageants pour qu’un essai d’associations de deux thérapies ciblées (vedolizumab et adalimumab) en combinaison avec le méthotrexate soit en cours dans la maladie de Crohn (16). En dermatologie, la majorité des associations rapportées concerne l’association ustékinumab/anti-TNF et alefacept/ anti-TNF (17). L’association des biomédicaments de mode d’action différents améliorent le psoriasis, avec une tolérance qui nécessite d’être mieux évaluée avant de recommander ce type d’association.

La revue de littérature de Hirten et al. regroupe 25 publications, dont 4 en gastro-entérologie, 8 en dermatologie, 12 en rhumatologie et 1 en ophtalmologie, concernant un total de 925 patients, dont la majorité est atteinte d’une polyarthrite rhumatoïde (809 patients), traités par l’association de thérapies ciblées (17). La majorité des publications sont des séries de cas ou des cas isolés. Elles présentent des patients atteints de deux maladies inflammatoires intriquées répondant partiellement à une thérapie ciblée, ou des patients présentant des formes sévères de leurs maladies en échec des combinaisons thérapeutiques traditionnelles et des traitements ciblés habituels. Néanmoins, cette revue ne rapporte aucune association thérapeutique dans des pathologies totalement différentes (asthme et polyarthrite rhumatoïde par exemple).

L’efficacité et la tolérance sont variables en fonction des publications. Les essais contrôlés randomisés dans la polyarthrite rhumatoïde n’ont pas démontré d’efficacité supérieure des associations par rapport à la monothérapie. Concernant la tolérance, peu effets indésirables sont rapportés dans les séries de cas ou les cas isolés. Néanmoins, tous les essais cliniques contrôlés randomisés montraient une augmentation du taux d’effets indésirables, en particulier lorsqu’un anti-TNF est associé, sauf dans l’essai associant l’infliximab au vedolizumab. Les résultats des séries de cas sont d’autant plus à pondérer que leurs durées de suivi sont courtes. Par exemple, dans l’étude de Weinblatt et al. dans la polyarthrite rhumatoïde, la différence en termes d’événements indésirables (EI) totaux et les EI sévères n’était pas significative à 6 mois, mais l’était à 1 an (92,9 % vs 88,9 % à 1 an) (13).

Il existe encore peu de données concernant ces associations thérapeutiques. Les différents cases-reports et les rares essais réalisés montrent que cette pratique reste marginale dans la pratique courante.

Notre objectif est de faire un appel à observations de patients traités par l’association de traitements ciblés et en évaluer la tolérance et l’efficacité.

**Synopsis**

|  |  |
| --- | --- |
| Titre de l’étude | **Efficacité et tolérance des associations de traitements ciblés, biologiques et synthétiques dans les maladies chroniques inflammatoires** |
| Investigateurs principaux | Pr Thao PHAM Service de Rhumatologie, CHU Sainte Marguerite270 bd Sainte-Marguerite, MarseilleTél : 04 917 46320Benoit FLACHAIRE (Marseille)Lucas GUILLO (Marseille)Pr Jérôme AVOUAC (Paris)Pr Yoram BOUHNIK (Paris)Dr Henri MONTAUDIE (Nice)Pr Thierry PASSERON (Nice)Pr Laurent PEYRIN-BIROULET (Nancy)Pr Christophe RICHEZ (Bordeaux)Pr Jean-Hugues SALMON (Reims)Pr Manuelle-Anne VIGUIER (Reims) |
| Co-investigateurs | Club Rhumatismes et Inflammation (CRI)Groupe d’études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID)Groupe de recherche sur le psoriasis (GRPso) de la Société Française de Dermatologie |
| Promoteur | CRI   |
| Objectifs de l’étude | * Recenser les associations de traitements ciblés utilisées en pratique en France
* Évaluer leur tolérance
* Évaluer leur efficacité à court terme et à moyen terme
 |
| Méthodologie | * Etude descriptive
 |
| Design  | Etude ambispective observationnelle, non interventionnelle, multicentrique, nationale |
| Critères d’inclusion | * Patient > 18 ans
* Patient avec au moins une des pathologies suivantes :
* Polyarthrite rhumatoïde
* Spondylarthrite ankylosante
* Rhumatisme psoriasique
* SAPHO
* Psoriasis
* Maladie de Verneuil
* Pemphigoïde bulleuse
* Maladie de Crohn
* Rectocolite hémorragique
* Patient traité ou ayant été traité par une association de traitements ciblés, biologiques (biomédicament) et/ou synthétiques (JAKi)
 |
| Critères de non-inclusion | * Combinaison d’un immunosuppresseur/immunomodulateur à une seule thérapie ciblée
* Absence de consultation de suivi à 3 mois
 |
| DérouléDonnées recueillies | * Les données cliniques et biologiques seront recueillies par le biais d’une fiche de recueil standardisée envoyée aux différents services hospitaliers français, via les réseaux du CRI, du GETAID, GRPso.
* Seuls critères de reconnaissance des fiches les 3 premières lettres des Nom et Prénom et date de naissance.
* Chaque fiche de recueil sera remplie par le clinicien en charge du patient
* La nature des données recueillies est indiquée dans les fiches de recueil en Annexe
 |

Références

1. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF-α drugs: a national multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1914-9.

2. Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. J Dermatolog Treat. 2015;26(1):49-53.

3. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(8):870-9.

4. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1037-44.

5. 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. 2010;362(15):1383-95.

6. 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. 2014;146(2):392-400.e3.

7. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, Li G, Kremer JM, Greenberg JD. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. RMD Open. 2015;1(1):e000181.

8. Cuchacovich R, Garcia-Valladares I, Espinoza LR. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2012;39(1):187-93.

9. Koumakis E, Wipff J, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Severe refractory rheumatoid arthritis successfully treated with combination rituximab and anti-tumor necrosis factor-alpha-blocking agents. J Rheumatol. 2009;36(9):2125-6.

10. Hirten R, Longman RS, Bosworth BP, Steinlauf A, Scherl E. Vedolizumab and Infliximab Combination Therapy in the Treatment of Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 2015;110(12):1737-8.

11. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernero M, Caviglia GP, Saracco GM, Morino M, et al. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. Scand J Gastroenterol. 2019;54(4):407-13.

12. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II Study of ABT-122, a Tumor Necrosis Factor- and Interleukin-17A-Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients With Psoriatic Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1778-89.

13. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):228-34.

14. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1412-9.

15. Huff-Hardy K, Bedair M, Vazquez R, Burstein E. Efficacy of Combination Vedolizumab and Ustekinumab for Refractory Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(10):E49.

16. Triple Combination Therapy in High Risk Crohn's Disease (CD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02764762>.

17. Hirten RP, Iacucci M, Shah S, Ghosh S, Colombel JF. Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(9):1374-84.