



HAL
open science

Safety and efficacy of dual biologic therapy in severe and refractory inflammatory bowel disease treatment: DB-RA trial

Sylvain Merle

► To cite this version:

Sylvain Merle. Safety and efficacy of dual biologic therapy in severe and refractory inflammatory bowel disease treatment: DB-RA trial. Human health and pathology. 2021. dumas-03409347

HAL Id: dumas-03409347

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03409347v1>

Submitted on 29 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

SÉCURITÉ ET EFFICACITÉ DES COMBOTHÉRAPIES DE
BIOTHÉRAPIES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DES INTESTINS
RÉFRACTAIRES EN RÉGION RHÔNE ALPES

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Par M. Sylvain MERLE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 21/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Prof. Stéphane NANCEY

Membres :

M. le Prof. Nicolas MATHIEU (Directeur de Thèse)

M. le Prof. Xavier ROBLIN

Mme le Dr. Joanna POFELSKI

Mme le Dr. Magalie BAUDRANT

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Héléne	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWABEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du Jury

Mr le Pr Nancey : Merci d'avoir accepté de Présider cette thèse, et merci pour l'aide et l'attention que vous m'avez consacrée durant sa réalisation. Merci également pour votre bienveillance à chacune de mes sollicitations.

Mr le Pr Roblin : Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour l'aide que vous m'avez apportée.

Mr le Pr Mathieu : Cher Nicolas, tout d'abord, un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir encadré durant sa réalisation. Merci pour ta bienveillance au quotidien, ta bonne humeur constante et le soutien que tu m'as apporté.

Merci également pour ton enseignement et l'intérêt pour les MICI que tu as su me transmettre, parfois au travers de quelques références musicales dont je n'arrive malheureusement jamais à me souvenir.

Mme le Dr Pofelski : Joanna, un grand merci pour ton soutien et la confiance que tu m'as consacrée depuis maintenant deux ans. Ta gentillesse, ta bienveillance et ton professionnalisme sont des exemples que je souhaite suivre tout au long de ma carrière.

Mais surtout, un grand merci d'avoir accepté de m'intégrer à ton équipe.

Mme Le Dr Baudrant : Merci Magalie pour ton aide durant toutes ces années d'internat. Travailler avec toi a toujours été un plaisir. Merci pour l'attention que tu portes au MICI, et enfin, merci d'avoir répondu favorablement lorsque je t'ai demandé de faire partie de ce jury.

A ma famille :

Tout d'abord, à mes parents : Merci d'avoir été là, dans les bons, mais surtout dans les mauvais moments. Merci d'avoir supporté tous ces instants d'incertitude et d'avoir su y répondre. Merci pour tous ces moments passés à corriger mes fautes sur des travaux obscurs alors que vous aviez sans doute mieux à faire. Merci pour votre présence à mes côtés depuis toutes ces années, pour votre soutien et votre affection inconditionnels.

Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mes frères, Christophe et Thibault : Même si la géographie française nous a un peu séparés (quelle idée d'aller vivre à Paris en même temps), vous avez toujours été là pour moi. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Je sais qu'on peut compter les uns sur les autres et c'est ça le plus important. Il n'y a pas de meilleurs moments que lorsque nous sommes réunis.

A ma grand-mère qui a toujours su trouver les bons mots pour apporter son soutien, peu importe les circonstances. Merci pour ton affection sans limite, merci pour ton optimisme et ton enthousiasme qui m'ont poussé à chaque nouvelle étape.

Merci pour ces escapades bretonnes qui ont illuminé mon enfance. Merci d'avoir été là, Papi et toi.

A mes oncles et tantes : Merci pour ces moments que nous avons partagés durant toutes ces années. Merci d'avoir été présents.

A tous les autres membres de ma Famille : Merci pour tous moments passés ensemble, et tous ceux à venir !

Aux « chefs » du 7^{ème} : Agnes, Charlotte, Aurélie, Bleuenn, Victoire, Iulia, Sandie, Thomas (Decaens), Thomas (Lefebvre), (et) Thomas (Château), Théo, Gael, Baptiste, Pierre Yves, Pr Bonaz : Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci pour votre bienveillance, et l'attention que vous portez à vos internes.

A Soso : Bah voilà, après 4 ans on arrive quand même au bout ! Ça me manquera nos petites discussions dans le bureau du 7B et les fou rires (plus que fréquents) qui les accompagnaient. Merci pour ton soutien durant ces quelques mois avant la fin !
On aura quand même un peu rigolé sur Paris !

Aux co-internes (vous êtes nombreux) : A Marion, Sophie, Alia, Pauline, Victoria, Clara, Mathilde, Léa, Justine, Claire, Tessa, Marie, Fabien : La team Gastro vous êtes les BEST CO-INTERNES EVER ! Merci pour ces moments qu'on a partagés. Merci pour toutes ces soirées à refaire le monde ensemble. Merci pour les pauses café (plus que bienvenues !), et merci pour cette chouette ambiance de travail qui adoucissait les pires journées. Plus que des collègues, des amis sur lesquels je sais que je compter.
Vous êtes des Belles Personnes.

A l'équipe du 7^{ème} ciel : Merci pour toutes ces années. Bosser avec vous a été plus qu'un plaisir. Merci pour votre professionnalisme la confiance que vous avez su m'accorder. Et plus encore, merci pour ces quelques sombres nuits de garde qui font maintenant partie de mes meilleures anecdotes.

A Tedj : Merci pour ces pauses autour d'un bol d'air pur. Râler avec toi est un plaisir quotidien. Change pas !
Ps : Faudra vraiment qu'on aille trouver ce pouf pour le bureau !

A toute l'équipe de Gastro d'Annecy : Merci pour votre accueil lors de mon semestre passé avec vous... Je n'ai pas dû trop vous faire peur puisque vous avez accepté de me prendre comme Docteur Junior par la suite.
Bon courage à vous !

A Angeline et Johann : Merci d'avoir accueilli cet interne de Gastro dans votre service de nut'. Merci d'avoir supporté (presque sans broncher) mes humeurs durant ce semestre de thèse... Merci pour tout ce que vous m'aurez appris durant ce semestre, merci du soutien apporté dans les moments difficiles, merci pour vos conseils judicieux, et merci plus encore pour les rires que nous avons partagés. Passer ces quelques mois avec vous aura été un plaisir que j'espère partagé.

A l'équipe que j'ai rencontré en Nutrition : Merci à tous pour votre accueil, votre confiance et votre patience à mon égard tout au long de ce semestre. Merci pour ces moments de bonne humeur et ces rires au quotidien.

Aux Internes du Deyon : Merci pour ce premier semestre inoubliable. Je n'aurais pas pu trouver plus fine équipe pour m'accompagner sur mes premiers pas d'internes.

A mes amis :

A Voisine : Une belle rencontre A J-1 de l'internat qui a su se construire et s'entretenir autour de quelques bières, Hugo et autres caïpi... Qui aurait cru que 4 ans après le Deyon on en serait là ? Bon on a toujours pas avancé question musique mais bon...

En tout cas, c'est clair que sans toi, ça aurait pas été la même (ha ça non !).

Merci pour toutes ces voisinades peuplées de rires et de titis burgers... Merci d'avoir été là pour moi durant ces années d'internat dans les bons comme dans les moins bons moments, et merci d'être toujours dispo pour aller boire *juste un verre*.

Oui !

A Mathou : Merci pour ta bonne humeur et ton entrain inimitable, et merci pour ta façon si singulière de traiter les citrons (plus encore s'il y a des livres autour...) ! J'espère pouvoir à nouveau profiter de tes talents de guide à toute épreuve (surtout en ski de rando), mais surtout de ta ponctualité inébranlable.

Change rien surtout !

A Vic : Merci pour tout, ton amitié, ta bienveillance et tes idées farfelues. Merci de savoir être là quand il faut aider tes amis, et plus encore pour ce que tu es prêt faire pour eux.

A ma Fafa : Résumer en quelques lignes toutes ces années d'amitié c'est quand même difficile. On en aura vécu des choses ensemble (et oui les tacos du samedi en font partie !)... Merci pour ton soutien, tes conseils, et aussi tes blagues qui arrivent toujours à me faire rire (mais je suis bon public !).

A ma Suz : Tous les moments qu'on aura passé ensemble auront su construire une belle amitié faite de rire et de bouffe. Merci d'être toi et de toujours être là lorsqu'il y en a besoin. Et merci aussi pour les vacances aux sables !

A Eli : Merci pour ta bonne humeur et ton franc parler ! Merci de ton amitié durant toutes ces années.

A mes amis de Lyon Sud : Anne Ma, Fanny, Josseline, Agathe, Franck, Jean Michel, Jeremy : Merci pour tous ces moments passés qui, je l'espère continueront malgré la distance. Vous revoir est toujours un véritable plaisir.

A Jacques : pour toutes ces colles qu'on s'est posées... Toujours un plaisir. Désolé, la Médecine Interne ce n'était pas pour moi !

Abbreviations

ADA : Adalimumab

AE : Adverse event

AP : Abdominal Pain

BL : Baseline

CD : Crohn's Disease

CRP : C Reactive Protein

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DBT : Dual Biologics Therapy

DTT : Dual Targeted Therapy

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

Fcal : Fecal Calprotectin

EIM : Extra Intestinal Manifestation

FC : Fecal Calprotectin

HBI : Harvey Bradshaw index

IBD : Inflammatory Bowel Disease

IFX : Infliximab

IL : Interleukin

IQR : Interquartile Range

IRB : Institutional Review Board

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins

MRI : Magnetic Resonance Imaging

PMS : Partial Mayo Score

PRO : Patient Reported Outcome

RA : Rheumatoid Arthritis

RBS : Rectal Bleeding Subscore

RCT : Randomized Controlled Trial

RCUH : Rectocolite Ulcéro-Hémorragique

SAE : Severe Adverse Event

SBT : Small Biological Therapy

SD : Standard Deviation

SF : Stool Frequency

SMD : Small Molecule Drug

TNF : Tumor Necrosis Factor

Tofa : Tofacitinib

UC : Ulcerative Colitis

UST : Ustekinumab

VDZ : Vedolizumab

Table des Matières

I. Mise Au point	13
Bibliographie de la mise au point.....	16
II. Résumé de l'article en Français	17
III. Article	20
1. Abstract	21
2. Introduction	23
3. Matériel et Méthodes	25
A. Study Design	25
B. Study treatment.....	27
C. Outcomes.....	27
D. Statistical Analysis	27
E. Ethics	28
4. Résultats	29
A. Baseline Characteristics.....	29
B. DTT Safety	32
a. Adverse Event	32
b. Serious Adverse Event	32
c. Surgery.....	32
d. Cancer Occurrence	33
C. Efficacy of Dual Biologics.....	33
a. Clinical remission on DTT.....	33
b. 3 Months Outcomes	34
c. 6 Months Outcomes	34
d. Steroid Use	35
e. Laboratory Biomarkers.....	35
D. Subgroup Analysis	36
a. DBT Efficacy in Perianal CD.....	36
5. Discussion	37
6. Bibliographie	42
IV. Annexes	46
1. HBI score	47
2. PMS Score	48
3. PRO 2 score	49
4. Conclusions signées	50
V. Serment d'Hippocrate	52

I. Mise Au Point

Les maladies inflammatoires chroniques des intestins, aussi connues sous l'appellation *MICI*, sont un groupe de maladie chroniques, évoluant par phase de rémission et de récives, regroupant la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (RCUH).

La pathogénèse de ces maladies est encore à ce jour partiellement comprise. En effet, les étiologies possibles sont complexes et multiples, et aucune ne semble suffisante pour expliquer à elle seule le développement d'une inflammation digestive.

Est actuellement reconnu le rôle d'une activation inappropriée du système immunitaire gastro-intestinal envers le microbiote digestif par l'exposition à un ou plusieurs facteurs de risques environnementaux chez un sujet prédisposé génétiquement (1).

La problématique provient des nombreuses causes sous-jacentes aux MICI qui restent inconnues. On ne sait toujours pas aujourd'hui combien il existe de gènes de susceptibilité ou de facteurs de risque environnementaux. On dénombre à ce jour plus d'une centaine de gènes susceptibles d'être impliqués dans le développement de ces maladies, avec une absence de connaissance quant au fonctionnement de leur interaction mutuelle (2). Les facteurs environnementaux sont également multiples tels que le tabagisme actif pour la MC, des antibiothérapies répétées dans la jeune enfance, le stress et une dysrégulation de l'immunité de l'individu en faveur d'un état pro-inflammatoire (3).

Le microbiote intestinal joue également un rôle dans la physiopathologie des MICI. Les différentes études réalisées ont mis en évidence un déséquilibre au sein de la flore digestive appelée dysbiose, qui se traduit par une diminution globale de la biodiversité bactérienne. Il a ainsi été montré une diminution de bactéries de la famille des Firmicutes et une augmentation du nombre de Protobactéries pro-inflammatoires (4-6).

Il existe également une théorie dite « hygiéniste » selon laquelle l'augmentation de l'incidence des MICI sur les dernières décennies serait due à l'augmentation des mesures d'hygiène dans les foyers, qui en réduisant les contacts entre les nouveau-nés et les jeunes enfants avec l'environnement bactériologique naturel, pourrait ainsi participer à cette dérégulation de l'immunité (7).

L'incidence et la prévalence des MICI en France, et dans le monde, sont en augmentation (8) : l'incidence globale de la MC dans l'hémisphère nord peut aller de 7 à 20 pour 100 000 personnes par année, avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 300 pour 100 000 personnes. Des données

datant de 2017 montrent que plus de 3 millions de personnes sont atteintes de MICI entre les Etats Unis et L'Europe, et qu'elles sont plus de 7 millions dans le monde (9).

Il existe deux pics d'incidence des MICI : les jeunes adultes entre 15 et 35 ans et les adultes plus âgés entre 50 et 70 ans. Cependant, il existe également des formes pédiatriques qui surviennent avant 12 ans (représentant 10% des formes totales)

Les femmes ont un risque de 20 à 30% supérieur à celui des hommes d'avoir une maladie de Crohn, au contraire de la RCUH touchant plutôt les hommes. Avant 17 ans, le sexe ratio est l'opposé de ce qu'il est chez les adultes avec une prédominance masculine pour la MC et féminine pour la RCUH (10).

Les MICI sont, entre autres, responsables de diarrhées, d'hématoschézie, de douleurs abdominales, de fièvre, de perte de poids voire de dénutrition, d'altération de l'état général, ou de complications graves pouvant amener à des hospitalisations prolongées. Leur diagnostic reste difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques, dont aucun pris individuellement n'est formel. On notera également la possibilité de Manifestation Extra-Digestive pouvant se manifester par des éruptions cutanées, arthralgies, ou bien d'atteinte hépatique... (11-16).

La Maladie de Crohn, consiste en une atteinte inflammatoire pouvant intéresser l'ensemble de l'appareil digestif, mais également l'intégralité de la paroi digestive de la muqueuse jusqu'à la couche séreuse. On caractérise ainsi la maladie suivant les segments atteints (majoritairement, la région iléo-caecale), ainsi que par les répercussions organiques occasionnées, appelées phénotypes : sténosant, pénétrant, et inflammatoire. Ces derniers pouvant s'additionner entre eux (11).

Une sténose peut à terme être responsable de syndrome occlusif pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale. La répétition de ces épisodes et des résections peut, à terme, conduire à un syndrome du grêle court nécessitant le recours à des moyens de nutrition artificiels comme une nutrition parentérale au long cours.

Une atteinte pénétrante est caractérisée par la formation de fistule, entéro-entérique, entéro-cutanée ou depuis l'intestin vers un organe adjacent. L'évolution peut également conduire à la formation d'un abcès. Ces types de complications surviennent jusque dans 50% des cas (13).

La RCUH consiste à une inflammation d'évolution ascendante dont l'intensité peut varier d'une atteinte basse et légère à une atteinte colique étendue voire pancolique. La RCUH peut évoluer jusqu'à la fibrose des tissus et provoquer ainsi des dommages définitifs (14).

Devant des pathologies d'apparition relativement précoce au cours de la vie, de leur chronicité, de leur symptomatologie digestive invalidante, mais surtout devant des risques de complications non négligeables, le but des traitements est de modifier l'évolution naturelle de la maladie, de ralentir voire d'arrêter le processus de destruction de la paroi intestinale et ainsi d'éviter la survenue de complications, d'hospitalisation, et de recours aux chirurgies. Cependant, malgré les stratégies thérapeutiques établies, le risque de progression, ou de survenue de complication reste élevé avec des taux de rémission à 1 an avoisinant les 40% (12, 14-15).

Bibliographie de la Mise au Point

1. Khor B et al. Genetics and pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Nature* 2011; 474: 307-17.
2. Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1327-39.
3. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 647-59.
4. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12(3):129-34.
5. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(4):327-31.
6. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012;13(9):R79.
7. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 2191-9
8. GOWER-ROUSSEAU, VASSEUR F, FUMERY M, SAVOYEC G, SALLERON J, DAUCHET L et al 2013. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and Liver Disease*;45:89–94.
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10114):2769–78.

10. COSNES J, GOWER ROUSSEAU C, SEKSIK PH, CORTOT A 2011. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*;140:1785-94.
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.
12. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. Epub 2018/04/04.
13. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147-1155.
14. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1465-96 e17. Epub 2020/01/17.
15. Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):870-9. Epub 2011/02/18.
16. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, Pleyer U, Navarini A, van der Meulen-de Jong AE, Maul J, Katsanos K, Kagramanova A, Greuter T, González-Lama Y, van Gaalen F, Ellul P, Burisch J, Bettenworth D, Becker MD, Bamias G, Rieder F. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541-554.

II. Résumé de l'article en Français

Contexte :

Les Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins (MICI) sont caractérisées par une inflammation intestinale chronique. Malgré l'optimisation des thérapies biologiques, une proportion significative des patients présente une perte de réponse secondaire ou sont non-répondeurs primaires aux traitements. Jusqu'à récemment, l'utilisation de Combithérapies de Biothérapies (CBT) n'était que rarement décrite dans la littérature.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité des CBT au sein des patients atteints de MICI au travers de différentes combinaisons individuelles.

Matériel et Méthode :

De Janvier 2016 jusqu'à Février 2021 nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique basée sur les dossiers médicaux de patients atteints de Maladie de Crohn (MC) ou de Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (RCH) établis qui ont été traités par Anti-TNF, de Vedolizumab, d'Ustekinumab, ou de Tofacitinib au sein de 3 Centres Hospitalo-Universitaires et d'un Centre Hospitalier Régional. Les données ont été extraites des dossiers médicaux. Les indications pour initier une CBT comprenaient : a) MICI sévère et réfractaire suivant les critères ECCO avec une aggravation de la maladie luminale ou au phénotype compliqué ; b) aggravation d'une maladie périnéale active et sévère, réfractaire au traitement ; c) manifestation extra-digestive non contrôlée par le traitement.

Les critères de jugement principaux comprenaient les taux entre M3 et M6 d'effets indésirables et d'événements indésirables sévères, d'infection, de survenue de cancer, d'hospitalisation et de recours à la chirurgie pour chacune des CBT utilisées. Les critères de jugement secondaires comprenaient la rémission clinique, la rémission sans corticoïde et la réponse biologique au traitement.

Résultats :

19 patients atteints de maladies sévères traités par CBT au sein de 4 centres référents Français ont été identifiés. 17 patients (89,5%) ont débuté une combithérapie en raison d'une MICI sévère et réfractaire avec une aggravation de la maladie luminale ou au phénotype compliqué (groupe a), tandis que 2 ont débuté une combithérapie pour aggravation d'une maladie périnéale active et sévère, réfractaire au traitement (groupe b). Le traitement le plus utilisé était le Vedolizumab (15 patients, 79%) et la combinaison la plus courante associait le Vedolizumab à l'Ustekinumab (9

patients, 47.4%). Seulement un patient atteint de RCUH a présenté au moins un effet indésirable (5.8%) et 2 effets indésirables sévères ont été identifiés chez un même patient atteint de MC (5.8%) durant le suivi. 10 des 15 patients restant (66.7%) ont été considérés en rémission selon les scores HBI et PMS ($p=0.002$). 6 mois après le début de la CBT, 100% des patients ($n=15$) ont pu arrêter le traitement par corticoïdes ($p=0.008$). Les taux médians des marqueurs biologiques étaient plus bas 6 mois après le début du traitement ($p=0.001$ et <0.001 pour la CRP et la Calprotectine fécale).

Conclusion :

Cette étude suggère que les CBT représentent une option thérapeutique attrayante, et peut-être une opportunité de mieux adapter et personnaliser les traitements des patients

De plus larges études, contrôlées et randomisées sont nécessaires.

Mots Clés : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins, Maladie de Crohn, Rectocolite Ulcéro-Hémorragique, Biothérapie, Combothérapie de Biothérapie

III. Article

1. Abstract

Background :

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are characterized by chronic intestinal inflammation.

Despite the optimization of biologic therapies, a significant proportion of patients have a secondary loss-of-response or are primary non-responders to therapy. Until recently, dual biologic or small molecule therapy (DBT and SBT) was rarely reported in literature. We aim to assess the safety and effectiveness of DBT and SBT (Dual Targeted Therapy DTT) IBD patients across the various individual combinations.

Methods :

From January 2016 to February 2021, we performed a medical record-based, multicenter retrospective study of established CD or UC patients who were treated with anti-TNF agents, Vedolizumab, Ustekinumab or Tofacitinib in combination at 3 academic IBD centers and 1 general hospital. Indications for combination therapy were: a) uncontrolled active severe IBD patients according to ECCO criteria with ongoing worsening luminal disease or with complicated behaviour disease b) increased uncontrolled active severe perianal disease not controlled by the treatment c) uncontrolled extra intestinal manifestations (EIM). Primary outcomes included M3-6 rates of adverse events, rates of serious adverse events, infections, malignancy, need for hospitalizations and for surgery for each combination Secondary outcomes included M3-6 clinical remission, steroid-free remission, and biomarkers response.

Results:

19 severe IBD patients receiving DTT in 4 french IBD referral centers were identified. 17 patients (89,5%) started DTT due to uncontrolled active severe IBD with ungoing worsening luminal disease or with complicated behaviour disease (group a), while 2 started DTT for increased uncontrolled active severe perianal disease (group b). The most frequently used drug was vedolizumab (15 patients, 79%) and most common combination was Vedolizumab + Ustekinumab [9 patients, 47.4%]. Only one UC patient experienced at least one AE (5,8%) and 2 SAEs involving the same CD patient were recorded during follow-up (5,8%). 10 out of 15 (66,7%) remaining patients were considered in remission, according to PMS and HBI scores ($p = 0,002$). 6 months after DTT introduction, 100% of patients ($n=15$) were able to discontinue steroids ($p = 0.008$). Median levels of inflammatory markers were lower after 6 months of DBT ($p= 0,001$ and $<0,001$ for CRP and fecal calprotectin

Conclusion:

Our study suggest that DTT is an attractive therapeutic option and may be an opportunity to better tailor and personalize the therapies for patients. Further studies, as randomized control trials, are needed.

Keywords : Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Biologics, Combining Biologics

2. Introduction

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are characterized by chronic intestinal inflammation and various extraintestinal manifestations (EIMs). Patients with Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC) are at risk for hospitalization and surgery. Effective biologics currently approved for treating CD and UC include tumor necrosis factor- α (TNF) antagonists (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab), $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonists (Natalizumab, Vedolizumab), and antagonists of the p40 subunit of Interleukins (IL)-12 and IL-23 (Ustekinumab). Tofacitinib is the only small molecule therapy currently approved as both an induction and maintenance therapy for moderate to severe UC (1, 2).

Despite the optimization of biologic therapies, a significant proportion of patients have a secondary loss-of-response, or are primary non-responders to therapy. Approximately only 40% of patients with response to biologic therapies maintain clinical remission at one year (3). Drug-related adverse effects and varying treatment efficacies for EIMs are further obstacles to effective management. Medically refractory patients remain at increased risk for surgery. While surgery is an effective treatment option, perioperative risks exist and recurrent bowel resections may result in short bowel syndrome and dependence on parenteral nutrition. These obstacles, combined with the limited number of approved agents for IBD, limit therapeutic options for those who have failed multiple biologics. Additionally, this refractory population is often excluded from clinical trials due to number of prior therapies and other disease-related factors.

Previous randomized controlled trials have demonstrated combination therapy with a TNF antagonist and Azathioprine is superior to monotherapy of either agent alone (4). However, combining TNF Antagonists with Azathioprine is associated with increased risks of infection and malignancy (5). Newer biologic therapies such as Vedolizumab and Ustekinumab have safety profiles that appear more favorable than immunomodulators such as Azathioprine (6, 7). Thus, an emerging strategy has been the combination of two biologics or a biologic and Tofacitinib in those with refractory disease (8).

In these combinations, Ustekinumab or Vedolizumab have often been utilized as anchor therapies due to their safety profiles. The effect of dual therapies acting on different inflammatory pathways may be the optimal treatment approach, particularly for refractory individuals or those with EIM. Additionally, there may be a "ceiling effect" of biologic monotherapy, as no therapy to date has demonstrated consistently higher rates of clinical and endoscopic remission following the registration trials for TNF antagonists. Thus, a combination approach targeting multiple potential disease-mediating mechanisms has the potential to improve therapeutic efficacy.

Until recently, Dual Biologic or Small Molecule Therapy (DBT and SBT) was rarely reported in literature and data were limited to case series and a single RCT not utilizing contemporary biologics (9). Although multiple cohort studies have recently emerged, summary data are lacking to provide a more comprehensive understanding of experiences with this strategy. For this reason, we therefore sought to summarize our experience on Combination Dual Biologic or Small Molecule Therapy at our french IBD referral medical centers.

Our primary objective was to establish estimates for safety and therapeutic efficacy for severe IBD patients utilizing dual biologics and/or small molecule therapy. Aim of this study therefore was to assess the safety and effectiveness of DBT and SBT in patients with IBD across the various individual combinations.

3. Materials and Methods

3.A. Study design

Starting from January 2016 to February 2021, we performed a medical record-based, retrospective study of established CD or UC patients who were treated with Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Vedolizumab, Ustekinumab or Tofacitinib in combination at 3 academic IBD centers and one general hospital.

Indications for combination therapy were: a) uncontrolled active severe IBD patients according to ECCO criteria (10-11) with ongoing worsening luminal disease or with complicated behaviour disease and all patients were naïve to the second biologic added (according to clinical, biological, imaging and endoscopic criterias), b) increased uncontrolled active severe perianal disease not controlled by the treatment (digestive disease controlled), c) uncontrolled extra intestinal manifestations (EIM) symptoms not controlled by the treatment (digestive disease controlled).

We analyzed each patient for disease characteristics, concomitant medications, clinical response, adverse events, and duration of follow-up. We also assessed hospitalizations, surgeries, and laboratory investigations whenever it was feasible.

Severe Active CD was defined by a Harvey Bradshaw Index (HBI) >16 and stool frequency (SF) ≥ 4 and abdominal pain (AP) ≥ 2 over 1 week (12), while severe UC was defined by a Partial Mayo Score PMS ≥ 9 and SF ≥ 5 stools/day more than normal and a rectal bleeding subscore (RBS) >2 (12).

IBD patients with high disease severity (in order of relative weights) based on structural damage, inflammatory burden, and impact on quality of life are as follows: large or deep mucosal lesions on endoscopy or imaging, presence of fistula and/or perianal abscess, intestinal resections, particularly of small intestinal segments larger than 40 cm, presence of stoma, extensive disease (ileal involvement >40 cm, or pancolitis), at least 10 loose stools per week, presence of strictures, increased C-reactive protein concentrations, lack of symptomatic improvement to prior treatment with biologics and/or immunosuppressive agents, significant impact of disease on activities of daily living, low albumin level, presence of anorectal symptoms (anorectal pain, bowel urgency, incontinence, discharge, tenesmus), anemia, daily abdominal pain, and corticosteroid use within the past 1 year, were also included. In the situation of new onset perianal disease or increased activity of known perianal disease, abscesses should be drained and seton placement considered during examination under anesthesia after a pelvic MRI.

As safety was our main outcome of interest, we assessed rates of any adverse events (AEs) and serious AEs. An adverse event (AE) is any untoward medical occurrence in a clinical study subject administered a medicinal product, which does not necessarily have a causal relationship with the treatment. An AE can therefore be any unfavorable and/or unintended sign, symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product. Adverse events may also include pre- or post-treatment complications that occur as a result of protocol specified procedures, lack of efficacy, overdose, drug abuse/misuse reports, or occupational exposure.

SAEs were defined as an event that, at any dose, results in the following:

- Death
 - Life-threatening The term “life-threatening” in the definition of “serious” refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event that hypothetically might have caused death if it were more severe.)
 - In-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Persistent or significant disability/incapacity
- A congenital anomaly/birth defect
 - A medically important event or reaction: such events may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the subject or may require intervention to prevent one of the other outcomes constituting SAEs. infections were considered a medically important event.

The severity of AEs was graded using the modified Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (14). For each episode, the highest grade attained was reported.

If a CTCAE criterion did not exist, the investigator used the following grade or adjectives:

Grade 1(mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening) or Grade 5 (fatal) to describe the maximum intensity of the AE.

Stable remission was defined as meeting the following criteria: for CD clinical remission was defined by an a HBI score ≤ 4 and/or SF ≤ 3 with an abdominal pain score ≤ 1.0 on the day prior to the visit (15) ; for UC a partial Mayo score of ≤ 2 with no individual subscore of >1 , and a RBS of 0 at each study time-point with no corticosteroid use to treat UC during the study (16).

Biomarker-based response criteria have not been established in prospective clinical trials, but an example of applying absolute thresholds can be derived from the CALM study (17) (Fecal Calprotectine (FCal) ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ feces and/or elevated CRP ≥ 5 mg/L).

3.B. Study Treatments

(DTT and SBT were defined as a minimum of two months of simultaneous use of combination biologic and/or small molecule therapy for the treatment of medically refractory IBD, IBD and EIMs. The most frequently used drug and the most common DTT were recorded as were previous therapy optimization, dose de-escalation, steroid use and treatment termination.

The day a second agent was added in IBD already on biological therapy or tofacitinib patients was our Baseline (BL). Patients were treated concurrently with a combination of any two of the following biologics (Anti-TNFs [Infliximab, Adalimumab, Golimumab], Ustekinumab (UST), or Vedolizumab (VDZ) or Small Molecule Therapy (Tofa). Patients DBT and SBT doses and/or intervals regimens were treated by their IBD specialists according to local guidelines. End of follow-up was defined when patients stopped DTT or SBT.

3.C. Outcomes

As the main outcome of interest was safety, primary outcomes included rates of adverse events, rates of serious adverse events, infections, malignancy, need for hospitalizations and for surgery for each combination.

Secondary outcomes included clinical remission, clinical response, steroid-free remission. Short-term outcomes were classified as ≤ 3 months (M3) while mid-term outcomes were classified between 3 and 6 months (M6). AT BL, M3 and M6, HBI, PMS and PROs scores, FCal and CRP were noted.

3.D. Statistical Analysis

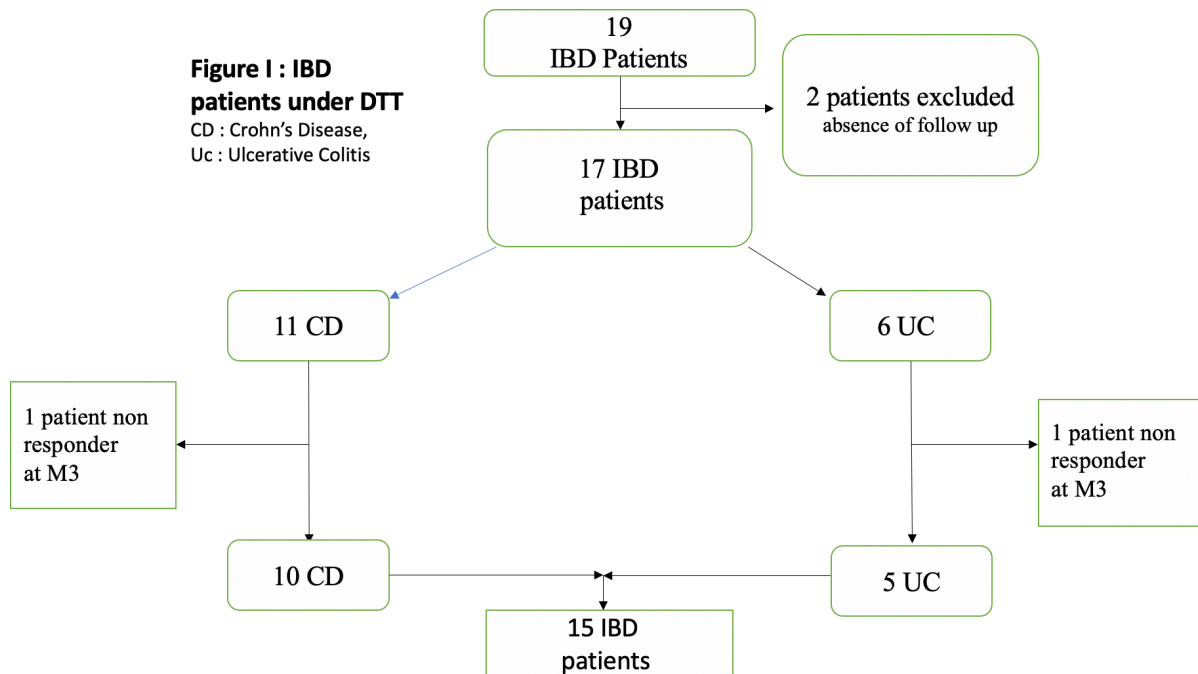
Categorical variables were expressed as the frequency (and percentages), and quantitative variables as the median (with 25th-75th percentiles). Fisher and McNemar tests were used to compare categorical variable, with Bonferroni's correction applied to take into account the multiplicity of comparisons. Continuous variables were compared with non parametric tests, i.e. Friedman test followed by Durbin Conover post hoc test for paired comparisons, and Mann-Whitney test for independant samples comparisons. A p-value < 0.05 was considered significant. Analyzes were performed with JAMOVI® software version 1.6.23 (18-20).

3.E. Ethics

In case of publication of the data, a request will be made to the CECIC in order to obtain an IRB number.

4. Results

4.A. Baseline characteristics



Starting from January 2016 to July 2021, a total of 19 patients receiving DBT or SBT in 3 french IBD referral centers and one Regional Hospital were identified (see flow chart, figure 1). Patients Baseline (BL) characteristics are summarized in table 1.

Median age was 43 (IQR 25,5 – 53,5), and mean duration of IBD was of 10,7 years (SD 9,3).

Among them, 13 (68,4%) had Crohn's Disease, and 6 (31,6%) had Ulcerative Colitis. 4 patients (21%) had IBD and concomitant EIM.

Mean number of previous biologics failure was 3,33 (SD \pm 1,71).

Majority of CD patients had a L3 subtype (7 patients, 53,8%), while 3 of them (23,1%) had an ileal disease, and 3 patients (23,1%) a colonic disease.

B2 phenotype represented 38,4% of CD patients (5 patients), B3 phenotype were found in 23,1% (3 patients), and both of them 15,4% (2 patients): 77% (10 patients) of our IBD patients did not have an inflammatory phenotype. 53,8% (7 patients) had perianal disease and 77% (10 patients) had prior surgery before inclusion.

50% of our UC population (3 patients) already had prior surgery before BL, and 1 of them was treated for refractory pouchitis.

17 patients (89,5%) started DTT due to uncontrolled active severe IBD with ongoing worsening luminal disease or with complicated behavior disease (group a), while 2 started DTT for increased uncontrolled active severe perianal disease not controlled by the treatment (digestive disease controlled, group b). None of the patients started DTT for uncontrolled EIM (group c).

BL Characteristics	IBD n=19	CD n=13	UC n=6
Sex, fem. (n,%)	9 (47,3%)	5 (38,4%)	4 (66,7%)
Age years (mean +SD)	41,6 ±15,7	40, 3 ±15,4	41 ±17,9
Disease duration (mean + SD)	11, 2 ± 9,7	12±9,9	7,6±7,3
Previous biologics, (mean + SD)	3.33 (±1,71)	3,5 (±1,9)	3 (±1,2)
Previous Surgery (n,%)	13 (68,4%)	10 (77%)	3 (50%)
IBD location (n, %) L1		3 (23%)	E1 1 (16,7%)
L2		5 (38,4%)	E2 2 (33,3%)
L3		3 (23%)	E3 3 (50%)
IBD phenotype (n, %)		B1 3 (23%) B2 5 (38,4%) B3 3 (23%)	
Perianal Disease (n, %)		7 (53,8%)	
EIM (n, %)	4 (21%)	2 (15,3%)	2 (33,3%)
DTT indications (group, n, %)	a 17 (89,5%) b. 2 (10,5%) c. 0 (0%)	a. 11 (84,6%) b. 2 (15,4%) c. 0 (0%)	a. 6 (100%)

Table I : Baseline Characteristics

IBD : Inflammatory Bowel Disease ; **CD** : Crohn's Disease ; **UC** : Ulcerative Colitis ; **a** : Uncontrolled Digestive Disease ;**b**: Uncontrolled Perianal Disease ; **c** : Uncontrolled Extra Intestinal Manifestation

The most frequently used drug was Vedolizumab (15 patients, 79%) followed by Ustekinumab (12 patients, 63%).

The most common DTT was: Vedolizumab and Ustekinumab [9 patients, 47.4%] [Table 2]. 5 patients (26%) were treated with Vedolizumab and an anti-tumor necrosis factor (TNF) agent, while 3 patients received Ustekinumab with an anti-TNF agent. One patient (5,3%) had a Vedolizumab-Tofacitinib DTT.

2 discontinued DTT 3 months after DTT was initiated.

Patient	Indication for Therapy 1	Therapy 1 (maintenance dose)	Indication for Therapy 2	Therapy 2 (maintenance dose)
1	CD	Humira (80mg/week)	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)
2	CD	Infliximab (10mg/Kg/4 weeks)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
3	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	CD	Adalimumab (80mg/week)
4	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	CD	Adalimumab (80mg/week)
5	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	PD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
6	UC	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	UC	Infliximab (10mg/Kg/4 weeks)
7	UC	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	UC	Ustekinumab (90mg/4 weeks)
8	UC	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	UC	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
9	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	CD	Ustekinumab (90mg/8 weeks)
10	CD	Adalimumab (80mg/week)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
11	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
12	Pso	Etanercept (50mg/weeks)	UC	Tofacitinib (10mg twice a day)
13	Art	Golimumab 50mg/2weeks)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
14	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
15	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	PD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)
16	CD	Ustekinumab (90mg/4 weeks)	CD	Vedolizumab (300mg/4 weeks)
17	UC	Vedolizumab (300mg/4 weeks)	UC	Tofacitinib (10mg twice a day)

Table II : Dual Targeted Therapy (DTT)

CD: Uncontrolled Crohn's Disease, UC: Uncontrolled ulcerative Colitis, PD : Uncontrolled Perianal Disease, Pso : Uncontrolled Psoriatic Arthritis, Art : Arthritis

4.B. DTT Safety

Two patients were lost to follow up and excluded from statistical analysis.

None of the 17 remaining patients stopped DTT for intolerance or compliance issues.

b. Adverse Events

Only one single UC patient experienced at least one AE during follow up (n=1- 5,8%). He was treated with Vedolizumab and Ustekinumab. At M3, minimal wound infection was reported and excised during a consultation. No hospitalization was needed, and there was no drug discontinuation.

No other AEs were recorded.

c. Serious Adverse Events

Two SAEs involving the same CD patient were recorded during follow-up (n=1- 5,8%) at M3 and M6 after DBT introduction, which consisted in Vedolizumab and Ustekinumab DTT.

A Clostridium difficile enteric infection occurred three months after DTT initiation, leading to hospitalization. Infection was treated successfully by antibiotics.

During follow-up, an ileostomy had to be performed due to DTT severe inflammatory perianal nonresponse which was complicated by a post-operative abscess treated with antibiotics and radiological drainage. At M6 follow-up, severe inflammatory nonresponse persisted, which led to left colonic resection.

d. Surgery

During follow up, 3 surgeries were performed on 2 patients (11,7%) while on DTT.

The first CD patient with a history of prior surgery (sigmoidostomy) due to perianal disease was treated with Vedolizumab and Ustekinumab. At M3, uncontrolled severe inflammation was still persistent and an ileostomy was created in order to by-pass this inflamed segment. Left colectomy was later performed at M6 because of no clinical and parietal improvement.

Another patient had a minimal wound infection which was excised during the consultation 3 months after DTT introduction. This abscess occurred at the location of a former scar. This UC patient was treated with Vedolizumab and Infliximab.

No death was reported

e. Cancer Occurrence

6 months after DTT introduction, no cancer case was reported.

4.C. Efficacy of Dual Biologics

At M3, two non-responding patients discontinued DTT thus, no data were recorded at M6 and they were excluded from the analysis.

a. Clinical remission on DTT

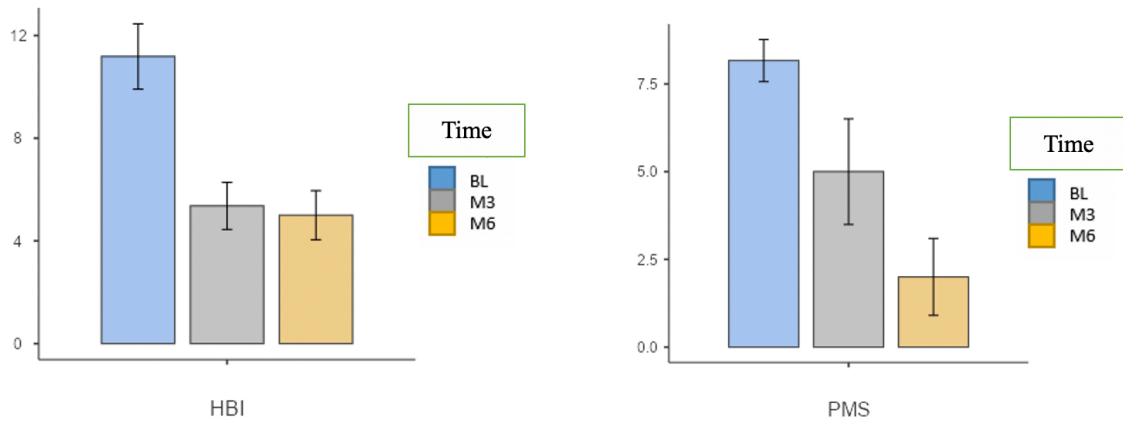


Figure II : Evolution of median Clinical Score through Time
HBI : Harvey Brashaw Index ; **PMS** : Partial Mayo Score ; **BL** : Baseline

See Tables III, IV, V

	Remission n (%)	No remission n (%)	p value
BL	0 (0%)	17 (100%)	
M3	6 (35,3%)	11 (64,7%)	M0 versus M3 : 0,014
M6	10 (66,7%)	5 (33,3%)	M0 versus M6 : 0,002

Table III : Clinical remission according to both PMS and HBI scores during follow up with McNemmar test (p=0,017)

HBI : Harvey Bradshaw Index ; **PMS** : Partial Mayo Score ; **BL** : Baseline

b. 3-months outcome

35,3% (6 patients) of our IBD cohort reported clinical remission as defined by PMS and HBI scores. The difference was statistically different with BL (p=0,014) (table III).

Regarding CD, according to HBI, 36,4% (4 patients) were considered in clinical remission. There was a statistical difference as compared to BL (p = 0,046) while 45% reported clinical remission (5 patients) according to PRO2 scores.

33,3% and 50% of UC patients (2 patients) reported clinical remission with PMS score and PRO 2 scores respectively. There was no statistical difference between BL and M3 according to PMS (p = 0,157).

	Remission n(%)	No remission n(%)	p value
BL	0 (0%)	11 (100%)	
M3	4 (36,4%)	7 (63,6%)	BL versus M3 : 0,046
M6	6 (60%)	4 (40%)	BL versus M6 : 0,014

Table IV : CD Clinical remission according to HBI scores with McNemmar test (p=0,017)

CD : Crohn's Disease ; **HBI** : Harvey Bradshaw Index ; **BL** : Baseline

c. 6-months outcome

10 out of 15 IBD patients (66,7%) reported clinical remission, according to PMS and HBI scores, which was statistically significant (p =0,002) (Table III).

6 out of 10 CD patients (60%) were in clinical remission according to HBI (median HBI 4), which was statistically significant (p = 0,014) as were 5 patients (50%) according to CD-PRO 2 (table IV).

4 UC patients (80%) were in clinical remission according to PMS (Median PMS: 2) and UC- PRO 2 score, but no statistical difference was found (p = 0,046) (Table V)

No patient was deescalated.

	Remission (n,%)	No remission (n, %)	p value
BL	0 (0%)	6 (100%)	
M3	2 (33,3%)	4 (66,7%)	BL versus M3 : 0,157
M6	4 (80%)	1 (20%)	BL versus M6 : 0,046

Table V : UC Clinical remission according to PMS with McNemmar test (p=0,017)

UC : Ulcerative Colitis ; PMS : Partial Mayo Score ; BL : Baseline

d. Steroid Use

At BL, 7 on 17 patients (41,2%) were on steroids. 6 months after DTT introduction, the whole patients (n=15) were able to wean of steroids (p = 0.008). (see figure III)

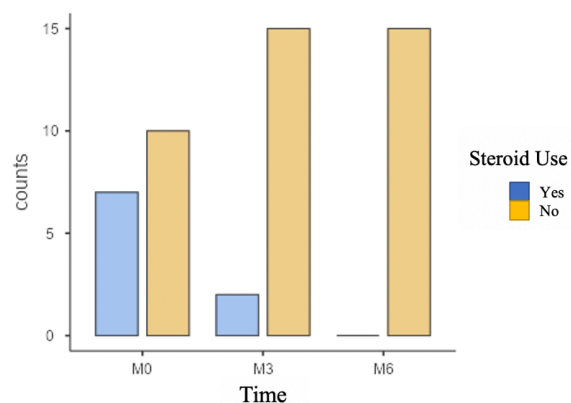


Figure III : Steroid Use through time

e. Laboratory BioMarkers

Median levels of inflammatory biomarkers were improved at M6. Indeed, BL and 6-month median CRP was 17,5 mg/L (IQR 5,20-50,5), and 4,3 mg/L (IQR 3,4-8,3) respectively, as were BL and 6-month Fecal Caproctectin levels with a BL median of 4181 mg/Kg (IQR 1102,0-5290,0), and a M6 median of 123 mg/Kg (IQR 35,3-214,0). Data are illustrated on table VI. Both differences were statistically significant.

Biologic Marker	BL	M6	p value
CRP, median mg/L (IQR)	17,5 (IQR 5,20-50,5)	4,3 (IQR 3,4-8,3)	0,001
Fecal Calprotectin, median mg/Kg (IQR)	4181 (IQR 1102,0-5290,0)	123,0 (IQR 35,3-214,0)	<0,001

Table VI : BL and M6 Inflammatory biomarkers levels

BL : Baseline

4.D. Sub-group Analysis:

a. DBT Efficacy in perianal CD

53,8% (7patients) with CD had active perianal disease.

One of them was excluded from analysis 3 months after DTT introduction because of primary non-response.

Of the 6 remaining CD patients, 4 of them (66,7%) were considered in clinical remission considering HBI score and clinical perianal evaluation.

5. Discussion

The increasing prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) is associated with major healthcare and economic burden, and the chronic inflammatory nature of IBD results in long-term complications, frequent hospitalizations, need for multiple surgeries and decreased quality of life. Remarkably, the morbidity associated with persistent inflammation in IBD has spurred a shift in the goals of therapy from the control of symptoms to achieving corticosteroid free sustained complete remission including endoscopic remission (1, 21-23). Since the approval of the first Tumour Necrosis Factor antagonist (anti-TNF) for IBD treatment about two decades ago, although the use of biologics and Small Molecules Drugs (SMDs), including Vedolizumab (VDZ), Ustekinumab (UST), and Tofacitinib (Tofa), which have been approved for patients with moderate-to severe IBD (22), has significantly improved outcomes in IBD, significant therapeutic gaps still exist.

Despite these new advances, many patients do not achieve sustained complete remission, with about 40% of patients having persistent symptoms and/or mucosal disease after one year of biologic therapy and a fifth requiring surgery within 2–5 years of therapy (3, 24). A more profound comprehension of the immunological landscape associated with IBD would help to identify the mechanism of action needed to achieve the best results in each patient (25). Multiple inflammatory pathways are contemporarily activated in the intestinal mucosa (26); therefore, blocking only one of them – as we currently do with targeted monotherapies such as biologics – might not be sufficient to achieve adequate control over inflammation in each patient. A combination of targeted therapies [i.e., dual targeted therapy (DTT)] might be able to partially overcome the intrinsic refractoriness that seems to be associated with some disease. There has been an increasing interest in exploring the therapeutic potential of combining mechanistically different biologics and/or SMDs to further bridge the remaining gap in therapy (27). However, the potentially harmful effect of combining two targeted immunomodulators unquestionably represents one of the main limitations to DTT further diffusion – alongside drug costs.

That is why we sought to evaluate the safety and efficacy of DTT in clinical practice at our real-life tertiary IBD medical centers. To our knowledge, our study is the largest real-life case series to date examining those outcomes with DTT agents with different mechanisms of action in IBD treatment. Our cohort of patients had a significant medically refractory luminal disease course: 77% of them had a complicated CD phenotype, more than half (53,8%) were perianal CD, whereas 21% complained of both IBD and controlled EIM. Of note, none of our evaluated patients were in the “double indication” archetypal scenario (uncontrolled EIM and IBD), and for that reason

patients baseline presentations, namely IBD with ongoing worsening luminal disease, complicated behaviour disease, or uncontrolled active severe perianal disease despite local drainage were significantly worse than previously reported in case series (27-29).

Our safety data provide encouraging results, as only one of our patients, whose DTT was VDZ-UST, experienced at least one AE (wound infection) while 2 SAEs (clostridium difficile infection leading to hospitalization then subsequent inflammatory secondary nonresponse leading to large bowel surgery) were reported in the same malnourished patient treated with VDZ-IFX, which accounts for nutritional interventions in those severe patients (30). No other opportunistic or other serious infections were recorded, and no malignancies or deaths were diagnosed.

We demonstrated that, based on our data, DBT and SBT appear to be safe. Safety concerns come largely from experience in using DTT in rheumatological diseases, for which more high-quality prospective studies have been performed. Five randomized controlled trials on DTT in rheumatologic disorders have been completed, with the majority noting a higher frequency of AEs in patients on dual biologic therapy compared with biologic monotherapy (24). A meta-analysis by Boleto et al. which included a total of 623 RA patients (410 on DBT and 213 on single biologic) with a median follow-up of 9.5 months, suggested that DBT in RA appeared to increase the risk of SAEs (14.9 vs 6.0%) (31). However, the biologics used in these studies, such as Abatacept, Rituximab, or Tocilizumab are not used in IBD, and generally tend to have poorer safety profiles compared to the biologics/SMD reported in our study. These combinations indeed did not include agents with safety profiles comparable to VDZ or UST, which also provide some reassurance. Our study might illustrate this finding, as a majority of our DTT patients received VDZ: 47.3% of them were on UST-VDZ while 79% underwent a DTT involving VDZ.

However, no evidence supporting the choice of a specific agent over others exists to date. There is in fact a paucity of data regarding safety in IBD. Real-life data on this issue is still missing, but it is worth mentioning ongoing RCTs that are testing the efficacy of DTT in induction: the results of the on-going EXPLORER trial, an open label-study evaluating the combination of VDZ, Adalimumab and Methotrexate (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02764762), will likely provide more precise estimates of safety and effectiveness of this combination. Our results are nevertheless in line with a recent metanalysis which identified 39 reports on 30 studies on DTT (279 IBD patients), with pooled data demonstrating overall rates of AEs, infections, and malignancy like historical rates of TNF Antagonist monotherapy (32). In addition to the favourable safety profile, we also observed that DTT was effective in our more refractory to medical therapy overall IBD cohort with a 6-month clinical remission rate of 66.7% notwithstanding the formal means

employed (HBI, PMS or PRO2s), whereas the whole patients were weaned of steroids and most of our refractory patients avoided surgery.

Our study also provides important estimates on 6-month inflammatory biomarkers response rates for DTT. Normalization of serum and fecal markers have been determined as short-term targets and are out of outstanding interest for IBD monitoring (33). While statistical and numerical differences exist between BL and both both 3 and 6-month efficacy, there is very limited patient level characteristics which hinders any conclusions on patient factors to predict outcomes. During 6-month follow-up none of our patients was de-escalated.

In a recent observational study, Buer and colleagues tested the efficacy of the addition of VDZ in IBD patients receiving anti-TNF α treatment. Out of 10 patients receiving DTT, 8 were able to discontinue anti-TNF α therapy after a median time of 6 months; the remaining 2 had to resume it due to recurrence of intestinal symptoms in 1 patient and arthralgias in the other upon discontinuation (28). This study prompts perhaps the idea that temporary DTT is an effective strategy to achieve remission, and that subsequent monotherapy can be considered as maintenance regimen. However, it is impossible to know if the same results would have been obtained by directly swapping from anti-TNF α therapy to VDZ (28). Accordingly, using DTT as a more effective induction strategy, possibly followed by maintenance monotherapy, represents an intriguing possibility (27). Our short follow up do not allow us to draw firm conclusions.

However, there are limitations. Despite we have not uncovered significant safety signals, our definition of AEs might be different from other clinical trials, as we considered wound infection treated as an outpatient basis not to be a SAE : this may partly explain our relatively low rates of AEs. The certainty in evidence is very low because of the observational nature of our study and imprecision in the data (small number of events and patients).

DTT effectiveness should be interpreted with caution given the substantial cohort heterogeneity, the retrospective design, the impossibility of stratifying patients according to the reasons for previous treatment failures, the exiguous number of patients and the short follow up, so long-term durability of these clinical and tight monitoring outcomes is unclear. Because of the retrospective nature of our real-world study, we could not manage to evaluate therapeutic drug monitoring with a paucity of information on serum drug and anti-drug antibody levels, imaging nor endoscopic response and remission, enhancing the need to assess if the clinical and endoscopic improvement rates reported by Ahmed et al in their meta-analysis (32) persist in RCTs and real-world studies with longer duration of follow-up. Concerning using DTT for uncontrolled severe IBD, even though our retrospective, observational study has provided encouraging results, there is still lack of high-quality evidence. Specifically, there is no way to address whether the benefit observed was

dependent on the combination or was just dependent on the second drug introduced. Additionally, varying combinations of DTT in our patients were used and in limited numbers. This limited sample size precluded any comparative analysis of safety or efficacy between combinations. Given the limited quality of our data, no specific recommendations regarding individual combinations can be made. We clearly acknowledge that the choice of combination has been primarily opportunistic, combining drugs that were available, rather than driven by mechanistic hypotheses about possible additive or synergistic effects. Looking at the short-term future, if we want to achieve enhanced activity, mechanistically, we have to consider therapies with minimal cascade or cross talk interaction. Thereby, agents with higher interagent mechanistic distance or their ability to target complementary pathways within the inflammatory cascade could have a higher chance of success within specific disease phenotypes (25).

Last, data regarding the cost-efficacy of this strategy are lacking. Indeed, no evaluation on the cost-effectiveness of DTT in our study was possible, and this need further investigations.

Despite these limitations, in the absence of rigorously designed prospective studies with long term follow-up data, our results provide evidence yet on the real-life safety and effectiveness of DBT and SBT across a cohort of severe IBD patients.

This information can guide gastroenterologists in making important treatment decisions as they care for patients with refractory luminal or perianal IBD. While the absence of new safety signals in our study is reassuring, the overall result should be interpreted with caution given the short duration of follow-up. It is prudent that clinicians adequately weigh the potential risks and benefits and cost-effectiveness of combining biologics and/or small molecules until more rigorous RCTs data are available to affirm these findings.

In conclusion, in our real-life IBD Cohort, DTT appears to suggest that it holds the potential to become a useful strategy to implement in IBD management. Whereas we did not have the opportunity to use DTT for uncontrolled EIM and IBD in any of our patients, the encouraging data on its safety should prompt the idea to consider it in this case of ‘double indication’, when the patient is already receiving one biologic that can control one disease but not the other, while out-of class swap does not feel suitable. Furthermore, cautiously pondered by a case-by-case basis, patients previously considered refractory to medical therapy can benefit from this approach. This might be particularly important for all those patients who lack valid alternatives, such as those who have already failed all licensed therapies, when surgery is not advisable and exclusion criteria prevent eligibility in clinical trials...

6. Bibliographie

1. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. Epub 2018/04/04.
2. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1465-96 e17. Epub 2020/01/17.
3. Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):870-9. Epub 2011/02/18.
4. Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC Study: A Randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15:S13.
5. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(9):731-43. Epub 2004/09/09.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020. Epub 2020/09/24.
7. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51. Epub 2016/02/20.
8. Abreu MT. Combining Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(10):549-51.
9. 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. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007;13(1):2-11

10. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113. PMID: 30137275.
11. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gece KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670.
12. Walter Reinisch , Krisztina Gece , Jonas Halfvarson , Peter M Irving, Jørgen Jahnsen , Laurent Peyrin-Biroulet , Gerhard Rogler , Stefan Schreiber, Silvio Danese . Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*.27(1):106-122.
13. Siddharth Singh, Jessica R. Allegretti, Shazia Mehmood Siddique, Jonathan P. Terdiman. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1465–1496
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In: vol. 4.03: US National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program; 2010.
15. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, Rolleri RL, Bortey E, Paterson C, Forbes WP, Levesque BG. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 ;41(1):77-86

16. Jairath R, Khanna G, Y Zou L, Stitt M, Mosli M, K Vandervoort G, D'Haens W, J Sandborn B, G Feagan 3, 4, 5, B G Levesque. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1200-10.
17. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10114):2779-2789.
18. The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
19. R Core Team (2020). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).
20. Pohlert, T. (2018). PMCMR: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=PMCMR>.
21. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(3): 384–413.
22. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(5): 1450–61.
23. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1): 4–22-.Lin A, Micic D. Nutrition Considerations in Inflammatory Bowel Disease *Nutr Clin Pract.* 2021.36:298-31

24. 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.
25. Stalgis C, Deepak P, Mehandru S, Colombel JF. *Gastroenterology*. 2021; 161:394-399. Rational Combination Therapy to Overcome the Plateau of Drug Efficacy in Inflammatory Bowel Disease.
26. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med* 2020; 383:2652–2664.
27. Privitera G, Pugliese D, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Neri M, Guidi L, Gasbarrini A, Armuzzi A. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14:17562848211006669.
28. Buer LCT, Høivik ML, Warren DJ, Medhus AW, Moum BA. Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:997–1004.
29. Kwapisz L, Raffals LE, Bruining DH, et al. Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: experience from a tertiary care center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
30. Lin A, Micic D. Nutrition Considerations in Inflammatory Bowel Disease *Nutr Clin Pract*. 2021.36:298-31
31. Boleto G, Kanagaratnam L, Drame M, Salmon JH. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(1): 35–42
32. Ahmed W, Galati J, Kumar A, Christos PJ, Longman R, Lukin DJ, Scherl E, Battat R. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar 31:S1542-3565

33. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570-1583.

IV. Annexes

1. Harvey-Bradshaw Index

Harvey-Bradshaw Index

General well-being (yesterday) *

- Very well Slightly below par Poor Very poor Terrible
-

Abdominal pain (yesterday) *

- None Mild Moderate Severe
-

Number of liquid or soft stools per day (yesterday) *

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 5 |
| <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 6 |
| <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 7 |
| <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 8 |
| <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> >8 |
-

Abdominal mass *

- None Dubious Definite Definite and tender
-

Complications

Please check all that apply

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Arthralgia | <input type="checkbox"/> Pyoderma gangrenosum |
| <input type="checkbox"/> Uveitis | <input type="checkbox"/> Anal fissure |
| <input type="checkbox"/> Erythema nodosum | <input type="checkbox"/> New fistula |
| <input type="checkbox"/> Aphthous ulcers | <input type="checkbox"/> Abscess |

2. Partial Mayo Score

1. Stool frequency (per day)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ normal number of stools ▪ 1-2 more than normal ▪ 3-4 more than normal ▪ ≥ 5 more than normal 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3
2. Rectal bleeding (indicate the most severe bleeding of the day)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ none ▪ streaks of blood with stool in less than half of the cases ▪ obvious blood with stools in most cases ▪ blood alone passes 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3
3. Physician's global assessment	<ul style="list-style-type: none"> ▪ normal ▪ mild disease ▪ moderate disease ▪ severe disease 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3

Calculation formula: sum of the scores the three parameters.

Clinical response is defined as a decrease of at least 2 points of the Mayo Clinical Score (4).

Decoding table (1)

Score	Decoding
< 2	remission
2 - 4	mild activity
5 - 7	moderate activity
> 7	severe activity

3. Patient Reported Outcomes- 2 items (PRO2)

The patient reported outcomes of liquid or very soft stool and abdominal pain (PRO2) score will be assessed as follows:

Variable no.	Variable	Variable description
1	Liquid or very soft stool	Mean of the daily (liquid or very soft) stool count for 7 days
2	Abdominal pain	Mean of 7 days of daily ratings as 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe

THÈSE SOUTENUE PAR : Mr MERLE Sylvain

TITRE : SECURITE ET EFFICACITE DES COMBOTHERAPIES DE BIOTHERAPIES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS REFRACTAIRES EN REGION RHONE ALPES : ESSAI DB-RA

CONCLUSION :

Contexte :

Les Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins (MICI) sont caractérisées par une inflammation intestinale chronique. Malgré l'optimisation des thérapies biologiques, une proportion significative des patients présente une perte de réponse secondaire ou sont non-répondeurs primaires aux traitements. Jusqu'à récemment, l'utilisation de Combothérapies de Biothérapies (CBT) n'était que rarement décrite dans la littérature.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité des CBT au sein des patients atteints de MICI au travers de différentes combinaisons individuelles.

Matériel et Méthode :

De Janvier 2016 jusqu'à Février 2021 nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique basée sur les dossiers médicaux de patients atteints de Maladie de Crohn (MC) ou de Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (RCH) établis qui ont été traités par Anti-TNF, de Vedolizumab, d'Ustekinumab, ou de Tofacitinib au sein de 3 Centres Hospitalo-Universitaires et d'un Centre Hospitalier Régional. Les données ont été extraites des dossiers médicaux. Les indications pour initier une CBT comprenaient : a) MICI sévère et réfractaire suivant les critères ECCO avec une aggravation de la maladie luminale ou au phénotype compliqué ; b) aggravation d'une maladie périnéale active et sévère, réfractaire au traitement ; c) manifestation extra-digestive non contrôlée par le traitement.

Les critères de jugement principaux comprenaient les taux entre M3 et M6 d'effets indésirables et d'événements indésirables sévères, d'infection, de survenue de cancer, d'hospitalisation et de recours à la chirurgie pour chacune des CBT utilisées. Les critères de jugement secondaires comprenaient la rémission clinique, la rémission sans corticoïde et la réponse biologique au traitement.

Résultats :

19 patients atteints de maladies sévères traités par CBT au sein de 4 centres référents Français ont été identifiés. 16 patients (88,9%) ont débuté une combothérapie en raison d'une MICI sévère et réfractaire avec une aggravation de la maladie luminale ou au phénotype compliqué (groupe a), tandis que 2 ont

débuté une combothérapie pour aggravation d'une maladie périnéale active et sévère, réfractaire au traitement (groupe b). Le traitement le plus utilisé était le Vedolizumab (15 patients, 79%) et la combinaison la plus courante associait le Vedolizumab à l'Ustekinumab (9 patients, 47.4%). Seulement un patient atteint de RCUH a présenté au moins un effet indésirable (5.8%) et 2 effets indésirables sévères ont été identifiés chez un même patient atteint de MC (5.8%) durant le suivi. 10 des 15 patients restant (66.7%) ont été considérés en rémission selon les scores HBI et PMS ($p=0.002$). 6 mois après le début de la CBT, 100% des patients ($n=15$) ont pu arrêter le traitement par corticoïdes ($p=0.008$). Les taux médians des marqueurs biologiques étaient plus bas 6 mois après le début du traitement ($p=0.001$ et <0.001 pour la CRP et la Calprotectine fécale).

Conclusion :

Cette étude suggère que les CBT représentent une option thérapeutique attrayante, et peut-être une opportunité de mieux adapter et personnaliser les traitements des patients

De plus larges études, contrôlées et randomisées sont nécessaires.

Mots Clés : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins, Maladie de Crohn, Rectocolite Ulcéro-Hémorragique, Biothérapie, Combothérapie de Biothérapie

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 5/01/21

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr Stéphane NANCEY
Chef de Service
Hépatito-Gastroentérologie
HÔPITAL LYON SUD
69496 PIERRE BENITE CEDEX
N° RPPS : 10003123337

Pr. Stéphane Nancey

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

Mr MERLE Sylvain

Sécurité et efficacité des Combothérapies de Biothérapies dans le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins réfractaires en Région Rhône Alpes

Résumé de l'article en Français

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité des CBT au sein des patients atteints de MICI au travers de différentes combinaisons individuelles.

Matériel et Méthode : De Janvier 2016 jusqu'à Février 2021 nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique basée sur les dossiers médicaux de patients atteints de Maladie de Crohn (MC) ou de Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (RCH) établis qui ont été traités par Anti-TNF, de Vedolizumab, d'Ustekinumab, ou de Tofacitinib au sein de 3 Centres Hospitalo-Universitaires et d'un Centre Hospitalier Régional. Les données ont été extraites des dossiers médicaux. Les indications pour initier une CBT comprenaient : a) MICI sévère et réfractaire suivant les critères ECCO avec une aggravation de la maladie luminale ou au phénotype compliqué ; b) aggravation d'une maladie périnéale active et sévère, réfractaire au traitement ; c) manifestation extra-digestive non contrôlée par le traitement.

Résultats : Seulement un patient atteint de RCUH a présenté au moins un effet indésirable (5.8%) et 2 effets indésirables sévères ont été identifiés chez un même patient atteint de MC (5.8%) durant le suivi. 10 des 15 patients restant (66.7%) ont été considérés en rémission selon les scores HBI et PMS ($p=0.002$). 6 mois après le début de la CBT, 100% des patients ($n=15$) ont pu arrêter le traitement par corticoïdes ($p=0.008$). Les taux médians des marqueurs biologiques étaient plus bas 6 mois après le début du traitement ($p=0.001$ et <0.001 pour la CRP et la Calprotectine fécale).

Conclusion : Cette étude suggère que les CBT représentent une option thérapeutique attrayante, et peut-être une opportunité de mieux adapter et personnaliser les traitements des patients. De plus larges études, contrôlées et randomisées sont nécessaires.

Mots Clés : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins, Maladie de Crohn, Rectocolite Ulcéro-Hémorragique, Biothérapie, Combothérapie de Biothérapie

Président du jury :

Membres du jury

M. le Professeur Stéphane NANCEY

M. le Professeur Nicolas MATHIEU

M. le Professeur Xavier ROBLIN

Mme le Docteur Joanna POFELSKI

Mme le Docteur Magalie BAUDRANT

Date de la Soutenance

Le 21/10/2021
