



**HAL**  
open science

# COMBIO : efficacité et tolérance des associations de traitements ciblés chez les patients atteints de pathologies inflammatoires

Benoit Flachaire

► **To cite this version:**

Benoit Flachaire. COMBIO : efficacité et tolérance des associations de traitements ciblés chez les patients atteints de pathologies inflammatoires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03412728

**HAL Id: dumas-03412728**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03412728>**

Submitted on 3 Nov 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.

**COMBIO : Efficacité et tolérance des associations de traitements ciblés chez  
les patients atteints de pathologies inflammatoires**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 19 Octobre 2021**

**Par Monsieur Benoit FLACHAIRE**

**Né le 15 août 1991 à Aix-En-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de RHUMATOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur PHAM Thao**

**Président**

**Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur BOYER Laurent**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MATTEI Jean-Pierre**

**Assesseur**

*A Martin et Louis,*

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### ***Chargés de mission :***

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### ***Chargés de mission***

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

### **ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE**

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### **ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### **ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARROT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARROT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
*SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité*

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
*RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre*  
  
AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)  
  
BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

*BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

*Ma Flora, tu m'as toujours soutenu tout au long de ces études malgré les moments difficiles. Tu as toujours su trouver les mots justes et t'adapter pour que je puisse m'organiser au mieux. Tu fais de moi un homme comblé de joie. Avec Martin et Louis, vous êtes ce que j'ai de plus cher au monde et j'espère qu'après cette thèse, nous arriverons à concrétiser tous nos projets.*

*Martin, pendant que je suis en train d'écrire ces mots, tu joues aux voitures. Tu ne sais pas ce qu'est une thèse. Tu dis simplement « Papa travaille ». Laisse-moi te dire simplement que je t'aime !*

*Et petit Louis, j'ai hâte de te rencontrer. Peut-être que tu seras déjà là lorsque je soutiendrai cette thèse... si c'est le cas, je dois être un peu fatigué.*

*Papa, Maman, MERCI ! Merci de m'avoir permis de réaliser ce rêve de gosse fan de « il était une histoire la vie ». Vous êtes toujours présents lorsque j'ai besoin de vous. Vous vous perdez souvent dans tout ce que je vous raconte, c'est normal... Je m'y perds souvent aussi, d'ailleurs j'oublie souvent les choses. Vous pouvez être fiers de vous.*

*Petit-frère, je n'ai jamais réussi à me plaindre par rapport à ton travail de dingue ! J'admire tes talents et tu nous le rends bien lorsque tu descends nous voir. Je pense qu'il y a un filon dans la restauration hospitalière.*

*J'ai une pensée pour mon grand-père Lucien. Tu me manques !*

*Mamie Fare, malgré que nous ne soyons pas loin l'un de l'autre, nous ne nous voyons pas assez. Nous avons toujours été complices tous les deux. Je ne vous remercierai jamais assez pour les valeurs que vous m'avez inculquées, cette passion pour la Provence et surtout l'art culinaire.*

*Papy, merci de m'avoir appris le sens critique et Mamie Cannes, la passion des jardins. Passion qui me permettait de décompresser pendant la première partie de ces études. Elle est plus difficile à cultiver aujourd'hui sur notre petit balcon.*

*A ma marraine qui est toujours pleines d'attentions.*

*A ma super belle-famille (Dominique, Jean-Yves, Manon, Loïc, Denise et Jean-Pierre, Christine et Dédé). Le temps des levés à l'aube était passé, mais là, il est définitivement révolu ! ... Bon il a été remplacé par les samedis matin... Merci pour tous ces moments joyeux en famille passés et à venir (autour d'une paëlla*

entre autres). Dédé, tu peux maintenant le dire Dr de mes C....., mais je reste meilleur médecin que chasseur.

A Merlin, Charlène et la merveilleuse petite Sacha, les cousins d'amour ! Que ces petits repas hebdomadaires et ces week-ends avec les enfants sont agréables. Vivement les prochains !

A la super Tata Matou, tu es plus qu'une amie pour nous. Tu es un membre de la famille ! Je sais que nous pouvons toujours compter sur toi ! J'aimerais tant que ces traditionnels week-ends du 14 juillet dans le Queyras ne s'arrêtent jamais.

Thao, je ne vous ai jamais appelé Pr PHAM. Mais ce n'est pas pour cela que je n'ai pas énormément d'estime pour votre statut et gentillesse envers moi. Un petit conseil, ne cherchez pas les fotes d'ortogafes, il doit y en avoir. Au-delà de la blague, je tenais à vous remercier de l'ensemble des opportunités que vous m'avez permis de réaliser...jusqu'aux USA. Je sais que j'ai pu vous décevoir dans certains de mes choix mais j'ai choisi de garder certaines valeurs et authenticité. Vous avez toujours été à mon écoute et bienveillante.  
MERCY !

Cher Jean-Pierre (Dr Mattei), je ne serais comment vous remercier. Vous avez su me faire confiance dès le départ et c'est un honneur pour moi de reprendre votre activité. Quand je suis arrivé dans votre cabinet, avec Marie-France, vous m'avez accueilli comme si j'étais de votre famille. Vous êtes un modèle de bonté et de générosité ! J'essaierai de ne pas vous décevoir ces prochaines années. Je ne parle pas de ma complice Marie-France. Une incroyable secrétaire. Nous échangeons souvent par téléphone et chaque fois c'est une joie de t'entendre. Ton accent résonne dans ma tête, j'ai l'impression à chaque fois d'être dans ta fameuse crèche de Camargue.

Au Pr LAFFORGUE, merci Monsieur pour votre pédagogie et partage d'expérience.

A l'équipe du Pr BOYER, Vanessa et Véronica, qui doivent toujours me supporter malgré un master 2 achevé. Vanessa, tu es toujours aussi patiente !

Au Pr ROUDIER, merci Monsieur pour l'ensemble de vos conseils avisés, votre gentillesse et disponibilité. Je n'aurais pas choisi une activité dans les terres provençales comme vous me l'aviez conseillé mais ne vous inquiétez pas, je me rattraperai les week-ends.

Au Pr GUIIS, merci Madame de m'avoir permis de faire ma première com' orale à Aix les Bains.

*A Marie Caroline et à Nathalie. Vous m'avez convaincu de faire de la rhumatologie lorsque j'étais passé dans le service du Pr ROUDIER en D4. Vous ne vous étiez pas trompées. Elle me passionne.*

*A Sophie. Merci pour ta gentillesse, ta patience quand je te pose mes questions à 2 balles et les histoires de tes enfants ! Je te souhaite tout le bonheur du monde pendant ces prochains mois.*

*A Emilie (et bébé Lélé) et Caro (pleins de bonheur également), le duo de choc ! Vous aviez été mes internes quand j'étais externe, mes CCA quand j'étais interne, mes PH quand je deviens CCA et maintenant des amies. Merci de votre gentillesse.*

*A Lisou, spécialiste de la Slovaquie et des barbecues. Nous avons déjà fait une bonne équipe quand nous étions co-internes mais alors là co-CCA dans le même bureau ! Il faudra quand même faire attention à ne pas trop rigoler pour faire un minimum sérieux.*

*A Manon, partenaire des retours à vélo le soir et surtout super assistante ! J'ai hâte que nous puissions continuer à travailler ensemble sur les mêmes longueurs d'ondes.*

*A Hélène, merci pour ce court moment passé dans le service.*

*Greg et Franck qui m'ont accueilli jeune interne. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre gentillesse. Cher Franck, je vous souhaite une belle retraite avec Martine entre les Alpilles et la Méditerranée. Vous nous manquerez à tous ! Vous êtes un modèle de médecin et d'Humanité. Vous avez marqué mon internat, ma pratique quotidienne et mes goûts musicaux (Martin danse sur Bob Marley à la maison !). Au coup que vèn !*

*Une pensée pour Brigitte et Michèle qui ont eu la patience de m'initier à la dermatologie (les pansements ne sont pas tous les mêmes, je vous assure).*

*A la très chère Elisa, le bon Dr Martin, faite avec le mélèze du Queyras ! Nous avons des attaches éloignées dans les Hautes Alpes mais il coule la même sève dans nos veines.*

*A Jean-Vincent, amateur des belles tables et des beaux lieux. Je vous estime beaucoup. Je continuerai à choisir des tables marseillaises pour partager ces moments d'amitiés en toute simplicité. La tâche m'est difficile, vous en connaissez un paquet. Je tiens à vous inviter la prochaine fois !*

*A l'ensemble des co-internes rhumato : Aurélie P, Aurélie C, Anna, Juliette (je finis juste ! Oui mais j'ai faim), Léa, Amirou (il faut que je m'occupe du vélo quand tu descendras Lyonnais), Nono, Charlène, Lisa, Lucas,*

*Juliette B, DamiThéo (roi de la décoration), Justin, et un gros big up à Angélique (toujours volontaire et prévenante ! C'est un plaisir de travailler avec toi. En plus, maintenant, tu es Aixoise)*

*A l'ensemble de mes co-internes non rhumato durant les stages et en particulier à Madeleine (dite « graine de beauté » ; elle est dermatologue), Bastien (dit « baba » ; je t'ai remercié dans les hors rhumato du coup) et Sofiéne. Merci pour ces moments de rigolades qui rendaient les stages encore plus agréables ! Et Sofiéne, hâte de découvrir tes talents d'œnologie. (Lisou tu n'es pas là car tu as été cheffe pendant 6 mois je te rappelle)*

*Guigui, Philou et Marionnette. Notre amitié est née pendant la deuxième année de médecine et surtout pendant deux voyages mémorables. Ces études nous auront fait nous rencontrer mais nous auront également nous séparer. J'espère que maintenant nos thèses passées, nous pourrons nous revoir tous ensemble.*

*Amine et Benjamin, Eloise et Prith, Arthur et Claire. Une amitié qui débute à Avignon autour d'une planche de fromages/charcuteries dans une chambre d'internat, ne pouvait que durer !*

*Audrey, Hélène, Magali, Marine B (Et Benjamin) et Marine C en souvenirs des déjeuners au CROUS et des loooooongues soirées de conférences au CLM.*

*A Mathias et à Pauline. Mathias, tu n'es pas présent aujourd'hui. Tu aurais bien rigolé en voyant ces quelques pages de thèse. On ne se voit pas assez les copains.*

*Aux copines avocates, Gabou (Et Maxou) et Angéla (Et Aurélien). Promis je vais vous faire cette daube de sangliers.*

*Aux copains d'enfance (depuis la maternelle !) (Renan, Romain, Benji, Beni, Vinc', Jerem), c'est toujours un plaisir de se revoir entre potes.*

*A l'ensemble du service de rhumatologie de Sainte Marguerite et en particulier aux secrétaires : Cricri et Françoise qui m'ont vu jeune D4 et maintenant CCA dans le service et Maître Capello, Nathalie, Aminata, Aline et Aurélie ; aux filles de l'HDJ : Babou d'amour, Liliane, Sab, Lulu, Fanny et Emira ; et à Magali, LA PATIENCE incarnée qui est souvent malmenée ; et à Sarah, super cadre, qui n'a toujours pas honoré mon ordonnance de tiramisu.*

*A l'ensemble du service A3 sud d'Avignon (rhumatologie et dermatologie) : Coco (super cadre !), Valériane, Audrey, Cécile, Georges, Lucie, Valérie, Bernadette, Christine et tous les autres (je m'excuse de mes oublis). J'ai vécu des stages merveilleux et chaque séparation m'a été douloureuse.*

*Et merci à Lucas Guillo, interne en gastro-entérologie, qui a participé à la rédaction de cette thèse.*

**Qu'aco's bèu ! (Merci à tous)**

## **COMBIO : Efficacité et tolérance des associations de traitements ciblés chez les patients atteints de pathologies inflammatoires**

Lucas Guillo<sup>1\*</sup>, **Benoit Flachaire<sup>2\*</sup>**, Jérôme Avouac<sup>3</sup>, Maria Nachury<sup>4</sup>, Catherine Dong<sup>5</sup>, Guillaume Bouguen<sup>6</sup>, Anthony Buisson<sup>7</sup>, Ludovic Caillou<sup>8</sup>, Mathurin Fumery<sup>9</sup>, Cyrielle Gilleta<sup>10</sup>, Xavier Hébuterne<sup>11</sup>, Pierre Lafforgue<sup>2</sup>, David Laharie<sup>12</sup>, Emmanuel Mahé<sup>13</sup>, Hubert Marotte<sup>14</sup>, Stéphane Nancey<sup>15</sup>, Sébastien Ottaviani<sup>16</sup>, Jean-Hugues Salmon<sup>17</sup>, Guillaume Savoye<sup>18</sup>, Mélanie Serrero<sup>1</sup>, Mathieu Uzzan<sup>19</sup>, Manuelle Viguier<sup>20</sup>, Christophe Richez<sup>21</sup>, Laurent Peyrin-Biroulet<sup>22</sup>, Philippe Seksik<sup>23</sup>, Thao Pham<sup>2</sup>

For the COMBIO Study Group

1. Aix Marseille Univ, APHM, University Hospital of Marseille Nord, Department of Gastroenterology, Marseille, France.
2. Aix Marseille Univ, APHM, University Hospital of Marseille Sainte-Marguerite, Department of Rheumatology, Marseille, France
3. Université de Paris, service de rhumatologie, hôpital Cochin, AP-HP.CUP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
4. Univ, Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France.
5. Service de Gastro-Entérologie, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.
6. CHU Rennes, Univ Rennes, INSERM, CIC1414, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), 35000 Rennes, France.
7. Université Clermont Auvergne, 3iHP, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Hépatogastroentérologie, Inserm U1071, M2iSH, USC-INRA 2018, Clermont-Ferrand, France.
8. Department of Gastroenterology, University Hospital of Nimes, Nimes, France.
9. Department of Gastroenterology, Amiens University Medical Center and PeriTox UMR I-O1, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France.
10. Department of Gastroenterology, University Hospital of Marseille Nord, University of Aix-Marseille, Marseille, France.
11. Gastroenterology and Clinical Nutrition, CHU of Nice, University Côte d'Azur, Nice, France.
12. CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive – Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France.
13. Dermatology Department, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil, France. Groupe de recherche sur le Psoriasis (GrPso) de la Société Française de Dermatologie.
14. Department of Rheumatology, Inserm U1059-LBTO, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.
15. Department of Gastroenterology, Inserm U1111-CIRI, Lyon-Sud University Hospital, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France.
16. Département de Rhumatologie, DMU Locomotion, Hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, Université de Paris, Paris, France.
17. Department of Rheumatology and EA 3797, University of Reims Champagne-Ardenne, Reims, France.
18. Department of Gastroenterology, Rouen University Hospital, Rouen, France.
19. Department of Gastroenterology, IBD unit, Beaujon Hospital, APHP, Clichy, France.

20. Department of Dermatology-Venereology, Hôpital Robert Debré, Université Reims Champagne-Ardenne, Reims, France.
21. Rheumatology Department, CHU de Bordeaux, and ImmunoConcEpt, CNRS, UMR 5164, University of Bordeaux, Bordeaux, France.
22. Department of Gastroenterology and Inserm NGERE U1256, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
23. Department of Gastroenterology, Centre de recherche Saint-Antoine, Sorbonne Université, INSERM, APHP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.

\* Equal Contribution

### Résumé :

**Introduction :** Les associations de traitements ciblés biologiques ou synthétiques (COMBIO) ont vu leur intérêt progresser ces dernières années, chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire à médiation immunitaire (IMID) réfractaire ou chez des patients avec plusieurs IMIDs.

**Matériels et méthodes :** Nous avons conduit une étude de cohorte entre septembre 2020 et mai 2021. Un appel à observations a été envoyé aux membres du Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI), du Groupe d'Etude des Affections Digestives (GETAID) et du Groupe de Recherche sur le Psoriasis (GRPSO). Nous avons inclus tous les patients avec IMID(s) traités avec une COMBIO et suivis au moins 3 mois. Les données suivantes ont été collectées : démographiques, description de la ou les IMID(s), COMBIO (molécules, posologies, dates de début de chaque molécule, durée de la COMBIO), traitements immunosuppresseurs associés, raison de l'arrêt de la COMBIO, tolérance et efficacité (score Patient Global Impression of Change de la COMBIO).

**Résultats :** Nous avons inclus 150 associations de thérapies ciblées chez 143 patients (87 femmes, âge moyen 42,1 ans). Les IMIDs les plus fréquentes étaient la maladie de Crohn (63,6%), la spondyloarthrite axiale (37,7%) et la rectocolite hémorragique (14,0%) ; 51,0% des patients avaient une seule IMID, dont 61,6% maladies de Crohn. La durée moyenne de suivi était de 274,5 semaines (59,3). L'association de thérapies ciblées la plus fréquente était l'association d'un anti-TNF (tumeur necrosis factor) avec l'ustékinumab (n =45) ou le vedolizumab (n =42). La survie sans arrêt de la COMBIO était de 94,2%, 83,4%, 74,9% et 64,1% aux semaines 12, 24, 52 et 104, respectivement. Au total, 47 (31,1%) des COMBIO ont été arrêtées. A la fin du suivi, 50% des patients ont eu une amélioration nette et 27% une amélioration modérée. La durée de l'association (OR ajusté=1,09 [1,03 – 1,14], p=0,002) et la présence de deux IMIDs (OR ajusté=3,46 [1,29- 9,26], p=0,013) étaient associées de manière significative à une nette amélioration. La CRP était diminuée de manière significative à la suite de l'introduction de l'association (p<0,0001). La normalisation de la CRP (<5mg/L) était significativement liée à une amélioration clinique (p=0,011). L'incidence des infections sévères était de 4,51 pour 100 patients années [2,20 – 8,27]. Une seule néoplasie a été rapportée (0,7 %). Le patient a développé un carcinome à cellules acineuses de la glande parotidienne au cours d'une\*

COMBIO adalimumab-dénosumab. Aucun décès n'a été observé.

**Conclusion :** L'association de thérapies ciblées peut être une option thérapeutique efficace et bien tolérée chez les patients avec IMID réfractaires ou associées. Des études prospectives sont nécessaires pour valider cette approche et notamment la tolérance à long terme.

## Introduction

La prise en charge des maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMIDs) (par exemple, les maladies inflammatoires de l'intestin [(MICI)], la spondyloarthrite axiale, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, etc.) a été révolutionnée par l'apparition des biomédicaments avec différents mécanismes d'action et des inhibiteurs de la Janus kinase (JAKi)<sup>1,2</sup>. Bien que ces nouvelles thérapies ciblées aient élargi les options thérapeutiques, une proportion importante de patients n'obtient pas de rémission : 45% à 60% dans la spondyloarthrite axiale<sup>3-6</sup>, 10% à 60% dans le psoriasis<sup>7-9</sup>, 20% à 40% dans les MICI<sup>10-13</sup>. La combinaison de traitements immunosuppresseurs et anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) s'est révélée efficace chez ces patients atteints de rhumatismes inflammatoires, de MICI ou de psoriasis cutanés dont l'amélioration était insuffisante<sup>14-18</sup>. Cependant, malgré cet éventail de thérapies ciblées disponibles, de nombreux patients restent dans une impasse thérapeutique. De plus, les patients peuvent être atteints de plusieurs IMIDs (par exemple, maladie de Crohn avec spondyloarthrite axiale ou psoriasis, rhumatisme psoriasique et psoriasis), ce qui conduit à des situations cliniques complexes<sup>19,20</sup> et invite les spécialistes à envisager des associations de thérapies ciblées. Ainsi, l'association de biomédicaments ou d'inhibiteurs de la Janus kinase (COMBIO) est apparue récemment comme une prometteuse option dans ces cas complexes. De nombreux rapports et séries de cas ont été rapportés chez des patients atteints de MICI, de polyarthrite rhumatoïde, de spondyloarthrite axiale, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis<sup>21</sup>. Mais également des études randomisées et des études ouvertes ont été conçues pour évaluer l'efficacité de l'association de l'anakinra, de l'abatcept ou du rituximab avec des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde et du natalizumab et de l'infliximab chez les patients atteints de la maladie de Crohn<sup>21,22</sup>. Bien que COMBIO semble être une option attrayante, les données de vraie vie d'efficacité et de tolérance restent limitées, ce qui réduit son utilisation dans la pratique clinique<sup>23</sup>. Ainsi, des données supplémentaires sont nécessaires pour guider les spécialistes. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude ambispective incluant des gastroentérologues, des rhumatologues et des dermatologues, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de COMBIO en vraie vie.

## Méthodes

### Population étudiée et plan d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte nationale française ambispective entre septembre 2020 et mai 2021. L'étude a été réalisée en collaboration avec des gastro-entérologues, rhumatologues et dermatologues français des groupes d'experts nationaux du GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif), du CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) et du GRPso (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). Les centres participants étaient des centres de référence pour les MICI, les rhumatismes inflammatoires chroniques ou le psoriasis. Un formulaire de déclaration de cas a été envoyé aux spécialistes par le biais des listes de diffusion GETAID, CRI et GRPso (plus de 8000 gastroentérologues, rhumatologues, internistes et dermatologues, avec un intérêt particulier pour les IMIDs). Tous les patients âgés de plus de 18 ans souffrant d'une ou de plusieurs IMIDs, à savoir la maladie de Crohn, la spondyloarthrite axiale, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, l'arthrite juvénile idiopathique, les maladies du tissu conjonctif, l'asthme ou toutes autres affections immunitaires et inflammatoires, et traités ou ayant été traités par une COMBIO avec deux agents biologiques (par ex. anti-TNF, vedolizumab, inhibiteurs d'interleukine [IL]-1, inhibiteurs d'IL-6, inhibiteurs d'IL-17, inhibiteurs d'IL-23, anticorps anti-CD20, etc.) et/ou un traitement synthétique ciblé (JAKi) étaient éligibles pour l'inclusion. Les patients étaient exclus s'ils n'avaient pas effectué au moins 3 mois de suivi avec leur spécialiste référent. En cas de recueil d'une même observation de COMBIO chez un patient suivi par deux spécialistes différents, seul le premier enregistré a été inclus dans l'étude. En cas de recueil de plusieurs COMBIO chez un même patient, toutes les COMBIO ont été incluses dans l'analyse.

### Collecte des données

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient : sexe, date de naissance, statut tabagique (non-fumeur, ancien fumeur ou fumeur actif), indice de masse corporelle (IMC), type d'IMID(s), date du diagnostic, COMBIO (thérapies ciblées, posologie, dates de début de chaque thérapie ciblée et de COMBIO), et toutes combinaisons avec un immunosuppresseur (thiopurines, méthotrexate, leflunomide ou sulfasalazine). Nous avons également documenté les patients qui avaient arrêté COMBIO, les raisons de l'arrêt de COMBIO (échec primaire, échappement secondaire, infection, rémission, autres), et la date de fin de COMBIO ou la date de la dernière visite si les patients n'avaient pas arrêté COMBIO.

Nous avons cherché à évaluer la tolérance et l'efficacité de COMBIO. Concernant la tolérance, nous avons recueilli la survenue d'infections (type d'infection, gravité, antécédents d'infections sous thérapies ciblées), d'événements néoplasiques (type de cancer, antécédents de cancers), de décès et de tout autre événement indésirable au cours de COMBIO. La gravité des infections a été divisée en deux catégories : les infections légères à modérées pour lesquelles une prise en charge en ambulatoire était nécessaire et les infections graves en cas d'hospitalisation conventionnelle, en unité de soins intensifs ou de décès. Pour évaluer l'efficacité de COMBIO, nous avons utilisé le score " Patient Global Impression of Change " (PGIC)<sup>24</sup>, car aucun outil commun n'a été validé pour évaluer la réponse au traitement des différentes IMIDs gastro-entérologiques, rhumatologiques et dermatologiques. Le score PGIC est un outil validé pour évaluer les changements cliniquement significatifs chez les patients. L'échelle PGIC est composée de 7 items allant de 1 à 7 : 1 = aucun changement ou pire ; 2 = presque identique ; 3 = légèrement mieux ; 4 = un peu mieux ; 5 = modérément mieux ; 6 = mieux ; 7 = beaucoup mieux. Le score PGIC de chaque COMBIO a été rempli par le spécialiste référent en fonction de son efficacité.

#### Mesures des résultats de l'étude

L'objectif principal était d'identifier les caractéristiques des COMBIO chez les patients atteints d'IMIDs. Nous avons cherché à déterminer quelles étaient les COMBIO les plus fréquentes, quelles IMID étaient les plus impliquées, le nombre de pathologies impliquées (un ou deux IMIDs), la durée du suivi, le délai avant la première COMBIO, la durée de la COMBIO et les raisons de l'arrêt. La durée du suivi a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et l'arrêt de COMBIO ou la date de la dernière visite si les patients n'avaient pas arrêté COMBIO. Le délai avant la première COMBIO a été défini comme le délai entre le diagnostic et le début de la COMBIO. La durée de COMBIO a été définie comme le temps écoulé entre le début de COMBIO et la date d'arrêt ou la date de la dernière visite si les patients n'avaient pas arrêté COMBIO.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs potentiels associés à la réponse à COMBIO et d'évaluer la tolérance à court et moyen terme de COMBIO. L'efficacité de COMBIO a été définie à l'aide du score PGIC. Les patients ont été divisés en trois groupes en fonction du score PGIC : (i) pas d'amélioration (score PGIC de 1 à 2) ; (ii) amélioration légère à modérée (score PGIC de 3 à 5) ; (iii) amélioration significative (score PGIC de 6 à 7). Les facteurs étudiés étaient le sexe, le nombre d'IMIDs, l'âge, la durée de COMBIO, le type de thérapies ciblées incluant les anti-TNF, le vedolizumab, l'ustekinumab et les JAKi. Ces facteurs ont été choisis en fonction de leur pertinence clinique. Nous avons comparé ces facteurs au groupe sans amélioration pour les groupes à amélioration légère à modérée et à

amélioration significative. Enfin, nous avons évalué le lien potentiel entre le taux de CRP et le score PGIC. Nous avons comparé la proportion de patients dont la CRP s'était normalisée (<5 mg/L) sous COMBIO et la proportion dont la CRP s'était améliorée par rapport à la médiane lors de la dernière observation rapportée (LOCF) à 3, 6 ou 12 mois aux patients dont la CRP ne s'était pas normalisée. En ce qui concerne la tolérance, l'incidence des infections graves a été calculée et exprimée en nombre d'infections pour 100 personnes-années.

#### Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été décrites sous forme de pourcentage, tandis que les variables continues ont été rapportées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type (ET) ou de médiane [intervalle interquartile (IQR)], en fonction de leur distribution. La durée de COMBIO a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier. Les données ont été censurées à la date de l'arrêt de COMBIO ou à la date de la dernière visite. Une régression logistique multinomiale a été effectuée pour obtenir les odds ratios ajustés (aOR) des facteurs prédictifs potentiels. Un test de Wilcoxon a été effectué pour l'analyse comparative entre le niveau de CRP de base et LOCF. L'analyse comparative de l'amélioration du niveau de CRP en fonction du score PGIC a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher.

#### Résultats

##### Caractéristiques des patients et des COMBIO

Au total, 150 COMBIO chez 143 patients atteints d'IMIDs ont été inclus dans l'étude (tableau 1). La cohorte comptait 87 femmes (60,8 %) et l'âge moyen était de 42,1 ans ( $\pm$  15,2). Le statut tabagique était disponible pour 122 patients (tableau 1). L'IMC moyen était de 24,5 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  5,3). Les IMIDs les plus fréquentes étaient la maladie de Crohn (63,6 %), la spondyloarthrite axiale (37,7 %), la rectocolite hémorragique (14 %), la polyarthrite rhumatoïde (9,1 %), le rhumatisme psoriasique (6,3 %) et le psoriasis (5,2 %). La moitié des patients souffrait d'une seule maladie (73/143, 51,0 %), et la plupart d'entre eux étaient atteints de la maladie de Crohn (45/73, 61,6 %) (tableau 1). Pour ces patients, 79 COMBIO ont été collectées, et les associations les plus fréquentes étaient les suivantes : anti-TNF et vedolizumab (25/79, 31,6 %), anti-TNF et ustekinumab (19/79, 24,1 %), et vedolizumab et ustekinumab (8/79, 10,1 %). Soixante-dix patients (49%) ont été inclus avec deux IMIDs et les détails du type d'IMIDs sont listés dans le tableau 1. Pour ces patients, 71 COMBIO ont été collectées, et les associations les plus fréquentes étaient les suivantes : anti-TNF et ustekinumab (23/71, 32,4 %), anti-TNF et vedolizumab (20/71, 28,2 %), et vedolizumab et ustekinumab (4/71, 5,6 %). La durée moyenne de suivi de la première maladie était de 16,4 ans ( $\pm$  9,8), et

de 7,4 ans ( $\pm 6,2$ ) pour la deuxième maladie (chez les 70 patients présentant deux maladies) (tableau 1). Pour ces patients, le délai entre les deux maladies était de 8,6 ans ( $\pm 7,9$ ). La durée du suivi des six IMIDs les plus fréquentes est indiquée dans le tableau 1.

La distribution des thérapies ciblées est rapportée dans le tableau 2. Dans 36 cas (24%), COMBIO était également associée à un immunosuppresseur (thiopurines, méthotrexate, leflunomide ou sulfasalazine). Les trois COMBIO les plus fréquentes dans l'ensemble de la cohorte étaient les associations suivantes : anti-TNF et vedolizumab (30%), anti-TNF et ustekinumab (28%), vedolizumab et ustekinumab (8%) (tableau 2). Pour les anti-TNF, les biomédicaments les plus utilisés étaient le golimumab et l'adalimumab (molécules délivrées par voie sous-cutanée) comme suit : golimumab et vedolizumab (10,7%), adalimumab et ustekinumab (10%), golimumab et ustekinumab (8,7%), adalimumab et vedolizumab (8%). Le délai avant la première COMBIO pour la première maladie était de 14,6 ans ( $\pm 9,8$ ), et de 5,7 ans ( $\pm 6,1$ ) pour la deuxième maladie (lorsque les patients avaient deux maladies). Les détails du délai avant la première COMBIO en fonction des six IMID les plus fréquents sont présentés dans le tableau 2.

#### Efficacité des COMBIO

La durée moyenne du traitement par COMBIO était de 274,5 semaines ( $\pm 59,3$ ). La survie sans arrêt de COMBIO a été estimée à 94,2%, 83,4%, 74,9% et 64,1%, respectivement à 12, 24, 52 et 104 semaines (figure 1). COMBIO a été arrêtée dans 31,1% des cas (47/150) (tableau 2). Dans 74,4 % des cas, l'arrêt était lié à un échec primaire et/ou à un échappement secondaire. Pour 2 COMBIO (4,3 %), l'arrêt était lié à une rémission.

A la fin du suivi, les spécialistes ont estimé que la moitié des COMBIO (74/148, 50%) a conduit à une amélioration significative et dans plus d'un quart des cas (40/148, 27%) à une amélioration légère à modérée (Tableau 3). Les COMBIO chez les patients atteints de deux maladies ont entraîné un taux plus élevé d'amélioration significative (PGIC 6 à 7) par rapport aux patients atteints d'une seule maladie (57,1 % contre 43,6 %), tandis que les taux d'amélioration légère à modérée (PGIC 3 à 5) étaient similaires (28,6 % contre 25,6 %). La combinaison avec les immunosuppresseurs avait une distribution similaire entre les catégories PGIC : PGIC 1 à 2 (27,8 %), PGIC 3 à 5 (36,1 %) et PGIC 6 à 7 (36,1 %). Les détails de la classification PGIC en fonction des IMIDs et des traitements sont présentés dans le tableau 3. Dans la régression logistique multinomiale, la durée de la COMBIO était associée à une amélioration significative (aOR=1,09, CI 95% 1,03-1,14, p=0,002) (Tableau supplémentaire 1). L'utilisation d'une COMBIO pour deux maladies concomitantes était associée à une amélioration significative (aOR=3,46, IC 95% 1,29-9,26,

$p=0,013$ ). L'âge, le sexe ou les thérapies ciblées n'étaient pas associés à une amélioration légère à modérée ou significative.

Des données sur la CRP étaient disponibles chez 94 patients à Baseline et chez 90 patients à 3, 6 et/ou 12 mois (LOCF CRP). Au départ, la CRP médiane était de 23,3 mg/l [37 ; 72], tandis que la CRP LOCF était de 5,8 mg/l [2,2 ; 14,3] (tableau 4). On a constaté une diminution significative de la CRP médiane entre baseline et la LOCF ( $p<0,0001$ ). A Baseline, 75 (79,8 %) patients avaient une CRP  $\geq$  5 mg/l (36 mg/l [15,9 ; 64]). Parmi eux, 23 (30,7%) ont normalisé leurs CRP ( $<$  5 mg/L), 18 (24%) dans le groupe PGIC 6 à 7, 5 (6,7%) dans le groupe PGIC 3 à 5 et aucun dans le groupe PGIC 1 à 2. La normalisation de la CRP était significativement associée à l'amélioration du score PGIC ( $p=0,011$ ). Par rapport à la médiane de la cohorte, 47 (50 %) patients avaient une CRP  $\geq$  23 mg/l (56 mg/l [37 ; 72]) à Baseline (tableau supplémentaire 2). Parmi eux, 32 (68,1%) ont normalisé leur CRP ( $<$  23 mg/L), 24 (51,1%) dans le groupe PGIC 6 à 7, 6 (12,8%) dans le groupe PGIC 3 à 5 et 2 (4,2%) dans le groupe PGIC 1 à 2. La normalisation de la CRP, par rapport à la médiane, était également associée de manière significative à l'amélioration du score PGIC ( $p=0,005$ ).

#### Tolérance de COMBIO

Au total, 27 infections sont survenues au cours des 150 COMBIO. Des infections légères à modérées sont survenues dans 12% ( $n=18$ ) des cas et des infections graves dans 6% ( $n=9$ ) des cas. Le détail des types d'infections est présenté dans le tableau 5. La durée totale d'exposition était de 199,75 patients-années et l'incidence estimée d'une infection grave pendant COMBIO était de 4,51 pour 100 patients-années (IC 95% 2,20-8,27). Pour trois patients, la survenue d'une infection grave a conduit à l'arrêt de COMBIO : une colite à *Clostridium difficile* (adalimumab et certolizumab), une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* (tocilizumab et rituximab) et un syndrome hémophagocytaire lié à une zoonose (adalimumab et vedolizumab). Le patient qui a présenté une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* a été hospitalisé en unité de soins intensifs et est décédé pendant les soins.

Des effets indésirables non infectieux liés au traitement ont été signalés dans 10 cas de COMBIO (6,7 %) et sont énumérés dans le tableau 5. COMBIO a été arrêtée chez 5 patients en raison d'événements indésirables : deux hypoglycémies (rituximab et étanercept, rituximab et infliximab), une douleur abdominale post-perfusion (vedolizumab), une prise de poids  $>$  10 kg (golimumab) et des céphalées (golimumab et ustekinumab) (tableau 2). Deux autres patients ont arrêté COMBIO, l'un pour un projet de grossesse et l'autre en raison d'une perte de suivi.

Un seul patient a connu un événement néoplasique (0,7 %). Le patient a développé un carcinome à cellules acineuses de la glande parotide au cours d'une COMBIO avec adalimumab et dénosumab.

## Discussion

Dans notre étude de 150 COMBIO, cette option thérapeutique était utilisée à la fois pour les patients avec une seule IMID réfractaire et pour les patients avec deux IMIDs concomitantes. Parmi les patients avec une seule IMID, 60% avaient une maladie de Crohn, qui était également la maladie la plus fréquente (63,6%). La seconde était la spondyloarthrite axiale (37,7 %), mais largement associée aux MICI puisque seuls 3 patients ont été traités par un COMBIO pour une spondyloarthrite axiale uniquement. Dans une précédente cohorte rétrospective incluant 16 patients atteints de MICI et de manifestations extra-intestinales, 68% (11/16) des patients avaient une maladie de Crohn et 6 d'entre eux étaient associés à une spondylarthrite axiale<sup>25</sup>. Les COMBIO semblent être principalement liées aux MICI avec ou sans manifestations extra-intestinales (par exemple, spondyloarthrite axiale, psoriasis). Dans la polyarthrite rhumatoïde, quelques essais contrôlés randomisés ou études ouvertes ont été conçus pour évaluer l'utilisation des COMBIO, mais leurs résultats ont été décevants<sup>21,26-31</sup>. Par conséquent, seuls 13 patients souffraient de polyarthrite rhumatoïde dans notre étude, et 5 d'entre eux avaient une autre IMID associée, ce qui montre que COMBIO n'est pas encore considérée comme une option thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire<sup>32,33</sup>. Notre étude a montré que les COMBIO les plus fréquemment impliquées étaient les anti-TNF avec l'ustekinumab ou le vedolizumab. Ces résultats étaient cohérents avec ceux d'une étude rétrospective menée chez des patients atteints de la maladie de Crohn, dans laquelle 24 COMBIO ont été collectées<sup>34</sup>. Une méta-analyse récente de 30 études, incluant 288 COMBIO, a rapporté des résultats similaires<sup>35</sup>. Les auteurs ont constaté que les anti-TNF avec le vedolizumab, et l'ustekinumab avec le vedolizumab étaient les associations les plus fréquentes<sup>35</sup>. Enfin, nous avons montré qu'actuellement les JAKi ne sont pas souvent pris en compte dans les COMBIO.

Parmi les 24 COMBIO de la cohorte de Yang et al.<sup>34</sup>, 50% des patients atteints de la maladie de Crohn ont atteint une réponse clinique et 41% une rémission clinique. Dans notre étude, 46,3% des patients atteints de la maladie de Crohn ont atteint une amélioration significative à la fin de l'étude. Dans la récente méta-analyse rapportant 288 COMBIO, 59% des patients étaient en rémission clinique<sup>35</sup>. Mais cette étude incluait principalement des MICI réfractaires (81%) et les IMIDs concomitantes n'étaient rapportées que dans 12% des cas. Il est donc difficile de comparer les résultats avec notre étude car notre population d'étude était hétérogène, et bien que les patients atteints de MICI étaient largement représentés (77,6 %), ces MICI étaient concomitants à d'autres IMID dans la moitié des cas (66/111, 54 %). Dans une étude

rétrospective incluant 16 patients atteints de MICI, 14 d'entre eux avaient des IMIDs concomitantes<sup>25</sup>. Parmi eux, 4 ont atteint une rémission pour leurs deux maladies et 6 ont atteint une rémission ou une activité légère pour leurs deux maladies, mais 4 patients étaient déjà en rémission au départ de leur MICI ou de leur IMID. Dans notre étude, sur la base des catégories du score PGIC, la moitié des patients ont obtenu une amélioration significative et un quart une amélioration légère à modérée. Il est donc difficile de comparer nos résultats avec précision car le PGIC, bien qu'il s'agisse d'un score validé, n'est pas un score d'activité de la maladie spécifique à chaque IMIDs<sup>24</sup>. Cependant, nous avons démontré que l'amélioration du score PGIC était significativement associée à la normalisation de la CRP, soulignant la fiabilité de l'utilisation de ce score pour évaluer la réponse au traitement. En ce qui concerne la CRP, nous avons également démontré une amélioration significative de la CRP médiane entre Baseline et la LOCF ( $p < 0,0001$ ), ce qui était cohérent avec nos taux d'améliorations cliniques observés. Privitera et al. ont montré que 5 patients sur 9 avec une CRP élevée au départ l'avaient normalisée à 6 mois. Yang et al.<sup>34</sup>, ont également rapporté une réduction significative de la CRP après le traitement. Dans une régression logistique multinomiale, nous avons constaté que la durée de COMBIO était associée à une amélioration significative. Ce résultat semble logique car plus COMBIO est efficace, plus la durée du traitement sera longue. De plus, nous avons démontré que l'utilisation d'une COMBIO pour deux maladies concomitantes était fortement associée à une amélioration significative. Ce résultat indique que COMBIO est plus efficace dans les IMIDs qui se chevauchent. En effet, pour une seule IMID, COMBIO était le plus souvent commencée après l'échec de plusieurs lignes de traitements, dans des maladies réfractaires.

La tolérance constitue la principale limite à l'utilisation de COMBIO dans la pratique quotidienne. En ce qui concerne les anti-TNF, l'incidence des infections graves diffère selon les maladies. Des données issues d'une méta-analyse, d'une revue et d'une cohorte longitudinale ont rapporté que l'incidence varie de 3,4 à 6,7 pour 100 patients-années dans les MICI, de 1,3 à 1,4 pour 100 patients-années dans la spondyloarthrite axiale, et qu'elle est de 1,7 pour 100 patients-années dans le psoriasis, de 2,8 pour 100 patients-années dans le rhumatisme psoriasique et de 4,6 pour 100 patients-années dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>36-38</sup>. En outre, le risque d'infection grave pendant le traitement par une association d'anti-TNF et d'un immunosuppresseur est accru chez les patients atteints de MICI<sup>38,39</sup>. Une méta-analyse de 15 études a rapporté une augmentation de 20 % des infections graves par rapport à la monothérapie<sup>39</sup>. En ce qui concerne le vedolizumab et l'ustekinumab, il est bien connu que le risque d'infection est plus faible par rapport aux anti-TNF, et généralement pas différent du placebo<sup>38</sup>. Dans les MICI, l'incidence des infections graves est de 4,0 pour 100 patients-années et varie de 3,4 à 4,3 pour 100 patients-années pour l'ustekinumab et le vedolizumab, respectivement<sup>38,40,41</sup>. L'incidence avec l'ustekinumab était de 0,74 pour

100 patients-années et de 1,5 pour 100 patients-années pour le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, respectivement<sup>38,42</sup>. Enfin, les données relatives au tofacitinib ont montré une incidence de 2,4 pour 100 patients-années dans la polyarthrite rhumatoïde et de 2,0 pour 100 patients-années dans la rectocolite hémorragique<sup>38</sup>. Au cours de l'étude COMBIO, nous avons signalé une incidence d'infections graves de 4,51 pour 100 patients-années. Ce taux d'incidence n'était pas augmenté par rapport à la monothérapie de biomédicament, et surtout par rapport aux données avec les anti-TNF. A noter qu'un quart des COMBIO étaient associées à un immunosuppresseur dans notre étude. La durée moyenne de COMBIO était de presque 2 ans dans notre étude (274,5 semaines  $\pm$  59,3) et la durée totale d'exposition était de 199,75 patients-années. Nos résultats ne permettent donc pas de bien représenter les données de tolérance à long terme, d'autant plus que nous n'avons pas recueilli de données sur les autres facteurs de risque d'infection tels que les comorbidités ou la corticothérapie, mais notre étude fournit des données importantes sur la tolérance à court et moyen terme. En outre, nous avons rapporté des informations sur les raisons de l'arrêt du traitement par COMBIO, qui s'est produit dans moins d'un tiers des cas. En ce qui concerne la tolérance, seuls 3 patients ont abandonné COMBIO en raison d'infections. En outre, 8 événements indésirables (5,3 %) sont survenus au cours du suivi, dont 2 ont nécessité l'arrêt du traitement par COMBIO. Un seul patient a développé un événement néoplasique (adénocarcinome à cellules acineuses de la glande parotide) au cours d'une COMBIO d'adalimumab et de dénosumab. L'arrêt du traitement COMBIO était principalement lié à un échec primaire et/ou à un échappement secondaire (74,4 %). Dans l'ensemble, les données de sécurité semblent être rassurantes et comparables à celles d'une monothérapie, ce qui est également soutenu par la littérature actuelle<sup>35,43</sup>.

À notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude de cohorte multicentrique et de la première initiative multidisciplinaire sur ce sujet novateur. Les autres points forts de notre travail sont la longue durée du suivi malgré l'approche thérapeutique non consensuelle de COMBIO et le recueil de la CRP pour près de deux tiers de la cohorte. Cependant, bien qu'il s'agisse d'une cohorte ambispective, la conception de l'étude et l'hétérogénéité des maladies ne nous ont pas permis de recueillir correctement d'autres biomarqueurs et scores d'activité de la maladie, qui n'ont donc pas pu être analysés. En ce qui concerne la tolérance, des suivis d'étude plus longs sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives sur COMBIO par rapport à la monothérapie ou à la thérapie combinée classique.

En conclusion, notre étude a montré que COMBIO semble efficace pour obtenir une amélioration significative chez la moitié des patients atteints d'IMIDs et une amélioration légère à modérée chez un quart d'entre eux. Le profil de tolérance global semble être rassurant et comparable à celui de la

monothérapie à court et moyen terme. COMBIO peut être une option thérapeutique pour les patients médicalement réfractaires et pour les patients présentant des IMiDs superposées. Des études prospectives sont nécessaires pour valider cette approche, ainsi que des études de tolérance à long terme.

**Table 1 : Caractéristiques des patients**

	N	% / moyenne	DS
Total	<b>143</b>		
Femmes	87	60.8%	
Age (années)	143	42.1	15.2
Fumeurs	122 <sup>†</sup>		
Actifs	20	16.4%	
Sevrés	31	25.4%	
Non-fumeurs	71	58.2%	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	126 <sup>†</sup>	24.5	5.3
Toutes les maladies	213	(N/143)	
Maladie de Crohn	91	63.6%	
Spondyloarthrite axiale	54	37.7%	
Rectocolite hémorragique	20	14%	
Polyarthrite rhumatoïde	13	9.1%	
Rhumatisme psoriasique	9	6.3%	
Psoriasis	8	5.6%	
Autre*	18	12.6%	
Une seule pathologie	73	51%	
Maladie de Crohn	45	61.6%	
Spondyloarthrite axiale	3	4.1%	
Rectocolite hémorragique	6	8.2%	
Polyarthrite rhumatoïde	7	9.6%	
Rhumatisme psoriasique	4	5.5%	
Psoriasis	0	0%	
Autre**	8	11%	
Patients avec deux pathologies	70	49%	
Maladie de Crohn	46	65.7%	
Spondyloarthrite axiale	51	72.9%	
Rectocolite hémorragique	14	20%	
Polyarthrite rhumatoïde	6	8.6%	
Rhumatisme psoriasique	5	7.1%	
Psoriasis	8	11.4%	
Autre**	10	14.3%	
Suivi (années)			
Première pathologie	141 <sup>†</sup>	16.4	9.8
Deuxième pathologie	68 <sup>†</sup>	7.4	6.2
Durée entre les deux pathologies	68 <sup>†</sup>	8.6	7.9
Maladie de Crohn	91	15.0	8.3
Spondyloarthrite axiale	52 <sup>†</sup>	10.0	9.8
Rectocolite hémorragique	20	11.0	7.0
Polyarthrite rhumatoïde	12 <sup>†</sup>	17.8	12.6
Rhumatisme psoriasique	8 <sup>†</sup>	14.5	7.7
Psoriasis	8	12.0	9.1

IMC, indice de masse corporel ;

\* 4 arthrites juvéniles idiopathiques ; 3 connectivites; 3 asthme; 1 SAPHO; 1 dermite atopique; 1 urticaire; 1 syndrome de Schnitzler; 1 sclérodermie systémique; 1 pneumopathie interstitielle; 1 amylose secondaire; 1 neuromyélite optique.

\*\* 4 arthrites juvéniles idiopathiques; 2 connectives; 1 SAPHO; 1 sclérose systémique. † Données manquantes.

**Table 2 : Traitements et caractéristiques COMBIO**

	N	% / moyenne	DS
<b>COMBIO</b>	<b>150</b>		
<b>Traitements</b>			
Anti-TNF	115	76.7%	
Adalimumab	34	22.7%	
Golimumab	31	20.7%	
Infliximab	21	14%	
Certolizumab	16	10.7%	
Etanercept	13	8.7%	
Vedolizumab	61	40.7%	
Ustekinumab	58	38.7%	
JAKi	23	15.3%	
Tofacitinib	15	10%	
Baricitinib	7	4.7%	
Upadacitinib	1	0.7%	
Rituximab	11	7.3%	
Secukinumab	6	4%	
Tocilizumab	6	4%	
Autre*	20	13.3%	
<b>Plus fréquentes COMBIO</b>			
Anti-TNF + VDZ	45	30%	
GOLI + VDZ	16	10.7%	
ADA + VDZ	12	8%	
IFX + VDZ	7	4.7%	
CZP + VDZ	7	4.7%	
ETN + VDZ	3	2%	
VDZ + UST	12	8%	
Anti-TNF + UST	42	28%	
ADA + UST	15	10%	
GOLI + UST	13	8.7%	
IFX + UST	7	4.7%	
CZP + UST	6	4%	
ETN + UST	1	0.7%	
<b>Durée avant-première COMBIO (années)</b>			
Première pathologie	141 <sup>†</sup>	14.6	9.8
Deuxième pathologie	68 <sup>†</sup>	5.7	6.1
Maladie de Crohn	91	13.5	8.6
Spondyloarthrite axiale	52 <sup>†</sup>	8.4	10
Rectocolite hémorragique	20	9.1	6.9
Polyarthrite rhumatoïde	13	14.9	12.7
Rhumatisme psoriasique	8 <sup>†</sup>	13.1	7
Psoriasis	8	10	8.3
<b>Durée de COMBIO (semaines)</b>	<b>150</b>	<b>274.5</b>	<b>59.3</b>
<b>Association avec immunosuppresseurs**</b>	<b>36</b>	<b>24%</b>	
<b>Arrêt de COMBIO</b>	<b>47</b>	<b>31.3%</b>	
<b>Raisons</b>			
Echec primaire	16	34%	
Echappement secondaire	15	31.9%	
Echec primaire + échappement secondaire	4	8.5%	
Infections	3	6.4%	
Remissions	2	4.3%	
Autre***	7	14.9%	

ADA, adalimumab; CZP, certolizumab; COMBIO combination of biologics; ETN, etanercept; GOLI, golimumab; IFX, infliximab; JAKi, Janus kinase inhibitor; TNF, tumor necrosis factor; UST, ustekinumab; VDZ, vedolizumab; \* 4 abatacept; 2 mepolizumab; 2 denosumab; 2 anakinra; 1 brodalumab; 1 risankizumab; 1 dupilumab; 1 canakinumab; 1 sarilumab; 1 guselkumab; 1 apremilast; 1 omalizumab; 1 nintedanib; 1 benralizumab. \*\* methotrexate, thiopurines, leflunomide or sulfasalazine. \*\*\* 2 hypoglycemies, 1 douleur abdominale, 1 perdu de vue, 1 perte de poids, 1 céphalée and 1 grossesse programmée. † Données manquantes.

**Table 3 : Amélioration Clinique avec COMBIO en fonction du score PGIC**

	N	Pas d'amélioration (PGIC 1 to 2)	Amélioration légère à modérée (PGIC 3 to 5)	Amélioration significative (PGIC 6 to 7)
Toutes les COMBIO	148 <sup>†</sup>	34 (23%)	40 (27%)	74 (50%)
<b>Pathologies</b>				
Maladie de Crohn	95	21 (22.1%)	30 (31.6%)	44 (46.3%)
Spondyloarthrite axiale	55	6 (10.9%)	16 (29.1%)	33 (60%)
Rectocolite hémorragique	21	6 (28.6%)	3 (14.3%)	12 (57.1%)
Polyarthrite rhumatoïde	13 <sup>†</sup>	5 (38.5%)	1 (7.7%)	7 (53.8%)
Rhumatisme psoriasique	9	3 (33.3%)	1 (11.1%)	5 (55.6%)
Psoriasis	8	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75%)
Autre	17 <sup>†</sup>	2 (11.8%)	8 (47%)	7 (41.2%)
<b>Nombre de pathologies</b>				
Une	78 <sup>†</sup>	24 (30.8%)	20 (25.6%)	34 (43.6%)
Deux	70	10 (14.3%)	20 (28.6%)	40 (57.1%)
<b>Immunosuppresseurs</b>	36	10 (27.8%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)
<b>Traitements</b>				
Anti-TNF	115	28 (24.3%)	35 (30.5%)	52 (45.2%)
Vedolizumab	61	16 (26.2%)	15 (24.6%)	30 (49.2%)
Ustekinumab	58	9 (15.5%)	16 (27.6%)	33 (56.9%)
JAKi	22 <sup>†</sup>	8 (36.4%)	3 (13.6%)	11 (50%)
<b>COMBIO</b>				
Anti-TNF/Vedolizumab	45	14 (31.1%)	14 (31.1%)	17 (37.8%)
Golimumab/Vedolizumab	16	6 (37.5%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)
Adalimumab/Vedolizumab	12	3 (25%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)
Anti-TNF/Ustekinumab	42	6 (14.3%)	15 (35.7%)	21 (50%)
Adalimumab/Ustekinumab	15	4 (26.7%)	6 (40%)	5 (33.3%)
Golimumab/Ustekinumab	13	2 (15.4%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)
Vedolizumab/Ustekinumab	12	2 (16.7%)	1 (8.3%)	9 (75%)

COMBIO; JAKi, Janus kinase i; TNF, tumor necrosis factor; † Missing data.

**Table 4 : Amélioration de la CRP en fonction du score PGIC score**

	N	% / médiane	[Q1; Q3] / p
<b>Toute la cohorte</b>			
Baseline CRP (mg/L)	94	23,3	[37 ; 72]
LOCF CRP <sup>†</sup> (mg/L)	90	5,8	[2,2; 14,3]
<b>Patients avec CRP ≥ 5 mg/L</b>			
CRP initiale (mg/L)	75	36	[15,9 ; 64]
LOCF CRP <sup>†</sup> (mg/L)	75	7,6	[4 ; 23]
<b>Normalisation de la CRP (&lt; 5 mg/L)</b>			
PGIC 1 to 2	0	0%	0,011
PGIC 3 to 5	5	10,6%	
PGIC 6 to 7	18	30,6%	

CRP, C-reactive protein; LOCF, last observation carried forward;

† at 3, 6, 9 or 12 mois après le début de COMBIO.

**Table 5: Tolerance de COMBIO**

	N	%
<b>Total</b>	<b>150</b>	
<b>Evènements infectieux</b>	<b>27</b>	<b>18%</b>
Infections modérées à mineures	18	12%
Rhinite/sinusite	4	
Infection cutanée <sup>†</sup>	4	
Infection gastro-intestinale <sup>‡</sup>	3	
Mycose vaginale	2	
CMV	2	
COVID-19	1	
Infection pulmonaire	1	
Conjonctivite	1	
<b>Infections sévères</b>	<b>9</b>	<b>6%</b>
Pyélonéphrite aiguë	1	
Infection <i>Clostridium difficile</i>	1	
COVID-19	1	
Herpes	1	
Infection pulmonaire <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>±</sup>	1	
Infection cathéter	1	
Sinusite <i>Aspergillus</i>	1	
Abcès péri-appendiculaire	1	
SAM	1	
<b>Evenements indésirables</b>	<b>10</b>	<b>6,7%</b>
Hypoglycémie	2	
Prise de poids >10 kg (anti-TNF)	2	
Céphalée (anti-TNF)	2	
Myoclonie (tofacitinib)	1	
Douleurs abdominales après perfusion (VDZ)	1	
Sécheresse cutanée (VDZ et CZP)	1	
Rash axillaire (ETN et baricitinib)	1	
<b>Néoplasie</b>	<b>1</b>	<b>0.7%</b>
carcinome à cellules acineuses de la glande parotide (ADA et denosumab)	1	

ADA, adalimumab; CZP, certolizumab; CMV, cytomegalovirus; COMBIO combination of biologics; ETN, etanercept; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab;

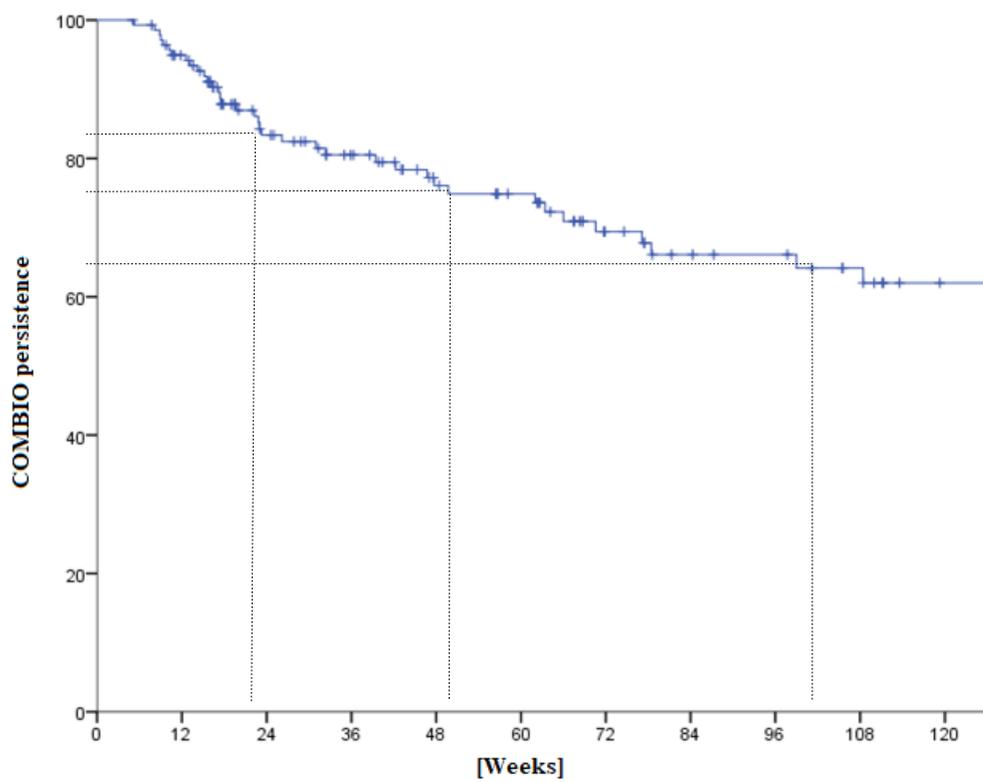
† 2 folliculites, 1 boil and 1 impetigo (staphylococcus).

‡ 1 campylobacter jejuni and 2 abcès perianaux.

± Décédé en soins intensifs.

## Figures

Figure 1 : Analyse de survie COMBIO



## References

1. Moroncini G, Calogera G, Benfaremo D, Gabrielli A. Biologics in Inflammatory Immune-mediated Systemic Diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;18:1008-1016.
2. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol* 2021;51:1615-1627.
3. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs: a national multicentre study. *Rheumatology* 2013;52:1914-1919.
4. Calin A, Dijkmans B a. C, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600.
5. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
6. Landewé RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79:920-928.
7. Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *J Dermatol Treat* 2015;26:49-53.
8. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther* 2021;11:885-905.
9. Reich K, Gordon KB, Strober BE, et al. Five-year maintenance of clinical response and improvements in health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol* Published online 2021.
10. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:870-879.
11. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
12. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-1226.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
15. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.

16. Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037-1044.
17. Thomas ML, Shaddick G, Charlton R, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitor Monotherapy Versus Combination Therapy for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Combined Analysis of European Biologics Databases. *J Rheumatol* 2021;48:48-57.
18. Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther* 2021;34:e14926.
19. Guillo L, D'Amico F, Serrero M, et al. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:1013-1030.
20. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut* 2021;70:796-802.
21. Hirten RP, Iacucci M, Shah S, et al. Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(9):1374-1384.
22. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:2-11.
23. Haider M, Lashner B. Dual Targeted Therapy for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* Published online 2021.
24. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35.
25. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual Targeted Therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2020;jjaa149.
26. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
27. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-234.
28. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, 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):1412-1419.
29. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:622-632.
30. van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-

blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2828-2836.

31. Rigby WFC, Mease PJ, Olech E, et al. Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheumatol* 2013;40:599-604.
32. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2021;7:e001512.
33. Boleto G, Kanagaratnam L, Dramé M, Salmon J-H. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:35-42.
34. Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1031-1038.
35. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021:S1542-3565.
36. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology* 2015;54:152-156.
37. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-524.
38. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:969-979.
39. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:69-81.e3.
40. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1353-1365.
41. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:65-77.
42. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-999.
43. Privitera G, Pugliese D, Onali S, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease - from traditional immunosuppressors towards the new paradigm of dual targeted therapy. *Autoimmun Rev* 2021;20:102832.