



HAL
open science

**Étude rétrospective des stratégies d'optimisation des
traitements par infliximab dans les maladies
inflammatoires chroniques de l'intestin : impact du
monitoring pharmacologique et de la centralisation des
préparations**

Charlotte Orsini

► **To cite this version:**

Charlotte Orsini. Étude rétrospective des stratégies d'optimisation des traitements par infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : impact du monitoring pharmacologique et de la centralisation des préparations. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01496488

HAL Id: dumas-01496488

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01496488v1>

Submitted on 27 Mar 2017

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière
et des collectivités tenant lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2016

par

Charlotte ORSINI

Née le 26 septembre 1989 à Marseille (13)

***Etude rétrospective des stratégies d'optimisation des
traitements par infliximab dans les maladies
inflammatoires chroniques de l'intestin.
Impact du monitoring pharmacologique et de la
centralisation des préparations.***

Président du jury et co-directeur :

Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse :

Pr Guillaume Savoye, Médecin, PU-PH, CHU de Rouen

Membres du jury :

Pr Marc Barthet, Médecin, PU-PH, APHM

Dr Nathalie Donnadiou, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

Dr Antoine Dupuis, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Poitiers

Dr Charles Hervouët, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

Remerciements

Au Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'évaluer mon travail,

Pour m'avoir conseillée durant ces quatre années d'internat,

Je vous exprime mon entière reconnaissance.

Au Professeur Guillaume Savoye,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail,

Pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils,

Veillez trouver ici mes profonds remerciements.

Au Professeur Marc Barthet,

Pour avoir accepté de juger mon travail,

Pour m'avoir suivie et soutenue pendant toutes mes études,

Je te remercie vivement et t'exprime ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Nathalie Donnadiou,

Pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury,

Pour votre soutien pendant mon internat,

Veillez trouver ici mon respect et ma gratitude.

Au Docteur Antoine Dupuis,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur Charles Hervouët,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

Pour tes conseils et tes encouragements,

Tu trouveras ici mes sincères remerciements.

Aux équipes pharmaceutiques avec qui j'ai pu travailler pendant mon internat : à l'équipe des DM du CHU qui a su m'accueillir à mon arrivée dans le grand nord, à l'équipe de pharmacotechnie du CHU, à l'équipe des rétrocessions du CHU, à la pharmacie de Becquerel pour tout ce que j'ai pu y apprendre, à la pharmacie-stérilisation du CH d'Elbeuf pour la bonne humeur ambiante, à l'équipe des essais cliniques du CHU où on ne s'ennuie jamais, et enfin à l'équipe du CRPV que je remercie de m'avoir soutenue et supportée ces six derniers mois pendant la préparation de cette thèse !

Aux rouennais, internes et pharmaciens rencontrés depuis 4 ans : Anne-Fleur et Alex, Marie et Antoine, Henri, Marie-Olivia, Clélia et Antoine, Maxime, Jean, Isabelle, Jennifer, Elisa, Xavier, Justine, Christelle, Constance, Eulalie, Domitille, Emilie, Thibault, Pierre, Charlène, Marine et Priscilla. Un merci particulier à André, le hacker du CRPV, pour m'avoir tant aidée sur mes statistiques, avec passion !

Aux étudiants et externes qui m'ont aidée pour mon recueil et m'ont rassurée avec leur humour et leur bonne humeur permanente : Florian, Paul, Ted, Alice et Alexis.

A mes amis de longue date : Geoffroy et Paul, Arnaud et Delphine, Martin, Manu et Vincent, Perrine, Céline, Agathe, Camille. Et mes amis de pharma : Audrey, Marion et Gaëtan, Alizée et David, Elise et Vincent, Cédric, Sophie.

A ma famille toujours présente, à mes grands-parents, mes oncles et tantes, et mes supers cousins.

A mes parents, pour tous les moments heureux, passés et à venir, et pour votre soutien.

A mon frère, avec qui tout est toujours drôle, et qui me rend tellement fière.

A la famille Fuss, pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille, de Vernon à Kourou.

A Damien, pour tout ce que tu m'apportes, pour ton soutien quotidien, parce que tu arrives toujours à me faire sourire, parce que tous les souvenirs de mon internat riment avec toi et que ce n'est que le début de l'aventure...

A Mamichou et Papi-Gaby, à Rémi ...

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 – 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)

Chirurgie Expérimentale

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	18
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	22
GENERALITES.....	24
1. Les MICI.....	24
1.1. Définition.....	24
1.2. Epidémiologie.....	25
1.3. Etiologie.....	27
1.4. Physiopathologie et manifestations cliniques et paracliniques.....	28
1.4.1. Physiopathologie des MICI.....	28
1.4.2. Maladie de Crohn.....	29
1.4.2.1. Signes cliniques.....	29
1.4.2.2. Signes paracliniques.....	30
1.4.2.3. Classification.....	31
1.4.2.4. Complications.....	33
1.4.3. Rectocolite hémorragique.....	34
1.4.3.1. Signes cliniques.....	34
1.4.3.2. Signes paracliniques.....	35
1.4.3.3. Classification.....	36
1.4.3.4. Complications.....	37
1.5. Options thérapeutiques.....	38
1.5.1. Traitements non pharmacologiques.....	40
1.5.1.1. La chirurgie.....	40
1.5.1.2. L'arrêt du tabac.....	41
1.5.1.3. Le soutien psychologique.....	41
1.5.2. Traitements pharmacologiques.....	41
1.5.2.1. Traitements symptomatiques.....	41
1.5.2.2. Nutrition entérale et parentérale.....	43
1.5.2.3. Les 5-amino salicylés (5-ASA).....	43
1.5.2.4. La corticothérapie.....	45
1.5.2.5. Les immunosuppresseurs.....	48
1.5.2.6. Les anti-TNF α dans les MICI.....	51
1.5.2.7. Les anti-intégrines.....	64
1.5.2.8. Les anti-interleukines.....	65
2. Optimisation du traitement par infliximab.....	67

2.1. Perte de réponse à l'infliximab	67
2.1.1. Les Ac anti-infliximab.....	67
2.1.2. L'infliximabémie	69
2.1.3. L'association aux immunosuppresseurs	70
2.2. Stratégies d'optimisations	70
3. Centralisation des préparations d'infliximab	76
OBJECTIFS.....	80
MATERIEL ET METHODES.....	81
1. Optimisation du traitement par infliximab.....	81
1.1. Population étudiée	81
1.2. Recueil de données	82
1.3. Analyse statistique	82
1.3.1. Analyse statistique descriptive	82
1.3.2. Etude du devenir des patients optimisés.....	83
1.3.3. Comparaison des différents moyens d'optimisation	84
2. Centralisation des préparations d'infliximab	85
2.1. Etude des consommations et des pertes en infliximab générées par l'organisation actuelle.....	85
2.2. Etude de faisabilité de la production centralisée des préparations d'infliximab	86
RESULTATS	87
1. Optimisation du traitement par infliximab.....	87
1.1. Cohorte générale.....	87
1.2. Cohorte patients optimisés.....	88
1.2.1. Analyse statistique descriptive	88
1.2.1.1. Description de la population.....	88
1.2.1.2. Description des optimisations de traitement par infliximab.....	92
1.2.2. Etude du devenir des patients optimisés.....	96
1.2.3. Comparaison des différents moyens d'optimisation	100
2. Centralisation des préparations d'infliximab	101

2.1. Etude des consommations et des pertes en infliximab générées par l'organisation actuelle.....	101
2.2. Etude de faisabilité de la production centralisée des préparations d'infliximab	103
DISCUSSION	106
CONCLUSION.....	117
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	118
ANNEXES	129

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Carte mondiale de l'incidence des MICI.....	26
Tableau 1 : Classification de Montréal de la MC.....	31
Figure 2 : A) Classification de Montréal de la MC.....	32
B) Manifestations extra-cliniques.....	32
Tableau 2 : Classification de Montréal de l'extension de la RCH.....	36
Figure 3 : Structure d'une IgG1.....	52
Figure 4 : Répartition des patients dans la cohorte générale en fonction du sexe et du type de MICI.....	87
Figure 5 : Répartition des patients optimisés en fonction du sexe et du type de MICI.....	88
Figure 6 : Sex-ratio des 2 types de MICI dans la population de patients optimisés.....	89
Figure 7 : Pyramide des âges de la cohorte des patients optimisés.....	89
Figure 8 : Répartition des patients optimisés atteints de RCH selon la classification de Montréal.....	90
Figure 9 : Répartition des patients optimisés atteints de MC selon la classification de Montréal.....	91
Figure 10 : Anti-TNF α prescrit en première ligne dans la cohorte de patients optimisés.....	92
Figure 11 : Répartition des 3 stratégies d'optimisation du traitement par infliximab.....	93
Figure 12 : Flowchart des moyens d'optimisation.....	94
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients optimisés.....	95
Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de survie à partir de la première optimisation et avant arrêt de l'infliximab.....	96
Figure 14 : Histogramme des dates de première optimisation.....	98
Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier de survie avant échappement selon le rang de l'optimisation.....	99
Figure 16 : Répartition des patients en fonction du nombre d'optimisations.....	100
Tableau 4 : Résultats du modèle de Cox à effets mixtes estimant les effets de la modalité d'optimisation sur la survie avant arrêt de l'infliximab ou nouvelle optimisation.....	100
Tableau 5 : Résultats du modèle de Cox à effets fixes estimant les effets de la modalité d'optimisation sur la survie avant arrêt de l'infliximab ou nouvelle optimisation.....	101
Figure 17 : Répartition de la proportion des flacons d'infliximab dispensés en 2014 entre les services des soins du CHU de Rouen.....	102

Figure 18 : Résumé des estimations des économies engendrées par la centralisation des préparations d'infliximab sur l'année 2014.....	103
Tableau 6 : Estimation du nombre de préparations d'infliximab à réaliser par la PUI sur un an, un mois et un jour	103
Tableau 7 : Estimation du coût moyen des préparations d'infliximab à la PUI (hors coût du principe actif).....	104

Liste des abréviations

5-ASA : 5-Amino Salicylés

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASCA : Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CARD : Caspase Recruitment Domain (CARD4, CARD15)

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRP : C-Reactive Protein

EMA : European Medicines Agency

Fab : Fragment antigen-binding

Fc : Fragment cristallisable

GETAID : Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPRT : Hypoxanthine Guanine Phospho-Ribosyl Transférase

HR : Hazard Ratio

HT : Hors Taxes

IL : Interleukine

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineux

kg : kilogramme

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie de Crohn

mg : milligramme

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

NaCl : chlorure de sodium

NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain (NOD1, NOD2)

NFS : Numération Formule Sanguine

pANCA : perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RR : Risque Relatif

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SC : Sous-Cutané

TNF : Tumor Necrosis Factor

TPMT : Thiopurine S-méthyltransférase

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des pathologies pour lesquelles la science est en constante progression ces dernières années dans la connaissance des mécanismes complexes impliqués, ainsi que dans le développement de cibles thérapeutiques.

Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies, mais les médicaments actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Les biothérapies, dont l'infliximab, ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de ces maladies, et l'expérience sur la dernière décennie montre un bon profil de tolérance mais néanmoins des limites en termes d'efficacité dans le temps chez certains patients.

Les options thérapeutiques pour ces patients en perte de réponse à l'infliximab comprennent en premier lieu une optimisation du traitement, par augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement, avant d'envisager un changement vers un autre anti-TNF α ou une autre classe thérapeutique. Quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée vis-à-vis des patients en perte de réponse à l'infliximab, elle reste aujourd'hui encore largement empirique. Depuis plusieurs années, un dosage des taux résiduels d'infliximab et des anticorps anti-infliximab peut aider à la décision thérapeutique en cas d'échec au traitement. Mais l'intérêt de ces dosages en pratique courante reste encore à démontrer, et aucune recommandation n'est émise quant à la réalisation de ces dosages comme moyen d'optimisation d'un traitement par infliximab.

L'infliximab est un médicament onéreux, qui représente une part très importante des dépenses en médicaments de notre hôpital. Dans la pratique actuelle de notre établissement, les traitements par infliximab sont préparés par le personnel infirmier dans les services de soins. Ce mode de préparation entraîne des pertes en principe actif et donc des pertes économiques importantes, qui sont chiffrables en comparaison avec un changement d'organisation par une centralisation de ces préparations à la pharmacie. En plus des avantages économiques, cette prise en charge à la pharmacie garantirait une qualité des préparations au niveau microbiologique bien supérieure à aujourd'hui. Cette démarche s'inscrit donc dans une amélioration de la qualité des soins voulue par notre établissement.

L'objectif de ce travail est de trouver des perspectives d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de MICI traités par infliximab dans notre établissement, qui doit faire intervenir une équipe pluridisciplinaire composée de différents professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers...).

Dans un premier temps, après avoir défini les MICI et leurs traitements, nous décrirons les optimisations thérapeutiques réalisées en cas de perte de réponse, en s'intéressant essentiellement au traitement par infliximab, et l'aide possible par le suivi pharmacologique. Nous nous intéresserons à l'intérêt de ces dosages sur la réussite au niveau clinique des optimisations du traitement. Dans un second temps, nous évoquerons la possibilité de passer à une centralisation des préparations d'infliximab pour les patients atteints de MICI dans notre hôpital, et les bénéfices attendus en comparaison avec l'organisation actuelle.

GENERALITES

1. Les MICI

1.1. Définition

Le terme de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif. Les MICI regroupent deux principales pathologies, la Maladie de Crohn (MC) et la Recto-Colite Hémorragique (RCH).

La MC a été découverte par un chirurgien allemand, Wilhelm Fabry en 1623, puis la pathologie a été décrite par un médecin américain Burrill Bernard Crohn en 1932 dont le nom a été retenu pour désigner la maladie.

La RCH a été décrite pour la première fois en 1859, en Angleterre, par le docteur Samuel Wilks, qui l'a dénommée « colite idiopathique » par opposition à la dysenterie bacillaire, pathologie bien plus répandue à l'époque.

Ce sont des maladies chroniques qui commencent le plus souvent au début de l'âge adulte et persistent au cours de la vie. Ces maladies se rejoignent par leur caractère chronique marqué par une évolution en poussées symptomatiques de gravité variable, cédant parfois spontanément ou dans la majeure partie des cas sous traitement, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La période, le rythme de survenue, l'intensité des poussées sont peu prévisibles et propres à chaque patient. Certaines formes graves de MICI peuvent évoluer de manière chronique active, se manifestant par une période de poussée prolongée malgré une prise en charge thérapeutique de la pathologie.

Malgré les progrès réalisés dans leur compréhension, l'origine des MICI reste actuellement indéterminée, certainement multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires), et faisant intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes. Le type de lésions observées dans ces pathologies intestinales et leurs localisations anatomiques sont variées ce qui rend leur diagnostic et leur classification parfois difficiles.

Leur incidence est croissante, notamment ces cinquante dernières années. Concernant la prévalence, elle est estimée à environ 2,5 millions de personnes en Europe, dont 200 000 en France, ce qui entraîne un impact majeur dans le coût du système de soins.

Même si ces pathologies restent aujourd'hui incurables, leur pronostic a été nettement amélioré depuis le recours aux corticoïdes dans les années 1950, puis aux immunosuppresseurs dans les années 1980 et enfin par l'arrivée des biothérapies à la fin des années 1990, qui ont considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies.

L'infliximab, premier anti-TNF α indiqué dans le traitement des MICI, est aujourd'hui un médicament largement utilisé dans ces maladies. Il fait encore l'objet de nombreuses études cliniques, afin de préciser sa tolérance et son efficacité ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

Malgré ces progrès, l'histoire naturelle de ces maladies reste préoccupante et le recours à la chirurgie y est fréquent.

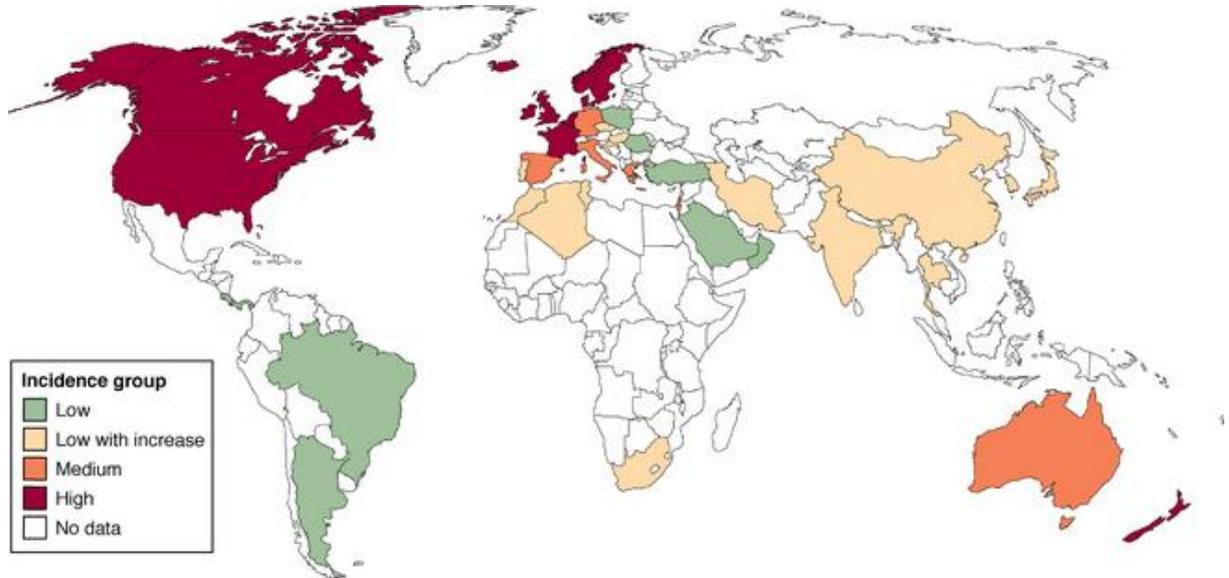
1.2. Epidémiologie

A l'échelle mondiale, les MICI restent un problème de santé publique des pays du monde occidental où la prévalence est forte, principalement en Europe du Nord et Amérique du Nord où elles touchent plus d'un habitant sur 1000. L'incidence de la RCH est généralement plus élevée que celle de la MC, à l'exception de certains pays comme le Canada et certains pays européens dont font partie la France et la Belgique (1).

Il existe des changements démographiques depuis les vingt dernières années. On note une apparition des MICI dans des pays où elles n'existaient quasiment pas auparavant (Corée, Chine, Inde, Iran, Liban, Thaïlande, Afrique du nord) ainsi qu'une augmentation dans des pays avec faible incidence tels que le Japon. Dans tous ces pays l'apparition de la RCH précède généralement d'une dizaine d'années celle de la MC. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des MICI reste beaucoup plus faible, mais leur incidence augmente très fortement (2). Cette répartition géographique non figée laisse supposer un lien entre ces pathologies et le mode de vie des patients.

Figure 1 : Carte mondiale de l'incidence des MICI

Rouge : incidence annuelle > 10/100 000 ; Orange : incidence entre 5 et 10/100 000 ; Verte : incidence \leq 4/100 000 ; Jaune : incidence continuellement croissante ; Absence de couleur : absence de données. (3)



En Europe la prévalence de la MC varie de 8 à 214/100 000 habitants et celle de la RCH de 21 à 294/100 000 habitants, ce qui correspondrait après extrapolation à 1 million de personnes atteintes de MC et 1,4 million de personnes de RCH en Europe (3).

Au cours des 50 dernières années, la MC a eu une incidence croissante, celle de la RCH est globalement restée stable.

L'incidence est hétérogène selon la zone géographique. Un gradient nord-sud est retrouvé de façon constante, avec pour exemple en Europe, une incidence beaucoup plus forte dans les pays nordiques en comparaison aux pays du pourtour méditerranéen : l'incidence de la RCH dans le nord de l'Europe est de 11,8 alors que celle du sud est de 8,7/ 100 000 habitants, tout comme l'incidence de la MC qui est de 6,3 dans le nord pour 3,6/ 100 000 habitants dans le sud (4) (5). Ce gradient Nord-Sud tend à s'estomper au fil des années.

Le pic d'incidence de la MC survient entre 20 et 30 ans et celui de la RCH entre 30 et 40 ans. Les cas de MICI pédiatriques varient de 7 à 20 % des cas (6) (7). Contrairement à la population générale, on retrouve plus de cas de MC que de RCH chez les enfants.

Les MICI affectent les deux sexes, avec un sexe ratio en faveur des femmes pour la MC (0,8), et à l'inverse en faveur des hommes pour la RCH (1,3).

1.3. Etiologie

L'origine des MICI est actuellement inconnue mais elle est probablement multifactorielle faisant intervenir des anomalies de la réponse immune et inflammatoire, des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

Le mécanisme le plus communément admis est celui d'une réponse immunitaire intestinale anormale vis-à-vis de tout ou partie de la flore intestinale conduisant à des lésions intestinales chez des sujets génétiquement déterminés. Cette hypothèse a été renforcée par la mise en évidence en 1999 d'un lien entre des mutations dans les gènes de deux récepteurs intracellulaires aux bactéries, situés sur le chromosome 16 (NOD2/CARD15, et NOD1/CARD4), et la maladie de Crohn (8). Cette rupture de la tolérance de la flore intestinale conduit à l'activation des voies de l'inflammation et une surexpression de nombreux facteurs pro-inflammatoires, d'où l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale, les dommages tissulaires, et l'activité du système immunitaire intestinal excessive au cours de ces maladies.

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une notion d'agrégation familiale. En effet, les patients souffrant de MICI ont un parent du premier degré atteint de l'une des pathologies dans 5 à 23 % des cas (9).

La concordance entre plusieurs études sur les jumeaux (10) (11), ainsi que l'étude de la population juive avec la forte prévalence chez les juifs Ashkénazes, a permis de montrer qu'il existe des facteurs génétiques de prédisposition à la maladie.

Des gènes de susceptibilité sur une vingtaine de chromosomes ont été identifiés dont le gène NOD2 (CARD15) et le gène IRGM (12).

L'incidence croissante des MICI est aussi en faveur de facteurs environnementaux dans la physiopathogénie. Les facteurs génétiques sont donc associés à d'autres facteurs de risque environnementaux qui peuvent déclencher la maladie, comme le mode de vie occidental des pays industrialisés (13) (sédentarisation et alimentation (14)) et les infections gastro-intestinales (15), qui sont souvent à l'origine de la première poussée de la maladie.

A ce jour, deux facteurs de risque dans la MC et de protection dans la RCH ont été identifiés. Il a été démontré que l'appendicectomie réduit de près de 70 % le risque de

développer une RCH (16). A l'inverse, pour les patients souffrant de MC, les antécédents d'appendicectomie sont associés à un risque accru de développer des sténoses (17).

De même, la consommation de tabac a un rôle néfaste sur l'évolution de la MC. Elle aggrave l'évolution de la pathologie avec une augmentation du nombre de poussées, de la prise de corticoïdes, des résistances thérapeutiques, des complications (fistules et sténoses), et une accélération du recours à la chirurgie (18) (19). L'arrêt du tabac fait partie du traitement d'entretien de la maladie de Crohn. A l'inverse, le tabagisme a un effet protecteur au cours de la RCH. L'arrêt du tabac est un facteur favorisant l'apparition d'une RCH davantage que l'absence de consommation de tabac. Les fumeurs ont un risque réduit de développer une RCH, et, de même, une fois déclarée, la pathologie est moins sévère chez les fumeurs (18).

Enfin, des facteurs psychologiques tels qu'un terrain anxieux, un stress important ou une dépression peuvent favoriser l'exacerbation des symptômes lors des épisodes de poussée, et modifient certainement l'évolution et la sévérité de la pathologie (20).

1.4. Physiopathologie et manifestations cliniques et paracliniques

1.4.1. Physiopathologie des MICI

Le diagnostic de MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (endoscopiques, radiologiques, histologiques et sérologiques). Le diagnostic est, chez la plupart des patients, établi en période de poussée.

Le diagnostic de MC ou de RCH est un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes de colites, qu'elles soient d'origine infectieuse ou non infectieuse, a fortiori quand il s'agit de la première poussée. Dans un contexte de présomption de MICI, l'anamnèse réalisée auprès du patient est déterminante afin d'orienter le diagnostic.

Pour 10 % des patients, le diagnostic entre MC et RCH n'est pas établi. Par ailleurs, certains patients ont eu un diagnostic ancien de MC ou de RCH parfois erroné. C'est pourquoi il faut rester vigilant au moment des poussées chez ces patients, celles-ci pouvant permettre d'affirmer ou de préciser le type exact de MICI.

La MC et la RCH se différencient principalement par le siège de leurs lésions. Dans la MC l'atteinte de la muqueuse digestive est trans pariétale alors que dans la RCH l'atteinte est plus superficielle.

L'évolution des MICI est peu prévisible ; elle alterne des périodes de rémission, des poussées évolutives de gravité variable et des périodes d'évolution chronique active.

Le rythme de consultation doit être au minimum semestriel dès lors qu'un traitement spécifique est prescrit. Dans le cas général, un avis annuel du spécialiste est conseillé.

1.4.2. Maladie de Crohn

1.4.2.1. Signes cliniques

Dans la MC les signes cliniques suivants sont diversement associés (21) :

- Signes digestifs : douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale), nausées, vomissements ; parfois syndrome abdominal aigu ; diarrhée, avec ou sans rectorragie, syndrome dysentérique ; signes ano-périnéaux : douleurs, écoulement...
- Signes généraux : asthénie, amaigrissement, anorexie ; fièvre ; pâleur, dyspnée (anémie) ; chez l'enfant et l'adolescent : cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire.
- Manifestations extra-digestives dans 43 % des cas (rarement au premier plan, parfois révélatrices) (22) (23): rhumatologiques (rhumatismes articulaires périphériques, rhumatismes axiaux de type sacro-iliite ou spondylarthrite ankylosante), dermatologiques (aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (uvéite antérieure, épisclérite), hépato-biliaires (stéatose, rares cholangites sclérosantes), hématologiques (anémie), autres atteintes plus exceptionnelles (pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde...).

La MC évolue par périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission pour la plupart des patients, dans 10 à 15 % des cas elle évolue sur un mode chronique. Les symptômes cliniques surviennent en général 2 à 3 ans après l'apparition des anomalies anatomiques. Au cours de la progression de la maladie les lésions inflammatoires peuvent toucher l'ensemble du tractus digestif, elles surviennent préférentiellement au niveau de l'iléon distal et du côlon. Elles touchent, de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif. Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine. Seuls 10 % des patients atteints de MC auront une rémission prolongée 10 ans après le diagnostic (24).

La maladie touche dans des proportions égales le côlon, l'iléon ou les deux (25). Dix à 15 % des patients en moyenne ont une atteinte gastro-intestinale haute. La localisation de la maladie tend à être stable dans le temps chez un même patient. En général 10 à 15 % des patients présentent au début de leur maladie des lésions ano-périnéales, 50 % en auront au cours de leur suivi. Ces lésions entraînent de nombreuses complications pouvant nécessiter un drainage chirurgical, et à terme engendrant un risque d'incontinence anale.

L'évolution dépend de la localisation de la maladie. L'atteinte de l'intestin grêle peut-être compliquée dès le diagnostic ou dans les années qui suivent, par l'apparition d'un abcès ou d'une fistule, ou encore par une sténose au contact d'une fistule ; alors que l'atteinte colique peut rester inflammatoire non compliquée (non sténosante, non pénétrante) pendant des années.

Le phénotype inflammatoire, le plus répandu, concerne 70 % des porteurs de MC. Chez 17 % des patients, la pathologie se manifeste avec un phénotype sténosant, formant des zones de sténoses et de fibroses, siégeant surtout au niveau de l'intestin grêle. Le troisième phénotype de la MC est la forme perforante (pénétrante), qui concerne 13 % des patients, et caractérisée par la présence d'abcès et de fistules généralement à localisation ano-périnéales et parfois entéro-cutanées, entéro-entérales, entéro-vaginales ou entéro-vésicales (26).

La progression des lésions anatomiques peut conduire à des complications inaccessibles à un traitement médical et qui nécessitent une prise en charge chirurgicale. Le recours à une chirurgie concerne 70 à 80 % des cas après 20 ans d'évolution, et 30 % des patients devront bénéficier d'une reprise chirurgicale dans les 10 ans suivant la première opération, soit 3 à 5% de risque de recours à une chirurgie par an par patient (27).

La mortalité de la MC est discrètement augmentée par rapport à la population générale (hazard ratio HR=1,52) (28). Elle peut être attribuée à la maladie elle-même, ou à ses traitements.

1.4.2.2. Signes paracliniques

Au niveau de la biologie on retrouve souvent une anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire. La créatininémie est souvent dosée à la recherche d'une néphropathie, tout comme les marqueurs hépatiques pour connaître la fonction hépatique initiale du patient. L'état nutritionnel est évalué, accompagné de la recherche de carences en vitamines et micronutriments : albuminémie, vitamine B12 et folates sériques.

L'étude simultanée des anticorps ASCA et pANCA contribue à différencier la RCH d'une MC colique isolée.

Enfin, les marqueurs fécaux tels que la calprotectine ou la lactoferrine (29) sont de plus en plus souvent dosés afin de mesurer l'activité de la maladie de manière non invasive.

Concernant les examens endoscopiques, l'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de MC. Elle permet d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. Tous les segments peuvent être atteints mais les zones les plus touchées sont le côlon et l'iléon terminal. Les lésions élémentaires sont des ulcérations, souvent aphtoïdes, plus ou moins profondes. De même, une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées peut être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.

L'exploration de l'intestin grêle peut également faire appel à une échographie abdomino-pelvienne, un entéroscanner ou une entéro-IRM, dans certains cas difficiles, un examen par vidéocapsule et/ou une entéroscopie. L'exploration des éventuelles lésions de la région ano-périnéale peut nécessiter une IRM ano-périnéale, une échoendoscopie.

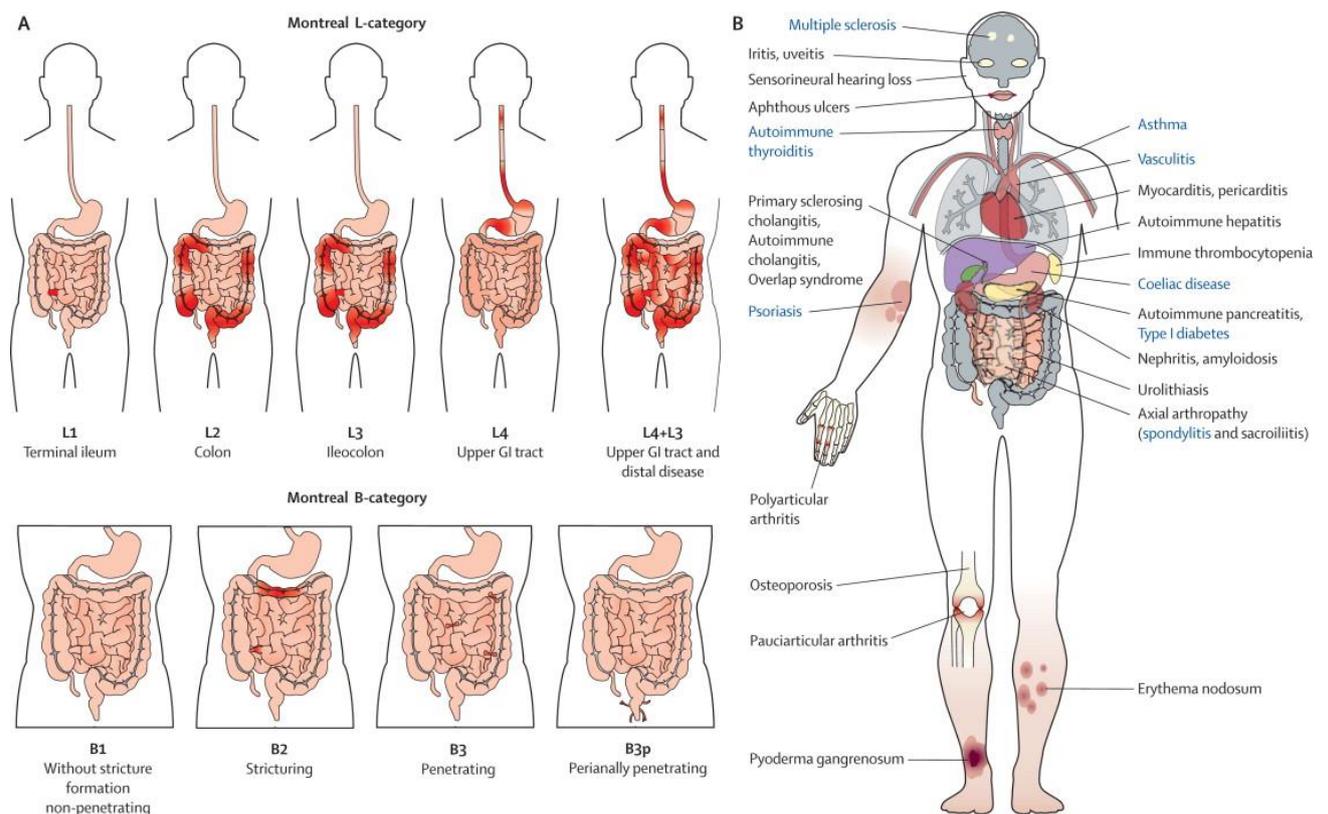
1.4.2.3. Classification

La MC est répertoriée selon la classification de Montréal (tableau 1) qui dépend de l'âge du patient lors de la découverte de la maladie, de la localisation de l'atteinte, et de son phénotype (inflammatoire, sténosant, ou pénétrant) (25).

Tableau 1 : Classification de Montréal de la MC

Âge au diagnostic	A1 : ≤ 16 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : > 40 ans
Topographie	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastrointestinal supérieur isolé*
Phénotype	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant p : atteinte anopérinéale**

* L4 peut être ajouté à L1, L2 ou L3 et n'est pas exclusif
** p peut être ajouté à B1, B2 ou B3 quand une atteinte anopérinéale est présente



**Figure 2 : A) Classification de Montréal de la MC
B) Manifestations extra-cliniques**

L'activité est mesurée selon le score CDAI (Crohn's Disease Activity Index) permettant de classer la maladie en trois stades : maladie inactive, maladie active minime à modérée, maladie sévère (annexe 1). D'une manière plus simple, cette activité est mesurée en pratique courante par le score de Harvey-Bradshaw (annexe 2).

Dans la pratique clinique, la sévérité d'une poussée de MC est décrite selon trois stades en fonction des symptômes. La poussée est légère à modérée chez les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation, capables de tolérer une alimentation orale, sans perte de poids et/ou manifestations de déshydratation. La poussée est modérée à sévère lorsqu'elle ne répond pas à un traitement conventionnel d'une poussée légère à modérée (amino-salicylés et/ou corticothérapie per os ou locale), ou lorsque le patient présente de la fièvre, une perte de poids, une anémie sévère, des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements fréquents. Enfin, la poussée est sévère à fulminante si les symptômes persistent malgré une corticothérapie, si le patient présente une fièvre importante, des vomissements persistants, une

obstruction intestinale, une masse abdominale palpable, une déshydratation, une perte de poids supérieure à 10 % ou la présence d'un abcès ou d'une fistule (30).

Les manifestations cliniques de la MC dépendent largement des sites anatomiques atteints et du phénotype de la maladie. Si le siège des lésions est relativement stable au cours de la maladie, le phénotype évolue au fil du temps, les changements les plus fréquents étant le passage de la forme inflammatoire à une forme perforante ou sténosante (26).

Dans la forme perforante de la MC, l'ulcération de la muqueuse peut parfois atteindre la sous-muqueuse puis la musculuse, formant des canaux intra-pariétaux et ainsi conduire à la formation de fissures pariétales et de fistules, caractéristiques de la MC. Les fistules peuvent impliquer les anses intestinales adjacentes, le côlon, le péritoine ou d'autres organes comme la vessie ou le vagin et même aboucher à la paroi abdominale. Les lésions ano-périnéales concernent 30 % des patients au cours de la MC. La prise en charge des fistules reste complexe, avec un recours fréquent aux drainages chirurgicaux, aux antibiotiques en cas de complications infectieuses, aux traitements par anti-TNF α , et parfois à la colostomie de décharge.

L'évolution de la MC dans sa forme sténosante est marquée par une altération caractéristique de la paroi du tube digestif qui s'épaissit (atteinte transmurale), entraînant une diminution du diamètre de la lumière intestinale, conduisant à la formation de sténoses pouvant aller jusqu'à l'occlusion intestinale. Les obstructions intestinales et occlusions sont des urgences qui peuvent nécessiter un recours à la chirurgie.

1.4.2.4. Complications

Les complications subaiguës et chroniques sont les plus fréquentes : les obstructions intestinales (syndrome de Koenig, douleurs et vomissements chroniques) liée à la sténose inflammatoire et/ou cicatricielle d'un ou plusieurs segments intestinaux, les fistules (entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales...), les abcès intra-abdominaux, les manifestations ano-périnéales invalidantes (fissures souvent multiples, abcès récidivants, fistules complexes...), la dénutrition, les malabsorptions, les anémies inflammatoires et/ou carencielles, les manifestations extradiigestives sévères telles que le pyoderma gangrenosum ou les uvéites, les complications rhumatologiques, les complications vasculaires (thromboses veineuses, plus rarement artérielles), et enfin chez l'enfant et l'adolescent les retards de croissance et retards pubertaires.

Les tableaux aigus sont moins fréquents. On peut observer des occlusions, des péritonites localisées ou généralisées, des appendicites aiguës, des hémorragies digestives parfois sévères, des abcès de la région ano-périnéale. Ces complications sont des urgences thérapeutiques.

Enfin, au cours de la MC colique étendue (atteinte colique au-delà du sigmoïde), il existe un sur-risque de transformation néoplasique apparaissant généralement sept à dix ans après le diagnostic, ou d'emblée en cas de cholangite associée. La détection de ces lésions par coloscopie doit être proposée au patient selon un rythme recommandé par le spécialiste.

1.4.3. Rectocolite hémorragique

1.4.3.1. Signes cliniques

Les signes cliniques principalement observés dans les RCH sont (31) :

- Douleurs rectales avec ou sans diarrhée, rectorragie, syndrome dysentérique, ténésme, épreintes.
- En cas de forte poussée : douleurs abdominales et signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement). En raison de l'atteinte rectale, l'incontinence n'est pas rare et 74 % des patients atteints de RCH auront l'expérience d'un épisode d'incontinence au cours de poussées de leur maladie, incontinence sévère et répétée dans 9 % des cas (32).
- Chez l'enfant et l'adolescent : parfois cassure des courbes staturopondérales et retard pubertaire.
- Manifestations extra-intestinales (rarement au premier plan) retrouvées chez 31 % des patients au cours de l'évolution de la maladie (23) : rhumatologiques (rhumatismes articulaires périphériques, ou rhumatismes axiaux de type sacro-iliite ou spondylarthrite ankylosante), dermatologiques (aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (uvéite antérieure, épisclérite), hépato-biliaires (stéatose, rares cholangites sclérosantes), hématologiques (anémie), autres atteintes plus exceptionnelles (pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde...).

L'atteinte digestive inflammatoire au cours de la RCH est restreinte au côlon et l'extension des lésions muqueuses est toujours rétrograde avec une atteinte systématique du rectum associée ou non à une extension au reste du côlon, faisant distinguer 3 formes : la

rectite, la colite gauche et la pancolite. La RCH atteint dans un tiers des cas le rectum, dans 50% des cas le côlon gauche, et dans 15 % des cas on retrouve des formes de pancolites (atteinte de l'ensemble du rectum et du côlon). Après 20 ans d'évolution 50 % des patients auront une pancolite (33). L'atteinte est dans tous les cas continue, d'un seul tenant du rectum jusqu'à une limite proximale colique souvent nette.

Chez certains patients présentant une localisation rectocolique des lésions, un diagnostic de premier abord peut être difficile à réaliser, on parle alors de colite indéterminée (5 % des cas). Seule l'évolution de la pathologie permettra de différencier une MC d'une RCH.

La maladie évolue par poussées qui alternent avec des périodes de rémission. Les symptômes peuvent être mineurs et aller jusqu'à la colite aiguë grave qui met en jeu le pronostic vital et conduit à une colectomie en urgence.

L'activité de la maladie tend à décroître avec le temps. Un tiers des patients n'auront pas de récurrence dans les 10 années suivant leur première poussée et ce indépendamment de la sévérité de la première poussée. Le risque cumulé de colectomie après 25 ans d'évolution oscille entre 20 et 30 %, il atteint 10 % la première année (34).

La mortalité des patients avec une RCH ne diffère pas de celle de la population (35).

L'ensemble de ces symptômes digestifs et parfois extradiigestifs impactent directement la qualité de vie des patients. Dans une cohorte de 1370 patients, 53 % des patients jugeaient que la maladie impactait directement leur qualité de vie en comparaison à d'autres pathologies chroniques (36). En effet, le retentissement social est majeur avec plus d'un quart des patients en incapacité temporaire ou permanente de travail en lien direct avec leur RCH (37).

1.4.3.2. Signes paracliniques

Au niveau de la biologie on retrouve souvent une anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire. La créatininémie est souvent dosée à la recherche d'une néphropathie, tout comme les marqueurs hépatiques pour connaître la fonction hépatique initiale du patient.

L'étude simultanée des anticorps ASCA et pANCA contribue à différencier la RCH d'une MC colique isolée.

Concernant les examens endoscopiques, l'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de RCH. L'examen endoscopique reste actuellement le moyen le plus fiable pour juger de l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. Les lésions observées témoignent d'une activité inflammatoire de la maladie comme la modification de la trame vasculaire, le caractère friable et fragile de la muqueuse, les saignements provoqués ou spontanés dans la lumière digestive et les ulcérations.

D'autres examens peuvent être nécessaires telle qu'une radiographie, et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë.

1.4.3.3. Classification

La RCH est répertoriée selon la classification de Montréal (tableau 2), qui ne comprend contrairement à la MC que l'extension de la maladie (rectite, colite gauche, pancolite), ce qui prend en compte l'histoire naturelle de la maladie, mais aussi le risque de colite aiguë grave et de cancer recto-colique (38).

Tableau 2 : Classification de Montréal de l'extension de la RCH

Extension	Topographie
E1 : rectite	Atteinte limitée au rectum (en dessous de la jonction recto-sigmoïdienne)
E2 : colite gauche	Atteinte en dessous de l'angle gauche
E3 : pancolite	Atteinte dépassant l'angle gauche

Les nombreux scores proposés pour rendre compte de l'activité et de la sévérité de la maladie (Simple Clinical Activity Index, score de Mayo...) sont principalement basés sur la fréquence des selles et l'importance des rectorragies. Le score le plus largement utilisé reste le score de Mayo.

Dans la pratique clinique, l'indice d'activité de la pathologie est décrit selon plusieurs stades de sévérité. La poussée est considérée comme légère si le patient présente moins de quatre selles sanglantes par jour, sans signes systémiques associés. La poussée est modérée

lorsque le patient présente entre quatre et six selles par jour avec seulement quelques symptômes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre...). Enfin, la poussée est sévère si le patient présente plus de six selles sanglantes par jour et des signes généraux associés comme une fièvre, une tachycardie, une anémie ou une vitesse de sédimentation élevée (39).

La présence d'auto-anticorps de type pANCA est retrouvée chez 60 à 80% des patients atteints de RCH. Ils ont été associés à une évolution agressive de la maladie, à une résistance au traitement par amino-salicylés, et à des cas plus fréquents de pochite après colectomie (40). A l'instar des pANCA, des ASCA sont retrouvés chez 80 % des patients atteints de MC (41).

1.4.3.4. Complications

Dans 85 % des cas, la RCH reste limitée à un stade mineur ou modéré, ne nécessitant pas de prise en charge lourde, de type hospitalisation, ni de recours à la chirurgie. Cependant, dans 15 % des cas, une évolution vers une forme sévère sera à l'origine de douleurs intenses associées à des diarrhées profuses et sanglantes. Ce tableau clinique représente une véritable urgence médicale qui nécessite une prise en charge en milieu hospitalier du fait des risques de déshydratation, d'anémie sévère liée à une hémorragie digestive, de dilatation toxique du côlon (mégacôlon toxique) avec risque de perforation colique. Actuellement, ces complications sont de plus en plus rares, et le pronostic vital des patients est très significativement amélioré grâce à une prise en charge rapide et adaptée.

Deux complications sont principalement redoutées en cas de RCH :

- La colite aiguë grave, qui se caractérise par une inflammation fulminante du côlon, avec un nombre élevé d'évacuations sanglantes (supérieur à six par jour), le plus souvent associé à des signes généraux (amaigrissement, fièvre), une anémie et un syndrome inflammatoire.

La suspicion de colite aiguë grave est une urgence thérapeutique. En effet, les risques à court terme sont la colectasie, la perforation colique, et plus rarement l'hémorragie grave, qui peuvent imposer des gestes chirurgicaux (42).

- Le cancer du côlon : l'augmentation du risque de cancérisation du côlon est reconnue, surtout en cas de forme étendue, et est directement induite par l'inflammation chronique. Il s'agit d'un risque à long terme, l'augmentation du risque apparaissant généralement sept à dix ans après le diagnostic de RCH, et d'emblée en cas de cholangite sclérosante associée. Le

risque est estimé entre 2 et 3 fois plus que la population générale de développer un cancer colorectal (43).

1.5. Options thérapeutiques

Les MICI représentent des pathologies chroniques sans, actuellement, aucun traitement médical en mesure d'obtenir une guérison complète. Cependant les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante. Le traitement a pour objectifs :

- la réduction de l'inflammation locale ;
- le traitement des manifestations liées aux poussées (déshydratation, douleurs...) ;
- le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extra-digestives, pathologies induites...).

Le traitement est utilisé soit pour enrayer un épisode aigu afin d'obtenir une rémission de la pathologie (traitement d'attaque), soit pour maintenir une période de rémission la plus longue possible et prévenir les rechutes (traitement d'entretien).

Les formes modérées à sévères sont les plus problématiques à traiter car elles présentent un risque évolutif plus important.

L'objectif idéal du traitement des MICI est donc de contrôler les symptômes, l'inflammation, et de prévenir l'apparition de dommages structuraux. Il doit améliorer la qualité de vie en préservant ou en restaurant les capacités fonctionnelles et l'autonomie des patients. La prise en charge du patient doit être globale et la plus précoce possible ; elle s'appuie sur des modalités pharmacologiques et non pharmacologiques.

La maladie peut être responsable d'une souffrance physique mais aussi psychique pour le patient avec un inconfort, un isolement, un poids social, engendrant des coûts notables.

L'enjeu majeur est donc de trouver un traitement efficace dans la durée, avec une tolérance acceptable, adapté à la gravité et à l'évolutivité de la maladie du patient. Ce traitement doit permettre de maîtriser les symptômes au quotidien et d'obtenir une qualité de vie correcte, tout en prévenant les rechutes et évitant la chirurgie et ainsi empêchant l'inflammation chronique évolutive.

Suite au diagnostic de MC ou de RCH, un traitement médical est le plus souvent proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés.

La stratégie « step-up », conventionnelle, représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les médicaments les moins agressifs sont utilisés en première intention. En cas d'échec ou de rechute, un recours aux traitements de plus en plus forts sera envisagé. Ainsi, dans la stratégie step-up, les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Les immunosuppresseurs seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MICI résistant à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF α . La prise en charge chirurgicale sera le dernier recours aux situations graves résistantes à tout traitement médical.

Les AMM (Autorisations de Mise sur le Marché) des médicaments anti-TNF α ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge step-up. Actuellement, cette stratégie thérapeutique reste la prise en charge recommandée dans les MICI par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

A l'inverse, la stratégie « top-down » consiste à prescrire d'emblée, lors du diagnostic, un traitement agressif, dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. En effet il a été démontré que l'histoire naturelle des MICI était plus facilement modifiable au début de la maladie (44). Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-TNF α interviennent en première ligne de traitement de la pathologie (souvent l'association azathioprine-infliximab), suivis en cas de rémission profonde et prolongée d'une simplification de la thérapeutique. Cette prise en charge est actuellement étudiée dans des essais thérapeutiques. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur associé à un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF α lors de la première poussée de MC (45). Une meilleure cicatrisation endoscopique de la muqueuse à distance de la poussée, chez cette même population de patients, permet d'avancer l'hypothèse qu'un recours rapide aux anti-TNF α , pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie. Cependant, le rapport bénéfice/risque de cette stratégie top-down reste encore à renforcer en termes d'expériences de suivi, et d'apparition d'effets indésirables notamment. Actuellement, certains facteurs prédictifs comme la nécessité d'un traitement d'emblée par corticothérapie associée à un âge jeune du patient (inférieur à 40 ans) et la présence de lésions ano-périnéales ont été identifiés comme facteur d'évolution

sévère de la pathologie et permettent en conséquence de proposer de façon ciblée un traitement top-down (46). D'autres critères prédictifs sont en cours de détermination afin de rendre optimale la proposition thérapeutique faite aux patients.

Les traitements utilisés pour la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation des lésions, de l'évolution de la maladie, ainsi que de la sévérité et de l'étendue des lésions. D'une manière générale, les stratégies thérapeutiques sont similaires dans la MC et dans la RCH, et font appel aux mêmes médicaments. Cependant, la réponse au traitement médical est plus faible pour la MC comparativement à la RCH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie pour les patients porteurs de MC. De même, la chirurgie peut être curative dans la RCH, alors qu'elle ne sera que palliative pour la MC.

1.5.1. Traitements non pharmacologiques

1.5.1.1. La chirurgie

Lors de la MC, le recours à la chirurgie est réservé lorsque le traitement médical seul s'avère insatisfaisant ou en cas de complications spécifiques de la pathologie (occlusion, perforation, mégacôlon toxique, fistules, sténoses, colite grave) nécessitant une prise en charge chirurgicale en première ligne qui sera ensuite relayée et confortée par un traitement médical d'entretien. Les opérations peuvent consister pour les lésions du grêle en une résection iléo-caecale (si les lésions se situent au niveau de l'iléon terminal) ou une résection du grêle. Pour les lésions du côlon et du rectum, la prise en charge chirurgicale sera une colectomie, soit segmentaire (ablation partielle du côlon, quand les lésions sont localisées), soit subtotale (en cas de maladie évolutive, cette intervention sera accompagnée d'une iléostomie), soit totale (en cas de colite grave et chronique, chirurgie avec anastomose iléo-rectale et parfois iléostomie), ou enfin une coloproctectomie totale. Chez les patients atteints de MC, la chirurgie ne permet pas une guérison définitive et les récurrences restent assez fréquentes.

Dans le cadre de la RCH, la coloproctectomie (ablation du côlon et du rectum), seule solution après échec des thérapeutiques médicamenteuses, constitue une chirurgie «curatrice» de cette maladie. Les taux de recours à la chirurgie varient en fonction des différentes études :

les études les plus anciennes retrouvent des taux importants proches de 20 % à 5 ans, de 31 à 34 % à 20 ans alors que les études plus récentes constatent des taux inférieurs de 7,5 % et 8,7 % à 5 et 10 ans respectivement (47) (34). Cependant cette chirurgie n'est pas dénuée de morbidité et deux tiers des malades présenteront des complications après anastomose iléo-anale.

1.5.1.2. L'arrêt du tabac

L'arrêt du tabac doit être encouragé pour chaque patient atteint de MICI, et d'autant plus chez les patients atteints de MC car les effets néfastes du tabac ont été démontrés dans de nombreuses études. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde (48).

1.5.1.3. Le soutien psychologique

Les événements de vie stressants sont souvent retrouvés à l'origine d'une poussée de MICI, et de même, le stress agit comme un facteur aggravant d'une poussée. Face à ces constats, la proposition d'un soutien psychologique adapté est recommandée chez les patients le désirant.

1.5.2. Traitements pharmacologiques

1.5.2.1. Traitements symptomatiques

Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Si les antalgiques de palier I et II sont généralement suffisants, certaines poussées sévères nécessitent le recours aux morphiniques. Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (Spasfon®) ou le pinavérium (Dicetel®), sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI. Les anti-diarrhéiques tels que le loperamide (Imodium®) sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacolon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré.

Correction des troubles hydro-électrolytiques

Les poussées aiguës sévères avec diarrhées profuses et sanglantes peuvent entraîner une déshydratation sévère. Les troubles hydro-électrolytiques doivent alors être pris en charge rapidement, sur la base des bilans ioniques.

Régime sans résidus

Chez les patients ayant une maladie chronique active, les carences nutritionnelles sont généralement multiples. Un examen soigneux de l'état nutritionnel reste indispensable afin d'instaurer un traitement pour pallier aux carences induites en vitamines, oligo-éléments et protéines. Un régime diététique sans fibres, appelé régime sans résidus, permet de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, et ainsi permettre une meilleure tolérance du tube digestif vis-à-vis des aliments. Cette thérapeutique permet d'améliorer le confort digestif des patients en période de poussée. Cependant, ce régime doit rester transitoire et la diversification alimentaire pourra être élargie progressivement dès la rémission afin d'éviter les carences nutritionnelles.

Le rôle du diététicien est capital dans ces pathologies afin de transmettre aux patients des règles de diététiques adaptées en fonction de l'évolution de leur maladie (période de poussée/rémission), de leur traitement (corticothérapie), de leur poids (perte ou prise de poids), et de leurs antécédents (résection chirurgicale, stomie).

Antibiotiques : métronidazole (Flagyl®), ciprofloxacine (Ciflox®)

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pochite après anastomose iléo-anale, dans la RCH. Le métronidazole, agissant principalement sur les germes anaérobies, et la ciprofloxacine, ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent les deux molécules les plus utilisées. D'autres antibiotiques (gentamicine, vancomycine) peuvent être prescrits, notamment lors des complications infectieuses des MICI comme le mégacôlon toxique avec fièvre. Enfin, les quinolones, dont la norfloxacine, ou les pénicillines, dont l'amoxicilline-acide clavulanique, présentent un intérêt dans la décontamination du tube digestif, chez les patients présentant une pullulation microbienne à la suite d'une ou plusieurs résections au niveau de l'intestin grêle (49). Les antibiotiques étant à l'origine d'un déséquilibre de la flore intestinale, ils sont prescrits sur des périodes relativement courtes.

1.5.2.2. Nutrition entérale et parentérale

Une nutrition artificielle permet de rétablir le bilan électrolytique et nutritionnel chez les patients en poussée. Si elle a un rôle uniquement nutritionnel dans la RCH, la nutrition entérale ou parentérale a un double intérêt, sur le plan nutritionnel et sur le plan curatif dans la MC. La nutrition peut être une alternative à la corticothérapie lors de la prise en charge d'une poussée de MC avec un pourcentage d'efficacité d'environ 60 %. Enfin, l'instauration d'une nutrition en parallèle d'un immunosuppresseur permet de maintenir un traitement de fond chez le patient le temps d'atteindre le délai d'efficacité de l'immunosuppresseur (50).

La nutrition parentérale exclusive permet la mise au repos absolu du tube digestif en cas de poussées sévères de MICI. Elle est également justifiée en cas d'occlusion dans la MC sténosante.

L'alimentation entérale, totale ou partielle, est indiquée dans les poussées moins sévères de MICI. Elle permet de réalimenter le patient et de corriger les déficits par une thérapeutique moins invasive pouvant être réalisée en ambulatoire et poursuivie pendant plusieurs semaines.

1.5.2.3. Les 5-amino salicylés (5-ASA)

Les dérivés salicylés ont été les premiers traitements efficaces des MICI, découverts en 1942. Initialement développés pour la prise en charge des maladies inflammatoires rhumatologiques, leur efficacité sur les colites associées aux spondylarthropathies a été à l'origine de leur développement dans les MICI.

La sulfasalazine (Salazopyrine®) initialement décrite est composée d'une partie sulfamide, toxique, et du principe actif la mésalazine. La mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®) est actuellement le principal traitement utilisé, sous plusieurs formes galéniques. Il s'agit de l'un des traitements les moins onéreux dans les MICI.

Les 5-amino salicylés représentent la première ligne de traitement dans la stratégie step-up. Ces médicaments ont une indication dans les formes légères à modérées de MC et de RCH, avec une efficacité supérieure dans la RCH par rapport à la MC. L'efficacité des 5-ASA reste très modeste dans la MC (51), mise à part dans le traitement de la MC à localisation colique avec un traitement à posologie importante.

Le mode d'action des 5-ASA repose sur la partie salicylate (partie active) qui inhibe la cascade arachidonique et limite la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Elle inhibe également la voie de synthèse des leucotriènes, responsables du recrutement des cellules immunocompétentes. Les dérivés salicylés sont des molécules anti-oxydantes capables de capturer des radicaux libres de type hydroxyle. Cette propriété pourrait être à l'origine de leur efficacité à lutter contre la dégénérescence cellulaire au niveau du côlon. En effet, plusieurs études ont montré une réduction du risque de cancer colorectal lors de la prise au long cours de dérivés salicylés (52).

Les 5-ASA peuvent induire des effets indésirables dose-dépendants de type céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires. Globalement, l'incidence des effets indésirables est de 30 %. La tolérance de la mésalazine est supérieure à celle de la sulfasalazine. Les formes utilisées par voie anale présentent rarement des effets indésirables systémiques.

Des tableaux d'hypersensibilité avec des symptômes tels que fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, peuvent être observés lors de l'introduction des dérivés salicylés et sont une contre-indication à toute réintroduction, à la fois avec les formes per os et les formes locales. Une augmentation des transaminases peut être parfois observée et de rares cas d'hépatites ont été rapportés. Des cas exceptionnels de néphrite interstitielle, de pneumopathie interstitielle, de péricardite et de myocardite ont été décrits. Des troubles de l'hémostase, des cas de cytopénie, d'hyperéosinophilie et de thrombopénie ont été mis en évidence chez certains patients.

Des pancréatites aiguës ont été observées lors de l'introduction de la mésalazine, d'évolution généralement bénigne. Cet effet secondaire impose cependant l'arrêt définitif et la contre-indication aux traitements par 5-ASA. En cas de pancréatite sous 5-ASA, le traitement par lavement de 4-ASA (Quadrassa®) peut être une alternative, car aucun cas d'allergie croisée n'a été rapporté.

Les données publiées sur l'utilisation de la mésalazine et de ses dérivés au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes, par conséquent ces molécules pourront être utilisées à la posologie de 2 à 3 g/jour en pratique clinique, quel que soit le terme de la grossesse.

1.5.2.4. La corticothérapie

Les corticoïdes classiques (prednisone et prednisolone) ont largement démontré leur efficacité pour le traitement des MICI en poussées. Les molécules employées et leurs présentations galéniques sont nombreuses. Les voies locales et orales sont généralement réservées aux traitements d'attaque des poussées modérées. Les formes parentérales (IM ou IV) sont souvent un recours en cas de poussées aiguës sévères.

Selon deux essais contrôlés réalisés contre placebo, les corticoïdes par voie générale et à forte dose permettent d'obtenir une rémission clinique dans 60-83 % des cas dans un délai de 18 semaines (53).

Mais les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien des MICI. D'une part, ils ne permettent pas de prévenir les rechutes cliniques. Trois essais ont randomisé un traitement donné en double aveugle soit par corticoïdes au long cours soit par un placebo : les taux de rechute étaient identiques dans les deux bras (53). Au long cours, seul un patient sur deux serait en rémission sous corticoïdes, les autres seraient cortico-dépendants ou opérés (54).

D'autre part, on estime que les corticoïdes ne permettent pas d'obtenir une cicatrisation muqueuse endoscopique au cours des MICI. La réponse endoscopique aux corticoïdes a été étudiée dans un essai prospectif du GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif) et a conclu à l'absence de corrélation entre la réponse clinique et la réponse endoscopique (55).

Enfin, l'utilisation au long cours des corticoïdes est constamment associée à une augmentation de la morbi-mortalité au cours des MICI (56).

Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire au niveau de différentes cellules cibles :

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, IL-12, IL-18, GM-CSF) et des chimiokines pro-inflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose, empêchant la pérennisation de l'inflammation.
- Au niveau des lymphocytes T (LT), les corticoïdes favorisent leur apoptose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes.

Corticoïdes à effet systémique

La prednisolone (Solupred®) et la prednisone (Cortancyl®) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus employés dans le traitement des MICI. Classiquement, la posologie de 1 mg/kg/j est utilisée en traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, permettant d'obtenir plus de 90 % de rémissions cliniques à partir de la septième semaine de traitement. En l'absence d'amélioration des symptômes en 3 à 4 semaines ou de rémission clinique en 7 semaines, la poussée est dite corticorésistante. La corticorésistance survient dans 8 % des cas et peut justifier un traitement par voie parentérale (55).

Dans les poussées les plus sévères, la corticothérapie représente le traitement médical intensif de première ligne. La dose administrée est de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone (Medrol®, Solumedrol®) pendant quelques jours, éventuellement associée à des lavements de prednisolone en cas d'atteinte distale. À l'issue de ce traitement, une évaluation de la réponse au traitement permet d'envisager la poursuite du traitement médical ou le changement de stratégie thérapeutique.

L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif avec une décroissance des doses sur plusieurs semaines. Généralement la décroissance des corticoïdes s'opère selon le schéma suivant : diminution de 10 mg par semaine de la posologie de départ (en équivalent prednisolone) jusqu'au palier de 30 mg/jour ; puis décroissance de 5 mg/semaine jusqu'au palier de 10 mg/jour ; à ce palier, arrêt des glucocorticoïdes et relais par hydrocortisone à la posologie de 20 mg/jour. Une cortico-dépendance survient dans 15 à 20 % des cas lors de la décroissance des doses (55). La situation de cortico-dépendance justifie l'utilisation d'immunosuppresseurs, avec en première intention l'azathioprine.

La corticothérapie, quelle que soit sa forme ou sa voie d'administration, n'est pas indiquée dans le traitement d'entretien des MICI. La période de rémission de la pathologie, obtenue grâce aux corticoïdes, reste habituellement brève, et nécessite l'instauration précoce d'un traitement d'entretien afin de maintenir la rémission.

Corticoïdes topiques

Dans les formes rectales ou rectosigmoïdiennes, le traitement local par les corticoïdes sera indiqué en cas de résistance ou d'intolérance aux suppositoires ou aux lavements de dérivés salicylés. Dans les formes en poussée plus étendues, la corticothérapie orale pourra être associée à un traitement local.

Les corticoïdes employés par voie rectale sont : la bétaméthasone (Betnesol®, soluté rectal), l'acétate d'hydrocortisone (Colofoam®, mousse rectale) et la prednisolone (Solupred®)

comprimés effervescents). Ces produits montrent une bonne efficacité sous réserve du respect des modalités d'administration par le patient.

En théorie, les corticoïdes à effet local ont les mêmes effets, thérapeutiques et indésirables, que les corticoïdes utilisés per os. Cependant leur absorption par la muqueuse colique est réduite ce qui limite leur passage systémique et leur activité thérapeutique. Leurs effets indésirables sont essentiellement locaux, comme pour les formes locales de dérivés salicylés.

Corticoïdes à action locale

Le budésonide (Entocort®, Mikicort®) est un glucocorticoïde ayant une indication dans le traitement de la MC. Le budésonide, administré par voie orale, est formulé sous forme de micro-granules gastrorésistants à délitement à pH 5,5, ayant une libération contrôlée au niveau iléo-caecal. Cette formulation est adaptée au traitement des poussées d'intensité légère à modérée des formes iléo-coliques droites de MC. La posologie recommandée est de 9 mg/j pendant 8 semaines suivi d'une décroissance progressive de 3 mg par mois jusqu'à l'arrêt du traitement. L'action du budésonide est essentiellement locale, car la molécule subit une métabolisation importante en composés inactifs au niveau hépatique. Cette pharmacologie limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale, ce qui permet d'envisager ce traitement sans surveillance biologique particulière.

L'utilisation des corticoïdes dans le traitement des MICI est limitée par leurs effets indésirables, d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps et à des posologies élevées. Au-delà des signes d'imprégnation cortisonique classiques que sont le syndrome cushingoïde, l'hyperphagie, l'atrophie musculaire et les signes neuropsychiques (insomnie, euphorie, irritabilité, voire accès maniaque ou épisode délirant) on retrouve également la prise de poids, les effets cosmétiques (acné, vergetures pourpres, hirsutisme) et les effets ostéo-articulaires (ostéopénie, ostéoporose et risque fracturaire, ostéonécrose aseptique). Ces modifications sont généralement réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement.

Pour des patients plus âgés ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires, la décompensation d'un diabète ou d'une hypertension artérielle, des effets oculaires (glaucome, cataracte) peuvent survenir, et surtout, le risque infectieux est accru par les corticoïdes par voie générale, qu'elle qu'en soit l'indication. Chez l'enfant, la corticothérapie peut entraîner un retard de croissance ou de maturation de l'os.

1.5.2.5. Les immunosuppresseurs

Thiopurines : azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinethol®)

Les traitements immunosuppresseurs sont de plus en plus souvent utilisés au cours des MICI, et de plus en plus tôt au cours de l'histoire naturelle. Ceci est la conséquence des phénomènes de cortico-dépendance ou de cortico-résistance fréquemment observés au cours des MICI et de la fréquence élevée des effets secondaires des corticoïdes (54).

L'azathioprine et son dérivé métabolique, la 6-mercaptopurine, sont utilisés en pratique courante dans la MC et la RCH, bien que seule l'azathioprine ait une indication dans le traitement des MICI. L'azathioprine est utilisée en cas de non-réponse, d'intolérance ou de contre-indication aux dérivés salicylés, essentiellement dans la MC. L'effet bénéfique a été montré dans les formes chroniques actives, pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes et chez les malades en rémission, pour éviter la rechute.

Le délai d'action des thiopurines est long, n'apparaissant pas avant plusieurs mois, et il est souvent nécessaire de maintenir la corticothérapie durant cette phase. De ce fait, ce ne sont pas des médicaments du traitement des poussées, et la non-réponse à cette thérapeutique ne peut être affirmée qu'après 3 mois de traitement. Environ 60 à 70 % des patients porteurs de MICI répondent positivement à un traitement par thiopurines, permettant de réduire les doses de corticoïdes, le nombre de poussées, et le recours à la chirurgie (57).

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine qui est un analogue des bases puriques. La 6-mercaptopurine agit en bloquant la synthèse de l'ADN en phase S, empêchant ainsi la prolifération des cellules du système immunitaire. La 6-mercaptopurine est métabolisée selon trois voies :

- la première voie, sous la dépendance de l'hypoxanthine guanine phospho-ribosyl transférase (HGPRT), conduit aux métabolites actifs de l'azathioprine, les 6-TGN, responsables de la toxicité médullaire ;
- la deuxième voie est celle de la TPMT (thiopurine S-méthyltransférase), transformant la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif, la 6-méthylmercaptopurine ;
- la troisième est celle de la xanthine oxydase, à l'origine de la formation de la 6-thioxanthine et de l'acide 6-thiourique, tous deux étant des métabolites inactifs.

Un patient sur 300 présente un déficit enzymatique de la TPMT, qui peut être révélé par un génotypage. En cas de déficit de la TPMT, le métabolisme oriente la métabolisation vers la voie de la HGPRT, entraînant une augmentation des 6-TGN et un risque accru de toxicité

médullaire. A l'inverse, 10 % des patients ont une activité significativement plus élevée de cette enzyme. La détermination du génotypage et/ou de l'activité de la TPMT, avant institution d'un traitement par thiopurine, présente un intérêt pour détecter les patients susceptibles de faire un accident hématologique sous traitement (patients homozygotes déficitaires, activité TPMT faible), ou les patients susceptibles d'être faiblement répondeurs au traitement (activité TPMT élevée). Enfin, le suivi du taux de 6-TGN apporte une aide non négligeable dans la surveillance thérapeutique des patients sous azathioprine. Le but recherché étant d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de contrôler la toxicité médullaire de la molécule. Ce dosage peut également présenter un intérêt dans l'évaluation directe de l'observance des patients. (58)

La posologie de l'azathioprine dans les MICI est généralement de 2 à 2,5 mg/kg/j. La 6-mercaptopurine est utilisée à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg/j.

L'utilisation des thiopurines peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables. Un petit nombre de patients (5 à 15 %) présente des réactions d'intolérance (éruption, troubles digestifs, céphalées, fièvres, myalgies, arthralgies...) qui surviennent presque toujours dans le premier mois. Ce traitement peut également entraîner des complications sévères telles que des atteintes hématologiques (leucopénies fréquentes, thrombopénies plus rares). Une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme durant le premier mois est préconisée. Les thiopurines peuvent être responsables d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques ou cholestatiques, justifiant une surveillance des tests hépatiques tous les 3 mois) et d'atteintes pancréatiques rares mais potentiellement graves, la pancréatite aiguë immuno-allergique devant être recherchée systématiquement devant l'apparition de toute douleur aiguë à l'introduction du traitement. En cas de pancréatite aiguë bien documentée, toute nouvelle réintroduction de l'azathioprine, ou l'utilisation de la 6-mercaptopurine sont contre-indiquées, la rechute étant quasiment constante. Enfin, les thiopurines augmentent le risque d'infections, en particulier opportunistes, et le risque de lymphomes et de cancers ; le risque de syndrome lymphoprolifératif est multiplié par 3,5 lors d'un traitement par thiopurines (59), et le risque de cancers cutanés impose une surveillance dermatologique annuelle (60).

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont nombreuses et ne mettent pas en évidence d'augmentation des malformations fœtales. Les informations concernant l'utilisation de la 6-mercaptopurine, sont beaucoup plus rares, et découlent des données publiées pour l'azathioprine.

Méthotrexate (Novatrex®, Imeth®, Metoject®)

Le méthotrexate est un antimétabolite antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN en phase S du cycle cellulaire. Une supplémentation en acide folique permet d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du méthotrexate.

Le méthotrexate a montré son efficacité dans l'induction de la rémission et le traitement d'entretien de la MC. Son efficacité n'apparaît qu'au bout de 6 à 8 semaines, réservant la molécule au traitement d'entretien de la pathologie. Le méthotrexate présente un intérêt majeur chez les patients présentant des manifestations articulaires, du fait de son indication dans le traitement de certaines maladies articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. La posologie utilisée est de 25 mg/semaine (en IM ou SC) pendant 4 à 6 semaines, puis la posologie d'entretien et de 15 à 20 mg/semaine.

L'utilisation du méthotrexate dans la RCH est en cours d'étude, c'est pourquoi les recommandations pour la pratique clinique ne retiennent pas d'indication de la molécule dans le traitement de la RCH.

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par méthotrexate sont des nausées et vomissements, des diarrhées, des céphalées, des éruptions cutanées et des cas de stomatite rapportés en début de traitement et régressant généralement avec le temps.

La toxicité hépatique du méthotrexate, à l'origine du risque de fibrose hépatique chez les sujets prédisposés impose une surveillance régulière des enzymes hépatiques lors du traitement. L'apparition d'infections opportunistes, de pneumopathies interstitielles et de d'atteintes médullaires sont plus rares. La surveillance de l'hémogramme et des fonctions hépatiques et rénales est hebdomadaire les deux premiers mois, mensuelle les quatre mois suivants, puis trimestrielle pendant la durée du traitement.

Compte-tenu du risque tératogène de la molécule, une contraception est nécessaire lors de l'instauration du traitement et doit être poursuivie pendant un délai de six mois après l'arrêt du traitement.

Ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®)

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, et une inhibition de la transcription et l'expression génique de cytokines nécessaires à la réponse immunitaire telles que l'IL-2, l'IFN γ , l'IL-4, et le TNF α . Dépourvue d'AMM dans le traitement des MICI, la ciclosporine a pourtant montré un intérêt dans le traitement des poussées sévères, réfractaires, corticorésistantes de RCH (61). La

ciclosporine n'a en revanche pas montré d'intérêt dans le traitement de la MC. La posologie initiale est de 2 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue, puis face à une réponse positive au traitement parentéral (60 à 80 % des patients), le relais par voie orale est initié à la posologie de 4 mg/kg/j. Son délai d'action court positionne la ciclosporine dans le traitement des poussées de RCH. La ciclosporine n'est pas recommandée en traitement d'entretien de la RCH. Un traitement par azathioprine est généralement introduit dès lors que la rémission est obtenue par le traitement par ciclosporine.

La ciclosporine présente principalement une toxicité rénale. La posologie utilisée doit être adaptée à la clairance de la créatinine et à la ciclosporinémie de chaque patient. Ce traitement peut également provoquer des hypomagnésémies avec parfois des tremblements des extrémités et des paresthésies, une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, ainsi que des céphalées, une hypertrophie gingivale et un hirsutisme. Enfin, l'augmentation du risque infectieux, en particulier des pneumopathies bactériennes, justifie une antibioprofylaxie adaptée.

1.5.2.6. Les anti-TNF α dans les MICI

Généralités sur le TNF α

Le tumor-necrosis factor α (TNF α) est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle majeur dans la pathogénie des MICI, où il est synthétisé en excès au niveau de la muqueuse pathologique. Il est produit par les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, et les lymphocytes B et T. Le TNF α existe sous deux formes : les fractions soluble et transmembranaire. La régulation de la production et des fonctions du TNF α est complexe et fait intervenir de nombreux agents modulateurs.

Le TNF α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation par des fonctions pro-inflammatoires locales et systémiques. Son activité biologique se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6) et de protéines de l'inflammation (CRP), par une augmentation de la migration des leucocytes, par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, et par une augmentation de l'activité des neutrophiles et des éosinophiles. Le TNF α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire.

Généralités sur les anticorps monoclonaux

Les anticorps (Ac) monoclonaux recombinants sont issus de la technologie de l'hybridome décrit pour la première fois par Köhler et Milstein en 1975 (62). Il s'agit de la fusion entre des lymphocytes murins producteurs d'anticorps et des cellules murines lymphomateuses immortelles permettant de créer ainsi un hybridome immortel producteur d'anticorps murins. Les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique sont des immunoglobulines d'isotype IgG. Ils ont les mêmes propriétés pharmacologiques et les mêmes mécanismes d'action que les immunoglobulines endogènes. Leur utilisation en thérapeutique s'appuie sur le concept d'immunothérapie passive.

Leur structure comporte deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures (figure 3). Les chaînes lourdes sont formées d'un domaine variable V_H et d'un domaine constant CH_1 , CH_2 et CH_3 . Les domaines CH_1 et CH_2 sont séparés par une région charnière H. Les chaînes légères (de type κ ou λ) sont formées d'un domaine variable V_L et d'un domaine constant CL . Ces différents domaines forment 2 structures fonctionnelles: la région Fab composée des domaines variables V_H et V_L , et des domaines constants CL et CH_1 ; la région Fc est composée des domaines CH_2 et CH_3 .

Chaque molécule comprend deux fragments Fab liant l'antigène avec une forte affinité, eux-mêmes reliés à un fragment cristallisable (Fc) porteur des fonctions effectrices des anticorps. En effet le fragment Fc peut activer la voie classique du complément et induire une cytotoxicité dépendante des anticorps, ou encore intervenir dans la biodisponibilité et le recyclage des immunoglobulines.

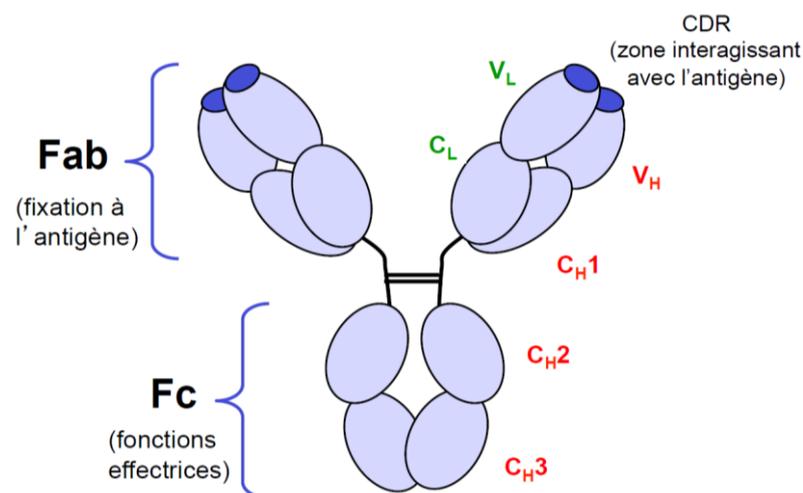
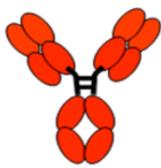
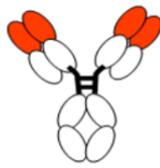


Figure 3 : Structure d'une IgG1

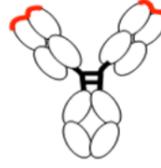
Les avancées récentes en matière de génie génétique ont permis de diminuer progressivement la composante murine dans la structure de l'Ac monoclonal permettant de passer d'anticorps totalement murins hautement immunogènes à des anticorps chimériques, puis des anticorps humanisés, et enfin à des Ac monoclonaux totalement humains.



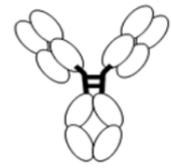
Ac murins



**Ac chimériques
(Infliximab)**



**Ac humanisés
(Certolizumab)**



**Ac humains
(Adalimumab,
Golimumab)**

La construction d'un anticorps chimérique (suffixe « -ximab ») consiste à isoler l'ADN codant pour le domaine VH et le domaine VL d'un anticorps monoclonal de souris et de le lier à l'ADN codant les domaines constants d'une immunoglobuline humaine. Les plasmides ainsi formés sont transfectés dans des cellules de mammifères permettant ensuite de produire des anticorps monoclonaux recombinants. Ces anticorps sont humains à 75 % et moins immunogènes que les anticorps murins. De plus, leur demi-vie est plus longue et ils sont capables, via le fragment Fc humain, d'activer le complément par la voie classique ou de recruter des cellules immunitaires.

Les anticorps recombinants humanisés (suffixe « -zumab ») ont été développés dans le but de diminuer l'immunogénicité liée aux anticorps chimériques. L'obtention de ces anticorps est complexe. Les séquences codant pour les régions murines reconnaissant l'antigène doivent être greffées sur des séquences codant les domaines variables humains.

Toujours dans le but de diminuer l'immunogénicité, des anticorps totalement humains (suffixe « -mumab ») ont été développés. Ils sont obtenus selon 2 techniques, tout d'abord la construction de banques combinatoires de domaines variables VH et VL humains, exprimés à la surface de bactériophages sous forme de fragments d'anticorps ; et également l'obtention de souris humanisées dont le génome contient une grande partie des gènes codant les chaînes lourdes et légères humaines. Les anticorps monoclonaux humains gardent malgré tout un certain degré immunogénicité, des anticorps anti-adalimumab ayant notamment été décrits.

Les Ac monoclonaux anti-TNF α dans le traitement des MICI

Au début des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF α , a révolutionné la prise en charge des patients atteints de MICI ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs) (63).

Les anti-TNF α ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisations, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission (64). Dans les MICI, leur efficacité est d'autant plus importante lorsqu'ils sont associés à un immunosuppresseur (65).

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF α avec des affinités différentes, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action. Les anti-TNF ont pour but de diminuer la production de TNF α , le neutraliser après sa production ou encore bloquer ses cibles.

La demi-vie des Ac dépend de l'affinité de leur fragment Fc pour leur récepteur exprimé sur les cellules endothéliales. En moyenne, l'infliximab persiste dans l'organisme 2 à 3 mois après une perfusion, d'où un traitement d'entretien toutes les 8 semaines tandis que l'adalimumab a une demi-vie longue de 10 à 20 jours, il est donc injecté toutes les 2 semaines.

Tous ces traitements anti-TNF α comportent des risques infectieux, notamment de réactivation tuberculeuse ou virale, et tumoraux, non négligeables, imposant un bilan pré-thérapeutique et une surveillance rigoureuse (56). Tous les anti-TNF α semblent avoir le même profil de tolérance, les effets secondaires observés étant généralement des effets de classe (63). Les contre-indications sont vérifiées pour chaque molécule avant l'introduction du traitement grâce à un bilan pré-thérapeutique.

Cette classe thérapeutique est aujourd'hui le traitement le plus onéreux dans les MICI.

➤ L'infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)



L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1 κ chimérique recombinant (murin-humain). Sa découverte remonte à 1989 par une équipe américaine du New York University Medical Center. Il est constitué d'une fraction constante Fc d'une IgG1 humaine (75 %) associé à une fraction variable Fab d'un anticorps anti-TNF murin (25 %). Sa demi-vie est de 8,8 à 12,3 jours.

Par sa portion Fab, l'infliximab neutralise le TNF α soluble, empêchant ainsi la fixation du TNF α sur son récepteur avec une haute affinité, et inhibant les effets du TNF α . Il peut également se fixer sur le TNF α transmembranaire, cette fixation est à l'origine d'un signal inhibiteur modulant la production de cytokines pro-inflammatoires et d'un signal déclencheur d'apoptose des cellules présentant le TNF α à leur surface (LT et macrophages activés de la lamina propria), car il existe un défaut d'apoptose des LT dans les MICI (66) (67).

Par sa portion Fc, l'infliximab est capable après fixation sur sa cible de recruter des cellules effectrices, comme les lymphocytes Natural Killer, et d'induire une cytotoxicité dépendante des anticorps. De la même façon, une activation du complément est possible.

Chronologiquement, l'infliximab (Remicade®) a été le premier anticorps anti-TNF α utilisé dans le traitement des MICI. Cet anticorps a obtenu une première AMM en France en août 1999, dans la MC active, sévère, et réfractaire, c'est-à-dire après échec des corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ou intolérance (68).

En août 1999, l'infliximab a également obtenu une AMM dans la MC fistulisée réfractaire chez l'adulte. L'infliximab est toujours actuellement le seul anti-TNF α à avoir une indication dans la maladie de Crohn fistulisée.

En octobre 2003, l'extension de l'indication a concerné le maintien de la rémission dans les formes lumineales ou fistulisées de la MC, par un traitement d'entretien par infliximab.

En février 2006, l'infliximab a obtenu une indication dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, et réfractaire.

L'infliximab a aujourd'hui plusieurs indications dans les MICI :

- le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).
- le traitement de la MC active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Ce médicament a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.
- le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.
- le traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Les autres indications de l'infliximab concernent la rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique), la dermatologie (psoriasis, pyoderma gangrenosum), l'ophtalmologie (uvéïte), et d'autres domaines (maladie de Takayasu).

En 2014, la fin du brevet du Remicade® a été suivie par l'arrivée sur le marché des biosimilaires de l'infliximab (Inflectra®, Remsima®) qui avaient obtenu une AMM dès septembre 2013.

Selon la définition de l'ANSM, un biosimilaire est un médicament similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Les médicaments

biosimilaires sont évalués par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ils doivent avoir des propriétés physicochimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être équivalentes au médicament de référence. La production des médicaments biologiques est complexe. Elle repose sur des organismes vivants qui ont une variabilité intrinsèque pouvant entraîner des différences de fabrication et par conséquent, de propriétés cliniques. Ceci explique donc que le principe de substitution, valable pour les génériques, ne s'applique pas aux biosimilaires. C'est pourquoi l'EMA a délivré une AMM sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, pas seulement sur la bioéquivalence, comme c'est le cas pour les génériques.

Les biosimilaires de l'infliximab peuvent être prescrits selon les mêmes indications que celles du Remicade®. Les nouveaux patients nécessitant l'infliximab peuvent recevoir un biosimilaire. Les patients traités par Remicade® peuvent continuer avec ce médicament ou le remplacer par son biosimilaire. Beaucoup de médecins sont réticents à la substitution du Remicade® par son biosimilaire chez un patient qui est stabilisé sous Remicade®. Les résultats des essais en cours permettront de savoir si cette inquiétude est justifiée ou pas. Actuellement au CHU de Rouen, seuls les nouveaux patients sont traités par biosimilaire (Inflectra®).

Les biosimilaires de l'infliximab (Inflectra®, Remsima®) sont commercialisés en moyenne 20 à 30 % moins cher que le Remicade®.

Les premières études testant l'infliximab dans la MC ont validé le traitement en perfusions épisodiques à renouveler en cas de rechute clinique. Le schéma d'administration de l'infliximab au cours des MICI maintenant recommandé depuis plusieurs années comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien. Le traitement d'induction consiste en une dose initiale de 5 mg/kg administrée en perfusion IV d'une durée de 2 heures, avec surveillance (pouls, tension artérielle, température corporelle, et fréquence respiratoire) toutes les 30 minutes pendant la durée de la perfusion puis pendant les 2 heures suivant la perfusion. Cette dose initiale est suivie par des perfusions de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. En cas de réponse thérapeutique suite aux trois premières perfusions, la poursuite d'un traitement d'entretien est justifiée avec des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Ce délai de 8 semaines se base sur la pharmacocinétique de la molécule. En effet, après une perfusion à 5 mg/kg, la molécule d'infliximab reste présente dans l'organisme

pendant deux à trois mois. Le schéma posologique actuel fait suite aux résultats des deux études prospectives ACCENT I et ACCENT II publiées en 2002 et 2004 (69) (70).

Le Remicade®, l'Inflextra® et le Remsima® se présentent sous la forme de poudre pour solution injectable. L'infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Sa reconstitution et son administration sont réalisées selon un protocole strict. Les flacons de poudre lyophilisée sont conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Chaque flacon contient 100 mg d'infliximab et sera reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparation injectable afin d'obtenir une concentration de 10 mg/ml. L'infliximab reconstitué sera ensuite dilué dans une poche de 250 mL de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 %. La concentration finale de la solution se situe entre 0,4 mg/ml et 4 mg/ml.

L'infliximab est un médicament ne contenant pas d'agent de conservation. Il est recommandé de l'administrer dans les trois heures suivant sa reconstitution et sa dilution. Toutefois, si la reconstitution et la dilution ont été effectuées sous conditions d'asepsie, la solution pour perfusion d'infliximab peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C. La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (< 25°C). Des techniques et des conditions d'asepsie rigoureuses devront être appliquées pour s'appuyer sur ces données, et éviter la contamination microbienne de la solution à perfuser.

Parmi les effets indésirables de l'infliximab et plus généralement des anti-TNF α , on retrouve des réactions d'hypersensibilité immédiate (le plus souvent dues à la partie murine de la molécule) fréquentes, qui concernent 16 % des patients, mais qui sont la plupart du temps peu graves et nécessitent rarement l'interruption du traitement. Ces réactions incitent à ralentir la vitesse de perfusion ou à adjoindre un traitement antihistaminique.

Les réactions d'hypersensibilité tardives, associés à une forte élévation des anticorps anti-infliximab, sont beaucoup moins fréquentes que les hypersensibilités immédiates. Elles sont liées à la formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule d'infliximab. Ces anticorps sont associés à une prévalence deux à trois fois plus élevée de réactions lors des perfusions. L'incidence de ces anticorps est divisée par deux en cas de traitement concomitant par des immunosuppresseurs (71).

Les autres effets secondaires de l'infliximab sont les atteintes cutanées (urticaire, rash, prurit, apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis...), les atteintes hématologiques (neutropénie, leucopénie et anémie assez fréquentes, thrombocytopenie plus rare), les atteintes

neurologiques (céphalées très fréquentes, vertiges, étourdissements et paresthésies fréquents), les atteintes cardiaques (tachycardies fréquentes), les affections respiratoires (dyspnées, œdèmes pulmonaires), les troubles musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies), les affections hépatobiliaires (perturbations du bilan hépatique, notamment des transaminases) et gastro-intestinales (nausées et douleurs abdominales très fréquentes).

Le risque de survenue d'infections opportunistes, d'infections bactériennes graves et d'infections virales (grippe, herpès récurrent, zona...) reste une préoccupation majeure chez les patients traités par infliximab, et plus généralement par anti-TNF α . Le bilan pré-thérapeutique comprend donc une recherche de foyer infectieux (dentaire, ORL, urinaire), un examen gynécologique avec frottis, un examen biologique (NFS, dosage des enzymes hépatiques, sérologies VIH, VHB, VHC et VZV).

De graves cas de tuberculose disséminée ont été observés après traitement par anti-TNF α , ce qui a conduit les autorités à émettre un certain nombre de recommandations nationales avant la mise en route de ce type de traitement (72) (49). En effet une anamnèse du patient, un examen clinique, une radiographie du thorax et un test Quantiferon® sont des examens à réaliser avant la mise sous traitement par anti-TNF α . En cas de dépistage de tuberculose active ou latente, un traitement prophylactique anti-tuberculeux doit être instauré et l'anti-TNF pourra être débuté 3 semaines plus tard.

Le risque d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales semble majoré lors de l'association de thiopurines et anti-TNF α (73).

Enfin, l'infliximab peut augmenter le risque de développer certains cancers (notamment les lymphomes). Ce risque semble également accru lors de l'association à une thiopurine (74)

➤ L'adalimumab (Humira®)



L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant IgG1 anti-TNF α totalement humanisé. Il bloque l'interaction du TNF α avec ses récepteurs induisant ainsi l'apoptose des lymphocytes et des monocytes. Sa demi-vie est de 14 jours.

L'Humira® se présente sous la forme de stylo pour auto-injection ou de seringue pré-remplie.

L'adalimumab a d'abord montré son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, puis a obtenu une AMM en octobre 2007 en France dans la MC. Les résultats des études CLASSIC I (75), CLASSIC II (76), et CHARM (77) sont à l'origine de l'AMM de l'adalimumab dans la MC.

Les indications de l'adalimumab dans les MICI aujourd'hui sont :

- le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la MC active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Contrairement à l'infliximab, l'adalimumab n'a pas été validé pour la prise en charge des MC fistulisantes.

Les autres indications de l'adalimumab concernent la rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, polyarthrite juvénile chronique, arthrite avec enthésite), la dermatologie (psoriasis, maladie de Verneuil).

Le schéma d'administration recommandé est un traitement d'induction par quatre injections SC de 40 mg à la semaine 0, et deux injections de 40 mg à la semaine 2, puis un traitement d'entretien par une injection de 40 mg toutes les deux semaines.

Depuis janvier 2008, en France, l'adalimumab peut être auto-administré par les patients, à domicile.

➤ **Le golimumab (Simponi®)**



Le golimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1κ. Le Simponi® se présente sous la forme de stylo pour auto-injection ou de seringue pré-remplie.

Le golimumab a une seule indication dans les MICI :

- le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Ce médicament n'a pas l'AMM dans le traitement de la MC.

Les autres indications du golimumab concernent la rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique).

Le schéma d'administration consiste en une dose initiale de 200 mg à la semaine 0, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (si patient < 80 kg) ou 100 mg toutes les 4 semaines (si patient > 80 kg) en injection SC.

➤ **Le certolizumab pegol (Cimzia®)**



Le certolizumab est une molécule constituée d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant (sans fragment constant Fc), conjugué à une molécule de polyéthylène glycol. Ceci permet d'allonger sa demi-vie à 14 jours.

Le Cimzia® se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie.

Le certolizumab a montré des résultats intéressants dans le traitement d'induction et le maintien en rémission des patients atteints de MC modérée à sévère, au cours des études PRECISE 1 et PRECISE 2 (78) (79). Le certolizumab pegol a dans un travail ouvert conduit dans les centres du GETAID montré une capacité à induire une réponse clinique chez un patient sur deux en échappement à deux premières lignes d'anti-TNF α (80). Mais ces essais n'ont pas conduit à l'obtention d'une AMM.

Le certolizumab pegol est commercialisé aux États-Unis depuis avril 2008 pour le traitement de la MC en situation d'échec aux traitements conventionnels, mais la demande d'AMM européenne a abouti à un avis défavorable de l'agence européenne. L'AMM a été refusée le 21 mai 2008 par l'EMA, du fait de réserves concernant l'efficacité et la sécurité du médicament. En effet, l'efficacité dans le cadre du traitement d'induction a été jugée trop faible et la durée de l'étude du traitement d'entretien jugée trop courte.

Les indications du certolizumab pegol à ce jour concernent donc uniquement la rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique).

Le traitement d'induction dans la MC nécessite 3 injections de 400 mg de certolizumab pegol, par voie SC, aux semaines 0, 2 et 4 (posologie de l'AMM aux Etats Unis). La décision de poursuite du traitement est conditionnée par l'obtention d'une réponse clinique favorable.

Le traitement d'entretien sera alors poursuivi avec une injection de 400 mg toutes les quatre semaines.

Critères de choix des anti-TNF α

En l'absence d'essais comparatifs entre les différents traitements anti-TNF α , le choix repose sur des critères permettant de s'orienter préférentiellement vers l'une ou l'autre des molécules disponibles :

- Efficacité et effets secondaires du traitement, en fonction du profil du patient
- Mode d'administration du médicament, qui rend parfois des patients inéligibles à certains des traitements :

Les administrations par voie SC en auto-injection par le patient nécessitent une bonne compréhension de la pathologie et de la technique d'injection, une adhérence au traitement avec une bonne compliance. En effet les injections par voie SC sont fréquentes (toutes les 2, 4 ou 8 semaines selon la molécule) et les effets secondaires parfois inconfortables pour le patient.

Les traitements s'administrant par voie IV entraînent généralement des injections à un rythme moins fréquent, mais les administrations en milieu hospitalier sont un inconvénient parfois trop contraignant pour certains patients. Cependant les administrations en milieu hospitalier permettent au médecin de voir plus souvent le patient et de faire le point sur l'efficacité et la tolérance du traitement.

- Immunogénicité :

Le taux de patients développant des anticorps anti-infliximab dans le cadre d'un traitement d'entretien varie de 5 % à 18 % selon les études et les traitements concomitants. Leur présence peut engendrer des réactions d'hypersensibilité lors des perfusions d'infliximab, et une perte de réponse par diminution du taux sérique d'infliximab (81).

Pour l'adalimumab en traitement d'entretien, le taux d'immunogénicité était de 2,6 % à 9,2 % (76). Dans une étude récente, la présence d'anticorps anti-adalimumab était associée à des taux sériques plus faibles d'adalimumab, ce qui était associé à un plus grand risque d'arrêt du traitement (82).

1.5.2.7. Les anti-intégrines

➤ Le védolizumab (Entyvio®)



Le védolizumab est un immunosuppresseur sélectif de l'intestin. C'est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui se lie spécifiquement à une intégrine exprimée préférentiellement sur les LT auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. Ceci inhibe l'adhésion de ces cellules à une molécule d'adhérence cellulaire de la muqueuse, principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales et qui joue un rôle primordial dans l'écotaxie des LT vers les tissus du tractus gastro-intestinal. Cette intégrine cible est exprimée sur un sous-groupe de LT auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal et causent l'inflammation caractéristique de la RCH et de la MC.

Le védolizumab était auparavant en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et a obtenu l'AMM en 2014 pour 2 indications :

- le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α .
- le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α .

Les résultats de l'étude GEMINI1 (83) sont à l'origine de l'AMM du védolizumab dans la RCH, et ceux de GEMINI2 (84) de son AMM dans la MC.

Le védolizumab a aujourd'hui une place de choix dans le traitement des MICI en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNF α .

La posologie d'administration du védolizumab est la même dans la MC et la RCH : 300 mg administrés par perfusion IV à la semaine 0 suivie de perfusions supplémentaires à la semaine 2 et à la semaine 6, puis toutes les huit semaines.

Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg de védolizumab toutes les quatre semaines. La poursuite du traitement devra être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la dixième semaine.

1.5.2.8. Les anti-interleukines

➤ L'ustékinumab (Stelara®)



L'ustékinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à une sous-unité protéique commune aux cytokines humaines IL-12 et IL-23. Ceci inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines, qui jouent un rôle central dans les réponses inflammatoires médiées par les LT.

Le Stelara® se présente sous la forme de flacon contenant une solution pour administration IV, ou de seringue pré-remplie pour injection SC.

L'ustékinumab possède une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) depuis novembre 2015, dans la MC active modérée à sévère chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.

Les autres indications de l'ustékinumab concernent la dermatologie (psoriasis, rhumatisme psoriasique).

L'administration de l'ustékinumab doit commencer par une dose en perfusion IV pendant la phase d'initiation du traitement (injection en milieu hospitalier) dont la posologie dépend du poids du patient : 260mg si ≤ 55 kg, 390mg si > 55 kg et ≤ 85 kg, 520mg si > 85 kg. Puis cette phase d'initiation est suivie par une administration de 90 mg d'ustékinumab en SC 8 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 8 ou 12 semaines (possiblement en auto-injections à domicile) pendant la phase d'entretien.

2. Optimisation du traitement par infliximab

2.1. Perte de réponse à l'infliximab

On estime qu'environ 25 à 40 % des patients sous traitement d'entretien par anti-TNF α vont développer une perte de réponse au traitement, voire à terme une absence de réponse. Ces évènements surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement.

Dans une étude observationnelle de 2009 concernant 614 patients atteints de MC sous infliximab, 10,9 % des patients n'ont pas répondu initialement au traitement, 12,6 % ont dû arrêter le traitement pour effets indésirables, 21,6 % ont eu une perte de réponse (85).

Si l'endoscopie reste encore souvent l'examen incontournable de la prise en charge des MICI, un suivi thérapeutique pharmacologique existe désormais depuis plusieurs années. Ce suivi pharmacologique peut être fait soit par le dosage de la concentration sérique d'infliximab (ou infliximabémie), soit par celui des Ac anti-infliximab. Même si initialement les études se sont davantage intéressées au dosage des anticorps dans le cadre d'une allergie ou d'un échappement à l'infliximab, l'intérêt se porte actuellement plus sur le dosage de l'infliximabémie.

2.1.1. Les Ac anti-infliximab

Le facteur qui semble le plus impliqué dans la perte de réponse aux anti-TNF α , et notamment à l'infliximab, est le rôle de l'immunogénicité.

L'ensemble des anticorps monoclonaux thérapeutiques est susceptible d'induire des réactions d'immunogénicité. Plusieurs facteurs participent à l'apparition d'Ac anti-médicaments : liés au patient (facteurs génétiques, âge), liés à la maladie (traitements associés, exposition antérieure à des anticorps monoclonaux) ou liés à l'anticorps monoclonal en lui-même. Concernant ce dernier mécanisme, la proportion de la composante murine dans la structure moléculaire joue un rôle important dans la survenue de réactions d'immunogénicité. Dans le processus d'humanisation progressive réalisé dans l'arsenal des anticorps monoclonaux thérapeutiques, l'importance des réactions d'immunogénicité a diminué. Cependant le développement d'Ac dirigés contre des molécules 100 % humaines (comme l'adalimumab) prouve que le phénomène d'immunisation n'a pas disparu. Une des raisons de cette

immunogénicité persistante est le potentiel immunogène des modifications post-traductionnelles que peuvent subir ces molécules (comme la glycosylation par exemple).

Dans le cas de l'infliximab, des Ac anti-infliximab ont été décrits. On sait notamment que la présence d'Ac anti-infliximab peut prédisposer à des réactions allergiques lors des perfusions, et à une réduction de la durée de réponse au traitement (86). Dans une étude de 125 patients traités par infliximab en traitement d'entretien, un taux d'Ac > 8 µg/mL avant l'injection a été associé à une durée de réponse plus courte de 35 versus 71 jours ($p < 0,001$) et à un risque de réaction à la perfusion plus important (RR=2,4) (87).

Les Ac anti-infliximab ne sont pas retrouvés chez 25 % des patients chez lesquels l'infliximabémie est indétectable (88). Toutefois il a été démontré que les Ac anti-infliximab sont associés à une diminution de l'effet biologique de l'infliximab. Cette activité neutralisante des Ac semble liée à leur taux, les titres élevés étant le plus souvent associés à une perte de réponse ou des réactions aux perfusions. De même la clairance de l'infliximab peut être augmentée de 75 % en présence de ces Ac.

Plusieurs facteurs liés au traitement ont été identifiés dans le risque d'apparition d'Ac anti-infliximab. L'administration d'hydrocortisone avant la perfusion d'infliximab semble réduire la formation d'Ac anti-infliximab (89). Les modalités d'administration du traitement jouent également un rôle. Ainsi, des études montrent que la fréquence des Ac anti-infliximab lors d'un traitement épisodique discontinu est plus élevée comparée au traitement d'entretien par perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines (90) (91). L'association d'un traitement immunosuppresseur au traitement par infliximab réduit également la formation des Ac anti-infliximab (71) (86) (92).

Le dosage des Ac anti-infliximab est difficile et est souvent perturbé par des faux négatifs lorsque les concentrations sériques de médicament sont élevées. Par ailleurs, on observe chez certains patients la disparition ou la diminution du taux des Ac après majoration du traitement (93). Chez d'autres, les Ac anti-infliximab disparaissent entre 2 prélèvements successifs, la notion d'une immunogénicité transitoire est alors évoquée (94). Ces données compliquent d'autant plus leur interprétation.

Au total, la présence d'Ac anti-infliximab semble être liée à une moins bonne réponse à l'infliximab. Mais ces difficultés de dosage rendent la signification pronostique des Ac anti-infliximab assez incertaine. Leur recherche en pratique quotidienne est souvent réservée aux cas où la concentration sérique résiduelle d'infliximab est indétectable ou très faible.

Une autre hypothèse a été soulevée d'un rôle possible des Ac anti-nucléaires dans la genèse de la perte de réponse. En effet un taux d'Ac anti-nucléaires élevé a été retrouvé chez des patients atteints de psoriasis, en situation de perte de réponse aux anti-TNF α .

Une des explications possibles mais non démontrée serait que l'effet apoptotique de l'infliximab pourrait augmenter l'exposition du matériel nucléaire aux cellules du système immunitaire (95). D'autre part les patients ayant des Ac anti-nucléaires positifs développent généralement plus souvent des Ac anti-infliximab (96).

2.1.2. L'infliximabémie

Les premières données sur la relation entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et la réponse au traitement ont été rapportées dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a été démontré que la réponse clinique, la réponse biologique (jugée sur la concentration sérique de CRP) et la réponse radiologique étaient corrélées aux concentrations résiduelles d'infliximab. De même, la concentration sérique résiduelle à la quatorzième semaine de traitement était significativement plus élevée chez les répondeurs (3,6 mg/l) que chez les non-répondeurs (0,5 mg/l) ($p < 0,01$) (97).

Une concentration sérique élevée d'infliximab semble donc liée à une efficacité du traitement. Une étude publiée en 2006 a montré une rémission clinique obtenue chez 82 % des patients atteints de MC lorsque l'infliximabémie est détectable ($>1,4 \mu\text{g/mL}$) versus 6 % lorsqu'elle est indétectable ($p < 0,001$), une concentration sérique de CRP plus faible (2 versus 11,8 mg/l, $p < 0,001$) et un pourcentage de rémission endoscopique supérieure (47% versus 19%, $p = 0,03$). Ce résultat était indépendant de la présence d'Ac anti-infliximab (86).

Dans une étude plus récente la cicatrisation muqueuse endoscopique, qui représente désormais un objectif thérapeutique majeur, était significativement corrélée à la valeur de la concentration résiduelle : les patients ayant une cicatrisation muqueuse totale avaient une concentration résiduelle moyenne à 5,77 mg/L, les patients ayant une cicatrisation muqueuse partielle avait une concentration résiduelle à 3,89 mg/L et les patients n'ayant pas de cicatrisation avaient une concentration résiduelle moyenne à 0,95 mg/L (98).

Au cours de la RCH les données sont moins nombreuses. Une étude menée chez 108 patients montre l'obtention de 69 % de rémission lorsque l'infliximabémie est détectable versus 15 % lorsqu'elle est indétectable ($p < 0,001$), de même le recours à une colectomie totale est plus élevé en cas d'indétectabilité (99).

Toutefois ces résultats sont controversés et il a été possible d'observer une perte de réponse avec des infliximabémies hautes qui étaient réversibles avec l'intensification de l'infliximab (100).

Ces résultats discordants peuvent s'expliquer notamment par une grande variabilité de clairance inter- et intra-individuelle. En effet il existe une grande variabilité entre les patients concernant le taux d'infliximab sérique en fin d'intercure avant une nouvelle perfusion, témoignant d'une grande variabilité inter-individuelle de la clairance du traitement (101). Les doses standards peuvent donc être inadaptées pour certains patients.

2.1.3. L'association aux immunosuppresseurs

Des études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur (notamment l'azathioprine) à l'infliximab réduisait significativement la formation d'Ac anti-infliximab et augmentait également le taux sanguin d'infliximab (71) (87) (91).

Les résultats de l'étude internationale SONIC plaident en faveur de l'association anti-TNF α -azathioprine dans le traitement de la MC (92). En effet, chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a montré que l'association infliximab-azathioprine, était plus efficace que l'infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50). De plus, la tolérance au traitement était la même dans les deux groupes.

A l'inverse, l'analyse des principaux essais sur l'infliximab dans la MC (essais ACCENT 1 et 2) et la RCH (essais ACT 1 et 2) a montré que les taux de réponse et de rémission clinique, de fermeture de fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les patients recevant ou non un immunosuppresseur en association avec l'infliximab (102).

2.2. Stratégies d'optimisations

L'échec de l'infliximab n'empêche pas l'efficacité d'un autre anti-TNF α . Cependant en cas de perte de réponse à un traitement par infliximab, la première stratégie envisageable est d'optimiser le traitement avant de réaliser un switch de molécule (103). En effet, en France, le nombre d'anti-TNF α disponibles à ce jour dans le traitement des MICI reste faible. Ceci autorise donc peu de rotations, d'autant qu'une ré-administration d'un médicament anti-

TNF α à distance de la dernière perfusion est déconseillé en raison du risque majoré de développement d'Ac anti-TNF α et de réaction d'hypersensibilité à la molécule.

Pour optimiser le traitement par infliximab, il existe trois types de stratégies :

- l'augmentation de la posologie de l'infliximab (jusqu'à 10 mg/kg),
- la réduction de l'intervalle entre les administrations (jusqu'à 4 semaines au minimum),
- ou l'association des deux stratégies.

Ce rationnel repose tout d'abord sur des données pharmacocinétiques réalisées en rhumatologie qui ont montré qu'une concentration d'infliximab sérique plus élevée pouvait être obtenue soit en augmentant la dose de perfusion, soit en réduisant l'intervalle entre les perfusions (97), ainsi que sur des données cliniques.

Aucune étude n'a, à ce jour, pu démontrer la supériorité d'une stratégie sur l'autre (que ce soit pour l'infliximab ou l'adalimumab). En pratique, lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, l'intervalle entre les perfusions d'infliximab est raccourci à 7 voire 6 semaines. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux perfusions, et notamment en dehors des deux semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter la posologie de l'infliximab à 7,5 voire 10 mg/kg. Mais aucun consensus n'est actuellement établi.

Une augmentation de la posologie et/ou une diminution de l'intervalle entre 2 perfusions successives permet de « rattraper » presque deux tiers des patients non répondeurs à la posologie de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (85).

La majoration de la posologie d'infliximab de 5 à 10 mg/kg est efficace dans 90 % des MC lumineuses chez les patients répondeurs en rechute et chez les patients non répondeurs (104), et dans deux tiers des cas pour les MC fistulisantes (70).

Une étude rétrospective de 2011 comparant chez des patients atteints de MC en perte de réponse, avec une réapparition des symptômes les semaines précédant la perfusion, la majoration des doses à 10 mg/kg ou le raccourcissement des injections à toutes les 6 semaines, ne retrouve pas de différence significative entre les deux méthodes (105).

L'étude observationnelle de Schnitzler et al. (85) a permis d'évaluer les effets de l'infliximab à long terme sur une cohorte de 614 patients atteints de MC, et notamment le recours à l'optimisation thérapeutique. Dans cette étude, 50 % des patients ont nécessité une optimisation : 19,7 % de réduction de l'intervalle entre les perfusions, 26,3 % de majoration

des doses ou réinduction (reprise du traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6), 3,8 % de combinaison de l'augmentation de la dose et de la réduction de l'intervalle entre 2 cures. Au total, 90 % des patients ont ressenti un bénéfice clinique grâce à l'optimisation du traitement. Chez les patients ayant nécessité une augmentation de dose ou une réinduction, 71,5 % ont pu revenir à terme à une posologie standard de 5 mg/kg. De même, 28,7 % des patients ayant nécessité une réduction de l'intervalle des perfusions, ont pu revenir à terme à des injections toutes les 8 semaines. Enfin, 61,9 % des patients ayant nécessité une augmentation de dose et une réduction des intervalles de perfusion combinées, ont pu revenir à terme à un schéma d'administration classique de l'infliximab.

Les résultats d'une étude en 2010 étaient en faveur d'un intérêt de la mesure de la concentration sérique résiduelle d'infliximab dans la procédure d'optimisation du traitement (106). L'augmentation de dose d'infliximab ou le raccourcissement de l'intervalle entre 2 perfusions permettait d'augmenter la concentration résiduelle et d'obtenir une amélioration clinique dans 55 % des cas. Dans le groupe de patients répondant à l'optimisation, la concentration sérique augmentait de façon significative (de 2,25 mg/l à 3,43 mg/l ; $p=0,018$). En revanche, la concentration résiduelle n'était pas modifiée chez les patients ne répondant pas à l'optimisation.

Enfin, une étude de 2013 (107) a montré une forte corrélation entre les taux résiduels d'infliximab sanguins et la rémission clinique, tant dans la MC que dans la RCH. Dans cette étude, le seuil discriminant était de 2 $\mu\text{g/mL}$ d'infliximabémie. De plus, seuls des taux d'Ac anti-infliximab supérieurs à 200 ng/mL indiquaient un échec thérapeutique avec une forte spécificité (94 %).

Concernant le changement d'anti-TNF α (ou switch), cette option n'est à envisager qu'après optimisation avec les stratégies précédentes.

L'étude GAIN a montré que chez les patients en perte de réponse ou ayant manifesté une réaction d'intolérance à l'infliximab, le changement d'anti-TNF α pour l'adalimumab permet de « rattraper » des patients en échec thérapeutique, et ainsi d'obtenir une rémission clinique chez environ un quart des patients (86). En pratique clinique, le remplacement de l'infliximab par l'adalimumab semble plus efficace en cas d'intolérance à l'infliximab qu'en cas de perte de réponse à la molécule.

Dans une étude prospective chez des patients atteints de MC, un traitement par adalimumab après échec de l'infliximab, permet d'obtenir 62 % d'effet bénéfique, dont 65 % au prix d'une injection par semaine (traitement optimisé), avec un arrêt dans 39 % des cas pour inefficacité

(82). En revanche il est établi qu'un switch vers l'adalimumab chez des patients contrôlés sous infliximab entraîne une perte de tolérance et d'efficacité du traitement (47 % des patients passés à l'adalimumab versus 16 % dans le groupe poursuite de l'infliximab) (108).

Certains auteurs ont suggéré que les stratégies d'optimisation pouvaient être déduites de la nature de l'échec (réaction allergique ou perte d'efficacité), des taux d'infliximab (normaux ou bas), et de la présence ou non d'Ac anti-infliximab. Ainsi, une étude publiée en 2010 a été menée chez des patients atteints de MICI traités par infliximab avec perte de réponse ou survenue d'une allergie. Chez les patients avec présence d'Ac anti-infliximab, le switch de thérapeutique pour un autre anti-TNF α était associé à une réponse partielle ou complète dans 92 % des cas, alors qu'une augmentation des doses donnait une réponse chez seulement 17 % de ces patients. En revanche, chez les patients avec une infliximabémie sous thérapeutique, l'augmentation de posologie était associée à une efficacité chez 86 % des patients, alors que le changement pour un autre anti-TNF α engendrait une réponse chez seulement 33 % des patients (109).

Ces résultats confirment qu'il est plutôt recommandé d'augmenter la posologie de l'anti-TNF α et/ou de réduire l'intervalle entre les injections plutôt que de changer d'anti-TNF α en cas de perte de réponse sans présence d'Ac, alors qu'il faut le plus souvent changer d'anti-TNF α en cas d'intolérance avérée.

En conclusion, les dosages d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab sont une aide au choix d'une stratégie d'optimisation ou de décision d'un switch vers une autre thérapeutique. Ils représentent un des moyens de suivi des patients en cours de traitement en association avec les données cliniques, biologiques et endoscopiques. Dans les MICI, il est donc possible d'effectuer un monitoring des concentrations sériques des bio-médicaments afin de réaliser une adaptation thérapeutique personnalisée, et de prendre en compte la variabilité interindividuelle pharmacocinétique et l'immunisation contre les bio-médicaments.

Des stratégies thérapeutiques utilisant ces concentrations d'infliximab et d'Ac anti-infliximab et des valeurs cibles restent cependant à déterminer.

Actuellement, les possibilités de réaliser ces dosages sériques sont restreintes. De tels dosages sont possibles soit en envoyant les prélèvements à certains laboratoires, comme celui de pharmacologie-toxicologie de Tours qui utilise ses propres kits Elisa, soit en utilisant des kits Elisa commercialisés par l'industrie chimique et utilisés en routine dans de plus en plus d'établissements de santé, comme dans notre CHU où les dosages vont pouvoir être réalisés

en routine d'ici la fin de l'année 2016. En effet jusqu'alors l'envoi des sérums au laboratoire de Tours engendrait des contraintes d'organisation, de délais de résultats, de coûts...

Des études interventionnelles qui optimisent les traitements par infliximab en fonction des dosages d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab sont en cours, mais actuellement cette attitude thérapeutique n'est pas préconisée. Des travaux très récents, tels que l'essai TAILORIX du GETAID, présenté lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD) de mars 2016, ont conclu qu'un traitement par infliximab basé sur les taux résiduels du médicament n'était pas plus efficace qu'un traitement s'appuyant uniquement sur les symptômes.

Les difficultés pratiques, ainsi que ces dernières données de la littérature, ont pour conséquence que la décision d'une optimisation du traitement par infliximab se prend dans la majeure partie des cas devant la situation clinique seule. L'optimisation selon la biologie n'est pas aujourd'hui une pratique courante dans notre établissement. Un autre moyen d'optimisation est la décision selon l'état clinique du patient, accompagnée de dosages biologiques d'infliximabémie et éventuellement d'anticorps anti-infliximab dont les résultats sont connus a posteriori de l'optimisation.

D'un point de vue pharmaco-économique, une étude de 2015 (110) a démontré que l'utilisation du dosage d'anti-TNF α et d'Ac anti-médicaments dans la prise en charge des patients atteints de MC et traités par biothérapie, permet jusqu'à 25 % d'économies du coût des traitements, soit 131 millions d'euros sur 5 ans en France uniquement. L'étude portait sur une double cohorte de patients atteints de MC, traités par anti-TNF α sur une période donnée (1, 3 et 5 ans) : une cohorte optimisée en utilisant les dosages biologiques et une cohorte optimisée avec des escalades de doses empiriques (basées sur la clinique). Elle a été menée par différentes équipes hospitalières en France. Les résultats de l'analyse confirment que l'incidence financière de l'utilisation des dosages sur le budget de santé est très importante : jusqu'à 22 % d'économies à 3 ans (soit environ 9000 € par patient) et 25 % à 5 ans (soit environ 13 000 € par patient) et ce, pour les seuls patients atteints de la MC et traités par biothérapie.

Une autre étude danoise (111) a également conclu à des retombées économiques importantes en cas d'optimisations de traitement par infliximab basées sur les dosages. Les auteurs comparaient l'intensification de traitement par infliximab à 5 mg/kg toutes les 4 semaines (sans dosages pharmacologiques), versus un algorithme décisionnel basé sur l'infliximabémie et les Ac anti-infliximab pour l'intensification de traitements des patients. A

la semaine 20, les taux de réponse et de rémission étaient similaires entre les 2 groupes. Cependant, le total des coûts de soins de santé liés à la MC était sensiblement plus faible (31%) pour les patients randomisés dans le bras interventions fondées sur l'algorithme par rapport au bras intensification sans dosages (11 940 \$ versus 17 236 \$; $p = 0,005$).

3. Centralisation des préparations d'infliximab

L'infliximab est une molécule onéreuse (434,40 € HT par flacon de Remicade®) inscrite sur la liste des produits facturés en sus des GHS (Groupes Homogènes de Séjours). Cette molécule représente le premier poste de dépenses (23,3 %) des médicaments hors GHS du CHU de Rouen, toutes indications confondues, avec un montant annuel de près de 6,5 millions d'euros en 2014.

A ce jour, dans notre hôpital, les poches pour perfusion d'infliximab sont préparées par le personnel infirmier dans les différents services de soins.

Dans le service d'hépto-gastro-entérologie, les prescriptions d'infliximab sont faites à l'avance, et le personnel du service vient généralement la veille à la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) avec les ordonnances pour les patients prévus le lendemain en hôpital de jour.

La prescription en milligramme par kg entraîne alors des pertes en principe actif, car la pharmacie délivre à l'arrondi supérieur de flacon, les reliquats de flacons n'étant pas conservés dans le service après reconstitution par manque de stabilité du principe actif dans ces conditions de préparation. En effet, étant donné qu'aucun agent de conservation n'est présent dans la préparation de la perfusion d'infliximab, il est recommandé dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de l'infliximab que l'administration de la solution pour perfusion débute dès que possible et dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution dans la poche de NaCl. Toutefois, si la reconstitution et la dilution ont été effectuées sous conditions d'asepsie, la solution pour perfusion d'infliximab peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il est également mentionné que la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (< 25°C).

Les données du RCP de l'infliximab ne permettent donc une conservation des reliquats de flacons de solution reconstituée que dans des conditions d'asepsie qui ne peuvent pas être réunies dans les services de soins où les préparations d'infliximab sont réalisées sur paillasse (les services n'étant pas dotés de hotte à flux d'air laminaire).

Actuellement, la préparation de médicaments anticancéreux est réalisée dans des unités centralisées sous responsabilité pharmaceutique. S'il s'agissait de simples

recommandations à l'origine, celles-ci ont évolué en obligations réglementaires, mentionnées dans le contrat de bon usage.

Les avantages de telles dispositions ont été largement démontrés : elles offrent non seulement une sécurité en termes de protection du personnel manipulant et du patient, un circuit du médicament maîtrisé, mais aussi des économies non négligeables.

Les anticorps monoclonaux qui sont utilisés en cancérologie bénéficient de ce même mode de préparation. Bien que dépourvus d'effets cytotoxiques au sens propre, leur préparation par la PUI garantit une stérilité des préparations bénéfique pour le patient, et permet de réaliser des économies par une réutilisation des reliquats dans les limites des données de stabilité physico-chimiques existantes pour ces médicaments.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de réglementation précise quant à la préparation des anticorps monoclonaux non cytotoxiques destinés à la voie injectable, dont l'infliximab, dans des équipements dédiés.

Cependant, une préparation à la PUI dans des isolateurs garantissant une stérilité de la préparation permettrait la réutilisation des reliquats de flacons d'infliximab, qui pourraient être gardés à température ambiante à l'intérieur des isolateurs pendant 24 heures selon les données de stabilité du RCP. De plus, les poches d'infliximab préparées dans ces conditions d'asepsie rigoureuses pourraient donc être conservées pendant 24 heures au réfrigérateur, ce qui pourrait être intéressant lors d'éventuels retours de poches en cas d'annulations de patients notamment, ou dans l'éventualité de préparations à l'avance.

Au-delà du RCP, des données de stabilité élargies de cet anticorps ont été retrouvées dans la littérature. En 2010, une étude a montré la stabilité des reliquats de flacons d'infliximab après reconstitution pendant 35 jours à 4°C (112). En outre, une équipe française a conclu que l'infliximab dilué dans du NaCl 0,9% dans des poches en polyoléfine (comme celles utilisées dans notre CHU), aux concentrations 0,7 et 1,6 mg/ml, est stable au moins un mois à 4°C et à température ambiante (113).

Une autre étude a été récemment publiée et concerne la stabilité du Remsima®, un biosimilaire du Remicade®. L'étude de stabilité a conclu que le Remsima® dilué de façon aseptique, dans des poches en polyoléfine de NaCl 0,9% pouvait être conservé au moins 7 jours entre 2 et 8°C (114).

A l'instar de ce qui est réalisé pour les cytotoxiques, la préparation centralisée de l'infliximab est réalisée dans de plus en plus d'établissements de santé. Ses avantages sont

multiples : circuit du médicament maîtrisé, sécurisation de la préparation et amélioration de la qualité microbiologique liée à la manipulation sous isolateur stérile, diminution du temps infirmier consacré à la préparation, amélioration du suivi des patients et économies générées par une meilleure gestion des reliquats de flacons.

De plus en plus de publications se sont intéressées ces dernières années à l'intérêt de la préparation centralisée de l'infliximab dans les PUI, à la fois d'un point de vue de la sécurité des patients et d'un point de vue économique.

Un article de 2006 (115) a décrit une étude menée sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par infliximab. Les auteurs prenaient l'exemple d'un patient traité toutes les 8 semaines par 210 mg d'infliximab et nécessitant donc 3 flacons d'infliximab par cure (flacons de 100 mg), le coût du médicament par injection revenait à 1353,60 £ et à 8798,40 £ par an. Si pour ce seul patient les 90 mg d'infliximab du troisième flacon n'étaient pas gaspillés par manque de stabilité mais utilisés dans un second temps pour le traitement d'un autre patient et que cela était appliqué à toutes les injections du patient, le coût annuel en médicament ne serait plus que de 6158,88 £. En extrapolant aux 160 patients sous infliximab dans l'établissement de l'étude, l'économie annuelle générée serait de 254 109 £.

Une étude italienne menée en 2008 (116) a conclu à un bénéfice d'environ 950 € par patient et par an grâce à une meilleure optimisation des reliquats de flacons d'infliximab.

Un article de 2012 (117) a conclu à des chiffres tout aussi importants : environ 100 000 £ économisées sur 5 ans dans un établissement de taille moyenne (65 patients sous infliximab sur les 5 ans, avec un total de 827 perfusions d'infliximab) grâce à la centralisation des préparations d'infliximab avec réutilisation des reliquats. Ce montant économisé ne prenait pas en compte les besoins de la PUI liés à cette centralisation (équipement, temps préparateur, temps pharmacien...) et est donc à modérer.

La HAS (Haute Autorité de Santé), pour prévenir les erreurs médicamenteuses liées à l'administration des médicaments, préconise de "favoriser dans la mesure du possible la centralisation des préparations". Au CHU de Rouen, la centralisation de la préparation des molécules onéreuses par la PUI fait partie des enjeux de notre établissement.

Dans ce contexte la mise au point d'un système centralisé pour la préparation de l'infliximab est envisagé. Les services d'hépto-gastro-entérologie sont parmi les services les plus consommateurs d'infliximab. La centralisation de sa préparation, avec analyse et validation quotidienne des prescriptions, rentrerait dans un contexte global d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de MICI.

Si cette mise en œuvre présente de nombreux avantages théoriques, il convient d'en évaluer les bénéfices économiques réels pour notre établissement mais aussi la faisabilité d'une telle organisation.

OBJECTIFS

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à l'intérêt en pratique courante des dosages sériques de l'infliximabémie et des anticorps anti-infliximab pour optimiser l'adaptation thérapeutique dans les MICI, grâce à une étude rétrospective menée sur 301 patients atteints de MICI et traités par infliximab au CHU de Rouen.

Dans une deuxième partie, nous essaierons de montrer l'intérêt médico-économique de la préparation centralisée de l'infliximab au sein de la PUI par rapport aux pratiques actuelles, grâce à une étude de faisabilité et une estimation des économies menées sur une année dans notre établissement.

Notre objectif étant de trouver des perspectives d'améliorations de la prise en charge des patients atteints de MICI traités par infliximab au CHU de Rouen.

MATERIEL ET METHODES

1. Optimisation du traitement par infliximab

1.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle chez les patients atteints de MICI (MC ou RCH) suivis dans le service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Rouen et ayant été traités par au moins une perfusion d'infliximab (Remicade® ou Inflectra®) entre le 1^{er} janvier 2015 et le 11 août 2016. Ceci comprenait donc à la fois des patients traités au long cours par infliximab, et des nouveaux patients ayant débuté l'infliximab dans cette période.

Au sein de cette cohorte, les patients avec posologie d'infliximab optimisée (soit par augmentation de la dose, soit par raccourcissement de l'intervalle entre les cures, soit les deux stratégies combinées) étaient isolés du reste de la cohorte traitée avec une posologie « standard » (5 mg/kg toutes les 8 semaines).

Chez ces patients optimisés, les différents paramètres étudiés ont été :

- des données démographiques et cliniques : le sexe des patients, le type de MICI, l'âge des patients, la date de diagnostic de MICI et l'âge au diagnostic, la classification de Montréal de la maladie pour chaque patient ;
- des données sur le traitement : les traitements reçus avant la mise sous anti-TNF α , la date de début de traitement par un anti-TNF α et la durée entre le diagnostic de MICI et la mise sous anti-TNF α , l'anti-TNF α prescrit en première ligne ; et concernant l'infliximab : la date d'initiation, la posologie, les traitements associés (amino-salicylés, corticoïdes, immunosupresseurs...), la (les) date(s) d'optimisation(s) et la posologie suite à chaque optimisation, la stratégie d'optimisation (augmentation de la dose, raccourcissement de l'intervalle entre les cures, ou les 2 stratégies combinées), le moyen d'optimisation (clinique seule, biologique, ou clinique avec dosages a posteriori).

1.2. Recueil de données

La liste des patients traités par infliximab dans le cadre d'une MICI a pu être obtenue grâce à une extraction depuis le logiciel Pharma®, à la fois pour le Remicade® et pour l'Inflectra®. En effet ces médicaments sont remboursés en sus du GHS et sont donc dispensés aux services de soins nominativement. De plus, le logiciel permet de sélectionner une période de temps donnée et également de classer les dispensations par services de soins.

Seuls les patients ayant eu une administration d'infliximab, dans une unité fonctionnelle d'hépto-gastro-entérologie, pendant la période de temps déterminée (01/01/2015 au 11/08/2016), ont été sélectionnés.

Dans un deuxième temps, une fois cette liste établie, nous avons utilisé un document réalisé par la PUI suivant à chaque dispensation d'infliximab les posologies des patients et l'indication du traitement, afin de permettre l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Grâce à ce document mis à jour à chaque cure des patients, nous avons pu extraire parmi les patients ceux qui avaient une posologie optimisée d'infliximab.

Dans cette population de patients optimisés, les caractéristiques des patients, de leur maladie et de leur traitement, définies au préalable, ont été obtenues de façon rétrospective par consultation des dossiers patients informatisés ainsi que des dossiers papiers dans le service d'hépto-gastro-entérologie. Les dossiers des patients étaient consultés depuis la date de début de leur suivi, la date du 01/01/2015 n'ayant servi que de borne inférieure pour sélectionner les patients pour notre étude.

Les données recueillies ont été saisies dans une base de données Excel® avant d'être analysées.

1.3. Analyse statistique

1.3.1. Analyse statistique descriptive

L'analyse statistique a d'abord consisté en une analyse descriptive de la population selon les caractéristiques choisies pour l'étude, en s'intéressant principalement à la population de patients optimisés.

Les résultats des variables quantitatives ont été présentés par des moyennes et écarts-type, et les résultats des variables qualitatives par des fréquences (en pourcentages).

1.3.2. Etude du devenir des patients optimisés

Une étude du devenir des patients optimisés a été menée. Les différents tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel R (version 3.1).

Une courbe de Kaplan-Meier a été réalisée dans le sous-groupe de patients optimisés, afin de modéliser la survie avant arrêt de l'infliximab.

Le début de suivi était défini par la première optimisation du traitement par infliximab, et cela même si elle survenait avant la date du 01/01/2015.

L'évènement était l'arrêt de l'infliximab, qu'il ait été remplacé par un autre traitement ou non. Une nouvelle optimisation n'était pas considérée comme un évènement dans cette première courbe de Kaplan-Meier.

Les patients perdus de vue depuis plus de six mois suivant leur dernière perfusion d'infliximab au CHU ont été considérés comme ayant eu l'évènement (arrêt de l'infliximab) à la date de leur dernière perfusion. Les patients dont le suivi a été transféré à un autre établissement ont été censurés à la date de leur dernière cure d'infliximab.

La date de point, définie comme la date de fin du suivi dans notre travail, était le 11/08/2016.

Un histogramme représentant la répartition des dates de première optimisation chez les patients a été réalisé.

Nous avons également procédé à une autre représentation de Kaplan-Meier chez les patients optimisés, dans le but de comparer la survie avant la nécessité d'une nouvelle optimisation selon le rang de l'optimisation chez un patient.

Nous avons donc réalisé trois courbes de survie : une courbe qui représente la survie avant échappement lors de la première optimisation, lors de la deuxième et enfin lors de la troisième optimisation.

Le début de suivi commençait à une optimisation de traitement par infliximab, et l'évènement était l'échappement à l'infliximab après optimisation c'est-à-dire soit lorsqu'une nouvelle optimisation du traitement par infliximab était nécessaire, soit lors de l'arrêt de l'infliximab.

Nous avons considéré les patients perdus de vue et les patients dont le suivi s'est poursuivi dans un autre établissement de la même façon que dans la première représentation de Kaplan-Meier. La date de point était également fixée au 11/08/2016.

1.3.3. Comparaison des différents moyens d'optimisation

Concernant les moyens d'optimisation du traitement par infliximab, les temps d'efficacité des optimisations, selon les différentes modalités, ont été comparés par un modèle de Cox à effets mixtes (ou modèle de fragilité).

La variable explicative était la modalité d'optimisation, définie par trois catégories : « clinique seule », « biologique » ou « clinique avec dosages a posteriori ».

Plusieurs optimisations de traitement par infliximab peuvent avoir lieu chez un même patient pour arriver à une posologie adaptée au bon contrôle de la maladie, et l'unité statistique était ici l'évènement optimisation.

Le début de suivi était défini par la date de l'optimisation. L'évènement était défini par un échappement à l'infliximab après optimisation c'est-à-dire soit lorsqu'une nouvelle optimisation du traitement par infliximab était nécessaire, soit lors de l'arrêt de l'infliximab.

Nous avons considéré les patients perdus de vue et les patients dont le suivi s'est poursuivi dans un autre établissement toujours de la même façon, et la date de point était toujours fixée au 11/08/2016. Le seuil de significativité choisi était de 5 %.

En analyse de sensibilité, un modèle de Cox à effets fixes a été estimé, en ignorant la structure de corrélation intra-patient entre les optimisations, contrairement au modèle de Cox à effets mixtes.

Suite aux résultats obtenus avec le modèle de Cox comparant l'efficacité des différents moyens d'optimisation, nous avons cherché à savoir s'il existait un biais à ces résultats en raison de l'utilisation des dosages biologiques comme moyen d'optimisation pour des patients plus à risque d'échappement à l'infliximab.

Afin d'ajuster sur les éléments prédictifs d'échec de l'optimisation de l'infliximab, il a été procédé à un appariement entre les optimisations biologiques et les optimisations cliniques sur 5 variables :

- le type de MICI (MC ou RCH)

- la gravité de la pathologie (avec pour facteurs de mauvais pronostic les critères de la classification de Montréal p, B2, B3 pour la MC ; et le critère E3 pour la RCH)
- l'âge au diagnostic (≤ 16 ans ou ≥ 17 ans)
- le rang de l'optimisation (tolérance ± 2 pour l'appariement)
- la posologie de l'optimisation précédente ou la posologie initiale pour la première optimisation, calculée en dose hebdomadaire (tolérance $\pm 0,15$ mg/kg/semaine)

Jusqu'à 5 témoins (optimisation clinique) étaient appariés à chaque cas (optimisation biologique). Une optimisation était toujours appariée à celle d'un patient différent.

La survie avant échec de l'optimisation a alors été comparée entre optimisations par la clinique seule et optimisations par la biologie par un modèle de Cox stratifié sur la variable d'appariement (ou modèle de Cox apparié).

Les optimisations « cliniques avec dosages a posteriori » ont été ignorées, seules les optimisations cliniques ont été appariées aux optimisations biologiques.

2. Centralisation des préparations d'infliximab

Dans une démarche globale d'amélioration du circuit de l'infliximab, et afin d'optimiser les ressources, nous avons évalué les économies potentielles permises par une centralisation des préparations des poches d'infliximab à la PUI ainsi que la faisabilité d'une telle organisation.

2.1. Etude des consommations et des pertes en infliximab générées par l'organisation actuelle

Une extraction à partir du logiciel Pharma® a été réalisée, permettant d'obtenir l'intégralité des dispensations de flacons d'infliximab (Remicade®) pour les différentes unités fonctionnelles d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Rouen, sur une période de 1 an (année 2014). Le détail de ces dispensations informatiques nous a permis de collecter l'identité des patients, le nombre de flacons de Remicade® délivrés par patient ainsi que les dates de dispensation.

En parallèle, les ordonnances nominatives correspondant à ces dispensations, archivées à la pharmacie, ont été recueillies afin d'obtenir, par patient, la dose prescrite (posologie en mg/kg et dose en mg).

A partir de ces éléments, un tableau Excel® a été réalisé regroupant par patient et par cure d'infliximab les 2 données : nombre de flacons dispensés et posologie prescrite en milligrammes. Ceci a permis le calcul pour chaque cure de la différence entre l'infliximab dispensé et l'infliximab réellement administré, exprimée en milligrammes d'infliximab et en coût. Un calcul des pertes a été réalisé sur toute la période de l'année 2014, et a permis d'évaluer les économies engendrées par la centralisation des préparations d'infliximab par rapport à l'organisation actuelle.

2.2. Etude de faisabilité de la production centralisée des préparations d'infliximab

Le nombre potentiel de préparations à réaliser sur un an, un mois, et chaque jour ouvré, a été déterminé à partir des ordonnances collectées sur l'année 2014.

Le temps préparateur en pharmacie et le temps pharmacien nécessaires à cette nouvelle activité ont été estimés à partir de référentiels existant pour la fabrication des chimiothérapies, principalement le réseau de cancérologie ONCOLOR (118).

Le coût annuel de fabrication, tenant compte du personnel, du matériel (poches, seringues, tubulures...) ainsi que de l'amortissement de l'isolateur dédié à cette activité, a été évalué.

Un nombre de retours moyen de poches a été évalué grâce aux retours de flacons renseignés nominativement par patient dans le logiciel Pharma®, permettant de connaître le nombre de patients dont une cure a été annulée.

Enfin, une étude de faisabilité technique et organisationnelle a été réalisée, afin de décrire l'éventuel circuit de la prescription à la dispensation des préparations d'infliximab.

RESULTATS

1. Optimisation du traitement par infliximab

1.1. Cohorte générale

Sur la période choisie de janvier 2015 à août 2016, 301 patients atteints de MICI ont été traités par infliximab (Remicade® ou Inflectra®) au CHU de Rouen.

Sur ces 301 patients, on comptait 136 hommes (45,2 %) et 165 femmes (54,8 %) ; 202 patients atteints de MC (67,3 %), 98 de RCH (32,7 %), 1 patient avec une colite inclassée.

Parmi les patients atteints de MC, on recensait 92 hommes (45,5 %) et 110 femmes (54,5 %), et parmi les patients atteints de RCH, 43 hommes (43,9 %) et 55 femmes (56,1 %).

La répartition des patients dans la cohorte générale de 301 patients, en fonction du sexe et du type de MICI, est représentée en figure 4.

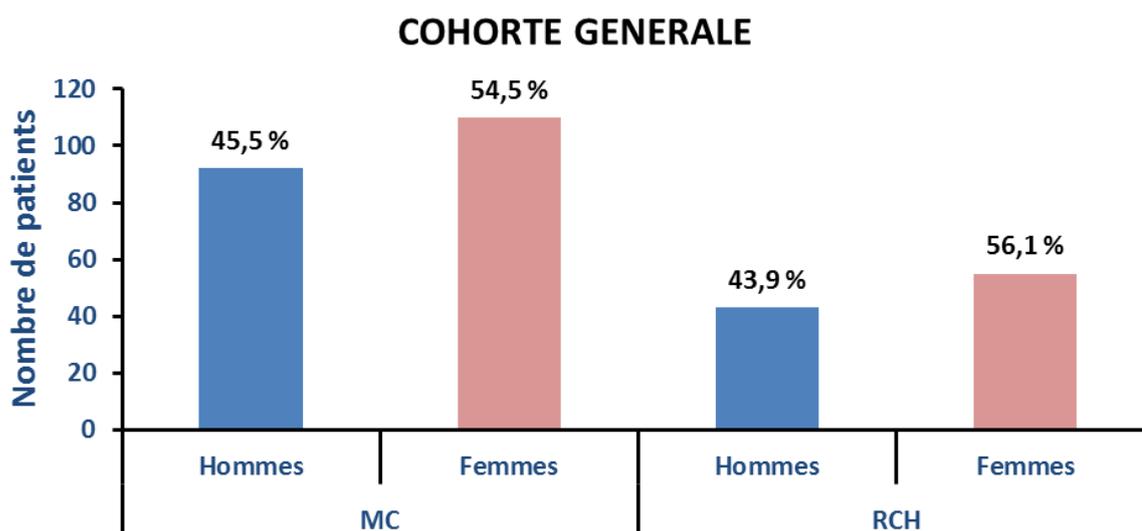


Figure 4 : Répartition des patients dans la cohorte générale en fonction du sexe et du type de MICI

Sur cette cohorte générale de 301 patients, 180 patients (59,8 %) étaient traités par une posologie standard d'infliximab (soit 5 mg/kg toutes les 8 semaines), et 121 patients (40,2 %) étaient traités avec une posologie optimisée d'infliximab.

1.2. Cohorte patients optimisés

1.2.1. Analyse statistique descriptive

1.2.1.1. Description de la population

Sur les 121 patients optimisés, on retrouvait 49 hommes (40,5 %) et 72 femmes (59,5%) ; 82 patients atteints de MC (67,8 %) et 39 de RCH (32,2 %).

Parmi les patients atteints de MC, on recensait 37 hommes (45,1 %) et 45 femmes (54,9 %), et parmi les patients atteints de RCH, 12 hommes (30,8 %) et 27 femmes (69,2 %).

La répartition des patients dans la cohorte des 121 patients optimisés, en fonction du sexe et du type de MICI, est représentée en figure 5.

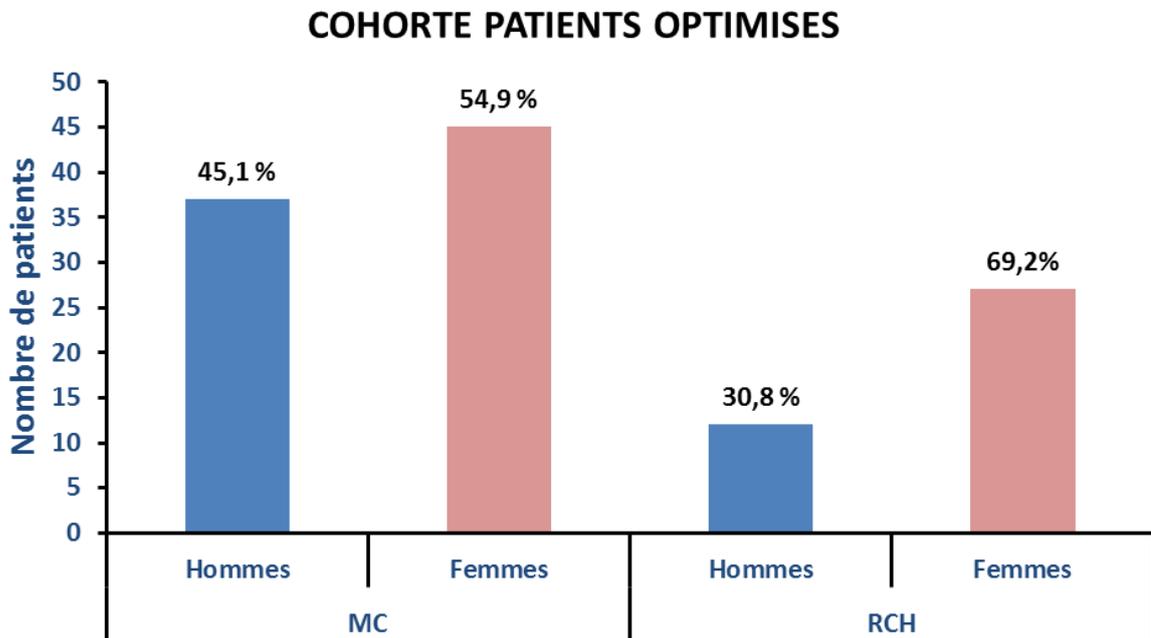


Figure 5 : Répartition des patients optimisés en fonction du sexe et du type de MICI

Le sexe ratio dans la population de patients optimisés était en faveur des femmes dans les deux types de MICI. Il était de 0,8 pour la MC et de 0,4 pour la RCH (figure 6).

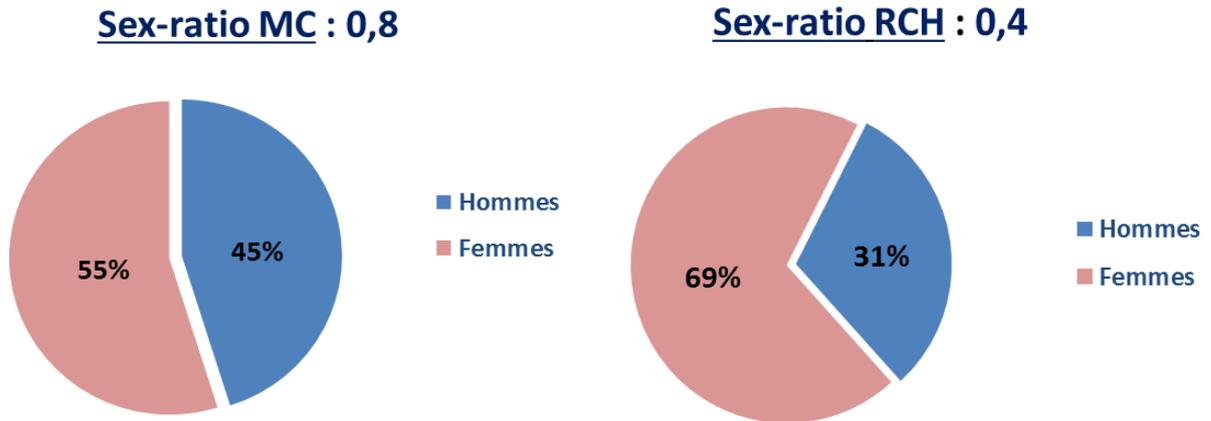


Figure 6 : Sex-ratio des 2 types de MICI dans la population de patients optimisés

L'âge moyen des patients était de 38,6 ans (\pm 14,1 ans).

Concernant la population de sexe masculin, l'âge moyen était de 37,9 ans (\pm 13 ans). Dans la population de sexe féminin, l'âge moyen était de 38,4 ans (\pm 15 ans).

La répartition des âges de la population des patients optimisés est représentée dans la figure 7.

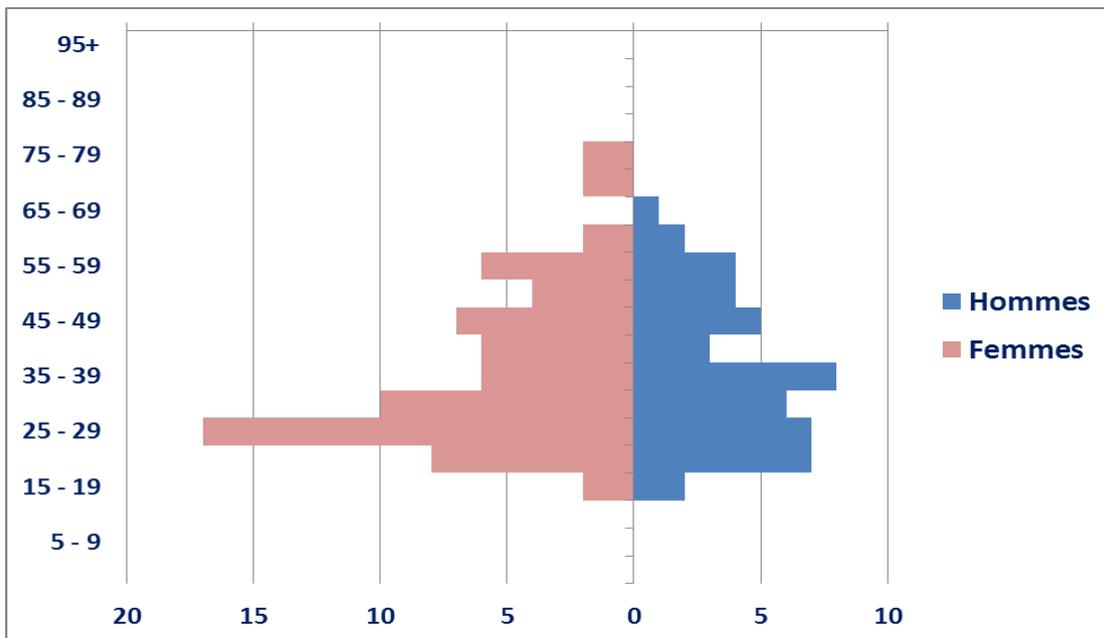


Figure 7 : Pyramide des âges de la cohorte des patients optimisés

L'âge moyen au diagnostic dans la population de patients optimisés était de 26,6 ans ($\pm 11,9$ ans).

Chez les patients atteints de MC, l'âge moyen au diagnostic était de 26,4 ans (± 12 ans).

Chez les patients atteints de RCH, l'âge moyen au diagnostic était de 30,8 ans ($\pm 13,1$ ans).

Concernant la classification des MICI par la classification de Montréal, sur les 39 patients atteints de RCH et optimisés on comptait 10 rectites type E1 (25,6 %), 10 colites gauches type E2 (25,6 %), 18 pancolites type E3 (46,2 %), et 1 patient dont l'étendue de la maladie n'était pas connue. Cette répartition est représentée en figure 8.

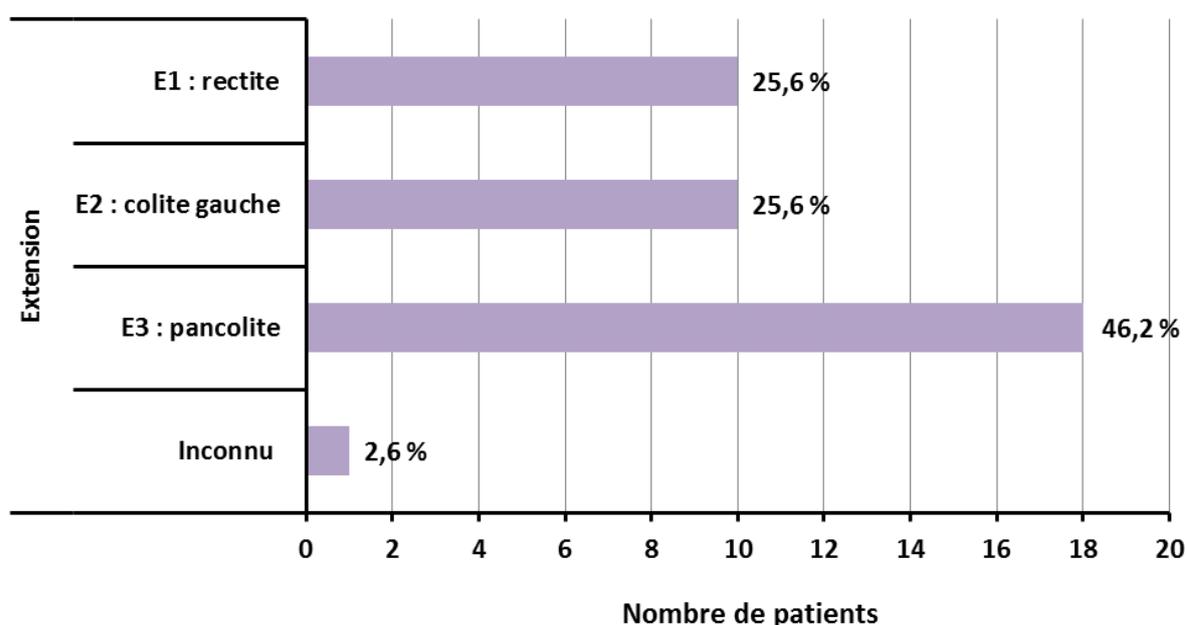


Figure 8 : Répartition des patients optimisés atteints de RCH selon la classification de Montréal

Sur les 82 patients atteints de MC et optimisés, on comptait (figure 9) :

- 12 patients type A1 diagnostiqués avant l'âge de 16 ans (14,6 %), 56 patients type A2 diagnostiqués entre 17 et 40 ans (68,3 %), 9 patients type A3 diagnostiqués après 40 ans (11%), 5 patients dont l'âge au diagnostic n'était pas connu ;
- 20 atteintes iléales type L1 (24,4 %), 9 atteintes coliques type L2 (11 %), 52 atteintes iléo-coliques type L3 (63,4 %), 13 atteintes digestives hautes associées de type L4 (15,9 %), 1 patient dont la topographie n'était pas connue ;

- 18 phénotypes non sténosants non pénétrants type B1 (22 %), 33 phénotypes sténosants type B2 (40,2 %), 42 phénotypes pénétrants type B3 (51,2 %) (un même patient pouvant être de phénotype B2 et B3) ;
- 28 patients type p avec atteinte périnéale associée (34,1 %).

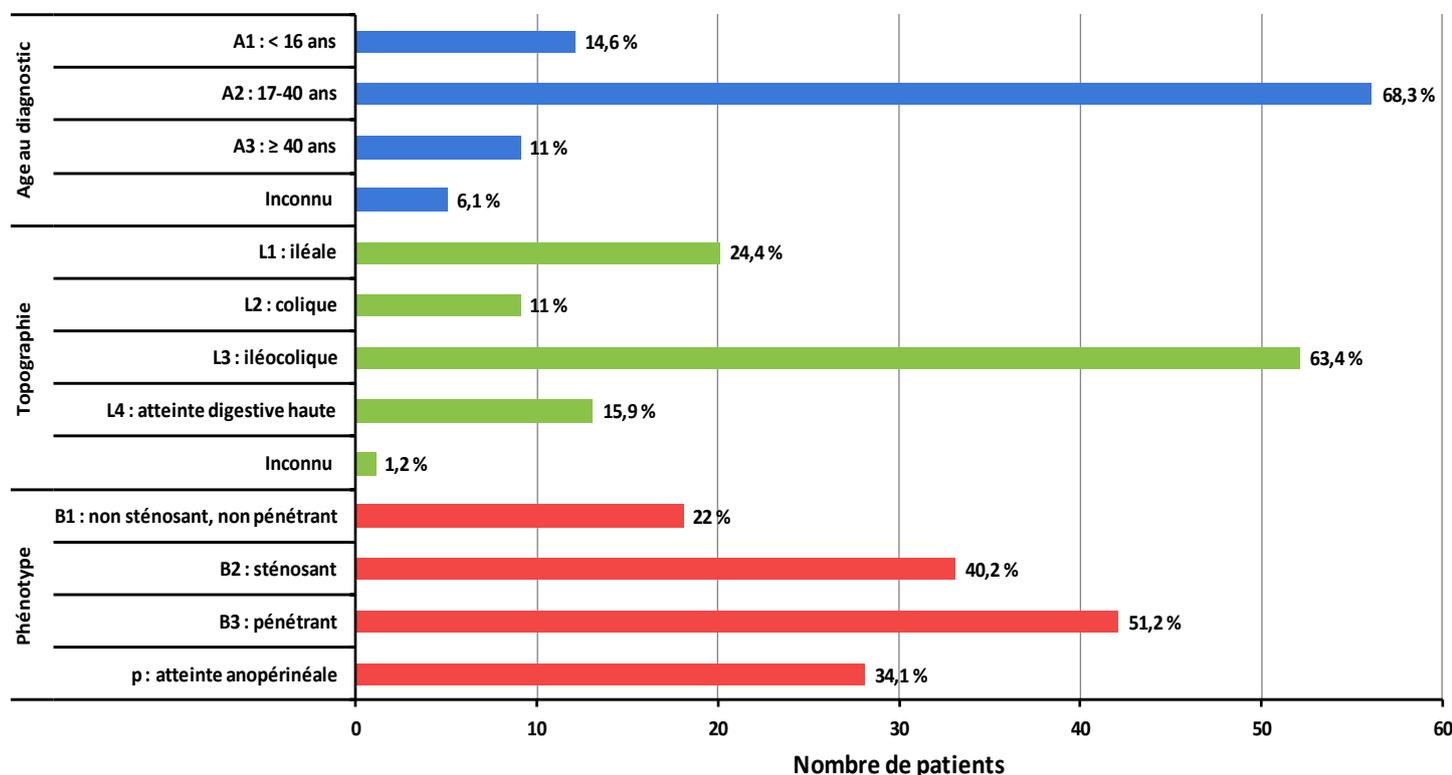


Figure 9 : Répartition des patients optimisés atteints de MC selon la classification de Montréal

La durée moyenne entre le diagnostic de MICI et la mise sous anti-TNF α était de 71,78 mois (\pm 85,94 mois), soit 5,98 années (\pm 7,16 ans).

Cette durée moyenne était de 71,45 mois (\pm 93,62 mois), soit 5,95 années (\pm 7,80 ans) pour les patients atteints de MC, et de 72,52 mois (\pm 66,50 mois), soit 6,04 années (\pm 5,54 ans) pour les patients atteints de RCH.

Sur les 121 patients optimisés, l'anti-TNF α prescrit en première ligne était pour 87 patients (71,9 %) le Remicade®, pour 3 patients (2,5 %) l'Inflectra®, pour 27 patients (22,3%) l'Humira®, pour 1 patient (0,8 %) le Cimzia®, pour 1 patient (0,8 %) le Simponi®, pour 2 patients cette donnée n'a pas été retrouvée (patients initialement suivis dans un autre établissement).

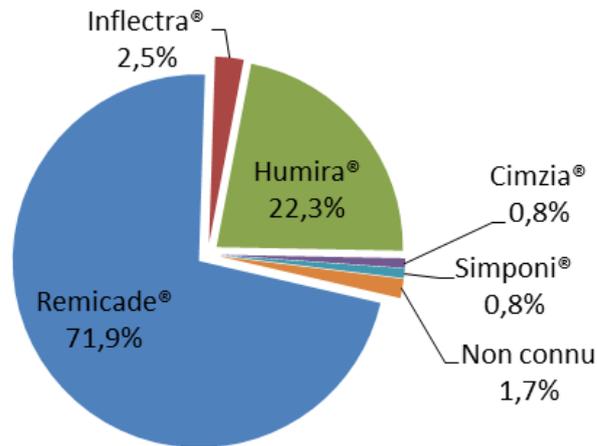


Figure 10 : Anti-TNFa prescrit en première ligne dans la cohorte de patients optimisés

Concernant les traitements associés à l’infliximab, 51 des patients optimisés (42,1 %) étaient en combothérapie avec de l’Imurel®.

Enfin, dans la cohorte de patients avec posologie d’infliximab optimisée, 118 étaient sous Remicade® (97,5 %) et 3 sous Inflectra® (2,5 %).

1.2.1.2. Description des optimisations de traitement par infliximab

Au total dans notre cohorte, 283 optimisations de traitement par infliximab ont eu lieu chez les 121 patients, avec une moyenne de 2,3 (\pm 1,5) optimisations par patient.

Concernant les différentes stratégies d’optimisation du traitement par infliximab, l’augmentation de dose était choisie pour 95 des optimisations (33,6 %), le raccourcissement de l’intervalle entre les cures était préféré pour 94 des optimisations (33,2 %), et enfin pour 94 des optimisations (33,2 %) ces 2 stratégies étaient combinées (figure 11).

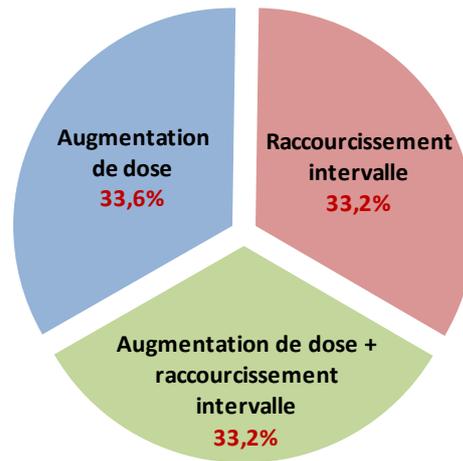


Figure 11 : Répartition des 3 stratégies d'optimisation du traitement par infliximab

Les modalités d'optimisation sont résumées dans la figure 12.

Il s'agissait pour 227 cas (80,2 %) d'optimisations selon la clinique seule, ou optimisations dites « à l'aveugle » c'est-à-dire sans l'appui sur des dosages d'infliximabémie sanguine et/ou de recherches d'anticorps anti-infliximab, mais uniquement sur des critères cliniques (recrudescence des symptômes, évolutivité à l'imagerie, syndrome inflammatoire...).

Pour 19 des optimisations (6,7 %), l'adaptation de la posologie d'infliximab était réalisée suite aux résultats des dosages (méthode biologique).

Enfin, pour 33 cas (11,7 %) des dosages étaient effectués après la décision d'optimisation sur des arguments cliniques, et les résultats des dosages étaient donc reçus après le changement de posologie de l'infliximab (méthode clinique avec dosages a posteriori) :

- dans 19 cas (6,7 % avec n = 283), l'optimisation de traitement par infliximab réalisée était confirmée par les résultats des dosages (infliximabémies avant l'optimisation de traitement inférieures au seuil attendu) ;

- dans 6 cas (2,1 %), les résultats des dosages sont allés dans un sens contraire à l'optimisation effectuée (infliximabémies hautes avant optimisation) mais les posologies d'infliximab n'ont pas été modifiées suite à ces résultats en se fiant aux arguments cliniques (patients très symptomatiques, formes agressives, fistules actives...) ;

- dans 8 cas (2,8 %), des changements de stratégie thérapeutique ont eu lieu suite aux résultats des dosages : pour 2 patients la posologie de l'infliximab a été rediminuée (infliximabémies hautes), pour 4 patients il a été décidé un switch pour adalimumab, et pour 2 patients un switch pour védolizumab (soit à cause de la présence d'anticorps anti-infliximab, soit parce que le traitement par infliximab était considéré comme en échec devant des

infiximabémies hautes et une ou plusieurs optimisations n'ayant pas eu l'effet attendu sur la pathologie du patient).

Pour 4 optimisations la modalité utilisée est une donnée manquante car ces optimisations de traitement avaient été réalisées dans d'autres établissements de santé avant la prise en charge de ces patients au CHU de Rouen.

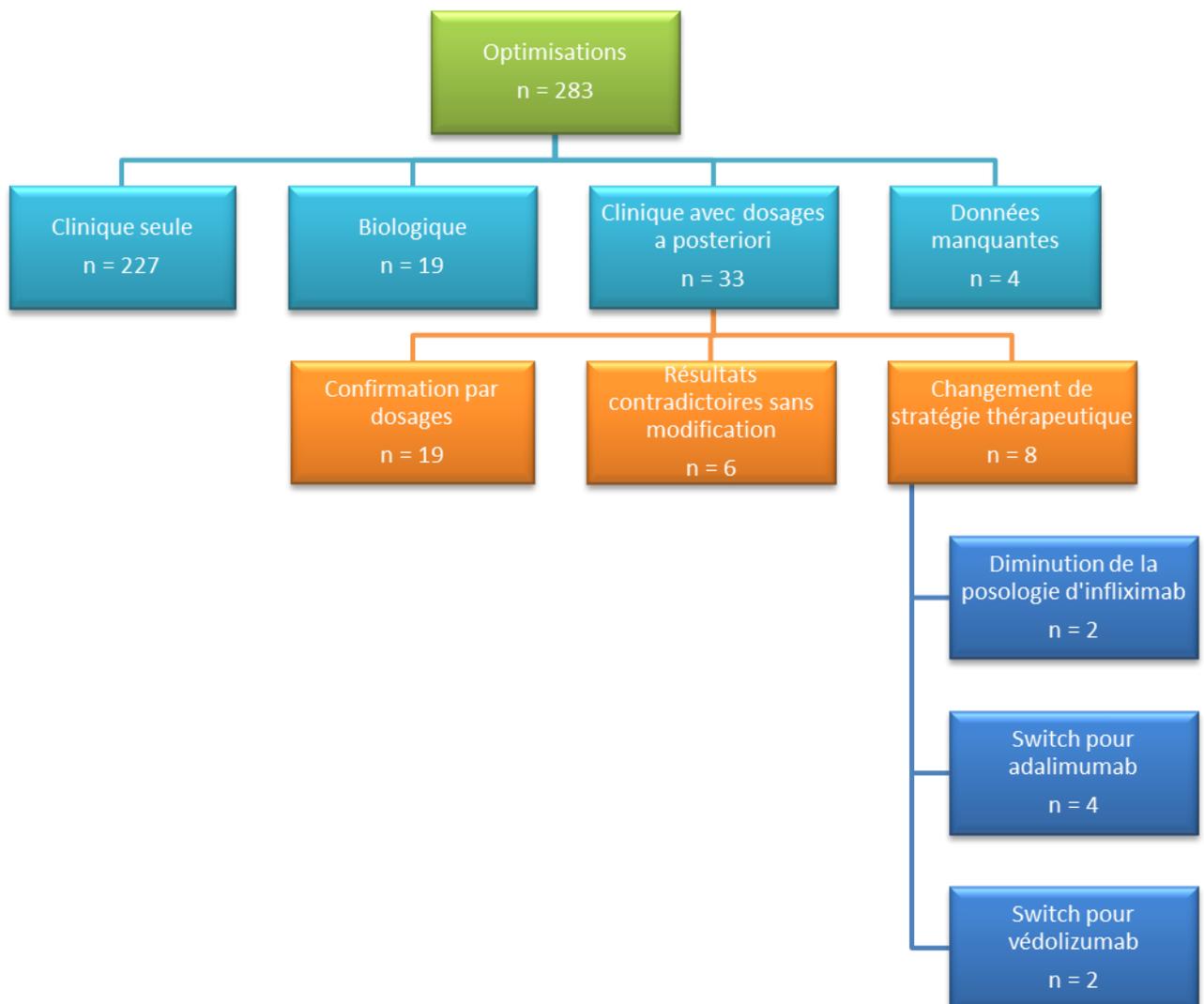


Figure 12 : Flowchart des moyens d'optimisation

Toutes ces données décrivant la population de patients optimisés sont résumées dans le tableau récapitulatif (tableau 3).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients optimisés

Démographique	Nombre de patients	121 patients
	Hommes / Femmes	49 (40,5%) / 72 (59,5%)
	MC / RCH	82 (67,8%) / 39 (32,2%)
	Âge moyen (ans) :	38,6 (± 14,1)
	- Hommes	37,9 (± 13)
	- Femmes	38,4 (± 15)
	Âge moyen au diagnostic (ans) :	26,6 (± 11,9)
- MC	26,4 (± 12)	
- RCH	30,8 (± 13,1)	
Clinique (classification de Montréal)	MC :	
	- A1 / A2 / A3	12 (14,6%) / 56 (68,3%) / 9 (11%)
	- L1 / L2 / L3 / L4 associé	20 (24,4%) / 9 (11%) / 52 (63,4%) / 13 (15,9%)
	- B1 / B2 / B3	18 (22%) / 33 (40,2%) / 42 (51,2%)
	- p (atteinte périnéale)	28 (34,1%)
RCH : E1 / E2 / E3	10 (25,6%) / 10 (25,6%) / 18 (46,2%)	
Traitement	Durée moyenne entre diagnostic et anti-TNF α :	5,98 (± 7,16)
	- MC	5,95 (± 7,80)
	- RCH	6,04 (± 5,54)
	1 ^{er} anti-TNF α :	
	- Remicade® / Inflectra®	87 (71,9%) / 3 (2,5%)
	- Humira®	27 (22,3%)
	- Cimzia®	1 (0,8%)
- Simponi®	1 (0,8%)	
Traitement actuel : Remicade® / Inflectra®	118 (97,5%) / 3 (2,5%)	
Combithérapie Imurel®	51 (42,1%)	
Optimisation	Nombre total d'optimisations	283
	Nombre moyen d'optimisation par patient	2,3 (± 1,5)
	Stratégie d'optimisation :	
	- Augmentation dose	95 (33,6%)
	- Raccourcissement intervalle	94 (33,2%)
	- Les 2 stratégies combinées	94 (33,2%)
	Moyen d'optimisation :	
	- Clinique seule	227 (80,2%)
- Biologique	19 (6,7%)	
- Clinique avec dosages a posteriori	33 (11,7%)	

1.2.2. Etude du devenir des patients optimisés

La figure 13 représente la courbe de Kaplan-Meier de survie à partir de la première optimisation du traitement par infliximab et avant arrêt de l'infliximab.

Chaque marche correspond à un arrêt du traitement par infliximab, chaque trait vertical coupant la courbe correspond à une fin de suivi (les patients n'ayant pas tous eu la même durée de suivi dans notre travail).

Les pointillés représentent les bornes de l'intervalle de confiance de la fonction de survie.

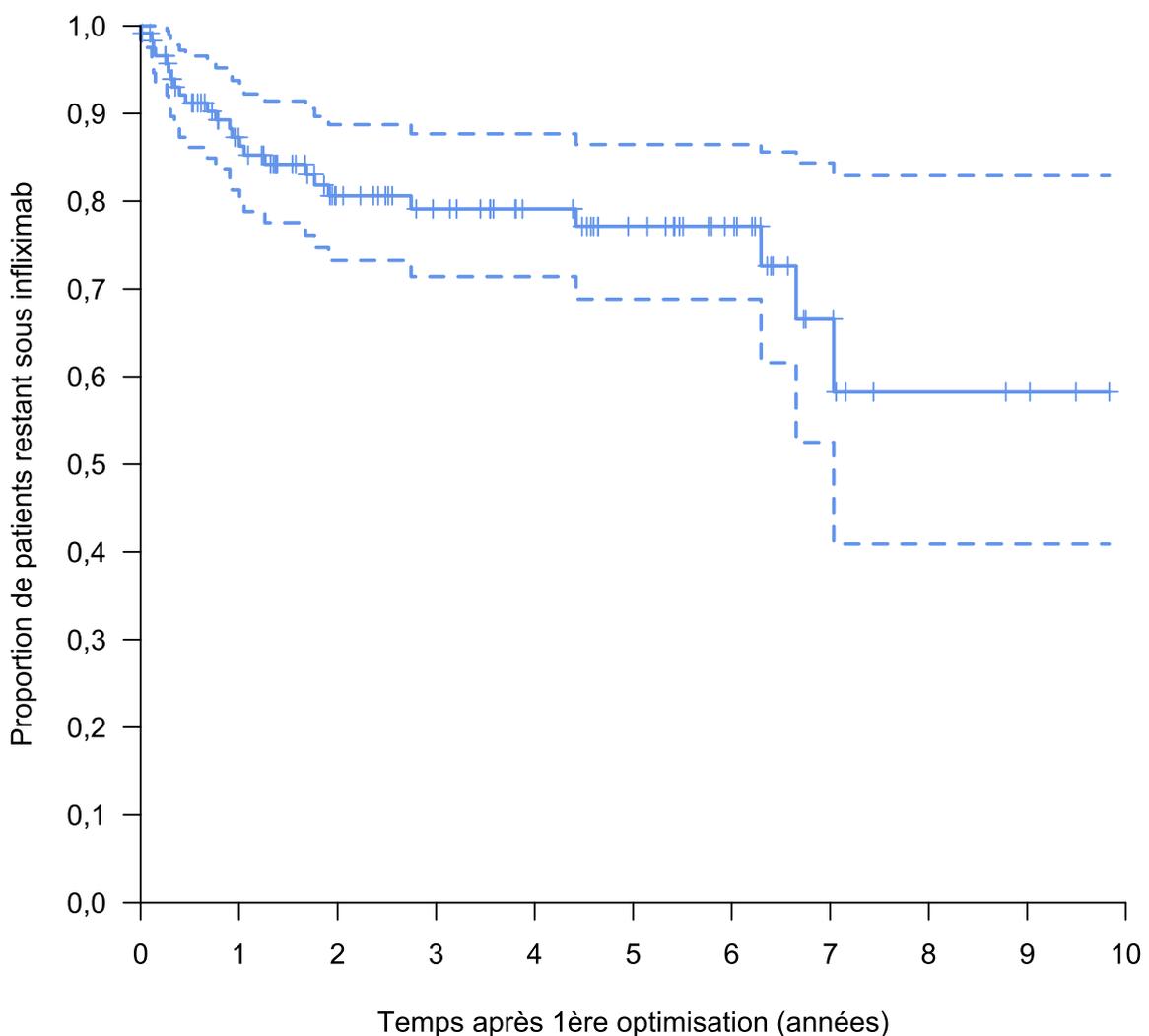


Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de survie à partir de la première optimisation et avant arrêt de l'infliximab

On peut donc observer un taux de survivants après une première optimisation (IC95 selon la méthode de Kaplan-Meier) :

- à 1 an : 87,3 % (IC95 : 81,3% ; 93,8%) ;

- à 5 ans : 78,3 % (IC95 : 70,1% ; 87,4%).

Le taux de « survivants » correspond au taux de patients encore traités par infliximab (sans prise en compte d'éventuelles nouvelles optimisations par la suite), l'évènement dans cette courbe de survie étant l'arrêt du traitement par infliximab.

Le recul médian d'un patient était de 2,23 années, défini comme le temps soit avant l'évènement (arrêt de l'infliximab) soit avant la fin du suivi ou la perte de vue, avec un premier quartile à 0,92 année et un troisième quartile à 5,37 années.

Les valeurs extrêmes étaient de 0 année pour la minimale (patient ayant fait un choc anaphylactique après la première perfusion suite à sa première optimisation de traitement), et 9,83 années pour la maximale.

Dans la population représentée dans cette courbe, 121 patients étaient optimisés au moins une fois. Les données étaient exploitables pour 119 patients, en effet pour 2 patients la première optimisation était menée dans un autre établissement avant leur prise en charge au CHU de Rouen et les données concernant cette première optimisation n'étaient pas connues (date, moyen d'optimisation...).

Quatre patients ont été perdus de vue, trois patients ont déménagé et ont donc poursuivi leur traitement dans un autre établissement de santé.

La figure 14 représente la répartition des dates de première optimisation chez les 119 patients pour lesquels nous possédons cette donnée.

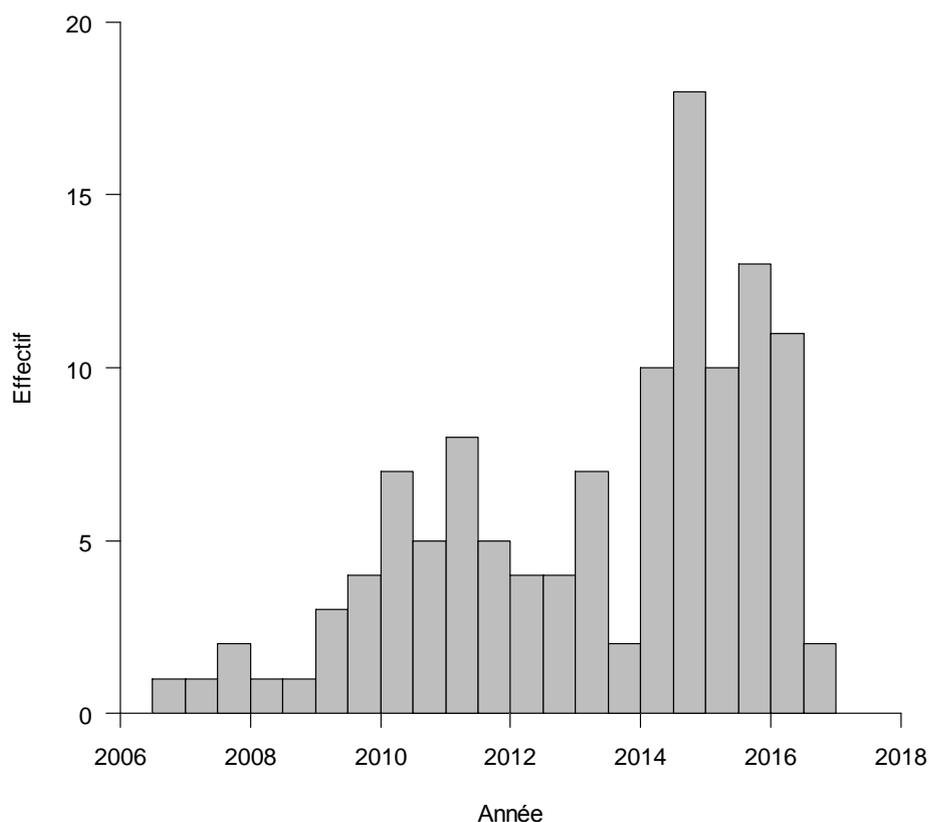


Figure 14 : Histogramme des dates de première optimisation

La figure 15 représente la courbe de Kaplan-Meier de survie avant la nécessité d'une nouvelle optimisation du traitement, selon le rang de l'optimisation.

Chaque marche correspond à une nouvelle optimisation du traitement, ou un arrêt du traitement par infliximab.

Ni les censures, ni les bornes de l'intervalle de confiance, ne figurent sur ces courbes pour alléger la représentation.

Dans cette représentation, les évènements sont indépendants à l'intérieur d'une même courbe, alors qu'entre les courbes les évènements sont liés car les mêmes patients sont retrouvés.

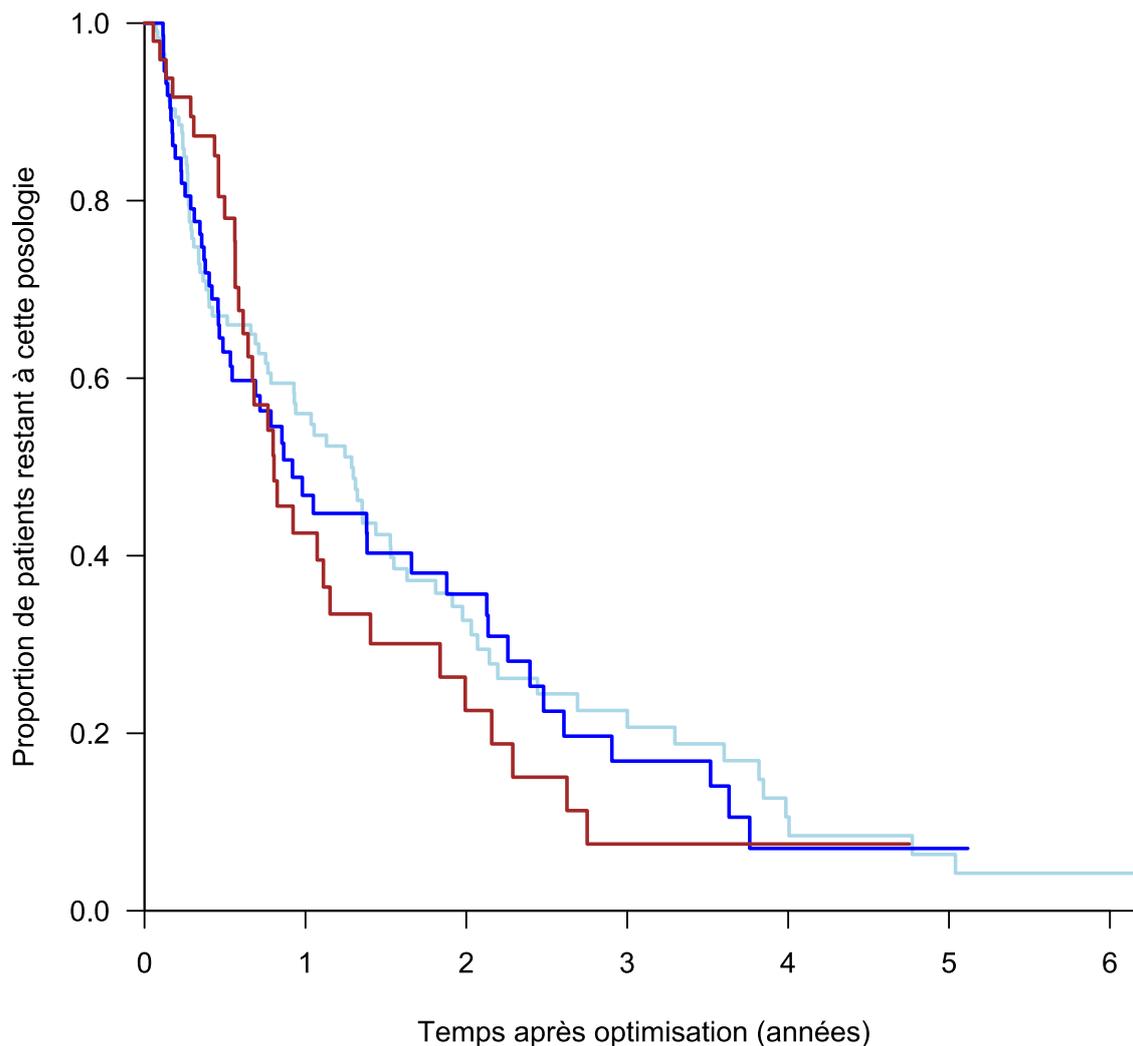


Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier de survie avant échappement selon le rang de l'optimisation

Bleu clair : échappement après la 1^{ère} optimisation (n = 121) ; Bleu foncé : échappement après la 2^{ème} (n = 75) ; Rouge foncé : échappement après la 3^{ème} (n = 43).

Sur les 121 patients dont le traitement par infliximab était optimisé, 46 patients (38 %) bénéficiaient d'une seule optimisation, 32 (26,4 %) de 2 optimisations, 17 (14 %) de 3 optimisations, 18 (14,9 %) de 4 optimisations, et 8 patients (6,6 %) de plus de 4 optimisations, durant la période de suivi de notre étude.

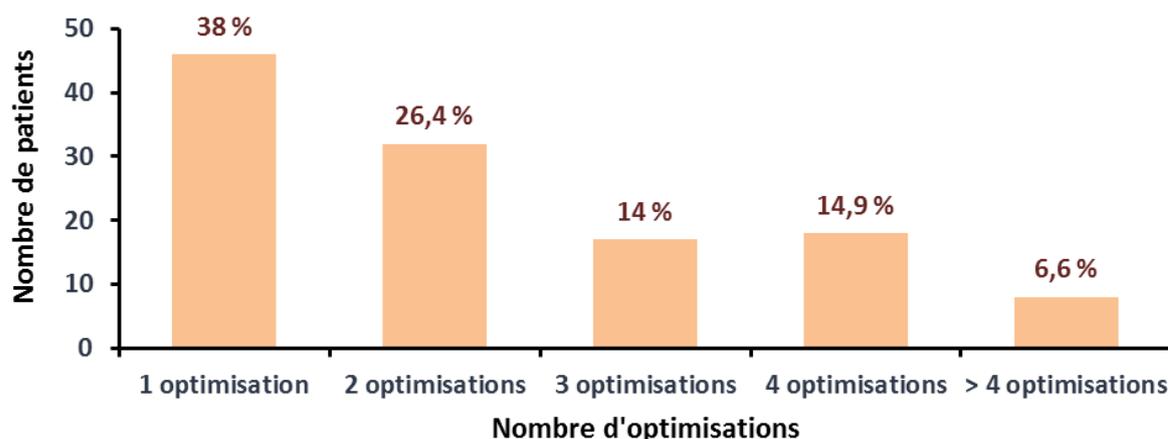


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du nombre d'optimisations

1.2.3. Comparaison des différents moyens d'optimisation

Concernant la comparaison des différents moyens d'optimisation, le modèle de Cox à effets mixtes a montré que l'effet de la modalité d'optimisation n'était pas significatif dans son ensemble ($p=0,06$).

La modalité de référence était la clinique seule, les hazard ratios des autres modalités étant exprimées relativement à celle-ci.

Tableau 4 : Résultats du modèle de Cox à effets mixtes estimant les effets de la modalité d'optimisation sur la survie avant arrêt de l'infliximab ou nouvelle optimisation

Modalité	Hazard ratio	IC95 du hazard ratio	p
Clinique seule	1	Référence	
Biologique	1,96	[1,08 ; 3,55]	0,03
Clinique avec dosages a posteriori	0,80	[0,50 ; 1,27]	0,34

En comparaison à la clinique seule, l'optimisation biologique était plus à risque d'échappement ($HR = 1,96$). Pour la clinique avec dosages a posteriori, on ne constatait pas de différence notable ($HR = 0,80$).

Pour l'analyse de sensibilité, les effets étaient peu changés par l'usage d'un modèle de Cox à effets fixes, qui ignorait la structure de corrélation intra-patient mais était

statistiquement plus robuste au faible nombre d'optimisations par patient dans les sous-groupes.

Tableau 5 : Résultats du modèle de Cox à effets fixes estimant les effets de la modalité d'optimisation sur la survie avant arrêt de l'infliximab ou nouvelle optimisation

Modalité	Hazard ratio	IC95 du hazard ratio	p
Clinique seule	1	Référence	
Biologique	1,67	[1,05 ; 2,67]	0,03
Clinique avec dosages a posteriori	0,82	[0,58 ; 1,17]	0,28

Suite à ces résultats montrant un risque d'échappement à l'infliximab plus grand pour les optimisations réalisées grâce à la biologie en comparaison à celles par la clinique seule, nous avons cherché à déterminer grâce à un modèle de Cox apparié s'il existait un biais en raison de l'utilisation des dosages biologiques comme moyen d'optimisation pour des patients plus à risque d'échappement à l'infliximab.

Au total, 18 optimisations biologiques ont pu être appariées avec 61 optimisations cliniques. Sans stratification, le modèle de Cox (sur les sujets appariables) montrait une augmentation significative du risque d'échappement dans les optimisations biologiques : HR = 1,95 (IC95 : 1,11 ; 3,42) p=0,02.

Avec stratification, le modèle de Cox sur les sujets appariés montrait une augmentation non significative du risque d'échappement dans les optimisations biologiques : HR = 1,43 (IC95 : 0,71 ; 2,89) p=0,32.

2. Centralisation des préparations d'infliximab

2.1. Etude des consommations et des pertes en infliximab générées par l'organisation actuelle

L'infliximab compte parmi les principes actifs dont les volumes de dispensation par la PUI sont les plus importants au CHU de Rouen. En 2014, 13 222 flacons de Remicade® ont été délivrés à l'ensemble des services de soins de notre établissement.

Les unités fonctionnelles d'hépto-gastro-entérologie comptent parmi les services les plus consommateurs : 6757 flacons leur ont été délivrés sur l'année 2014 soit 51 % de la consommation d'infliximab totale du CHU.

Les autres services concernés étaient essentiellement la rhumatologie (35 %), la dermatologie (10,6 %) et la pédiatrie (2,6 %) (figure 17).

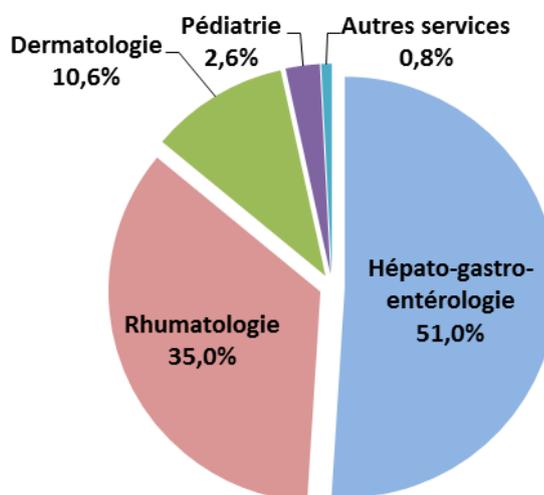


Figure 17 : Répartition de la proportion des flacons d'infliximab dispensés en 2014 entre les services des soins du CHU de Rouen

Dans les différentes unités fonctionnelles d'hépto-gastro-entérologie, le nombre moyen de flacons délivrés par patient sur cette période était de 4,5 (\pm 1,8) flacons. Les patients ayant reçu de l'infliximab dans ces services de soins étaient traités exclusivement pour des MICI.

Grâce aux posologies prescrites sur les ordonnances conservées à la pharmacie, nous avons pu calculer les doses d'infliximab administrées pour chaque patient, la moyenne était de 412 (\pm 155) mg.

Après calcul de la différence pour chaque cure entre le nombre de flacons de 100 mg dispensés par la pharmacie et la posologie en milligrammes, la perte moyenne par cure était de 45,7 (\pm 28,3) mg d'infliximab, soit une perte financière par cure de 220,58 € (\pm 136,6 €). Cette perte représentait en moyenne 10,4 % (\pm 7,2 %) de la quantité d'infliximab dispensée par la pharmacie pour chaque cure.

En prenant en compte toutes les cures réalisées en 2014, nous avons estimé qu'une centralisation des préparations d'infliximab à la PUI permettrait d'économiser 675 flacons de 100 mg d'infliximab par an. L'économie annuelle réalisée serait donc de 10 % du nombre de flacons, passant de 6757 à 6082, engendrant un gain économique en principe actif évalué à 325 802 € par an (le prix d'un flacon de Remicade® étant de 482,67 € HT en 2014).

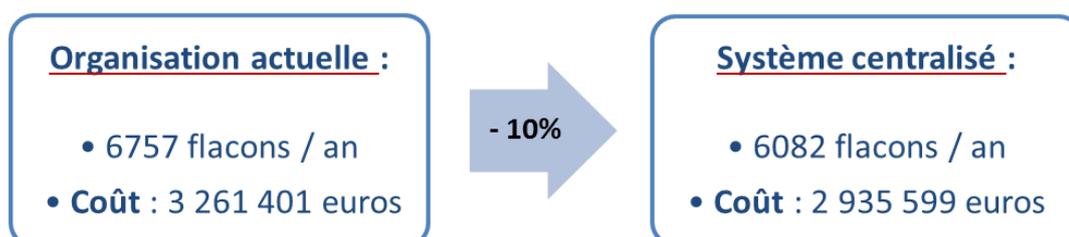


Figure 18 : Résumé des estimations des économies engendrées par la centralisation des préparations d'infliximab sur l'année 2014

2.2. Etude de faisabilité de la production centralisée des préparations d'infliximab

A partir du recueil rétrospectif des cures d'infliximab effectuées sur l'année 2014, nous avons estimé le nombre de préparations à réaliser sur 1 an ainsi que le nombre moyen de préparations à fabriquer par jour et par mois, en prenant en compte le nombre de jours ouvrés. Les résultats sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Estimation du nombre de préparations d'infliximab à réaliser par la PUI sur un an, un mois et un jour

Nombre de poches à réaliser par an	1699
Nombre de poches à réaliser en moyenne par mois	142
Nombre de poches à réaliser en moyenne par jour	7

Nous avons estimé les temps pharmacien et préparateur en pharmacie nécessaires à cette nouvelle activité grâce aux données du réseau de cancérologie ONCOLOR (118). Ces données concernent les préparations de chimiothérapie mais peuvent être applicables aux préparations d'infliximab qui sont également des préparations stériles destinées à la voie injectable. Pour les chimiothérapies, il est recommandé de disposer d'au moins un pharmacien à temps partiel et d'un préparateur à mi-temps pour une production allant jusqu'à 2500

préparations par an. Nous pouvons donc extrapoler ces recommandations à la centralisation de la préparation de l'infliximab dans notre hôpital.

Pour réaliser 1699 préparations sur une année avec 251 jours de préparation, le coût annuel de fabrication s'élève à 21 932,38 €. Le coût d'une préparation a été évalué à 12,91 €. Ces coûts étaient représentés par la main d'œuvre, le matériel nécessaire et les équipements, et ne prenaient pas en compte le coût du principe actif (tableau 7).

Tableau 7 : Estimation du coût moyen des préparations d'infliximab à la PUI (hors coût du principe actif)

Coût de préparation annuel estimé (Tubulures, poches, champs, gants, compresses, aiguilles, seringues, sachets, eau PPI, main d'œuvre, amortissement matériel)	21 932,38 €
Coût estimé d'une préparation hors principe actif	12,91 €

En retirant ces coûts de fabrication au bénéfice économique annuel estimé à 325 802 €, le gain lié à la centralisation des préparations serait toujours important avec 303 870 € d'économies annuelles.

Dans le cadre de leur activité de cancérologie, les unités fonctionnelles d'hépatogastro-entérologie disposent du logiciel informatique Chimio®. Celui-ci permet la prescription informatisée et l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies, et est déjà utilisé dans d'autres établissements de santé pour le circuit d'autres médicaments non cytotoxiques. L'informatisation du circuit de l'infliximab pourra donc s'appuyer sur ce logiciel, après création de nouveaux protocoles adaptés.

Aucun aménagement n'est nécessaire afin d'isoler cette activité de préparations d'infliximab de l'activité de chimiothérapie. En effet, l'unité de pharmacotechnie de la PUI dispose déjà d'un isolateur stérile monoposte dédié uniquement aux préparations non toxiques.

Grâce aux données de stabilité retrouvées dans la littérature ces dernières années, les préparations des poches d'infliximab pourraient être réalisées à l'avance. En effet les poches préparées seraient stables 30 jours à 4°C ou à température ambiante (113). De plus, les

reliquats de flacons d'infliximab après reconstitution pourraient être conservés pendant 35 jours au réfrigérateur à 4°C (112). Ceci engendrerait un temps d'attente réduit pour le patient car les poches d'infliximab seraient prêtes avant leur arrivée, mais aussi une meilleure gestion des reliquats de flacons d'infliximab par regroupement de plusieurs préparations les unes à la suite des autres.

Néanmoins, une difficulté se pose : le recueil rétrospectif sur l'année 2014 a montré que 155 cures d'infliximab ont été annulées en hépato-gastro-entérologie dans l'année, correspondant à environ 9 % des flacons dispensés. Donc 155 poches d'infliximab par an seraient potentiellement retournées à la pharmacie ce qui correspond à environ une préparation sur onze. Les raisons de la non administration d'infliximab étaient essentiellement l'altération de l'état général des patients contre-indiquant la cure, ou plus rarement la non venue des patients.

Une concertation entre les différentes équipes de soins et la pharmacie sera nécessaire pour mettre au point une telle organisation, et des changements de pratiques à toutes les étapes du circuit du médicament, de la prescription à l'administration d'infliximab, seront à anticiper.

DISCUSSION

Notre travail avait pour objectif de trouver des perspectives d'amélioration de la prise en charge des patients traités par infliximab pour une MICI dans notre hôpital.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'intérêt en pratique courante des dosages sériques de l'infliximabémie et des anticorps anti-infliximab pour optimiser l'adaptation thérapeutique dans les MICI, grâce à une étude rétrospective menée sur 301 patients atteints de MICI et traités par infliximab au CHU de Rouen.

L'analyse descriptive de notre population a montré que 40,2 % des patients sous infliximab pour le traitement d'une MICI avaient eu besoin d'une optimisation de leur traitement. Ce chiffre est plus élevé que les données retrouvées dans la littérature, et ceci peut s'expliquer par le fait que notre cohorte est une cohorte d'un centre tertiaire comptant donc généralement plus de patients avec des atteintes sévères et compliquées, comme nous allons l'évoquer plus loin. En effet on retrouve un taux similaire (environ 50 % des patients) dans l'étude de Schnitzler (85) qui est elle aussi réalisée dans un CHU.

On observe une prédominance féminine dans la cohorte de patients optimisés, que l'on observait aussi dans la cohorte générale. La valeur du sex-ratio chez les patients optimisés atteints de MC est conforme à celle trouvée dans la littérature (sex-ratio 0,8), en revanche le sex-ratio de la RCH dans notre étude (0,4) est très différent des données concernant cette maladie où on observe habituellement une prédominance masculine (sex-ratio 1,3). On peut donc se poser la question de savoir si les femmes sont plus à risque d'optimisation que les hommes dans la RCH, mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données allant dans ce sens.

Notre population comporte plus de patients atteints de MC (environ 68 %) que de patients atteints de RCH (environ 32 %). Cette répartition est retrouvée dans la cohorte générale et dans la cohorte de patients optimisés, le type de MICI ne semble donc pas avoir d'impact sur le risque d'optimisation d'un patient dans notre population.

Concernant la population de patients optimisés, les âges moyens au diagnostic de MICI sont conformes aux données de la littérature, concernant la MC et la RCH.

En revanche, la classification de Montréal montre beaucoup plus d'atteintes à un stade avancé, avec un moins bon pronostic, que dans les données de la littérature. En effet on retrouve 46,2 % de patients au stade pancolite E3 de leur RCH, et concernant les patients atteints de MC 40,2 % de formes sténosantes B2, 51,2 % de formes pénétrantes B3, et 34,1 % d'atteintes périnéales associées. Ceci nous conforte dans l'idée que notre cohorte est une cohorte typique d'un CHU, avec plus de patients avec une atteinte étendue et difficile à traiter, d'où la proportion de patients nécessitant des plus fortes posologies d'infliximab.

Le délai moyen de 6 ans entre le diagnostic de MICI et l'initiation d'un traitement par anti-TNF α confirme bien la prise en charge médicamenteuse des patients selon une stratégie step-up dans notre établissement. En revanche, il n'y avait pas de différence à propos de ce délai entre les patients MC et RCH contrairement à ce qui aurait pu être attendu, les patients atteints de MC étant généralement traités plus rapidement par anti-TNF α que ceux atteints de RCH, le risque de dommages structuraux graves étant plus craint dans la MC (26).

Plus de la moitié de notre cohorte de patients optimisés étaient en combothérapie infliximab-azathioprine, les cliniciens suivant les résultats des nombreuses études ayant prouvé que cette association réduisait significativement la formation d'Ac anti-infliximab et augmentait l'infliximabémie.

Enfin, la grande majorité des patients optimisés de notre population étaient traités par Remicade® et seuls 3 patients étaient optimisés sous Inflectra®, ce biosimilaire étant arrivé dans notre établissement seulement en juillet 2015.

L'étude des optimisations du traitement par infliximab montre une moyenne de 2,3 optimisations par patient dans notre population. Ce chiffre est en accord avec les recommandations d'usage qui préconisent d'optimiser en priorité un traitement, jusqu'à l'utiliser au maximum, avant d'envisager un switch de traitement.

Concernant les différents moyens permettant d'évaluer la nécessité d'une optimisation, la majeure partie (80,2 %) des optimisations étaient décidées selon la clinique seule. Ceci s'explique à la fois par les difficultés rencontrées dans la pratique quant à la réalisation de ces dosages qui ne sont pas à ce jour effectués dans l'enceinte de notre hôpital, mais aussi par le fait qu'actuellement aucune recommandation n'est émise et que les dernières publications ont tendance à conclure à une efficacité similaire entre les moyens d'optimisation « biologique » et « clinique seule » (avec pour critère d'efficacité le contrôle de la symptomatologie).

Les résultats concernant le moyen d'optimisation « clinique avec dosages a posteriori » qui représente 11,7 % des optimisations, montrent que pour 6 de ces optimisations le résultat des

dosages a conduit à un arrêt de l'infliximab et un changement de traitement. Cela représentait 6 patients différents qui ont donc eu une ou plusieurs cures d'infliximab sans réelle utilité sur leur maladie, en attendant les résultats des dosages. En effet ces patients avaient pour la plupart développé des anticorps anti-infliximab rendant le traitement de moins en moins efficace et surtout engendrant un risque plus important de réaction allergique. Une optimisation grâce à la biologie chez ces patients aurait seulement permis de ne pas augmenter la posologie d'infliximab en attendant les résultats des dosages, mais le problème reste en pratique le délai d'obtention des résultats de ces dosages qui est en moyenne de plusieurs semaines.

Il existe un biais dans notre étude concernant la donnée « optimisation selon la biologie ». En effet seuls les patients dont les résultats des dosages d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab ont conduit à une optimisation du traitement font partie de notre cohorte. Les patients qui suite à ces dosages ont été switchés vers d'autres traitements (essentiellement à cause de la présence d'Ac anti-infliximab) et n'ont jamais été optimisés, ne sont pas comptabilisés dans notre étude. Ceci sous-estime donc certainement le nombre de dosages biologiques réalisés.

Mais ce nombre resterait tout de même minoritaire par rapport aux optimisations selon l'état clinique seul. Ceci pourrait être amené à évoluer dans les prochains mois, la prise en charge des dosages biologiques d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab allant être réalisée d'ici la fin de l'année 2016 au sein de notre établissement. Les résultats seront désormais obtenus beaucoup plus rapidement (en une semaine en moyenne) et seront disponibles dans le dossier patient informatisé, et les médecins feront peut-être plus fréquemment appel à ces dosages dans la décision d'une optimisation du traitement.

Quel que soit le moyen utilisé pour décider d'une optimisation du traitement (clinique seule, biologique, ou clinique avec dosages a posteriori), les différentes stratégies choisies pour cette optimisation, à savoir l'augmentation de la dose, le raccourcissement de l'intervalle entre les cures, ou les 2 stratégies combinées, sont réparties dans notre étude de façon parfaitement égale ce qui montre bien qu'il n'existe pas non plus à ce jour de réel consensus concernant la meilleure stratégie à adopter.

Dans notre établissement, la décision est prise en fonction de la symptomatologie du patient : lorsque les symptômes réapparaissent dans les semaines précédant l'injection suivante, le choix se porte vers un raccourcissement de l'intervalle entre les perfusions d'infliximab ; lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux

perfusions, la posologie est généralement augmentée ; lorsque les deux phénomènes sont décrits par le patient, les 2 stratégies d'optimisation peuvent être associées.

Notre étude du devenir des patients optimisés a montré grâce à la courbe de Kaplan-Meier de survie avant arrêt de l'infliximab que l'essentiel des échappements avait lieu en début de traitement. En effet, plus de 10 % des patients échappent dès la première année, et presque tous les échappements se font dans les 2-3 premières années. A 5 ans, il reste environ 80 % de maintien sous infliximab chez les patients optimisés une première fois (mais ceci ne prend pas en compte d'éventuelles autres optimisations).

Ces échecs de l'infliximab dès la première année après optimisation sont chez la plupart des patients liés à une absence de réponse initiale au traitement, à l'apparition d'effets indésirables expliqués par une probable immunisation, ou encore à une perte de réponse rapide.

Après 5 ans, nous avons peu de patients dans cette courbe. Ceci s'explique par la disparité entre les durées de suivi des patients de notre cohorte, et non pas parce que tous ces patients ont eu un échappement au traitement. En effet nous n'avons pas un recul médian aussi long dans notre population (recul médian à 2,23 ans) à cause des bornes temporelles choisies pour l'inclusion des patients dans notre cohorte.

La limite principale de cette courbe de Kaplan-Meier vient donc du fait des critères d'inclusion de notre population. Si nous essayons de limiter ce biais en prenant seulement les patients optimisés dans l'intervalle de temps de l'inclusion : sur les 121 patients optimisés dans notre cohorte, 38 avaient eu leur première optimisation après le 01/01/2015 ; les autres avaient une période « d'immortalité » dans le Kaplan-Meier, correspondant au temps entre leur première optimisation et le 01/01/2015. Ce biais n'était pas négligeable du fait d'une certaine stabilisation de la courbe de survie à 2 ou 3 ans. Ainsi, la courbe de survie représentée en figure 13 est un mélange des patients anciens stabilisés à une certaine posologie d'infliximab, et de nouveaux patients plus à risque d'arrêt précoce de l'infliximab. Cela a pour conséquence de surestimer la survie sous infliximab à 5 ans (78,3 %) et dans une moindre mesure à 1 an également (87,3 %). Les données des 38 sujets n'étant pas soumises à ce biais, nous avons pu estimer sur celles-ci le taux de survie à 1 an à 77,7 % (IC95 : 64,3% ; 93,9%). La courbe de survie sans biais est présentée en annexe 3. Cette valeur est non biaisée mais nettement moins précise, avec un intervalle de confiance beaucoup plus large.

L'histogramme des dates de première optimisation montre bien cette répartition inégale des premières optimisations dans le temps, avec 81 patients qui étaient optimisés avant la date de janvier 2015. La durée de suivi entre nos patients était donc très variée, certains patients étant optimisés depuis plus de 10 ans.

La courbe de survie avant la nécessité d'une nouvelle optimisation du traitement (figure 15) n'a pas montré de différence significative selon le rang de l'optimisation, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre. Ceci peut s'expliquer par les mécanismes sous-jacents à l'échappement, qui sont les mêmes mécanismes quel que soit le rang de l'optimisation : sous dosage par augmentation du besoin en infliximab, autres voies de l'inflammation que le TNF au fur et à mesure de l'échappement...

L'étude de la comparaison des différents moyens d'optimisation du traitement a amené à la conclusion que le risque d'échappement à l'infliximab était significativement plus élevé lorsque les optimisations avaient lieu grâce à l'appui sur des dosages biologiques (HR = 1,96 ; p = 0,03), par rapport aux optimisations seulement basées sur l'état clinique du patient. L'analyse de sensibilité de ce modèle a faiblement fait varier ce résultat (HR = 1,67 ; p = 0,03).

Nous avons donc utilisé un modèle de Cox apparié dont les résultats nous permettent d'observer que tout ou partie des échecs après optimisations biologiques étaient explicables par un biais d'indication. En effet, en appariant avec les critères choisis, il n'y avait plus de différence significative entre les optimisations biologiques et les optimisations par la clinique seule (HR = 1,43 ; p = 0,32). Le recours à des dosages biologiques était donc certainement plus fréquent chez des patients plus à risque d'échappement à l'infliximab, avec une atteinte plus étendue, une posologie d'infliximab déjà élevée, ou plusieurs optimisations déjà réalisées... Néanmoins, les faibles effectifs parmi les optimisations biologiques, conduisant à un intervalle de confiance large, laissent une part d'incertitude quant à l'effet réel de la biologie dans le succès d'une optimisation.

Notre étude n'a donc pas permis de mettre en évidence l'intérêt de la réalisation des dosages d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab dans les optimisations du traitement, l'évaluation de la réussite se faisant dans notre étude sur la symptomatologie clinique. Ces résultats sont confirmés par l'étude TAILORIX qui compare les optimisations décidées grâce

à la biologie à celles par la clinique seule, et conclut à une différence non significative entre les taux d'échecs à l'infliximab entre les 2 groupes.

On peut y opposer la faible puissance de notre étude avec notamment des effectifs réduits concernant les optimisations biologiques, l'absence de prise en compte des coûts liés à l'optimisation, ainsi que le choix d'un critère de réussite du traitement uniquement basé sur la symptomatologie clinique du patient et ne prenant pas en compte l'évaluation endoscopique des lésions ou les paramètres biologiques de l'inflammation.

Avec des résultats d'essais cliniques prometteurs et l'arrivée de nouveaux traitements disponibles dans les années qui viennent, on peut se poser la question de l'avenir des optimisations de traitement par infliximab. En effet jusqu'alors il était décidé devant un manque d'efficacité de l'infliximab d'optimiser en premier lieu la posologie, même à plusieurs reprises, avant d'envisager un changement de traitement. Dans un futur proche, devant une plus large gamme de traitements disponibles, le switch pour une autre molécule sera peut-être décidé bien plus rapidement en cas d'échappement à l'infliximab.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons cherché à évaluer les économies générées par une centralisation des préparations d'infliximab à la PUI, et la faisabilité de cette nouvelle organisation.

Le service d'hépto-gastro-entérologie concentre plus de la moitié des dispensations d'infliximab au CHU de Rouen. Il était donc justifié d'envisager cette nouvelle organisation en commençant par ce service, avant de l'étendre au reste de l'établissement en cas de succès.

La comparaison entre la quantité d'infliximab dispensée et la quantité nécessaire au patient a permis de calculer une différence moyenne de 45,7 mg à chaque cure soit un coût de 220,58 € qui pourrait être économisé par une meilleure gestion des reliquats. Cette économie est encore plus marquante à l'échelle d'une année, en effet 675 flacons de 100 mg d'infliximab soit 325 802 € seraient sauvés.

A cette économie en principe actif, il faut bien sûr retirer les coûts de fonctionnement de la PUI pour la prise en charge de cette activité de préparation. Pour réaliser une quantité estimée à 1699 poches d'infliximab annuelles, les frais de fabrication seraient de 21 932,38 € ce qui revient à un coût de 12,91 € par préparation hors coût de l'infliximab. Ce montant

comprend tout le matériel nécessaire à la préparation (tubulures, poches, champs, gants, seringues...), le coût de la main d'œuvre, et l'amortissement du matériel (isolateur stérile). Concernant ce dernier point, l'isolateur étant déjà présent dans l'unité de pharmacotechnie de la PUI depuis 2013, cela limite les coûts de façon importante par rapport à l'achat d'un matériel neuf.

Le montant annuel économisé serait donc toujours conséquent, avec une estimation à 303 870 €. Ce gain financier a été calculé sur la base du prix du Remicade® qui était la seule spécialité d'infliximab disponible lors de notre étude (année 2014). Il ne devrait être que légèrement diminué par la mise sur le marché des biosimilaires d'infliximab (Inflectra®, Remsima®). En effet ces médicaments restent des médicaments onéreux et au CHU de Rouen seul l'Inflectra® est à ce jour référencé et destiné uniquement aux initiations de traitement d'après une décision prise en COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles). Le Remicade® est donc encore à ce jour un poste de dépenses majeur de notre hôpital.

Un des outils liés à la centralisation des préparations d'infliximab serait la sécurisation du circuit grâce au logiciel Chimio®. En effet ce logiciel, déjà implanté au CHU de Rouen pour le circuit des chimiothérapies et notamment dans le service d'hépto-gastro-entérologie, permet de suivre tout le processus de soins, de la prescription à l'administration en passant par la validation, la préparation ou encore la dispensation. Il assure une traçabilité totale à chaque étape.

Il permet également de consulter à tout moment les actes qui ont été réalisés par les intervenants précédents : le risque d'erreur médicale en est donc par-là diminué. La prescription médicale est facilitée, en effet le logiciel permet de retrouver l'historique du patient pendant la prescription, il adapte directement les doses en fonction du poids du patient, et il offre également au médecin la possibilité de laisser un commentaire de prescription pouvant être intéressant lors d'une nouvelle optimisation de traitement par infliximab ou lors d'une instauration de traitement notamment.

Suite à la validation pharmaceutique, une fiche de fabrication est éditée contenant l'ensemble des éléments utiles à la préparation des poches d'infliximab. La tâche des préparateurs en est donc sécurisée, le logiciel permettant d'avoir accès à toutes les informations nécessaires pour la préparation. Cet outil unique garantit une traçabilité efficace de chaque produit entrant dans la préparation (flacon de principe actif, poche de solvant, tubulure...), qui sont vérifiés par le pharmacien et le préparateur.

Enfin, ce logiciel indique au personnel soignant toutes les informations nécessaires telles que la date, l'identité du patient, la posologie du protocole, la dose prescrite, la durée de perfusion, le solvant de dilution, et les conditions de conservation. Le personnel soignant peut alors contrôler ce qu'il reçoit et par conséquent procéder à l'administration en toute sécurité.

La centralisation des préparations à la PUI n'offre pas que des avantages économiques. En effet, actuellement celles-ci sont réalisées sur la paillasse du poste infirmier, ce qui ne permet pas une sécurité qualitative et microbiologique suffisante pour des patients fragilisés et plus sensibles aux infections. La préparation dans un isolateur stérile permettrait donc de garantir la stérilité microbiologique des préparations d'infliximab.

De plus, si ces préparations en elles-mêmes ne représentent pas un risque pour le manipulateur contrairement aux chimiothérapies, elles mobilisent un temps infirmier non négligeable, parfois difficilement compatible avec l'activité du service.

Une réflexion doit être menée concernant les données de stabilité retenues pour les préparations d'infliximab. Des stabilités décrites dans la littérature et validées par des comités d'experts semblent compatibles avec l'activité de centralisation pensée par la PUI :

- stabilité du flacon d'infliximab reconstitué : seulement 24 heures à 25°C selon les données du RCP, mais jusqu'à 35 jours à 4°C selon une étude publiée en 2010 (112) ;
- stabilité de l'infliximab dilué en poche de NaCl : seulement 24 heures entre 2 et 8°C selon les données du RCP, et jusqu'à 30 jours à 4°C ou à 22°C selon une étude présentée au congrès de l'APHIF en 2009 (113).

Toutes ces données proviennent d'études compatibles avec le matériel dont nous disposons dans l'unité de pharmacotechnie (poches, solvants, réfrigérateurs...). Les données privilégiées seraient donc certainement celles des études ayant conduit à des données plus élargies que celles du RCP, permettant ainsi de préparer à l'avance les poches d'infliximab.

La possibilité de réaliser du dose-banding, comme dans d'autres établissements pour la préparation de certains anticorps monoclonaux et chimiothérapies, est une éventualité qui reste entièrement à discuter avec les cliniciens. Ce principe permet de définir des intervalles de doses, d'attribuer à chaque intervalle une dose moyenne, et de standardiser ainsi les doses préparées permettant des préparations en séries, dans les limites des données de stabilité.

La difficulté majeure de cette réflexion autour de la centralisation des préparations d'infliximab est la gestion des retours de poches non administrées. Notre étude a montré sur l'année 2014 un total de 155 cures d'infliximab annulées dans le service d'hépatogastro-entérologie, ce qui pourrait nettement diminuer le bénéfice économique estimé de cette nouvelle organisation.

Cependant, ces annulations de cures étaient dans la grande majorité des cas des reports de cure d'une semaine en moyenne en raison de l'état clinique ou biologique du patient au moment de la cure : altération de l'état général, infection, fièvre, mauvais état dentaire, manifestations rhumatologiques ou dermatologiques... Or grâce aux données de stabilité disponibles dans la littérature, ces poches préparées pourront dans la majorité des cas être retournées à la PUI où elles seront conservées, en attendant d'être de nouveau dispensées après validation médicale lors de la nouvelle convocation du patient.

En revanche, le cas des poches retournées à la PUI lorsqu'un arrêt de l'infliximab a été décidé chez le patient entraînera une destruction des poches. Ceci aura bien sûr un coût, qui n'a pas été évalué dans ce travail, mais celui-ci devrait être négligeable en comparaison aux économies générées.

Pour les autres cas (patient annulant sa cure de lui-même, patient oubliant le rendez-vous...) il sera décidé au cas par cas de la conduite à tenir, mais la majorité de ces poches préparées pourront dans ces cas-là être dispensées ultérieurement, dans les limites des données de stabilité de la préparation.

Un autre problème rencontré lors de l'étude de la faisabilité de cette nouvelle organisation réside dans le fait que si les prescriptions d'infliximab sont faites à l'avance et les préparations des poches également, les médecins n'auront plus la possibilité comme c'est le cas aujourd'hui d'optimiser la posologie des patients lors de leur venue en cas de symptomatologie non suffisamment contrôlée par leur posologie actuelle d'infliximab.

En effet, actuellement les prescriptions sont déjà faites à l'avance mais la préparation des poches par le personnel infirmier n'a lieu que de façon extemporanée par manque de données de stabilité dans ces conditions de préparation. Si une augmentation de posologie est décidée par le médecin après avoir vu le patient, une nouvelle prescription est rédigée avec la nouvelle posologie d'infliximab et une dispensation complémentaire a lieu à la PUI. Ceci serait impossible en cas de préparation à l'avance des poches d'infliximab.

Une des possibilités serait alors que la posologie d'infliximab ne soit modifiée qu'à la cure suivante, en l'absence de signes d'évolutivité inquiétants chez le patient, qui rendraient nécessaire l'augmentation de la posologie plus rapidement.

Pour les cas où il est préférable d'augmenter la posologie sans attendre, on pourrait imaginer continuer le circuit actuel avec des ordonnances papiers pré-remplies et spécifiquement dédiées à ces cas particuliers, puis une préparation dans le service de soins. En effet, il n'est pas envisagé dans la nouvelle organisation que l'unité de pharmacotechnie de la PUI prépare des poches d'infliximab en urgence, à cause de contraintes telles que la disponibilité du personnel mais aussi de l'isolateur (dédié à plusieurs activités) au moment de la nouvelle prescription. Les poches seront préparées uniquement à l'avance, pour s'adapter au mieux au reste de l'activité de la pharmacotechnie et limiter le temps d'attente du patient.

Un des objectifs principaux de cette centralisation sera de réduire au maximum le temps d'attente des patients, surtout dans le service d'hôpital de jour où les patients sont convoqués de façon à avoir un taux d'occupation des fauteuils optimal. La préparation des poches à l'avance permettra aisément de respecter la fluidité de l'hôpital de jour, et de limiter le temps d'attente des patients. Une fois le patient arrivé dans le service, une validation médicale de la cure, déjà prescrite et préparée, entraînera l'envoi de la poche dans le service par la PUI. En effet, même si les poches sont réalisées à l'avance, le stockage se fera toujours à la pharmacie avant l'arrivée du patient pour sécuriser la conservation des poches dans des zones à température contrôlée.

Un déménagement du service d'hôpital de jour d'hépatogastro-entérologie est prévu dans les mois à venir au sein de notre hôpital, avec pour principaux changements d'organisation un appel téléphonique au patient par le personnel infirmier avant chaque cure, suivi de la prescription d'infliximab toujours faite à l'avance mais systématiquement séniorisée, contrairement à ce qui est fait actuellement. Ceci pourra permettre de réduire le nombre de cures annulées après la venue du patient, grâce à l'expérience des médecins séniorisés dans les MICI qui suivent ces patients depuis souvent plusieurs années. De plus cela permettra pour les mêmes raisons d'envisager plus fréquemment des désescalades de doses chez des patients optimisés mais stabilisés au long terme. Enfin, les progrès concernant l'éducation thérapeutique des patients doivent être poursuivis, avec pour conséquence une meilleure sensibilisation du patient à toute fièvre ou infection notamment qui seraient à signaler lors de l'appel téléphonique et qui reporteraient une cure.

Ce travail a permis d'ouvrir plusieurs perspectives, toujours dans une démarche d'amélioration globale de la prise en charge des patients sous infliximab en hépato-gastro-entérologie dans notre hôpital.

Tout d'abord, en parallèle de ce travail et grâce au recueil de données, a commencé une étude prospective dans le service d'hépatogastro-entérologie. La liste des patients optimisés et n'ayant pas bénéficié de dosages d'infliximabémie et d'Ac anti-infliximab a été dressée, afin de réfléchir à des dosages biologiques chez ces patients et de réévaluer la situation de leur maladie, même chez les patients stabilisés à une certaine posologie.

Les résultats des dosages pourront alors permettre chez certains patients une rediminition de la dose d'infliximab ou un réespacement de l'intervalle entre les cures, afin de se rapprocher du schéma thérapeutique traditionnel.

Concernant la centralisation des préparations d'infliximab, les résultats encourageants d'un point de vue économique et faisabilité organisationnelle pourront permettre de réunir les équipes médicales et pharmaceutiques afin de mettre en pratique cette nouvelle organisation et d'appréhender les éventuelles difficultés de chaque secteur. Dans la perspective d'un succès de la centralisation d'infliximab pour le service d'hépatogastro-entérologie, celle-ci pourra être élargie aux autres services de notre établissement tels que la rhumatologie et la dermatologie, puis à d'autres molécules onéreuses telles que les antifongiques injectables.

CONCLUSION

En conclusion, l'analyse rétrospective des patients de notre établissement atteints de MICI et traités par infliximab a permis de montrer que plus de 40 % des patients avaient besoin d'une optimisation de leur posologie.

L'étude de cette population de patients optimisés a mis en évidence que la majeure partie (80,2 %) des décisions d'optimisations étaient réalisées uniquement devant l'état clinique du patient. Seules 6,7 % des optimisations étaient issues des résultats de dosages d'infliximabémie et/ou d'Ac anti-infliximab, et cela concernait essentiellement les patients déjà optimisés et à plus haut risque d'échappement chez qui les médecins rencontraient des difficultés dans la stratégie thérapeutique. Ceci s'explique en partie par des contraintes pratiques avec un envoi des dosages à l'extérieur de notre hôpital et un délai d'obtention des résultats long et parfois inadapté à une prise de décision rapide nécessaire devant certaines situations cliniques. De plus, notre étude n'a pas démontré l'intérêt de la réalisation de ces dosages dans le succès d'une optimisation du traitement, et les résultats obtenus vont dans le même sens que les dernières données de la littérature.

Cependant, la réalisation des dosages au sein de notre CHU dans les semaines à venir engendrera certainement une augmentation du nombre d'optimisations basées sur la biologie, et permettra également une réévaluation de l'évolution de la maladie chez des patients stabilisés avec pour conséquence à terme une possible modification de la posologie vers un schéma thérapeutique traditionnel.

En parallèle, l'étude des consommations et des pertes en infliximab liées à la pratique actuelle a prouvé l'intérêt économique d'une centralisation des préparations d'infliximab à la PUI. Les autres avantages sont au moins aussi importants avec la sécurisation du circuit du médicament et une amélioration de la qualité microbiologique des préparations.

Les données de la littérature quant à la stabilité de l'infliximab permettent une préparation à l'avance, limitant le temps d'attente des patients et s'adaptant plus aisément au reste de l'activité de l'unité de pharmacotechnie.

La faisabilité de cette nouvelle organisation a été réfléchi, montrant des limites et des axes d'amélioration qui seront à discuter lors de la mise en place de cette nouvelle activité, qui pourra dans un second temps être appliquée aux autres services de soins consommateurs d'infliximab puis à d'autres molécules.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999). *Gut*. 2004;53(6):843-8.
2. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.e4.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
6. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):49–55.
7. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:S9-11.
8. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
9. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):525-39.
10. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):725-36.
11. Orholm M, Binder V, Sørensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075–1081.

12. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(12):1118-25.
13. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2117-2125.
14. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):563-73.
15. Garcia Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1588-94.
16. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;344(11):808-814.
17. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(1):40-6.
18. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1462-1471.
19. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989;34(12):1841-1854.
20. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005;54(10):1481-91.
21. Guide affection de longue durée Maladie de Crohn. HAS; 2008.
22. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129(3):827-36.
23. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-119.
24. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):289-297.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2005;19(Suppl A):5A-36A.

26. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-82.
27. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2712-8.
28. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):861-70.
29. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(4):429-37.
30. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
31. Guide affection de longue durée Rectocolite hémorragique évolutive. HAS; 2008.
32. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e302-11.
33. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(3):260-6.
34. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold Ø, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543-50.
35. Höie O, Schouten LJ, Wolters FL, Solberg IC, Riis L, Mouzas IA, et al. Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut*. 2007;56(4):497-503.
36. Rubin DT, Dubinsky MC, Panaccione R, Siegel CA, Binion DG, Kane SV, et al. The impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1044-52.
37. Siebert U, Wurm J, Gothe RM, Arvandi M, Vavricka SR, von Känel R, et al. Predictors of temporary and permanent work disability in patients with inflammatory bowel disease: results of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):847-55.

38. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
39. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-523; quiz 524.
40. Aisenberg J, Legnani PE, Nilubol N, Cobrin GM, Ellozy SH, Hegazi RAF, et al. Are pANCA, ASCA, or cytokine gene polymorphisms associated with pouchitis? Long-term follow-up in 102 ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(3):432-41.
41. Konrad A, Rütten C, Flogerzi B, Styner M, Göke B, Seibold F. Immune sensitization to yeast antigens in ASCA-positive patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):97-105.
42. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1713-25.
43. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639-45.
44. D'Haens GR, Fedorak RN, Lémann M, Feagan BG, Kamm MA, Cosnes J, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(10):1599-604.
45. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9613):660-7.
46. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-6.
47. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci*. 1993;38(6):1137-46.
48. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1093-9.

49. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
50. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: the established and the new. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2179-94.
51. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):379-88.
52. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1345-53.
53. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):313-29.
54. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255-60.
55. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98(4):811-8.
56. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409-22.
57. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54(2):237-41.
58. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1025-30.

59. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
60. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-1628-5.
61. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841-5.
62. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495-7.
63. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):644-53.
64. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476.
65. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.
66. Van Den Brande J, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74:26-30.
67. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, Tsukamoto H, Harashima SI, Kikuchi Y, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- α . *Gastroenterology*. 2005;128(2):376-92.
68. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-1036.
69. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
70. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-885.

71. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
72. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(11):602-10.
73. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
74. Reddy JG, Loftus EV. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35(4):837-55.
75. Schreiber S, Sandborn WJ. CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1929-30.
76. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
77. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
78. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228-238.
79. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):239-250.
80. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):92-101.
81. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1264-75.

82. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-40.
83. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
84. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
85. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492-500.
86. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1248-54.
87. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-608.
88. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1898-904.
89. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917-24.
90. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):542-553.
91. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1861-8.
92. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395.

93. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):165-78.
94. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-71.
95. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor- α therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol*. 2009;162(4):780-5.
96. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor α treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125(1):32-9.
97. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1451-9.
98. Van Moerkercke W, Ackaert C, Compennolle G, Jürgens M, Cleynen I, Van Assche GA, et al. High infliximab trough levels are associated with mucosal healing in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S-60.
99. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
100. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1199-206.
101. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*. 2008;30(4):523-9.
102. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner C, Olson A, Hegedus R, Bala M, et al. Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in

IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators.

Inflamm Bowel Dis. 2008;14:S18.

103. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006.

Gastroenterology. 2007;133(1):312-39.

104. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease.

Gastroenterology. 2004;126(2):402-13.

105. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(3):349-57.

106. Vermeire S, Gabriels F, Ballet V, Castele N, Van Moerkercke W, Van Assche G, et al. The effect of dose escalation on trough levels in patients who lost response to infliximab. *Gut.* 2010;59(suppl III):A81.

107. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(12):2568-76.

108. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut.* 2012;61(2):229-34.

109. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1133–1139.

110. Roblin X, Attar A, Lamure M, Savarieau B, Brunel P, Duru G, et al. Cost savings of anti-TNF therapy using a test-based strategy versus an empirical dose escalation in Crohn's disease patients who lose response to infliximab. *J Mark Access Health Policy.* 2015;3:29229.

111. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. *Dig Dis Sci.*

2015;60(9):2762-70.

112. Beer PM, Wong SJ, Schartman JP, Kulas KE, Hartman CL, Giganti M, et al. Infliximab stability after reconstitution, dilution, and storage under refrigeration. *Retina*. 2010;30(1):81-4.
113. Guirao S, Paul M, Jaccoulet E, Morand K, Astier A. Stabilité de l'infliximab en solutions diluées. Congrès APHIF Paris. 2009;
114. Young BL, Khan MA, Chapman TJ, Parry R, Connolly MA, Watts AG. Evaluation of the physicochemical and functional stability of diluted REMSIMA® upon extended storage. A study compliant with NHS (UK) guidance. *Int J Pharm*. 2015;496(2):421-31.
115. Somerville M, Brooksby A, Scott DGI. Maximizing the use of scarce resources: vial optimization. *Rheumatology*. 2006;45(3):353-4.
116. Favalli EG, Marchesoni A, Colombo GL, Sinigaglia L. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(1):45.
117. Singh D, Gupta N, Martin K, Mayhew A. Role of « vial sharing » in achieving cost savings while using infliximab in rheumatology planned short stay unit. *Ann Rheum Dis*. 2013;71(Suppl 3):742-742.
118. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau. Oncolor - Réseau régional de cancérologie de Lorraine; 2009.

ANNEXES

Annexe 1 : score CDAI

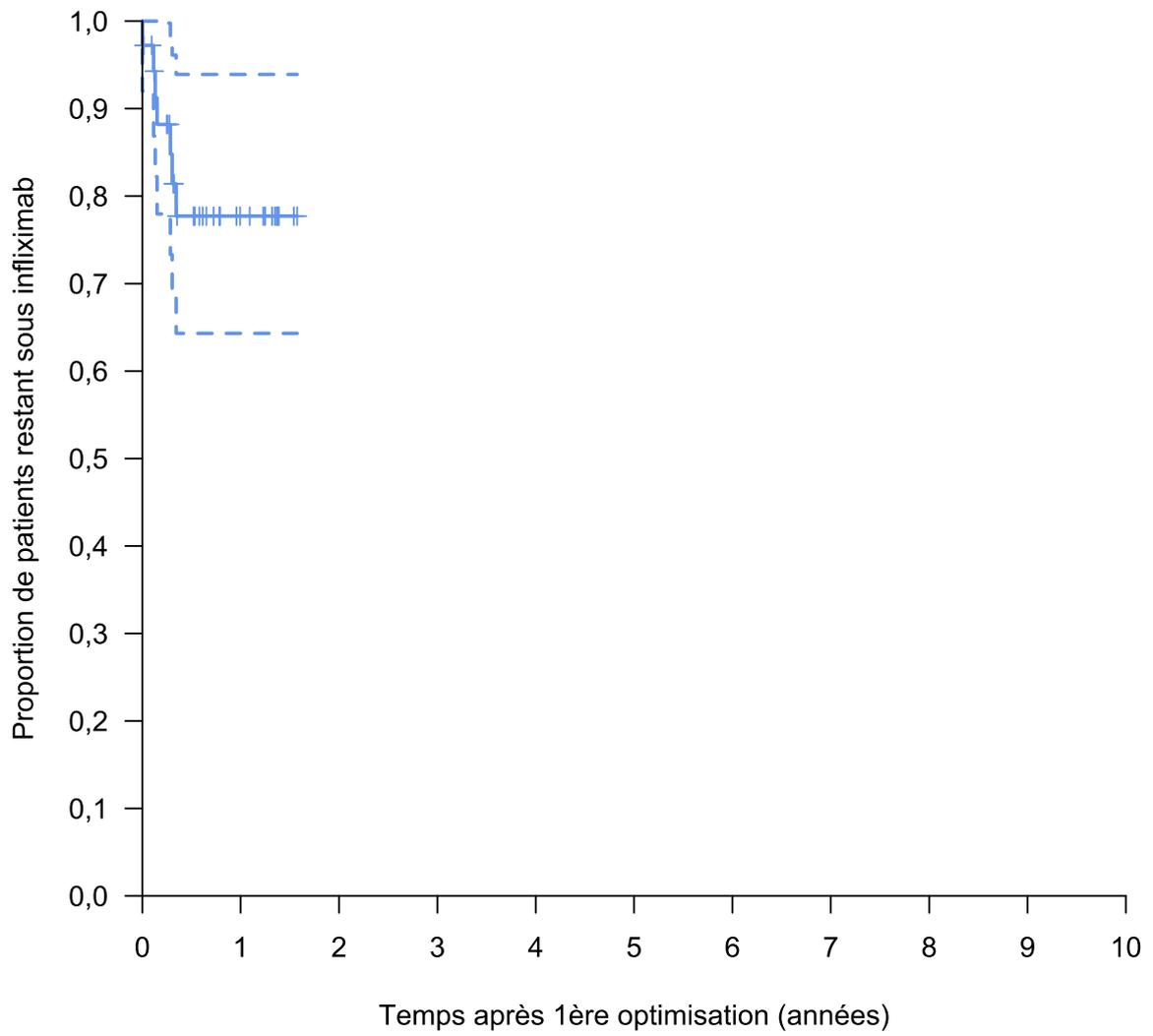
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvérite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

Annexe 2 : score de Harvey-Bradshaw

	Valeur
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 	
Selles liquides : nombre/jour	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	
Score < 4 : maladie inactive Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée Score supérieur à 12 : maladie active sévère

Annexe 3 : Courbe de Kaplan-Meier de survie à partir de la première optimisation et avant arrêt de l'infliximab chez les 38 patients optimisés après le 01/01/2015



SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

**VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,**

ORSINI Charlotte

Etude rétrospective des stratégies d'optimisation des traitements par infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Impact du monitoring pharmacologique et de la centralisation des préparations.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 134p.

RESUME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement curatif, mais les médicaments actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Les anti-TNF α , dont l'infliximab, ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de ces maladies, et l'expérience sur la dernière décennie montre un bon profil de tolérance mais néanmoins des limites en termes d'efficacité dans le temps chez certains patients.

Les options thérapeutiques pour ces patients en perte de réponse à l'infliximab comprennent en premier lieu une optimisation du traitement, par augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement. Quelle que soit la stratégie adoptée, elle reste aujourd'hui encore largement empirique du fait du manque de consensus. Depuis plusieurs années, un dosage des taux résiduels d'infliximab et des anticorps anti-infliximab peut aider à la décision thérapeutique en cas d'échec au traitement. Dans notre étude seules 6,7 % des optimisations de traitement ont fait appel à ces dosages biologiques. Une comparaison du taux de réussite des optimisations avec l'aide de la biologie en comparaison aux optimisations seulement basées sur l'état clinique du patient n'a pas permis de montrer de différence significative entre ces deux moyens d'optimisation dans notre cohorte regroupant 40 % de patients optimisés.

Parallèlement une étude sur la centralisation des préparations d'infliximab à la pharmacie, avec une meilleure gestion des reliquats de flacons et une préparation des poches à l'avance, a prouvé un bénéfice économique annuel conséquent évalué à plus de 300 000 €. En effet l'infliximab représente plus de 23 % des dépenses en médicaments onéreux au CHU de Rouen. La faisabilité organisationnelle a été étudiée montrant l'importance d'une collaboration pluridisciplinaire entre médecins, pharmaciens, et personnel infirmier.

MOTS CLES : MICI – Anti-TNF – Infliximab – Optimisation – Stratégie – Dosages biologiques – Centralisation – Préparation – Coût

JURY

Président : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse : Pr Guillaume Savoye, Médecin, PU-PH, CHU de Rouen

Membres : Pr Marc Barthet, Médecin, PU-PH, APHM

Dr Nathalie Donnadiou, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

Dr Antoine Dupuis, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Poitiers

Dr Charles Hervouët, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

DATE DE SOUTENANCE : 31 octobre 2016