



HAL
open science

Efficacité et tolérance du Vedolizumab dans la prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : résultats d'une enquête de cohorte observationnelle

Grégoire-Philippe Bessi

► **To cite this version:**

Grégoire-Philippe Bessi. Efficacité et tolérance du Vedolizumab dans la prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : résultats d'une enquête de cohorte observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01584311

HAL Id: dumas-01584311

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01584311v1>

Submitted on 8 Sep 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 NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**Efficacité et Tolérance du VEDOLIZUMAB
dans la prise en charge thérapeutique des
Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
Résultats d'une enquête de cohorte observationnelle**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement à

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Le 4 Avril 2017

Par Monsieur Grégoire-Philippe BESSI

Né le 2 Novembre 1988 à Nice

Pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Hépatogastro-entérologie

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE	Président du Jury
Monsieur le Professeur Thierry PICHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER	Assesseur
Monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI	Assesseur
Madame le Docteur Laurianne DE GALLEANI	Assesseur

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent

M. CARLES Michel

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelise

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. HARTER Michel

M. BALAS Daniel

M. INGLESAKIS Jean-André

M. BATT Michel

M. JOURDAN Jacques

M. BLAIVE Bruno

M. LALANNE Claude-Michel

M. BOQUET Patrice

M. LAMBERT Jean-Claude

M. BOURGEON André

M. LAZDUNSKI Michel

M. BOUTTÉ Patrick

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. BRUNETON Jean-Noël

M. LE BAS Pierre

Mme BUSSIERE Françoise

M. LE FICHOUX Yves

M. CAMOUS Jean-Pierre

Mme LEBRETON Elisabeth

M. CANIVET Bertrand

M. LOUBIERE Robert

M. CASSUTO Jill-patrice

M. MARIANI Roger

M. CHATEL Marcel

M. MASSEYEFF René

M. COUSSEMENT Alain

M. MATTEI Mathieu

Mme CRENESSE Dominique

M. MOUIEL Jean

M. DAR COURT Guy

Mme MYQUEL Martine

M. DELLAMONICA Pierre

M. OLLIER Amédée

M. DELMONT Jean

M. ORTONNE Jean-Paul

M. DEMARD François

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. DOLISI Claude

M. SCHNEIDER Maurice

M. FRANCO Alain

M. TOUBOL Jacques

M. FREYCHET Pierre

M. TRAN Dinh Khiem

M. GÉRARD Jean-Pierre

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. GILLET Jean-Yves

M. ZIEGLER Gérard

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric Oncohématologie
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE

Vous êtes l'instigateur de ce travail qui m'aura réellement passionné du début à la fin au fil des nombreuses heures que j'aurai pu lui consacrer. Votre dévouement au travail et votre compétence professionnelle sont des exemples à suivre et je suis sincèrement fier d'avoir pu apprendre mon métier à vos côtés au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Thierry PICHE

Ta volonté et ta détermination à améliorer l'exercice médical hospitalier est un exemple à suivre. Mais surtout, tu es et resteras celui, qui par son soutien, m'a permis d'obtenir une formation complémentaire indispensable dans le domaine si particulier et si chatoyant de la proctologie et je ne te remercierai jamais assez pour cela. Je suis honoré que tu sièges dans mon jury.

A Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER

Une bonne humeur quasi-permanente, une compétence professionnelle indiscutable et un humour des plus subtils de tous les instants. Ton compte *Facebook* est un véritable guide du Routard pour toute personne souhaitant faire le tour du monde en moins d'une année. Plaisanterie mise à part, je suis honoré que tu sièges dans mon jury

A Monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI

J'ai mis un certain temps à te tutoyer mais j'y suis finalement arrivé. Cela ne m'a pas empêché d'apprécier ta gentillesse, ta compétence et ton goût pour la pratique sportive de haut niveau. Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury

A Madame le Docteur Laurianne DE GALLEANI

Ton papa fut le premier ophtalmologue que j'ai consulté et j'avais déjà pu apprécier sa gentillesse et sa compétence. Aujourd'hui, je constate que tu ne déroges en rien à cette tradition familiale. Tu es un modèle de franchise et d'honnêteté. Tu représentes pour moi un véritable exemple professionnel à suivre et je suis sincèrement heureux que tu fasses partie intégrante de mon jury

A mes aînés

A **Monsieur le Professeur Albert TRAN**, pour votre rigueur, votre capacité à simplifier de manière concise mais toujours efficace tous ces problèmes auxquels nous devons faire face tous les jours. Les quatre mois où nous travaillâmes de concert comptent parmi les plus agréables de mon internat.

A **Rodolphe ANTY**, pour ton enseignement et ta complicité avec tous tes internes

A **Cécile GOMERCIC**, capable de taxer ses internes à coups de gâteaux et de bouteilles de champagne pour chaque « première fois » que nous effectuons. Je ne réalise pas encore aujourd'hui le nombre de « premières fois » que tu as pu inventer durant mon stage au STC. Merci de m'avoir fait profiter de ta compétence.

A **Eve GELSI**, pour ta franchise, ton sérieux concernant l'évolution de tous tes internes (le fameux « point de fin de stage » qui m'a grandement conforté dans mes choix futurs) et ton jeu de mot légendaire (les « vitamines » pour garder « bonne mine », je n'oublie ainsi jamais une vitaminothérapie B1B6)

A **Kamel ARAB**, pour ta gentillesse et ton humour, responsable de nombreux fous rires pendant mes passages en endoscopie. Tu fus la première personne à m'avoir initié à l'endoscopie, toujours dans le calme, sans pression inutile. Je suis vraiment heureux d'avoir travaillé à tes côtés.

A **Marie-Lise MONTOYA**, pour ta gentillesse et ta capacité à toujours rester souriante à tout instant

A **Anne-Claire FRIN** et **Delphine OUVRIER** pour m'avoir accompagné dans les méandres de la cancérologie digestive

A **Ludovic EVESQUE**, pour son investissement professionnel permanent et son humour « ravageur » (la blague du Pr Baqué qui m'appelle pour me dire que son patient préféré est aux urgences suite à une mauvaise prescription de ma part est, comment dire, ... inoubliable ?)

A **Geoffroy VANBIERVLIET**, pour ta rigueur et ton indiscutable compétence, mais aussi ton humour décapant et ta contagieuse jovialité

Au **Docteur Franck AMOROS**, pour son dévouement auprès des internes, son savoir professionnel et sa capacité à toujours justifier, recommandations et règles médicales à l'appui, toutes vos décisions. Mon savoir médical s'est grandement enrichi à vos côtés.

A **Sarah GIUDICELLI-BORNARD**, pour son extrême gentillesse et ses efforts (malheureusement souvent vains) consacrés à me déstresser. Je suis vraiment heureux d'avoir pu faire ta connaissance.

A **Lilian BADAN**, pour son humour, sa douce folie et en même temps son sérieux professionnel. Je n'oublierai pas tes conseils concernant l'achat de ma future voiture et ceux indispensables à une conduite automobile efficace et rentable.

Au **Professeur MOUNIER**, pour son aide, ô combien indispensable, qui m'a permis, enfin de finaliser ma thèse. Vous êtes un exemple de confraternité. Merci encore.

Au **Professeur Laurent SIPROUDHIS et toute son équipe (Charlène, Timothée et Alexandre)** pour leur gentillesse, leur volonté d'enseigner et de transmettre leur savoir aux jeunes médecins. Il me tarde de débarquer en terre bretonne pour débiter mon stage.

Au **Docteur SIMON**, qui m'a permis de faire mes tous premiers pas de « bébé » proctologue (et un diagnostic de sinus pilonidal au passage)

Au **Docteur FABIANI**, pour sa compétence unanimement reconnue, mais aussi sa gentillesse.

Merci à **Abakar MAHAMAT, Daniel BIANCHI, Franck SOUSSI, Anaïs PENEAU**

Merci à tous les spécialistes d'autres disciplines qui ont contribué à ma formation et m'ont apporté leur aide quand j'en avais besoin

- l'équipe de radiologie : Pr CHEVALIER, Dr BAUDIN, Dr STOLEAR, Dr CHASSANG, ...

- l'équipe de chirurgie digestive : Dr RAHILI, Pr BENIZRI, Dr BIRTSWILE, Pr IANELLI, Dr SCHNECK, ...

- l'équipe d'Anesthésie – Réanimation (dont la rassurante présence me permettait de me sentir un peu moins seul en garde) : Pr GOUBAUX, Dr SOWKA, Dr COUCORAVAS, Dr PERUS, Dr TRAN, ...

A ma Famille

A **Maman et Papa**, sans lesquels je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui. Vous êtes des modèles de douceur, de bonté, d'intelligence, de droiture et d'honnêteté. Votre amour et votre soutien de tous les instants sont de véritables phares qui guident encore ma vie aujourd'hui. Cette thèse vous est dédié en remerciement de tout ce que vous avez pu faire pour moi. Je vous aime et vous aimerai toujours.

A **ma grande sœur Delphine et mon grand frère Guillaume**, pour votre amour inconditionnel. Vous êtes la définition d'une fratrie aimante et solidaire dont je suis fier de faire partie. Votre ardeur au travail et votre mental à toute épreuve sont de véritables exemples que je m'efforce tant bien que mal de suivre. Je vous aime énormément.

A **ma nièce Pauline**, ma petite Paulinette chérie, affective, adorable, vive et pleine d'esprit.

A toute **ma belle-famille (Oy, Jimmy, Kévin et Alexis et le petit « Gigi »)**. Mon frère et ma sœur sont heureux avec vous et je ne vous remercierai jamais assez pour ça. Je suis vraiment ravi de vous compter dans ma famille

A **mes chiens, Othello, Merlin et Egide**, de véritables concentrés d'amour à quatre pattes et tellement fidèles. Une petite léchette au retour d'une journée de travail souvent éprouvante et tous les soucis s'envolent.

A mes Amis

A **Alexandre et Arnaud**, qui représentent la véritable amitié sincère. Vous êtes mes meilleurs amis et je suis très heureux d'avoir fait votre connaissance au début de mes études. J'assisterai avec plaisir à votre thèse. N'oubliez pas notre promesse de voyage au Japon.

A **Thibault**, mon « titi », mon co-interne de promotion qui m'a accompagné tout au long de cet internat souvent difficile. Je fus très heureux quand tu as pu choisir l'hépatogastro-entérologie à Nice avec moi et je le reste encore aujourd'hui.

A toute **la bande des « copines-chiens »** des Arènes de Cimiez, profondément gentilles et tellement amusantes.

A **Caroline**, qui sera, j'en suis sûr, la meilleure des ophtalmologues. Restes comme tu es, ne changes rien et ce sera parfait.

A mes co-internes ou ex co-internes

A **Ophélie ANTUNES** (j'ai longuement hésité pour savoir dans quelle catégorie j'allais te placer mais je préfère te considérer comme ma co-interne, merci pour ton aide surtout dans mon semestre de cancérologie digestive), **Léa LOMBARDI**, **Clémence CANIVET**, **Dorsa PISHVAIE**, **Audrey HASTIER**, **Clément FORTIER-BEAULIEU**, **Maude DESCHAMPS**, **Dann OUIZEMANN** et **Edouard LARREY** et les « petits nouveaux » **Juliette LAVEISSIERE** et **Adrien NICOLAU**. Merci spécial à **Daniela AGREFILO** (tellement gentille mais surtout coupable par cette même gentillesse de m'avoir converti aux « supplices » de la gastro-entérologie)

Aux non gastro dont j'ai eu le plaisir de faire la connaissance durant mon internat : merci à **Leslie, Charlotte et Romain, Anne-Sophie et Marie, Anne-Sophie, Julie** (ma co-interne cannoise de souche bordelaise), **Anne-Laure** (pour m'avoir supporté pendant les consultations de proctologie à Rennes), **Julienne** (ma co-interne de Besançon en nutrition) et **Agnès** (de l'unité des soins palliatifs)

Aux équipes de soins de Nice et Cannes

La vie à l'hôpital étant loin, très loin, d'être un long fleuve tranquille, je souhaitais remercier sincèrement toute personne avec qui j'ai eu du plaisir à venir travailler

En bref, merci à toute l'équipe de mon tout premier service le « 4^eB gastro » ainsi que toute l'équipe de « l'URC », merci à toute l'équipe du « 4^eA hépatologie », merci à toute l'équipe du « 3eC cancéro », merci à toute l'équipe du « STC-USN » (et n'oublions pas les diététiciennes), merci à toute l'équipe de « l'endo » (mention spéciale brancardiers) et merci à toute l'équipe de l'HDJ .

Merci aussi à toutes les secrétaires, toutes plus gentilles les unes que les autres : **Colette** (ma toute première secrétaire dont mon père m'avait déjà vanté l'efficacité professionnelle), **Graziella** (dite aussi Mortitia Addams ce qui pour moi est un véritable compliment), **Roselyne** (dite aussi Rose), **Brigitte** (polyvalente et tellement dévouée au travail, particulièrement présente aux archives, mais qu'y a-t-il donc en bas ?), **Florence** (qu'est-ce que j'ai pu rire avec toi !), **Dominique et Virginie, Corinne** (La pizza aux bonbons était bonne j'espère ?), **Véronique** (ma secrétaire cannoise, tellement adorable, un vrai petit soleil) et enfin **Cathy et Laetitia** (à l'humour sarcastique, merci pour ces longues heures de discussion où j'ai pu me rendre compte de mon ignorance télévisuelle et tellement bienvenues au milieu de toutes ces blablas où l'on ne parle que de médecine, vivement la suite de Game of Thrones et Walking Dead)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I) Maladie de CROHN et RCH : Généralités

1) Clinique

- a) Manifestations digestives**
- b) Manifestations générales**
- c) Manifestations extradigestives**
- d) Révélation de la maladie suite à une complication**
- e) Découverte fortuite**

2) Epidémiologie

- a) Incidence en fonction de l'âge**
- b) Incidence en fonction du sexe**
- c) Gradient Nord/Sud**

3) Physiopathologie

- a) Localisations**
- b) Facteurs Génétiques**
- c) Rôle de l'immunité**
- d) Facteurs environnementaux**

4) Biologie

5) Endoscopie et Anatomopathologie

II) Thérapeutiques Actuelles

III) Le VEDOLIZUMAB

- 1) Mécanisme d'action**
- 2) Méthode de Fabrication**
- 3) Indications Thérapeutiques**
- 4) Modalités d'utilisations**
- 5) Précautions d'emploi**
- 6) Objectif de l'étude**

MATERIELS ET METHODES

I) Design de l'étude

II) Les caractéristiques cliniques et démographiques

III) La séquence thérapeutique

IV) Le suivi

V) Critères de jugement

VI) Analyses Statistiques

RESULTATS

- I) Caractéristiques des patients à l'inclusion**
- II) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S6**
- III) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S14**
- IV) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S54**
- V) Maintien de la réponse thérapeutique**
- VI) Evolution de la CRP**
- VII) Facteurs prédictifs de réponse au traitement**
- VIII) Optimisation thérapeutique**
- IX) Résultats endoscopiques**
- X) Profil de tolérance**

DISCUSSION

- I) Quels sont les intérêts de cette étude ?**
- II) Le choix du critère du jugement principal**
- III) le choix des scores d'évaluation cliniques**
- IV) VEDOLIZUMAB et RCH**
- V) VEDOLIZUMAB et CROHN**
- VI) VEDOLIZUMAB et patients naïfs vis-à-vis des anti-TNF α**
- VII) Le VEDOLIZUMAB sur le long terme**
- VIII) VEDOLIZUMAB et résultats endoscopiques**
- IX) VEDOLIZUMAB et facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique**
- X) VEDOLIZUMAB et Grossesse**
- X) VEDOLIZUMAB et Tolérance**

CONCLUSION

REFERENCES

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

I) Maladie de CROHN et RCH : Généralités

Les **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin, évoluant sous formes de poussées d'intensité variable entrecoupées de périodes de rémissions de durée variable et imprévisible.

Ce groupe correspond à deux grandes affections :

- **La Maladie de Crohn (MC)**
- **La Rectocolite Hémorragique (RCH)**

1) Clinique

Les MICI se révèlent de manière diverse, par l'association de manifestations digestives, générales et parfois extradigestives. Plus rarement, il s'agit d'une complication qui justifie une prise en charge urgente. Exceptionnellement, la maladie se révèle de manière fortuite.

a) Manifestations digestives : Le symptôme le plus fréquent est la diarrhée (nombre variable de selles quotidiennes, molles, pâteuses ou plus franchement liquides, parfois glairo-sanglantes). Il peut exister une notion d'impériosité, voire d'incontinence fécale, avec des évacuations nocturnes.

- La RCH est principalement caractérisée par des rectorragies, anxiogènes et un syndrome rectal associant ténésme (tension douloureuse et inefficace qui accompagne et suscite les efforts de défécation), épreintes (douleurs abdominales de type colique s'accompagnant d'une contraction douloureuse et répétitive) et faux besoins (envie impérieuse de déféquer n'aboutissant qu'à l'évacuation de déjections pathologiques afécales). Les douleurs abdominales, de type et d'intensité variable, sont quasi-constantes, parfois soulagées par l'émission de selles, fréquemment nocturnes ce qui les distingue du syndrome de l'intestin irritable.

- La MC est principalement caractérisée par des douleurs au niveau de la fosse iliaque droite, augmentées à la palpation profonde (un abcès doit être systématiquement recherché). Un syndrome occlusif (douleurs abdominales, arrêt des matières et des gaz, vomissements et météorisme) peut révéler la maladie ou d'une manière moins marquée de type sub-occlusif : douleurs abdominales, météorisme postprandial, blocage abdominal transitoire cédant brutalement, avec une sensation de gargouillements, des bruits de filtration hydro-aérique et une débâcle diarrhéique réalisant un syndrome de Koenig faisant suspecter une sténose digestive. Un examen proctologique, à la recherche de lésions anopérinéales, doit être systématiquement réalisée surtout en cas de douleurs anales, ou d'écoulement suspect.

Prévalence des principaux signes cliniques digestifs au moment du diagnostic		
	Signes cliniques	Fréquence au diagnostic
Maladie de CROHN	Diarrhée	87 %
	Douleurs abdominales	85 %
	Amaigrissement	65 %
	Fissures, fistules, abcès anal	25 %
	Syndrome occlusif	18 %
	Rectorragies, méléna	11 %
	Syndrome dysentérique	3 %
Rectocolite Hémorragique	Diarrhée	78 %
	Rectorragies	74 %
	Douleurs abdominales	72 %
	Amaigrissement	59 %
	Syndrome dysentérique, proctalgie	51 %
	Alternance diarrhée - constipation	12 %
	Vomissements	10 %

b) Manifestations générales : Elles sont très fréquentes au cours des MICI. L'asthénie, bien que non spécifique, est quasi-constante, parfois très sévère, retentissant sur la qualité de vie des malades.

Une carence martiale, une carence en vitamines ou une insuffisance surrénalienne au cours d'un sevrage en corticoïdes doivent être systématiquement recherchées.

L'utilisation de scores standardisés pour le médecin et d'outils d'e-santé pour les malades permet d'évaluer régulièrement et de manière relativement fiable cette asthénie et de juger de son évolution au cours de la prise en charge.

De manière similaire, un amaigrissement, associé à une sarcopénie (réduction de la masse et de la force musculaire) est quasi-constant dans les formes sévères de la maladie. Il est lié à une réduction des ingesta secondaire à la douleur provoquée par l'alimentation, au manque d'appétit fréquent au cours des poussées mais aussi à un hyper-métabolisme.

La fièvre, fréquemment observée, peut être inflammatoire et/ou infectieuse

c) Manifestations extradigestives¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷ : 25 à 30 % des patients

Les principales manifestations extradigestives et leur fréquence de survenue	
Articulaires - oligo-arthrite périphérique - sacro-iléite isolée - spondylarthrite ankylosante	15 – 20 % 10 % 1 – 5 %
Cutanés - érythème noueux - aphtes buccaux - <i>pyoderma gangrenosum</i> / syndrome de Sweet	5 – 10 % 5 – 10 % 1 – 3 %
Oculaires - épisclérite ou uvéite antérieure - sclérite et uvéite postérieure	2 – 4 % 1 %
Hépatique - anomalies biologiques hépatiques - cholangite sclérosante primitive	10 – 30 % 1 – 5 %
Autres - thromboses vasculaires - amylose - pulmonaire - pancréatique	1 – 7 % 1 % 1 % 1 %

d) Révélation de la maladie par une complication⁸⁻⁹⁻¹⁰

Dans 10% des cas, les MICI se révèlent par un tableau aigu nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale en urgence : les principaux tableaux cliniques sont la péritonite par perforation, le syndrome occlusif sévère, l'abcès intra-abdominal, la colite aiguë grave et l'hémorragie digestive sévère (très rare)

e) Découverte fortuite : de manière rare, dans trois circonstances : mise en évidence d'une inflammation de l'intestin grêle sur un scanner abdominal réalisé pour une autre cause, mise en évidence d'une iléite terminale chez un malade opéré pour une suspicion d'appendicite aiguë ou diagnostic d'une RCH au cours d'une coloscopie de dépistage d'un cancer

2) Epidémiologie : On dénombre environ 2,4 millions de cas en Europe avec plus de 200 000 cas en France avec une augmentation de l'incidence de ces maladies dans le temps.

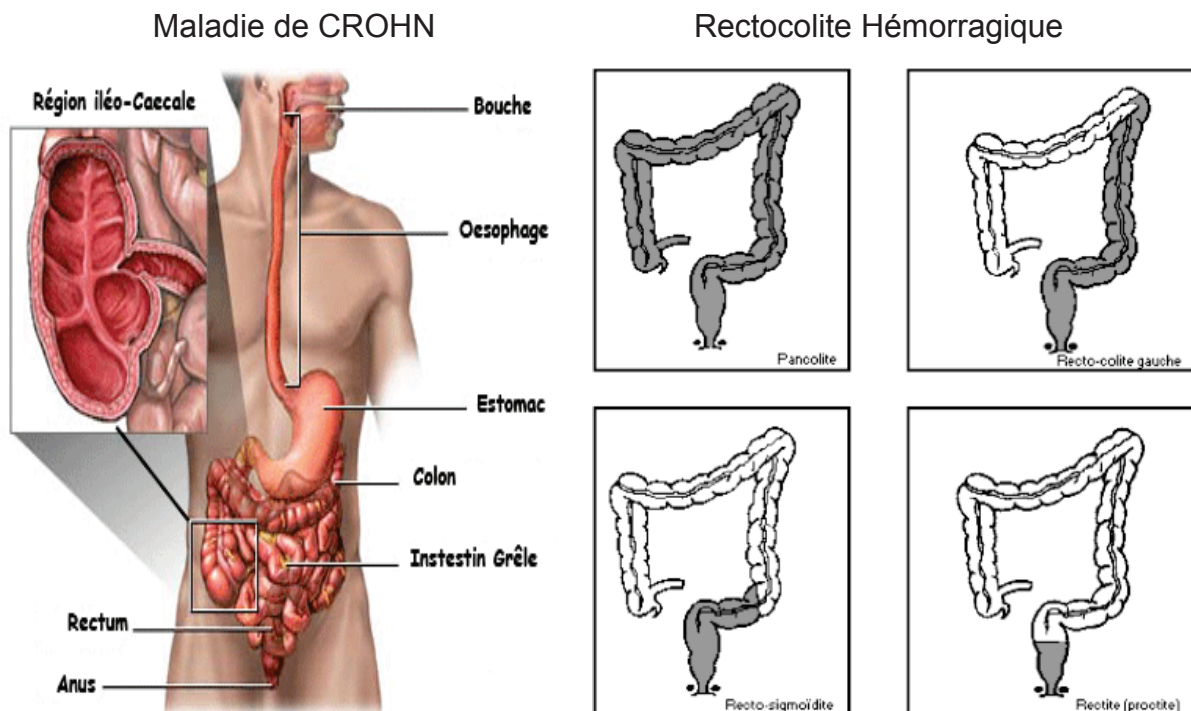
a) Incidence en fonction de l'âge¹¹ : L'incidence maximale est retrouvée chez l'adulte jeune entre 20 et 35 ans. Un deuxième pic est retrouvé plus tard dans la vie, surtout pour la RCH, situé entre 55 et 60 ans. Il existe, des formes pédiatriques (15%) qui sont majoritairement des maladies de l'adolescent (âge moyen : 14 ans).

b) Incidence en fonction du sexe¹¹ : Une légère prédominance féminine est retrouvée pour la MC (sex-ratio F/H = 1,4) alors qu'aucune différence n'a pu être mise en évidence pour la RCH.

c) Gradient Nord/Sud¹²⁻¹³ : La répartition de ces maladies est très inégale. Elles sont plus fréquentes dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud (à l'exception notable des populations blanches d'Australie, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique du Sud), gradient nord-sud qui se retrouve aussi au sein de l'hémisphère Nord. Il est commun de ce fait de penser que le risque de MICI est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation et à l'urbanisation.

3) Physiopathologie

a) Localisations : la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸ (« de la bouche à l'anus ») tandis que la RCH se localise au niveau du rectum, avec une extension possible sur les segments coliques¹⁹.



b) Facteurs Génétiques²⁰ : La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50-60% pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes, illustrent l'importance des facteurs génétiques. Si les deux parents sont atteints, il existe un risque de 30 à 50% à 20 ans de développer la maladie. Les résultats des études d'associations pangénomiques, ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC et 47 dans la RCH (28 loci communs). Le gène CARD15/NOD2 (chromosome 16) participe, par l'intermédiaire de la paroi bactérienne, à la défense de l'organisme en stimulant la réponse immunitaire par la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens.

c) Rôle de l'immunité²¹ : Le système immunitaire induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative.

La réponse immunitaire innée, non spécifique, mise en œuvre rapidement suite à un stimulus étranger, ne confère pas d'immunité durable (mémoire) mais représente la première ligne de défense contre les infections et permet également le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. Elle est effectrice grâce à de

nombreux types de cellules telles que les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK (« natural killer ») qui déclenchent l'inflammation par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et d'agents antimicrobiens. Cela conduit à la phagocytose des cellules infectées et des micro-organismes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et le déclenchement de la réponse immunitaire acquise.

Chez les sujets sains, la tolérance aux bactéries entériques commensales est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B, aux LT natural killers, et aux cellules dendritiques qui sécrètent le TNF- α , l'interleukine 10, les interférons α et β ainsi que la prostaglandine J2.

Dans les MICI, les patients présentent une activation anormale et exagérée des réponses immunitaires innée et acquise et donc une perte de tolérance vis-à-vis de ces bactéries. Ces mécanismes expliquent les phénomènes d'inflammation chronique de la paroi du tube digestif.

d) Facteurs Environnementaux²²⁻²³⁻²⁴ : la prédisposition génétique ne peut, à elle seule, expliquer, la survenue des MICI, l'importance de facteurs environnementaux étant suggérée par l'augmentation d'incidence de la maladie de Crohn au cours des 50 dernières années, l'incidence de la rectocolite hémorragique (RCH) étant stable (si on admet que le patrimoine génétique d'un groupe reste relativement constant dans le temps, l'augmentation d'incidence représente ainsi l'influence des facteurs environnementaux). Ceci est notamment illustré par l'augmentation du risque de développer la maladie dans les populations migrantes, risque augmentant jusqu'à rejoindre celui de la population « native ».

Le tabac a des effets opposés dans la survenue des MICI²⁵⁻²⁶⁻²⁷. Dans la RCH, le tabac possède un effet protecteur, probablement dû à la nicotine. L'incidence et la sévérité de la maladie sont environ 2 à 3 fois inférieures dans la population tabagique tandis que dans la MC, le risque de développer la maladie est 2 fois plus élevé chez les fumeurs. L'évolution de la MC est plus sévère, en termes de poussées, de recours aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et à la chirurgie. Les récurrences post opératoires sont plus fréquentes. A l'inverse, le sevrage tabagique est bénéfique avec une diminution du nombre des rechutes, du recours à la chirurgie et aux traitements immunosuppresseurs.

L'appendicectomie²⁸ a un effet protecteur vis à vis de la RCH, si elle est réalisée avant l'âge de 20 ans.

Le rôle de l'alimentation²⁹, même s'il n'est pas encore clairement établi, est soutenu par la fréquence plus élevée des MICI en Europe et Amérique du Nord (consommation de sucres raffinés et de saccharose plus importante et consommation moindre de fibres) et par le bénéfice de certains régimes d'exclusion.

Le psychisme : bien que non démontré, le stress semble jouer un rôle non négligeable dans l'apparition d'une MICI et la survenue de poussées. Des événements marquants de la vie, précédant l'entrée dans la maladie, ont été retrouvés dans plusieurs études.

Les médicaments²⁹ : la contraception orale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont souvent été incriminés sans qu'une relation de causalité ait pu être établie.

Les agents infectieux²⁹ : même si une augmentation d'incidence des MICI est observée lors d'épidémies d'agents infectieux spécifiques (rougeole, ...), aucune association n'a été clairement démontrée à ce jour.

L'amélioration du niveau de vie²⁹ dans les pays industrialisés, pourrait, en réduisant l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance induire une fragilité immunitaire chez l'adulte et favoriser la survenue de maladies à mécanisme immunitaire.

Le microbiote intestinal³⁰ : Plusieurs centaines d'espèces bactériennes colonisent le tube digestif et exercent des effets physiologiques pour l'hôte : effet de barrière vis-à-vis des pathogènes, modification de la sécrétion de mucus, protection cellulaire (lymphocytes T) et humorale (immunoglobulines), fonction trophique sur la muqueuse (production d'acides gras à chaînes courtes), maturation immunitaire par tolérance orale empêchant l'induction d'une réponse immunitaire inappropriée et actions métaboliques (digestion, production de vitamines, métabolisation des acides biliaires, d'hormones, médicaments, ...

Dans les MICI, il existe un état de dysbiose responsable d'un effet délétère pro-inflammatoire en lien avec la survenue et l'entretien des lésions digestives : moindre diversité bactérienne (diminution de certaines espèces de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes*) et fongique, augmentation de la concentration bactérienne muqueuse (observée au sein des lésions iléocoliques), instabilité du microbiote au cours du temps, dysmétabolose des acides biliaires (responsable d'un effet pro-inflammatoire et carcinogène colique) et des peptides antimicrobiens, défaillance de la barrière intestinale (déficit en défensines).

Tout ceci est à mettre en parallèle avec l'efficacité établie de certains antibiotiques (Métronidazole et Ciprofloxacine) dans le traitement de la pochite et de la récurrence post-opératoire de la MC et le rôle protecteur de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (la récurrence post-opératoire est plus fréquente si le sujet en est déficitaire)

4) Biologie

Les prélèvements sanguins peuvent mettre en évidence un syndrome inflammatoire biologique, une anémie ou différentes carences telles une carence martiale. Toutefois, ces signes sont inconstants et le plus souvent retrouvés lors de poussées de la maladie et/ou de maladie insuffisamment contrôlées par la thérapeutique mise en place. Le bilan biologique comprend donc un dosage de la C-reactive protein (CRP) et une numération de la formule sanguine (NFS), un bilan nutritionnel (ferritine, fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, albumine, B12, folates, vitamine D, créatinémie) et un bilan hépatique (ASAT/ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines).

Actuellement, le développement de marqueurs fécaux comme la calprotectine fécale, permet de suivre de manière non invasive l'activité de la maladie³¹⁻³².

Enfin, rappelons l'importance de la réalisation de coprocultures à la recherche notamment d'une infection à *Clostridium Difficile* et d'un dosage quantitatif, par PCR sanguine, du cytomégalovirus (CMV) dans le cas de poussées de la maladie³³.

5) Endoscopie et Anatomopathologie

Les examens endoscopiques ont plusieurs objectifs³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷ :

- permettre le diagnostic positif et éliminer les diagnostics différentiels (biopsies)
- évaluer la gravité des lésions notamment dans les poussées sévères
- suivre la réponse au traitement (cicatrisation muqueuse)
- dépister la dysplasie et le cancer colorectal +++
- bilan pré et post-opératoire
- rôle thérapeutique : dilatation d'une sténose, ...

Dans la maladie de CROHN, les lésions endoscopiques les plus évocatrices, habituellement séparées par des intervalles de muqueuse saine en apparence, sont les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations en carte de géographie et en rails

La suspicion d'une atteinte de l'intestin grêle doit être recherchée par une entérolRM, la réalisation d'une vidéocapsule ou une entérocopie double ballon.

L'anatomopathologie peut mettre en évidence des pertes de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux, voire transmurale, souvent sous forme de nodules lymphoïdes et de manière très évocatrice dans 20 à 30% des cas des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires³⁸

Score endoscopique de Rutgeerts

Stade i,0 :	absence de lésions
Stade i,1 :	ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)
Stade i,2 :	ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomoses (sur moins de 1 cm de long)
Stade i,3 :	iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i,4 :	iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Dans la RCH, l'atteinte s'étend de manière rétrograde, continue et homogène depuis la jonction anorectale plus ou moins loin vers l'amont et s'interrompant de façon assez brusque avec une limite plutôt nette entre zone pathologique et zone saine. L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire caecal péri-appendiculaire est classique. Par définition, l'iléon est indemne de toute lésion (sauf en cas d'iléite de reflux si l'atteinte est pancolique).

Sur le plan macroscopique, les lésions observables vont de la muqueuse œdématiée ou granitée masquant les vaisseaux sous-muqueux et pouvant ou non saigner au contact, à une muqueuse recouverte de pus, ulcérée par endroits, saignant spontanément en nappe. Les lésions sont diffuses, sans intervalle de muqueuse saine. Des pseudo-polypes sont retrouvés dans les RCH anciennes.

L'anatomopathologie peut mettre en évidence une augmentation de l'infiltrat du chorion, une distorsion sévère de l'architecture cryptique, une diminution forte et diffuse de la densité cryptique, une surface villositaire et une déplétion du mucus³⁹



Date [__ / __ / __]

Initiales patient [][]/[][]

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®)
(À remplir par le médecin lors de la coloscopie)

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (<5mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (>5mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

Travis S, et al. Gut. 2012 April; 61(4): 535-542

II) Thérapeutiques actuelles

Dérivés Aminosalicylés⁴⁰ : avec une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon, ils sont utilisés dans le traitement des poussées d'intensité légère à modérée et dans la prévention des rechutes des RCH (peu efficaces dans la MC)

Budésouide⁴¹ : de la famille des corticoïdes, il exerce une action essentiellement locale, limitée à l'intestin en ne diffusant que faiblement dans la circulation sanguine (donc moins d'effets secondaires par rapport aux autres corticoïdes). Le budésouide est prescrit dans les poussées de maladie de Crohn d'intensité légère ou modérée, affectant l'iléon terminal et/ou le côlon droit.

Corticothérapie⁴² : traitement très efficace des poussées, elle permet une régression rapide des symptômes et une disparition des lésions endoscopiques. Ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes assez courtes en raison de leurs effets indésirables et d'une absence d'efficacité au long cours. Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement. L'utilisation des corticoïdes au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien pour éviter les rechutes de la maladie.

Azathioprine/6-mercaptopurine⁴³ : de la famille des immunosuppresseurs, leur réponse thérapeutique est lente (en moyenne 3 mois) et ne peuvent donc être utilisés dans le cadre d'une situation d'urgence. Ils peuvent aussi être prescrits en association avec un traitement par anticorps monoclonal. On parle alors de « combothérapie » dont les objectifs sont à la fois d'ajouter l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et aussi de réduire l'immunisation contre les anticorps monoclonaux grâce à leur effet immunosuppresseur.

Ciclosporine⁴⁴ : de la famille des immunosuppresseurs, la ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine (enzyme impliquée dans la translocation nucléaire d'un facteur de transcription essentiel de l'interleukine 2), inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Il est employé dans des poussées sévères de rectocolite hémorragique, très rarement de maladie de Crohn, en cas de résistance ou de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

Méthotrexate⁴⁵ : de la famille des immunosuppresseurs, il est réservé aux formes les plus évolutives et de traitement difficile des MICI (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association à l'Infliximab, ...). La réponse à ce médicament est lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente

Anti-TNF α ⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹ : L'Adalimumab, l'Infliximab et le Golimumab sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent de façon spécifique une protéine produite en excès au cours des MICI, le TNF α qui favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections.

Tandis que l'Adalimumab et le Golimumab sont produits directement à partir de cellules d'origine humaine (anticorps « humanisé »), l'Infliximab est issu en partie de cellules de souris (anticorps « chimérique »).

Ces traitements ont constitué une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique des MICI. Ils peuvent être utilisés en cas de poussées d'intensité modérées à sévères non contrôlées par la corticothérapie et/ou les immunosuppresseurs (ou en cas d'intolérance à ces derniers) et en tant que traitement de fond pour la prévention des rechutes et le contrôle à long terme de la maladie.

L'Infliximab est utilisable dans la population pédiatrique ainsi que dans le traitement des fistules compliquant la maladie de Crohn, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Enfin, le Golimumab, en l'absence d'évaluation dans la MC, ne peut être utilisé que dans le traitement de la RCH.

III) Le VEDOLIZUMAB (Entyvio®)

1) Mécanisme d'action :

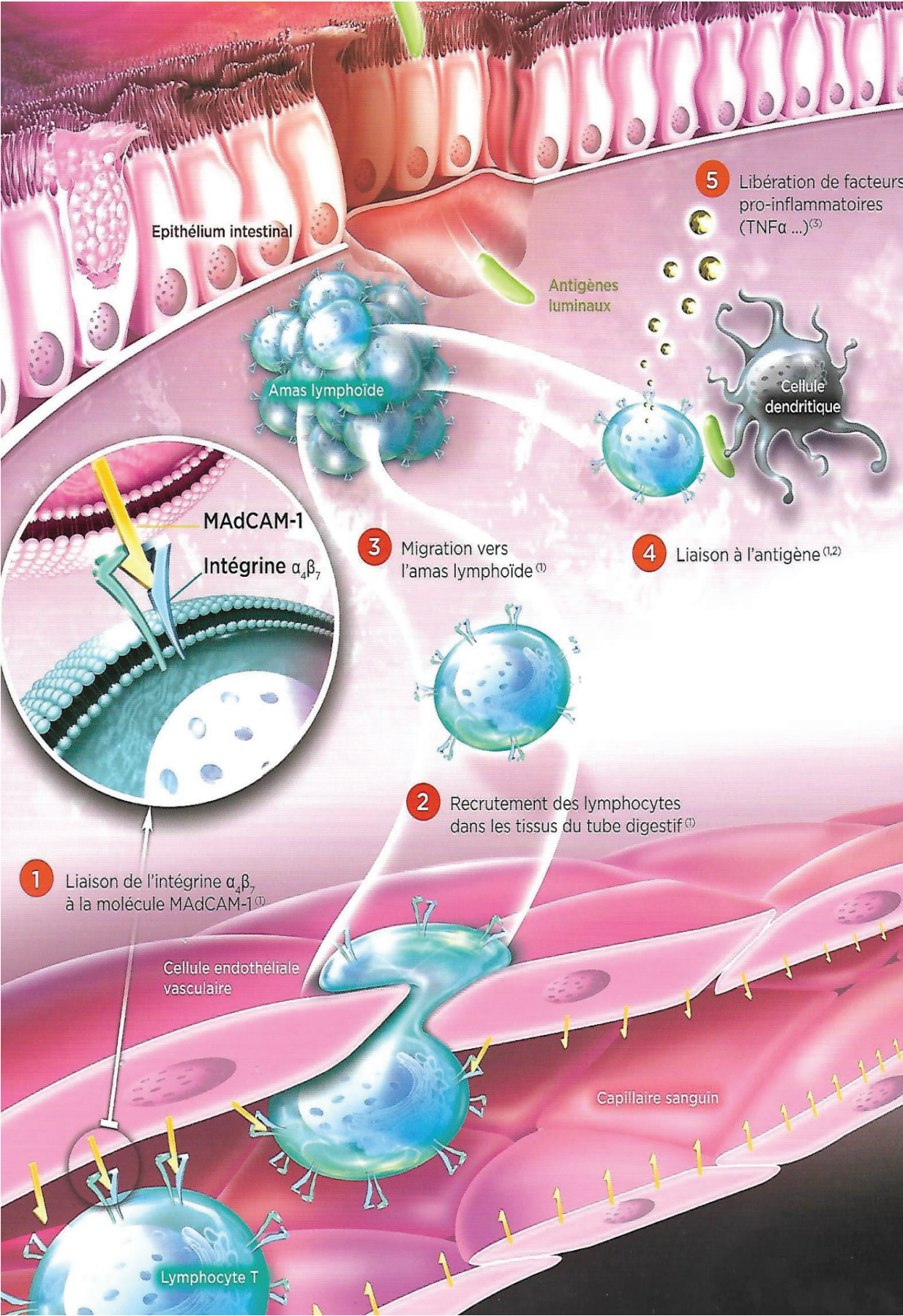
Le VEDOLIZUMAB est un immunosuppresseur biologique sélectif, de type anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 se liant spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal.

Il représente donc un **antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$** . En se liant à cette intégrine, **le VEDOLIZUMAB inhibe l'adhésion des lymphocytes T à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1)⁵⁰**, principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales et qui joue un rôle primordial dans l'écotaxie des lymphocytes T vers les tissus du tractus gastro-intestinal.

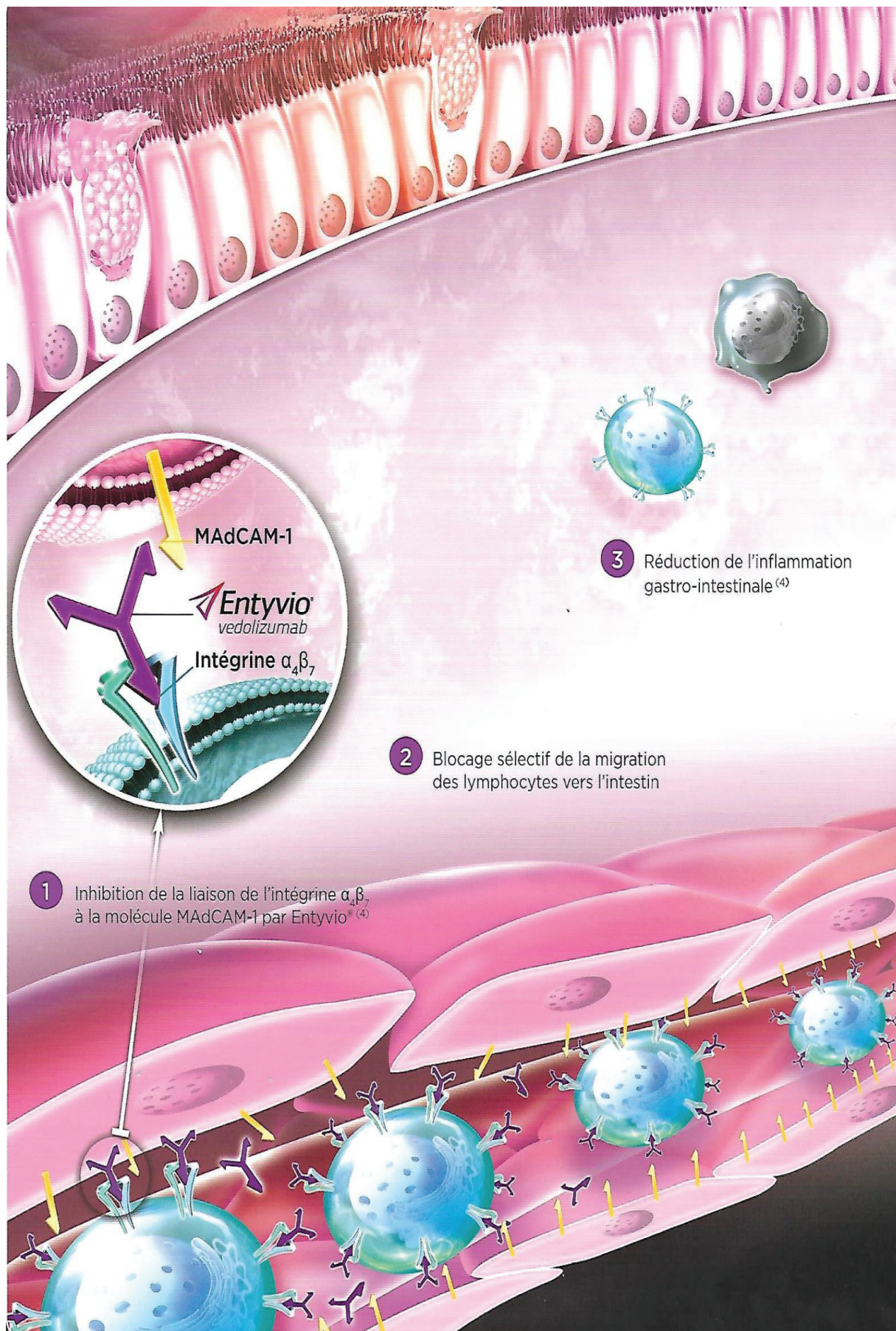
L'action du VEDOLIZUMAB est donc de prévenir l'entrée des lymphocytes dans la lamina propria intestinale et les tissus lymphoïdes associés au tube digestif. La RCH et la MC étant des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunologique du tractus gastro-intestinal, le VEDOLIZUMAB réduit donc les phénomènes inflammatoires caractéristiques de ces maladies.

Le VEDOLIZUMAB ne se lie pas aux intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha E\beta 7$ et n'en inhibe donc pas la fonction⁵¹.

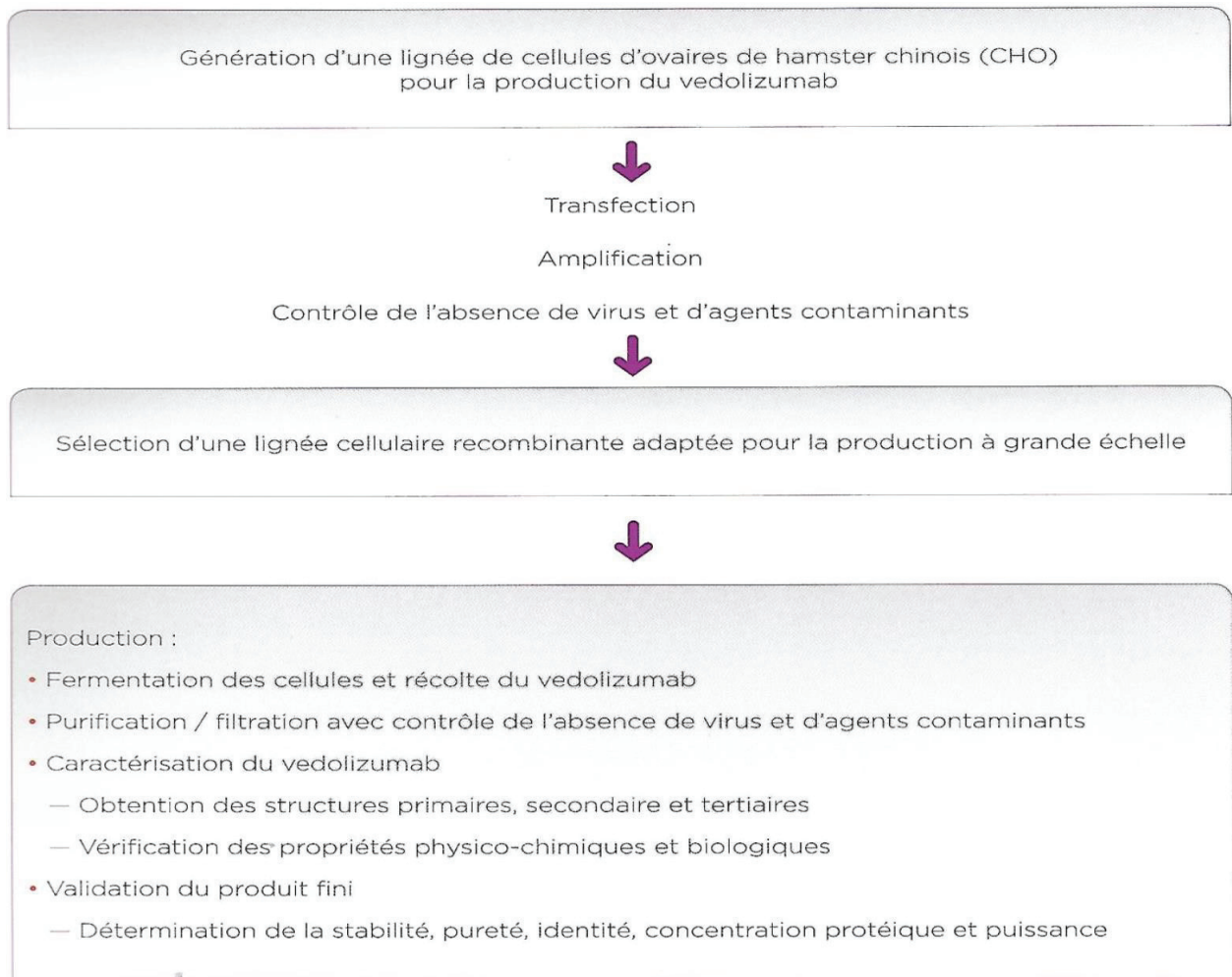
La réaction inflammatoire chronique : le rôle de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$



Inhibition de la réaction inflammatoire : l'action du VEDOLIZUMAB



2) Méthode de fabrication



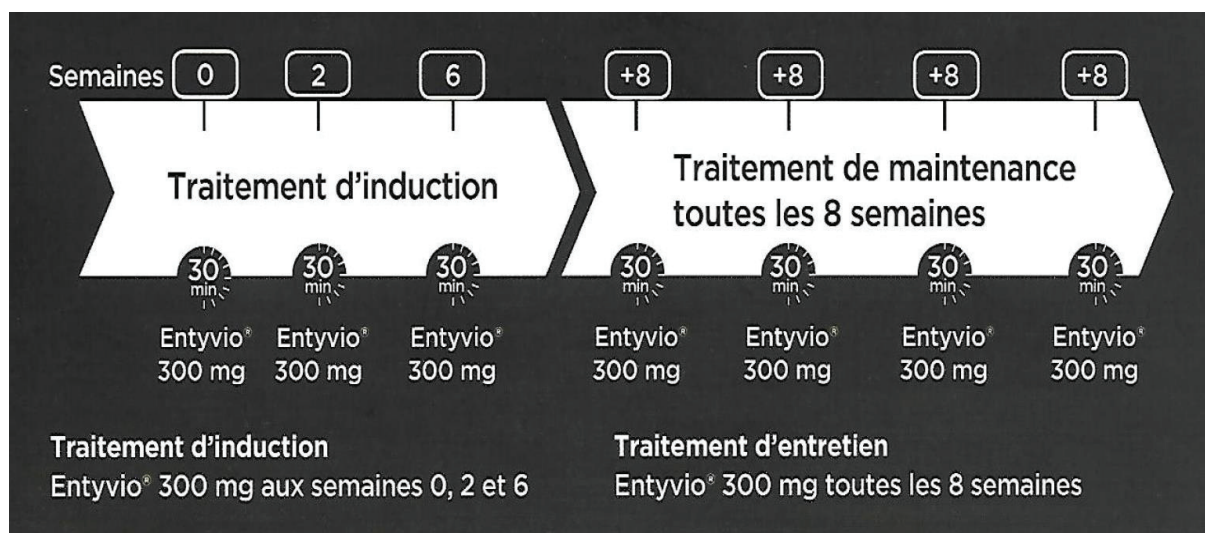
3) Indications Thérapeutiques : le VEDOLIZUMAB a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014 dans les deux indications suivantes :

- **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**
- **Traitement de la Maladie de CROHN 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**

4) Modalités d'utilisation : identiques pour la RCH et la MC

- La séquence d'induction : une perfusion intraveineuse à la dose de 300 mg, administrée une première fois, puis une nouvelle à 2 semaines (S2) et à 6 semaines (S6), associée à une prémédication intraveineuse cortisonique (Hydrocortisone 200 mg)

- Le traitement d'entretien : une perfusion de 300 mg toutes les 8 semaines. **La fréquence de ces perfusions peut être rapprochée toutes les 4 semaines en cas réponse jugée insuffisante** par le médecin responsable.



Le VEDOLIZUMAB est administré en milieu hospitalier sous forme d'une perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Lors des deux premières perfusions, une surveillance pendant la perfusion et dans les deux heures qui suivent est exigée. Une heure de surveillance suffit lors des perfusions suivantes.

5) Précautions d'emploi⁵² : s'assurer de l'absence de contre-indications +++

À l'interrogatoire :

- Antécédents d'infections : bactériennes, fongiques et virales (VHB, VHC, varicelle-zona, herpès simplex) –
- Un risque de tuberculose latente ou active : date de la dernière vaccination (BCG), contact avec des patients tuberculeux, pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique, antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
- Séjour ou voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques
- Antécédent de lupus
- Grossesse évolutive
- Néoplasie récente
- Pathologie démyélinisante (Sclérose en plaques, ...)
- Insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA

À l'examen physique : signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo, ...), foyers infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ...

Quel bilan biologique prescrire ?

- Connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur :
- De façon systématique : Numération de la formule sanguine, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, créatinine et ionogramme sanguin, sérologies VZV, EBV, sérologies VHB, VHC et HIV, béta-HCG (si femme en âge de procréer)
- Si contexte particulier : anticorps anti nucléaires et anti-DNA natifs (maladie auto-immune), coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire (voyage), sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique, examen cytobactériologique des urines

Rechercher une tuberculose⁵³ :

- Interrogatoire
- Radiographie pulmonaire
- Intradermoréaction à la tuberculine (ou test interféron-gamma)
- et/ou Quantiferon (permet de faire la différence entre une infection par Mycobacterium Tuberculosis et une vaccination par le BCG, et reste interprétable même chez le sujet immunodéprimé)

Organiser :

- Consultation gynécologique : frottis cervical (éliminer HPV et dysplasie)
- Bilan dermatologique (rechercher mélanome ou autre, ...)

Contrôler et mettre à jour les vaccinations +++

- Vaccins antigrippal annuel et anti- pneumococcique tous les 3 à 5 ans recommandés
- Vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle
- Vaccin HPV (Human Papilloma Virus) si jeune fille adolescente
- Vaccin hépatite B si non-fait et sérologie négative
- Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (DTPolio)

6) Objectif de l'étude : l'objectif de cette étude est d'évaluer, de manière prospective, dans des conditions de vie réelles, l'efficacité et la tolérance, à court et à plus long terme, du VEDOLIZUMAB dans le traitement de la maladie de CROHN et de la RCH et établir les caractéristiques de la population traitée.

MATERIELS ET METHODES

I) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, unicentrique, prospective, conduite dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

Tous les patients adultes présentant une maladie de CROHN ou une RCH avec une réponse insuffisante, ou une perte de réponse, ou une intolérance à un traitement conventionnel ou au moins une ligne d'anti-TNF α étaient éligibles à l'inclusion.

Une MICI active était définie par un score de Harvey-Bradshaw (HB) > 4 pour la maladie de CROHN et un score MAYO clinique \geq 6 pour la RCH.

Les consultations médicales dans le cadre du suivi étaient assurées au CHU de Nice ou dans les centres « périphériques » par le gastro-entérologue en charge du patient. Les perfusions de VEDOLIZUMAB devaient être obligatoirement réalisées dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHU de Nice (Hôpital de Jour Médico-Chirurgical ou hospitalisation complète)

Le recrutement des patients s'étendait depuis la 1^{ère} prescription de VEDOLIZUMAB au CHU jusqu'au mois de Juin 2016. Aucun nouveau patient n'était inclus à partir de cette date. La période de suivi de la cohorte était ensuite prolongée jusqu'au mois de Novembre 2016. Un suivi minimal de 6 mois était donc assuré. Chaque patient était étudié jusqu'à la perfusion de la semaine 54 (si le patient avait pu effectuer toutes ces perfusions au moment du recueil des résultats).

II) Les caractéristiques cliniques et démographiques de la population de patients étaient recueillies à l'interrogatoire et à l'examen des dossiers médicaux écrits et informatisés. Ces données comprenaient l'âge, le ratio Homme/Femme, le statut tabagique, le type de MICI (CROHN ou RCH) et le nombre respectif de patients, le score Harvey-Bradshaw (CROHN) et Mayo Clinique (RCH) calculée à S0, le nombre de patients avec une expression clinique extra-digestive, la durée d'évolutivité de la MICI (exprimée en années), l'âge au moment du diagnostic, la localisation digestive de la MICI (iléale, iléocolique, digestive haute, anopérinéale,...), le statut chirurgical (chirurgie luminale, anopérinéale, ...) et les traitements (5-ASA, Thiopurines, Anti-TNF α et nombre de lignes d'anti-TNF α ,...) antérieurs à la prescription du VEDOLIZUMAB, les traitements concomitants à S0, la CRP à S0 et l'indication du traitement par VEDOLIZUMAB.

III) La « séquence » thérapeutique : les patients bénéficiaient d'une perfusion intraveineuse de VEDOLIZUMAB à la dose de 300 mg selon le schéma « d'attaque » standard : S0, S2 et S6. Les perfusions étaient ensuite renouvelées toutes les 8 semaines selon le schéma habituel du traitement « d'entretien ». En cas de réponse clinique insuffisante et/ou du profil particulièrement sévère de la maladie, le médecin responsable était libre d'optimiser le traitement par VEDOLIZUMAB à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines. L'utilisation concomitante d'une corticothérapie et/ou d'un immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate par voie sous-cutanée ou intramusculaire) était également autorisée.

IV) Le Suivi : Tous les patients étaient évalués de manière standardisée lors de chaque perfusion de VEDOLIZUMAB jusqu'à l'arrêt du recueil des données. Le jour de la perfusion, le score Harvey-Bradshaw et le score MAYO Clinique était calculé respectivement pour la maladie de CROHN et la RCH. Tout effet secondaire clinique potentiel était recueilli. Chaque bilan biologique, réalisé obligatoirement avant la perfusion, était analysé avec recueil obligatoire de la C-Reactive Protein (CRP, mg/L).

Score de Harvey-Bradshaw :

Bien être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	<input type="text"/>
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	<input type="text"/>
Selles liquides (nombre par jour)		<input type="text"/>
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	<input type="text"/>
Signes extradiigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uveïte, Keratite, Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes bucaux, fissure anale, fistule, abcès		<input type="text"/>
Total Score		<input type="text"/>

Réf : Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.

Mayo-score
UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index)
(À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
Total Score		_

Score <2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5:activité faible

Score entre 6 et 10 :activité modérée

Score >11 : activité sévère

Rutgeerts P, et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-7.

Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement :

Score ≤1 : rémission

Score compris entre 2 et 4:activité faible

Score entre 5 et 6 : activité modérée

Score entre 7 et 9: activité sévère

V) Critères de Jugement : le critère de jugement principal était la rémission clinique sans corticoïdes évaluée à S6, S14, S22 et S30, S38, S46 et S54. La rémission clinique était définie par un score Harvey-Bradshaw ≤ 4 pour la maladie de CROHN et un score MAYO Clinique < 3 avec un score combiné « saignement rectal + fréquence des selles » ≤ 1 . Les critères de jugement secondaires étaient la rémission clinique, la réponse clinique, la réponse clinique sans corticoïdes, la tolérance, évaluées à S6, S14, S22 et S30, S38, S46 et S54 et le score endoscopique UCEIS pour la RCH. La réponse clinique était définie par la réduction d'au moins 3 points du score Harvey-Bradshaw (CROHN) ou une réduction d'au moins 3 points du score MAYO Clinique (RCH) avec une diminution d'au moins 1 point du sous-score « saignement rectal » ou un sous-score « saignement rectal » entre 0 et 1. Les effets secondaires potentiels étaient prospectivement recueillis à l'interrogatoire et/ou rétrospectivement par l'analyse des dossiers médicaux.

VI) Analyses Statistiques : Les variables qualitatives, pour la description de la population de l'étude et des paramètres étudiés, étaient exprimés en fréquence et en pourcentage, tandis que les variables quantitatives étaient calculées en moyennes (avec leur écart-type).

L'analyse des facteurs prédictifs potentiels concernant la réponse ou non au traitement utilisait le test t concernant des séries non appariées.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Les facteurs potentiellement prédictifs étudiés étaient l'âge, le sexe, le type de MICI, la durée d'évolutivité de la MICI à l'initiation du traitement (« l'âge de la maladie »), la prescription d'une corticothérapie à l'initiation du traitement, le nombre de lignes d'anti-TNF α antérieures, l'optimisation ou non du traitement (rapprochement des perfusions toutes les 4 semaines et/ou l'ajout d'un immunosuppresseur).

Il était différencié trois groupes de répondeurs : les répondeurs « précoces » (rémission clinique sans corticoïdes atteinte avant la perfusion S14), les répondeurs tardifs (rémission clinique sans corticoïdes atteinte après la perfusion S14) et le groupe des répondeurs au total rémission clinique sans corticoïdes atteinte quel que soit la durée du traitement par Vedolizumab).

L'analyse des facteurs prédictifs de réponse au traitement était effectuée sur l'ensemble de la population de patients MICI étudiés sans différenciation entre le groupe « CROHN » et le groupe « RCH », puis séparément selon le type de MICI selon les mêmes paramètres.

RESULTATS

I) Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 87 patients étaient potentiellement éligibles. 10 patients étaient exclus car leurs perfusions de VEDOLIZUMAB n'étaient pas réalisées au CHU de Nice

77 patients ont été inclus (34 RCH et 43 maladies de CROHN). L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques sont regroupées dans le tableau 1

Tableau 1 : Caractéristiques Démographiques et Cliniques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Maladie de CROHN (n = 43)	Recto-Colite Hémorragique (n = 34)	p
Age (années) (moyenne ± écart-type)	42 ± 15	44 ± 13	0,44
Ratio H/F n (%)	17 / 26 (39/61)	17 / 17 (50/50)	
Statut Tabagique n (%)			
- Non-Fumeurs ou Anciens Fumeurs	25 (58%)	29 (85%)	
- Fumeurs Actifs	18 (42%)	5 (15%)	
Durée d'évolutivité de la maladie (années) (moyenne ± écart-type)	18 ± 11	10 ± 6	<0,0001
Manifestions extradigestives n (%)			
- Cholangite sclérosante primitive	1 (2%)	0	
- Spondylarthrite Ankylosante	1 (2%)	3 (9%)	
Age au moment du diagnostic (années) n (%)			
≤ 16 ans	10 (23%)	1 (3%)	
entre 16 et 40 ans	30 (68%)	21 (62%)	
≥ 40 ans	3 (7%)	12 (35%)	
Maladie de CROHN			
<u>Localisation de la maladie</u> n (%)			
Haute (en amont de D4)	3 (7%)	-	
Grêlique	2 (5%)	-	
Iléale (seule)	5 (12%)	-	
Colique (seule)	6 (14%)	-	
Iléocolique	26 (60%)	-	
<u>Atteinte Anopérinéale</u> n (%)	13 (30%)	-	

Harvey Bradshaw (moyenne ± écart-type)	7 ± 5,5	-	
Recto-Colite Hémorragique			
<u>Localisation de la maladie</u> n (%)			
Rectale	-	3 (9%)	
Colite gauche	-	13 (38%)	
Pancolite	-	18 (53%)	
Score Mayo Clinique (moyenne ± écart-type)	-	6,4 ± 1,9	
Traitements Antérieurs n (%)			
5-Amino-Salicylés	14 (33%)	29 (85%)	
Thiopurines	35 (81%)	19 (56%)	
Méthotrexate	14 (33%)	11 (32%)	
Anti-TNF α			0,41
Aucun	2 (5%)	1 (3%)	
1 seule ligne	15 (35%)	11 (32%)	
2 lignes	24 (56%)	18 (53%)	
3 lignes (Golimumab)	2 (5%)	4 (12%)	
Combithérapie (avec anti TNF α)	10 (23%)	6 (18%)	
Autres Thérapeutiques *	11 (26%)	14 (41%)	
Traitements concomitants initiaux n (%)			
Corticoïdes	23 (53%)	15 (44%)	
Immunosuppresseurs	5 (12%)	2 (6%)	
Corticoïdes et Immunosuppresseurs	0	3 (9%)	
Aucun traitement initial	15 (35%)	14 (41%)	
CRP (mg/l) (moyenne ± écart-type)	26,5 ± 35	26 ± 39	0,99

« Statut Chirurgical » avant traitement n (%)			
Chirurgie Luminale (seule)	20 (47%)	1 (3%)	
Chirurgie Anopérinéale (seule)	2 (5%)	0	
Chirurgie Luminale et Anopérinéale	7 (16%)	1 (3%)	
Aucune Chirurgie	14 (33%)	32 (94%)	
Indication de la prescription du VEDOLIZUMAB n (%)			
Echec thérapeutique	28 (65%)	27 (79%)	
Intolérance aux thérapeutiques antérieures	7 (16%)	7 (21%)	
Immunisation biologique aux anti-TNFα	5 (12%)	1 (3%)	
Contre-Indication « primaire »	2 (5%)	1 (3%)	
Contre-indication « secondaire » **	2 (5%)	2 (6%)	

* *Ciclosporine, Salazopyrine, Plaquenil, protocole de recherche (anti-IP10), Certolizumab, Mycophénolate Mofétil, Cyclophosphamide*

** *une insuffisance cardiaque et une tuberculose dans le groupe « CROHN », un cancer du sein et un cancer vésical dans le groupe RCH, tous dans le cadre d'un traitement par antiTNFα*

9 patients dans le groupe RCH et 6 patients dans le groupe « maladie de CROHN » ne présentaient pas une MICI définie comme « active ».

Comparativement aux patients du groupe RCH, les patients du groupe « maladie de CROHN » avaient en moyenne un âge moins élevé, une plus forte proportion de femmes et de patients tabagiques actifs et une durée d'évolutivité de la maladie plus élevée.

Les 2 groupes étaient relativement comparables en ce qui concerne les traitements antérieurs. Plus d'un patient sur deux a déjà bénéficié d'au moins 2 lignes d'anti-TNFα et plus de 9 patients sur 10 d'au moins une ligne. Par ailleurs, environ 1 patient sur 5 a antérieurement été traité par combothérapie avec un antiTNFα. Le groupe RCH comprenait une plus forte proportion de patients antérieurement traité par d'autres thérapeutiques (Antibiothérapie, Ciclosporine, protocoles de recherche clinique, ...).

3 patients (2 dans le groupe « maladie de CROHN » et 1 dans le groupe RCH) étaient naïfs vis-à-vis des anti TNF α (1 Sclérose en plaques, 1 Tuberculose et 1 Myélopathie dégénérative).

Les patients du groupe « maladie de CROHN », comparativement au groupe RCH, ont plus souvent nécessité une prise en charge chirurgicale avant la prescription de VEDOLIZUMAB.

Les 2 groupes restaient comparables concernant la prescription à S0 d'un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et l'indication de la prescription du VEDOLIZUMAB.

II) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S6

Tous les patients ont complété le traitement d'induction.

Dans le groupe CROHN, lors de l'introduction du traitement par VEDOLIZUMAB, 1 patient était traité par du METHOTREXATE dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde et 3 patients poursuivaient un traitement par IMUREL.

Dans le groupe RCH, lors de l'introduction du traitement par VEDOLIZUMAB, 3 patients prenaient des 5-ASA par voie systémique, 1 patient était traité par du PLAQUENIL dans le cadre d'un lupus induit par les anti-TNF α et 1 patient par du METHOREXATE dans le cadre d'une SEP ancienne. 1 seul patient poursuivait son traitement par IMUREL.

A S6, 16 (37%) et 11 (32%) patients étaient en rémission clinique, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ». Parmi ceux-ci, 11 (26%) et 5 (15%) respectivement étaient en rémission clinique sans corticoïdes.

22 (51,2%) et 12 (35,3%) patients présentaient une réponse clinique dont 14 (33%) et 6 (18%) avec une réponse clinique sans corticoïdes, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ».

Le score Harvey-Bradshaw est évalué à 5,4 (versus 7,0 à S0) et le score Mayo Clinique à 4,4 (versus 6,4 à S0).

2 patients (groupe « CROHN ») n'ont pu poursuivre le traitement après la fin du traitement d'induction en raison d'une poussée sévère de la maladie ayant nécessité une prise en charge chirurgicale en urgence.

III) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S14

Sur le total des 77 patients qui ont complété la séquence d'induction, 2 patients ont interrompu le traitement avant S14 du fait d'une poussée sévère de la maladie ayant nécessité une prise en charge chirurgicale en urgence.

A S10, le traitement par VEDOLIZUMAB était optimisé à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines chez 15/41 patients (37%) dans le groupe « CROHN » et 15/34 patients (44%) dans le groupe « RCH ».

Concernant l'ajout d'immunosuppresseurs, dans le groupe CROHN, 1 patient fut optimisé par l'ajout d'IMUREL tandis que dans le groupe RCH, 3 patients furent

optimisés par l'ajout d'IMUREL, 1 patient par du METHOTREXATE et 1 patient par du GOLIMUMAB.

A S14, 18 (42%) et 11 (32%) patients étaient en rémission clinique, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ». Parmi ceux-ci, 15 (35%) et 9 (27%) respectivement étaient en rémission clinique sans corticoïdes.

22 (51,2%) et 13 (38,2%) patient présentaient une réponse clinique dont 18 (42%) et 11 (33%) avec une réponse clinique sans corticoïdes, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ».

Le score Harvey-Bradshaw est évalué à 4,7 (versus 5,4 à S6 et 7,0 à S0) et le score Mayo Clinique à 4,3 (versus 4,4 à S6 et 6,4 à S0).

IV) Efficacité du VEDOLIZUMAB à S54

A S54, dans les groupes « CROHN » et « RCH » respectivement, 18 et 9 patients n'avaient pas encore réalisé leur perfusion tandis que 8 et 5 patients ont interrompu le traitement en raison d'une réponse clinique et/ou endoscopique insuffisante. 1 patiente dans le groupe « CROHN » a arrêté le traitement en raison d'arthralgies invalidantes apparues lors de la mise en place du VEDOLIZUMAB. 1 patiente enceinte dans le groupe « RCH » a décidé en accord avec le médecin référent de stopper temporairement le traitement dès la grossesse confirmée. Enfin, 1 patient dans le groupe « RCH » a repris son traitement par REMICADE, stoppé à cause d'un diagnostic de cancer vésical. L'anti-TNF α , du fait de son efficacité clinico-endoscopique avant son arrêt, a pu être repris avec l'accord de l'urologue lorsque la BCG thérapie fut terminée. Parmi les patients ayant bénéficié d'une perfusion à S54, le traitement par VEDOLIZUMAB était optimisé à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines chez 10/16 patients (63%) dans le groupe « CROHN » et 13/18 patients (72%) dans le groupe « RCH ».

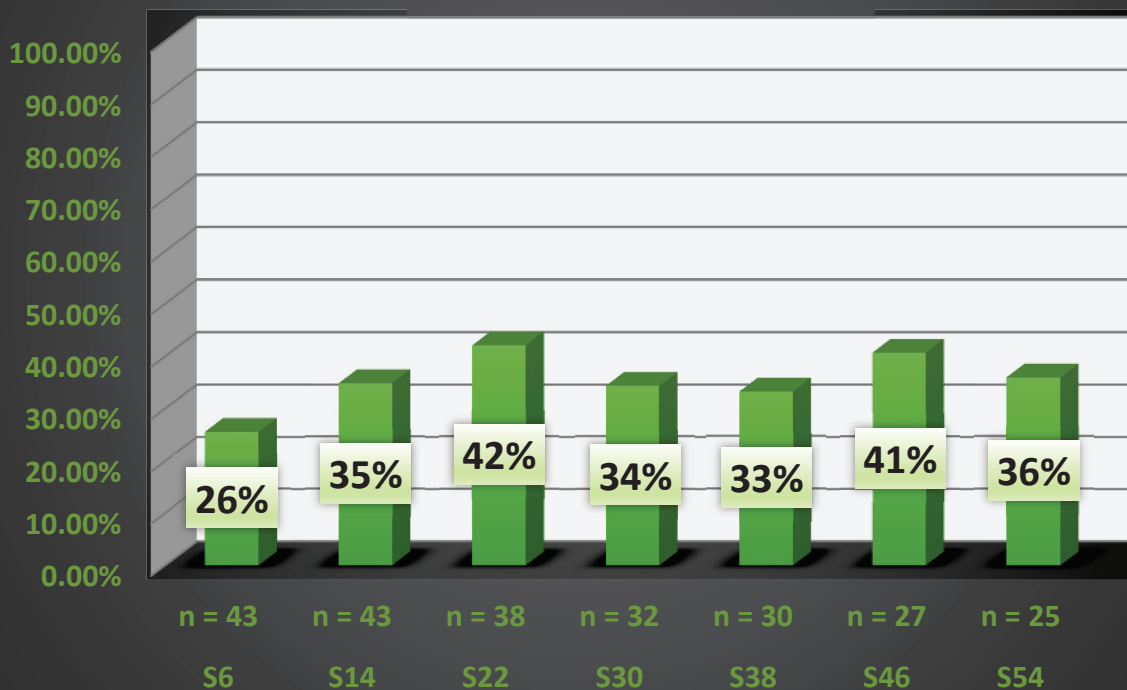
A S54, dans le groupe CROHN, 1 patient fut optimisé (à S38) par l'ajout de METHOTREXATE et 2 patients par l'ajout d'IMUREL (à S14 et S22).

A S54, dans le groupe « RCH », 2 patients étaient optimisés par l'ajout de METHOTREXATE, (respectivement à S14 et S30), 5 patients par l'ajout d'IMUREL (respectivement à S10, S14, S22 et S38). Parmi ceux-ci, 1 patient a arrêté son traitement par IMUREL devant la bonne réponse clinique mais poursuit son traitement par VEDOLIZUMAB toutes les 4 semaines, 1 autre l'arrêté devant un diagnostic de pyélonéphrite obstructive. Le patient optimisé par l'ajout de SIMPONI a arrêté son traitement à S54 devant l'apparition d'arthralgies paradoxales

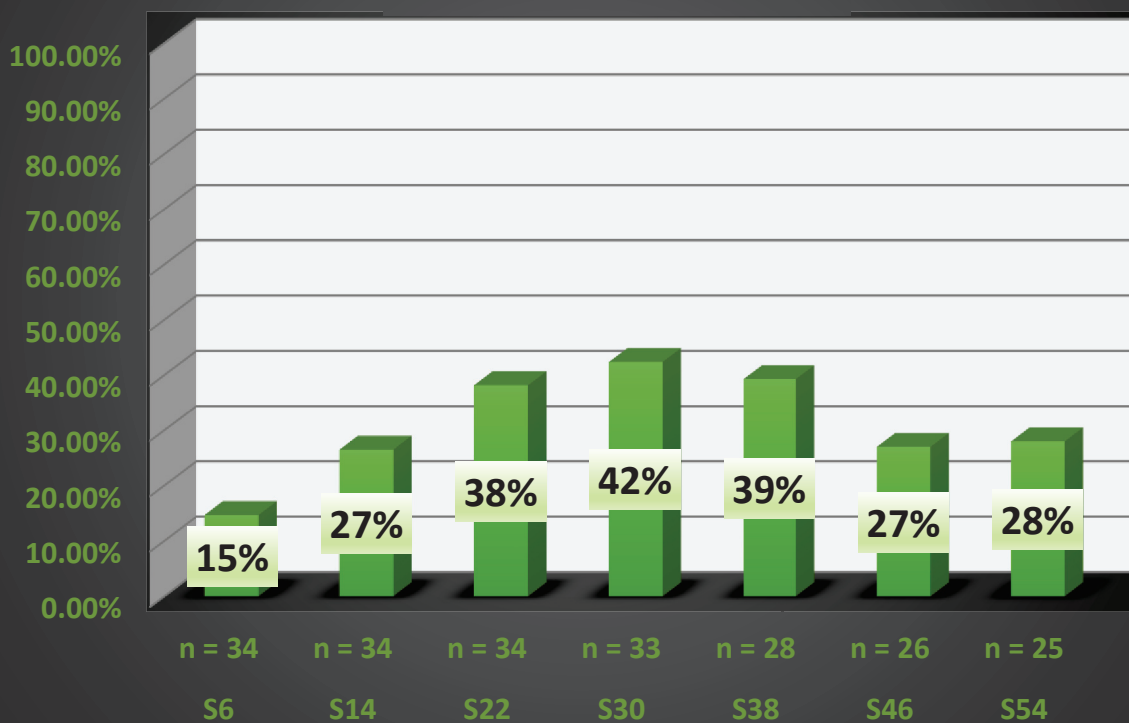
A S54, 12 (48%) et 11 (28%) patients étaient en rémission clinique, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ». Parmi ceux-ci, 9 (36%) et 7 (28%) respectivement étaient en rémission clinique sans corticoïdes.

14 (56,0%) et 9 (36,0%) patient présentaient une réponse clinique dont 11 (44%) et 9 (36%) avec une réponse clinique sans corticoïdes, respectivement dans les groupes « maladie de CROHN » et « RCH ». Le score Harvey-Bradshaw est évalué à 2,6 (versus 4,7 à S14, 5,4 à S6 et 7,0 à S0) et le score Mayo Clinique à 3,5 (versus 4,3 à S14, 4,4 à S6 et 6,4 à S0).

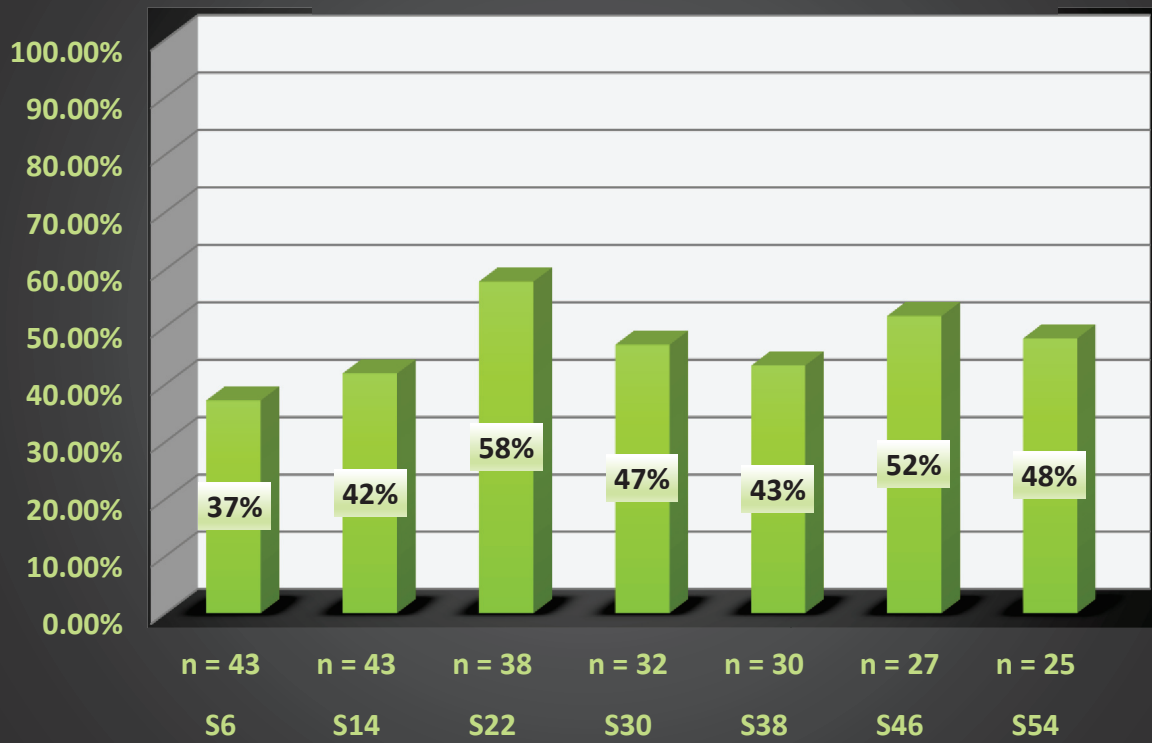
CROHN : REMISSION CLINIQUE SANS CORTICOIDES



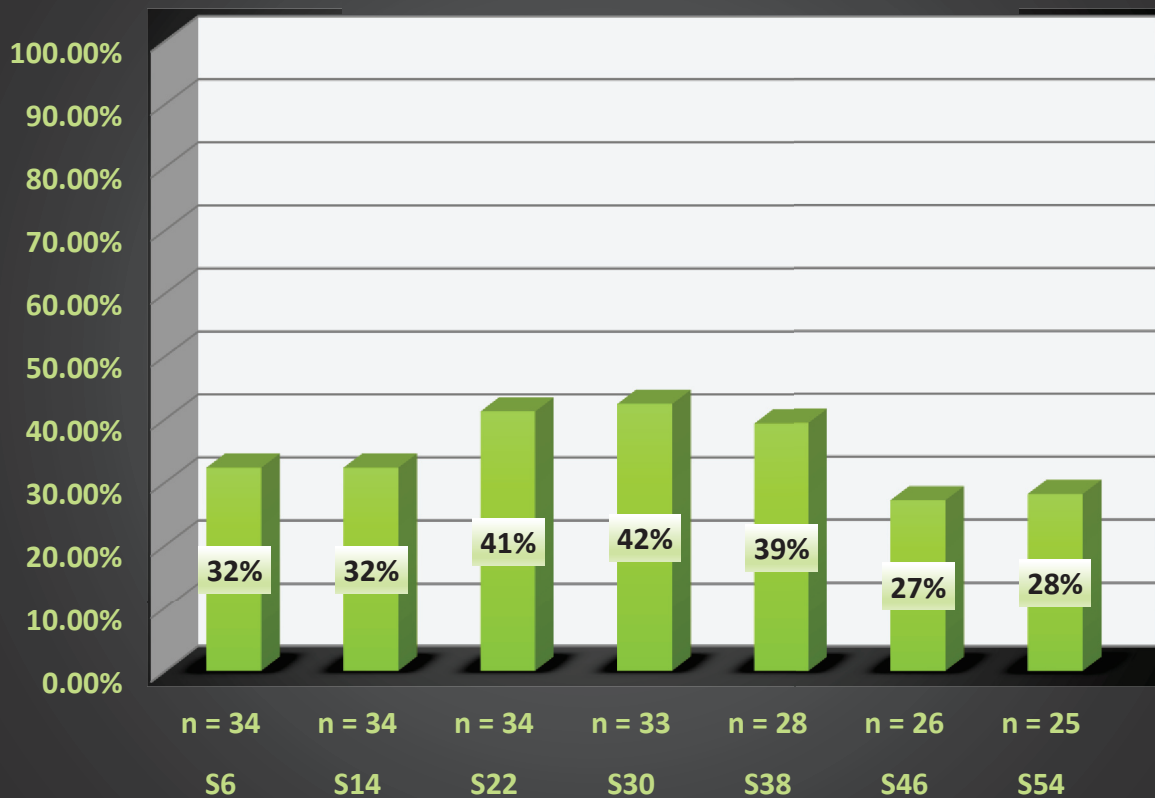
RCH : REMISSION CLINIQUE SANS CORTICOIDES



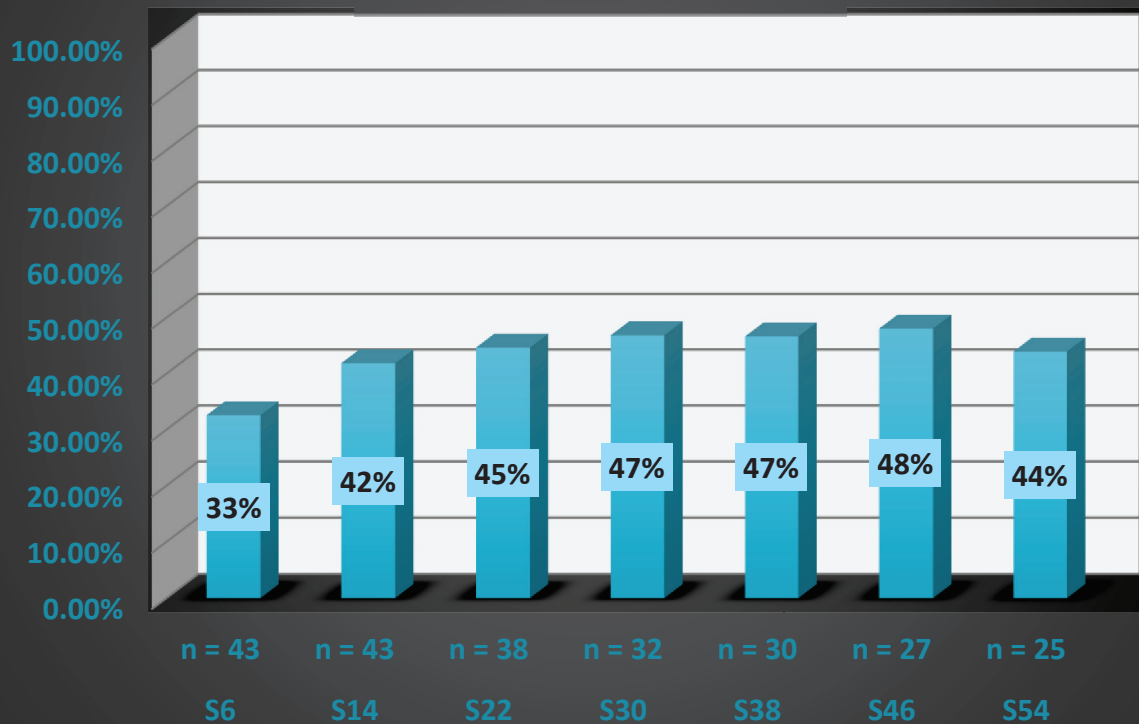
CROHN : REMISSION CLINIQUE



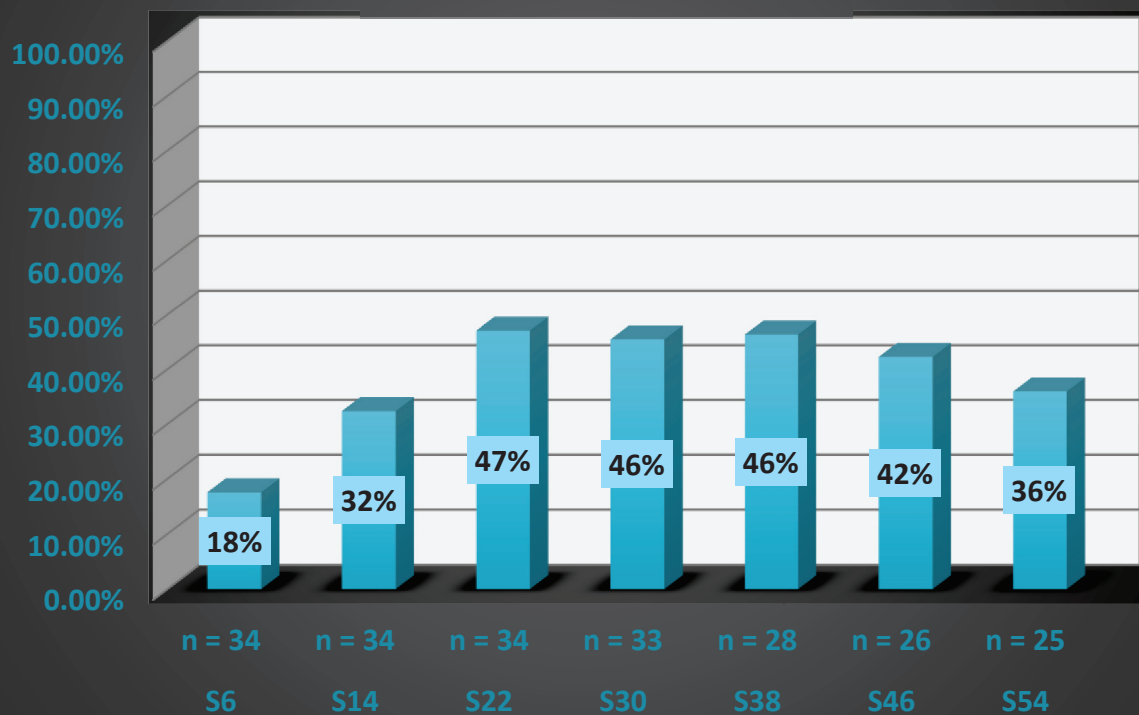
RCH : REMISSION CLINIQUE



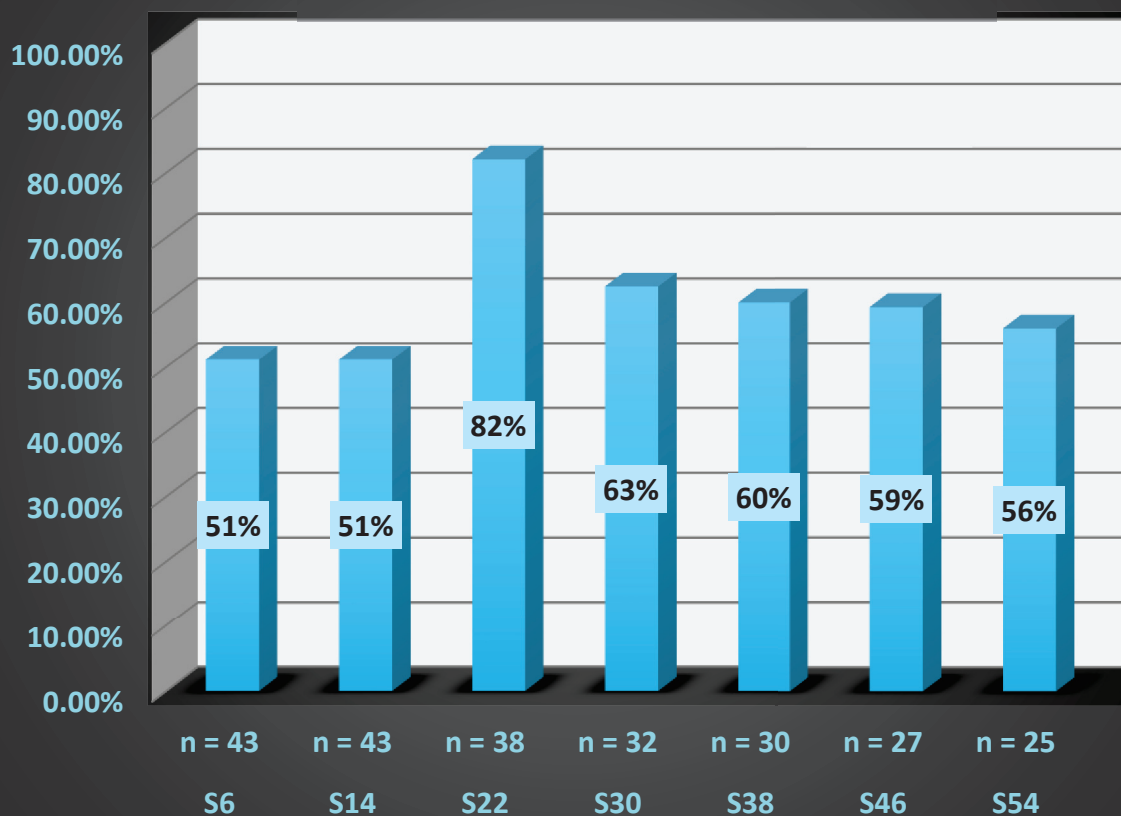
CROHN : REPONSE CLINIQUE SANS CORTICOIDES



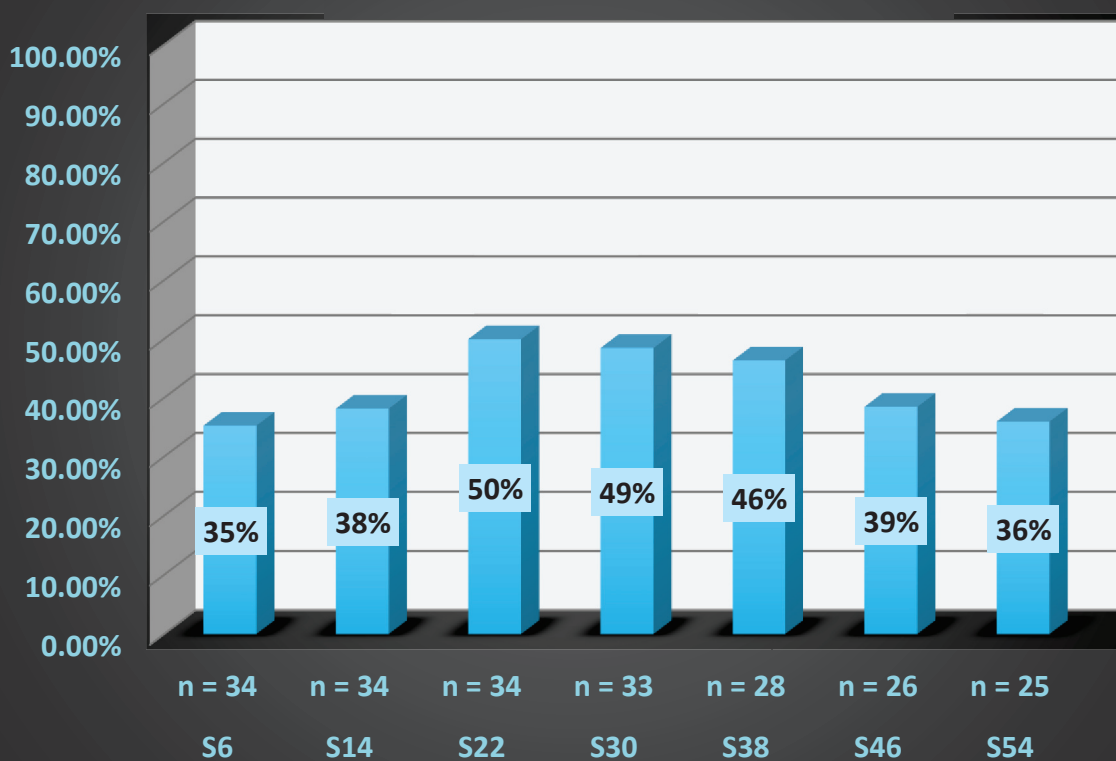
RCH : REPONSE CLINIQUE SANS CORTICOIDES



CROHN : REPONSE CLINIQUE

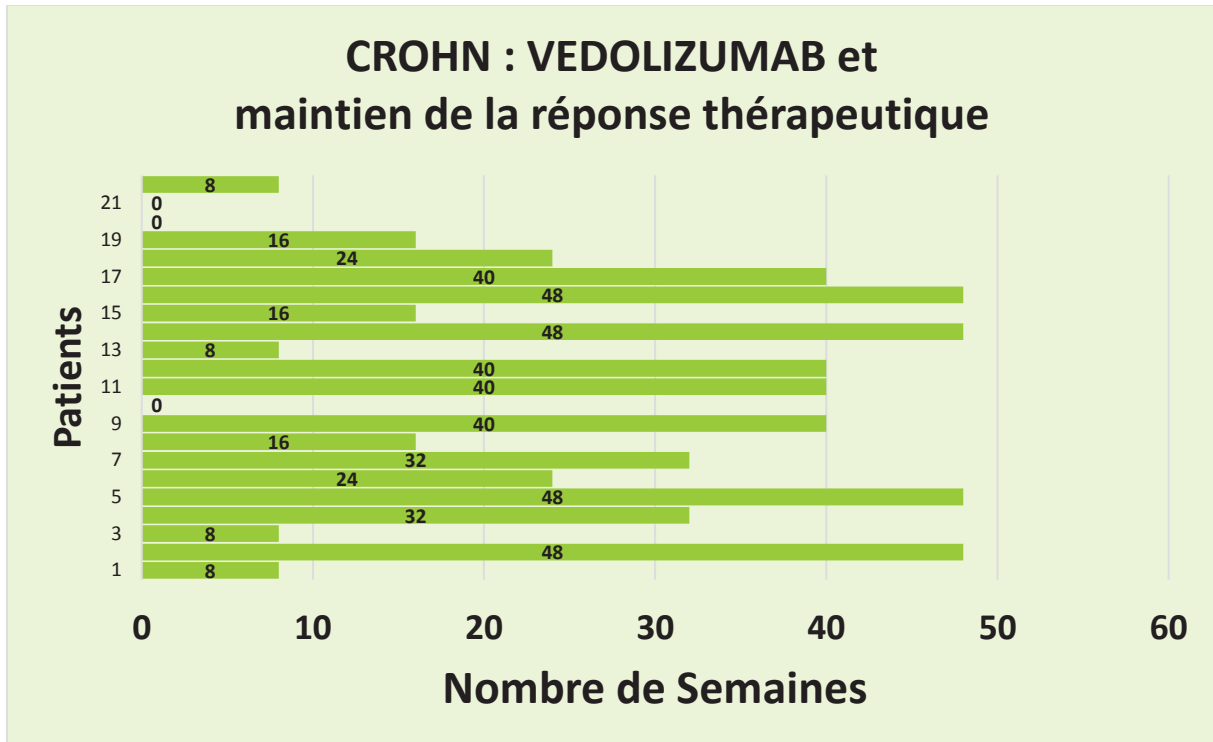


RCH : REPONSE CLINIQUE

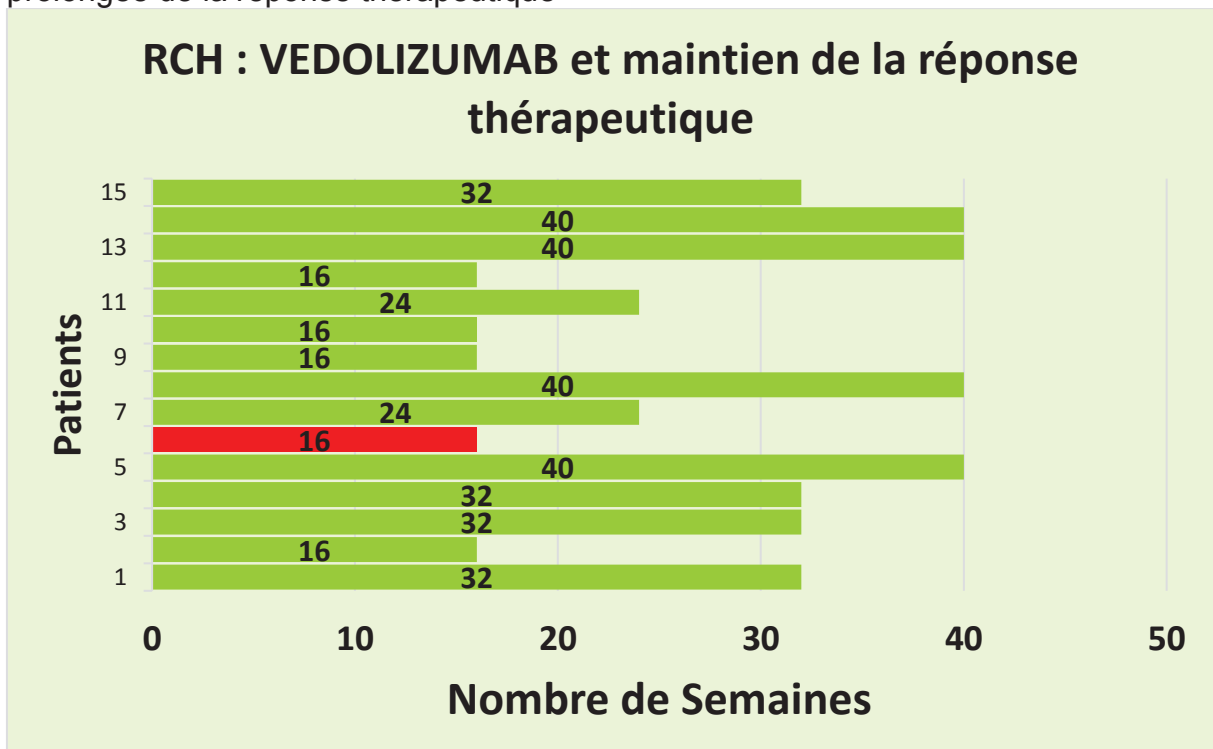


V) Maintien de la réponse thérapeutique

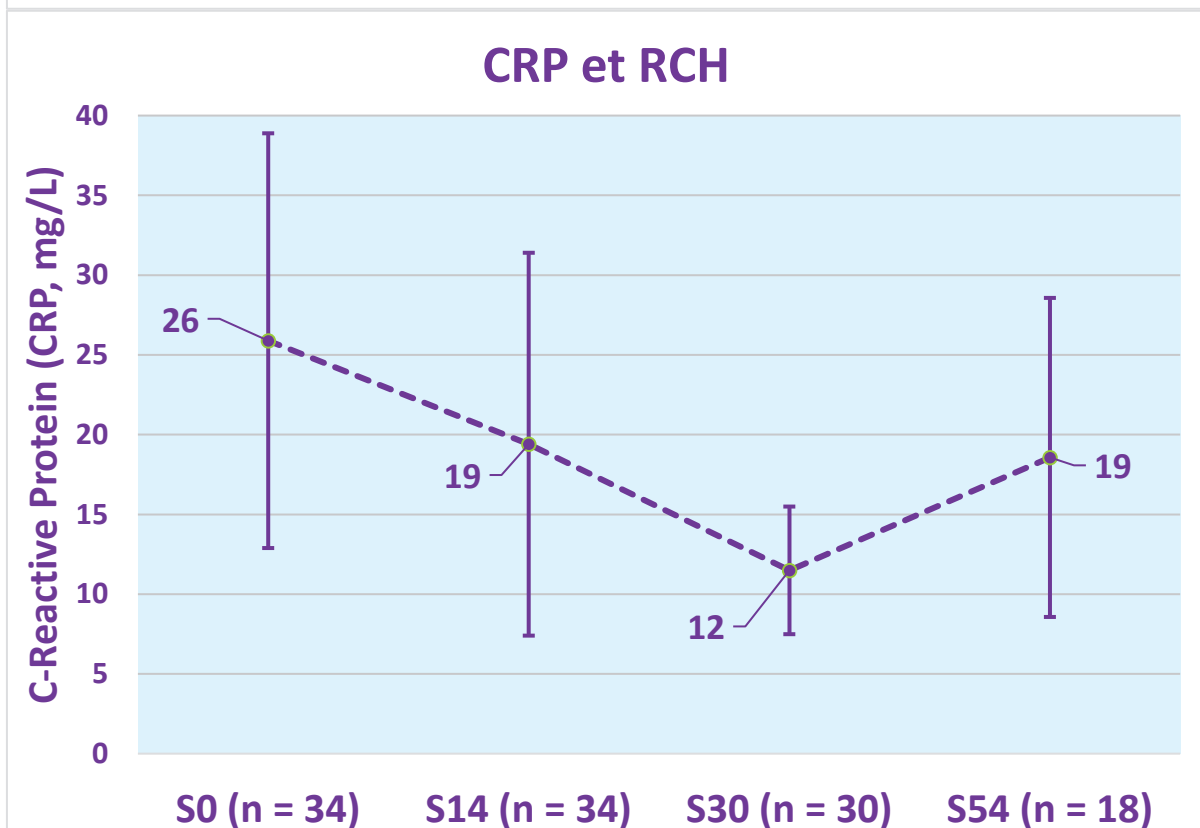
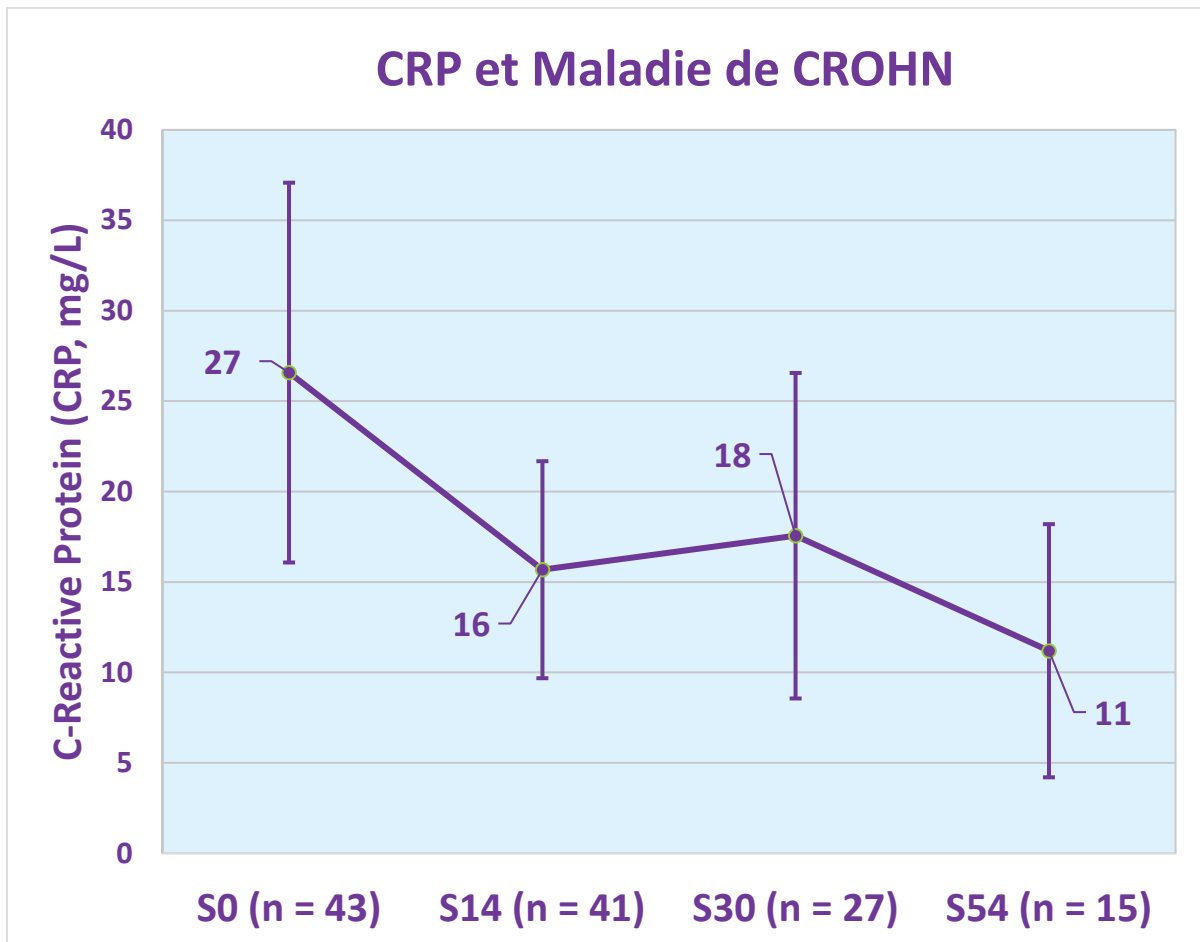
Dans le groupe « CROHN », sur un total de 22 patients ayant atteint au moins une fois, la rémission clinique sans corticoïdes, aucun patient n'a présenté une perte de la réponse thérapeutique. 3 patients ont atteint la rémission clinique sans corticoïdes mais le maintien de cette rémission n'a pu être étudié au-delà au moment de l'analyse des résultats.



Dans le groupe « RCH », sur un total de 15 patients ayant atteint au moins une fois la rémission clinique sans corticoïdes, un seul patient a présenté une perte prolongée de la réponse thérapeutique



VI) Evolution de la CRP



VII) Facteurs prédictifs de réponse au traitement

	Groupes CROHN et RCH (n=77)		
	« Répondeurs précoces »	« Répondeurs tardifs »	« Tous Répondeurs »
Sexe	0,23	0,78	0,18
Nombre de lignes	0,34	0,63	0,08
Type de MICI	0,47	0,69	0,68
Corticothérapie initiale	<0,0001	0,64	<0,0001
Optimisation	<0,0001	0,11	0,0047

	Groupe CROHN (n=43)		
	« Répondeurs précoces »	« Répondeurs tardifs »	« Tous Répondeurs »
Sexe	0,83	0,34	0,42
Nombre de lignes	0,12	0,61	0,067
Corticothérapie initiale	< 0,0001	0,64	< 0,0001
Optimisation	0,71	0,19	0,23

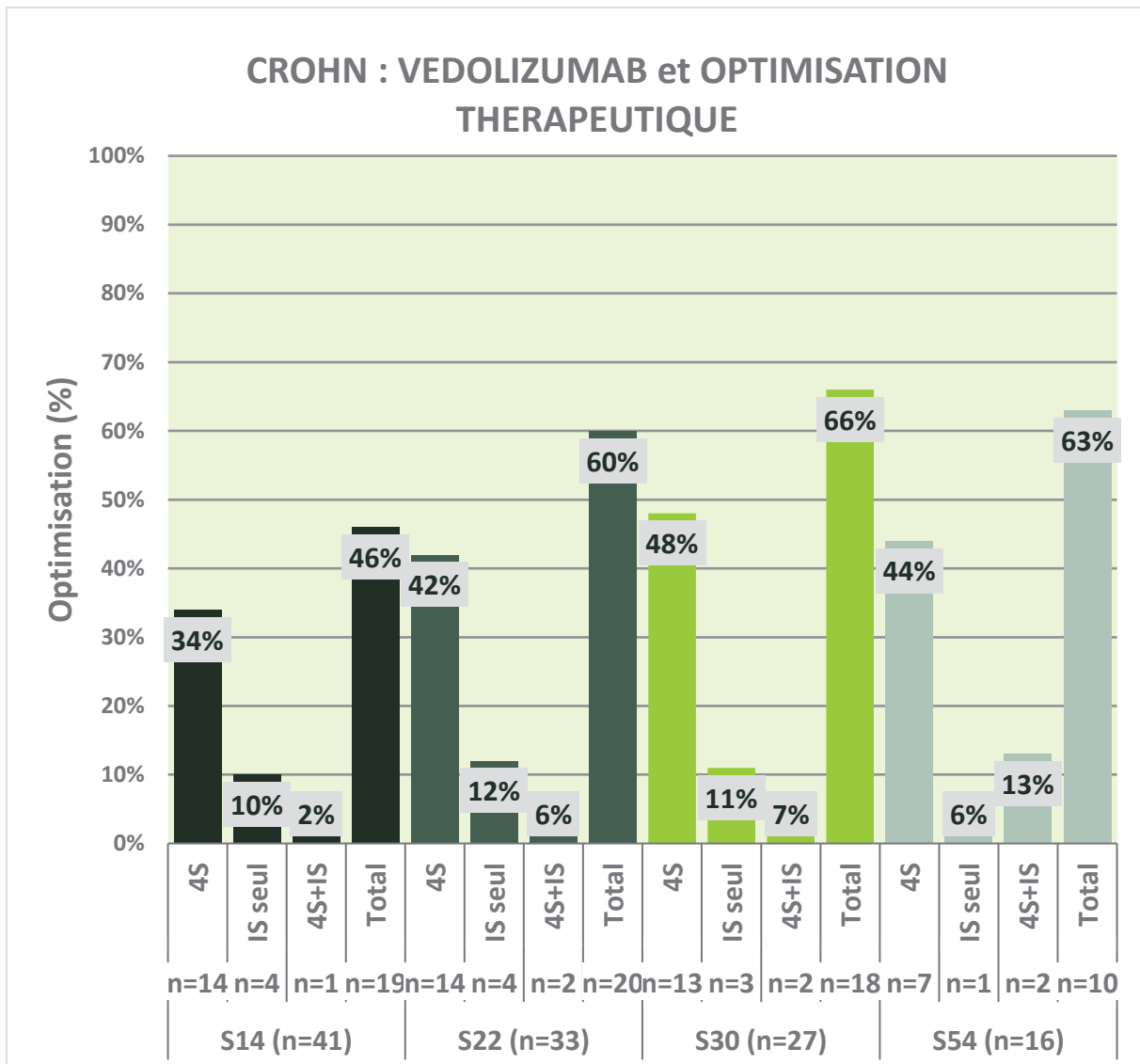
	Groupe RCH (n=34)		
	« Répondeurs précoces »	« Répondeurs tardifs »	« Tous Répondeurs »
Sexe	0,13	0,63	0,30
Nombre de lignes	0,59	0,086	0,30
Corticothérapie initiale	0,0498	0,84	0,0975
Optimisation	0,0447	0,72	0,11

	Groupes CROHN et RCH (n=77)		
	« Répondeurs »	« Non Répondeurs »	p
Age moyen (années)	40 ± 14	45 ± 14	0,15
Durée moyenne d'évolutivité de la maladie (années)	12 ± 9	15 ± 10	0,23
CRP moyenne (mg/L)	19 ± 23	25 ± 42	0,15

	Groupe CROHN (n=43)		
	« Répondeurs »	« Non Répondeurs »	p
Age moyen (années)	40 ± 15	43 ± 14	0,46
Durée moyenne d'évolutivité de la maladie (années)	14 ± 9	20 ± 11	0,10
CRP moyenne (mg/L)	22 ± 26	28 ± 40	0,58

	Groupe RCH (n=34)		
	« Répondeurs »	« Non Répondeurs »	p
Age moyen (années)	40 ± 12	46 ± 14	0,18
Durée moyenne d'évolutivité de la maladie (années)	9 ± 7	10 ± 5	0,83
CRP moyenne (mg/L)	13 ± 19	31 ± 45	0,09

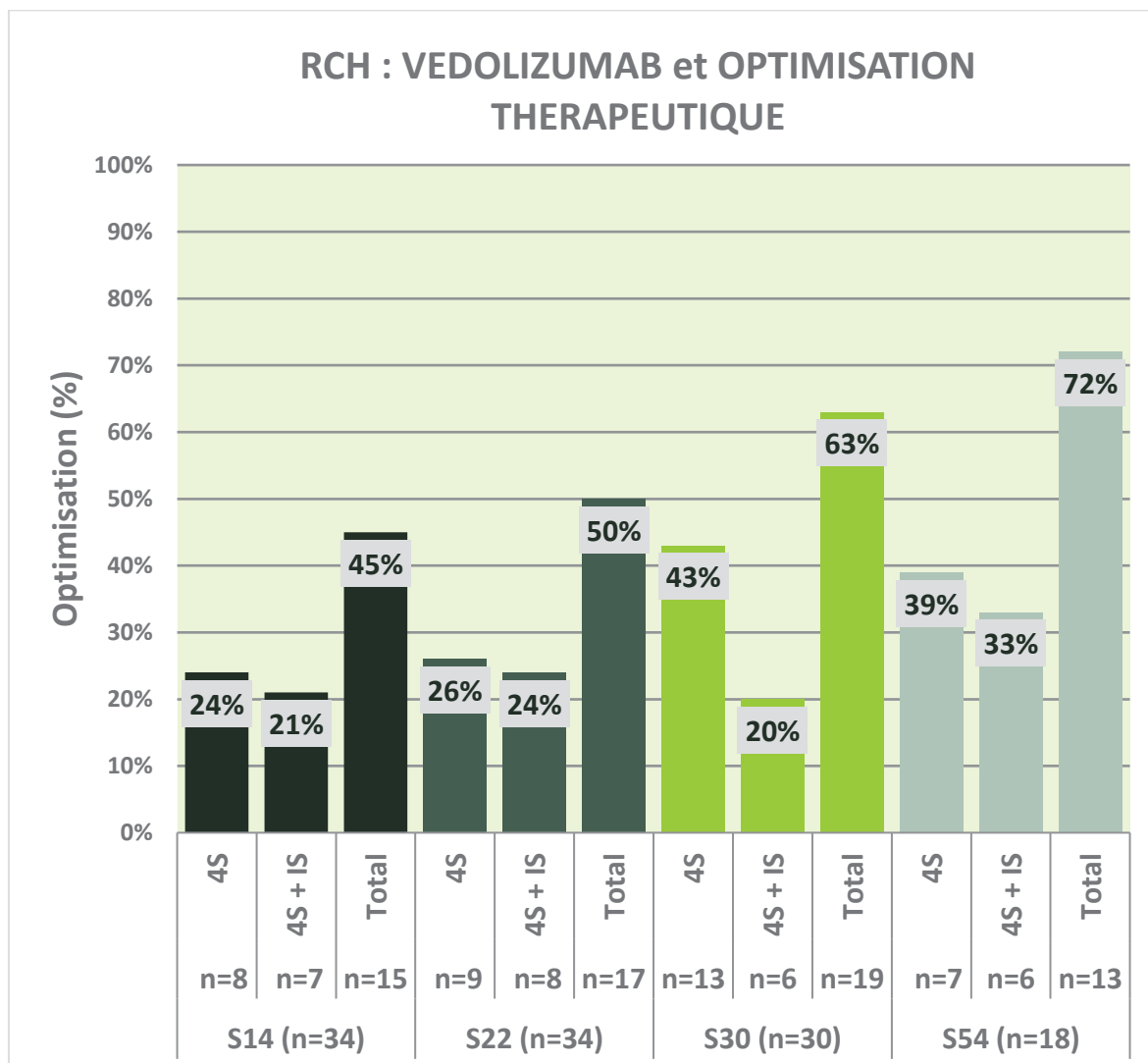
VIII) Optimisation thérapeutique



4S = toutes les 4 semaines IS = Immunosuppresseur

Dans le groupe CROHN, 2 patients n'ont pu être inclus dans l'analyse des résultats sur le pourcentage d'optimisation car le traitement par le VEDOLIZUMAB a dû être arrêté devant une nette aggravation clinique.

Dès le début de la séquence d'induction, 51% (21/41) des patients ont bénéficié d'une optimisation thérapeutique (16 patients par un rapprochement des perfusions toutes les 4 semaines, 4 patients par l'adjonction initial d'un immunosuppresseur et 1 patient par l'association des deux types d'optimisation). Entre la semaine 14 et la semaine 38, 6 patients supplémentaires ont bénéficié d'une optimisation thérapeutique (4 patients par un rapprochement des perfusions toutes les 4 semaines et 2 patients par l'association des 2 types d'optimisation). Aucun patient n'a été optimisé au-delà de la semaine 38.

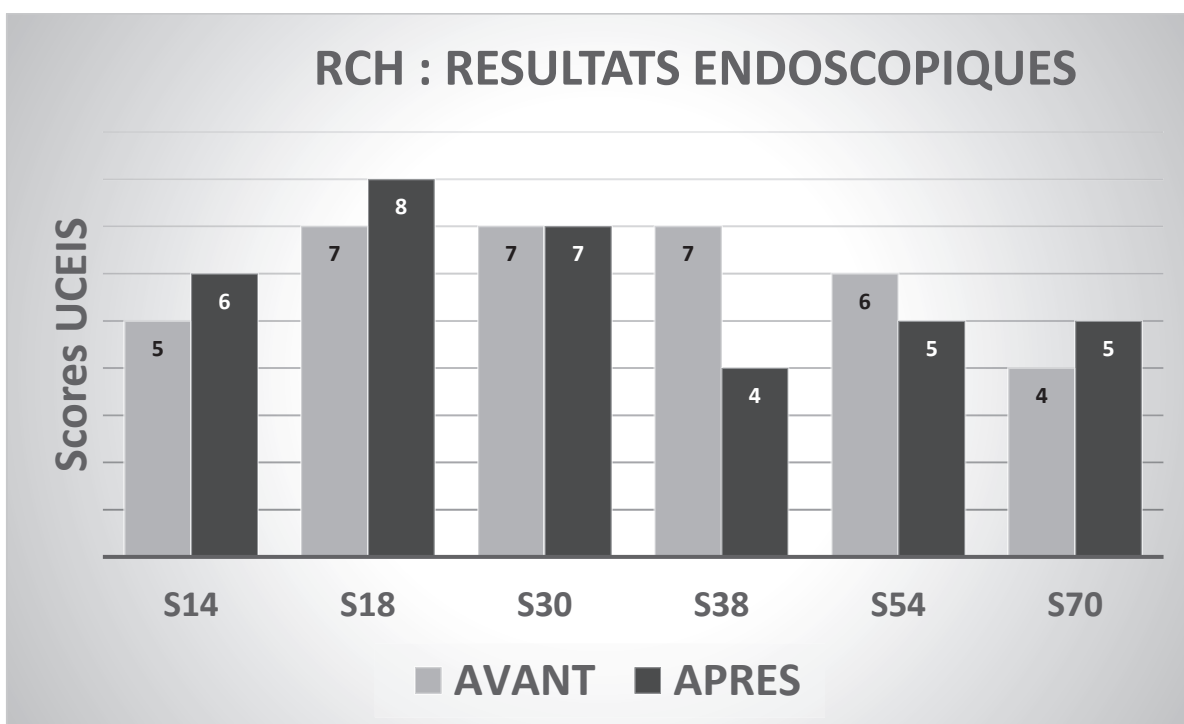
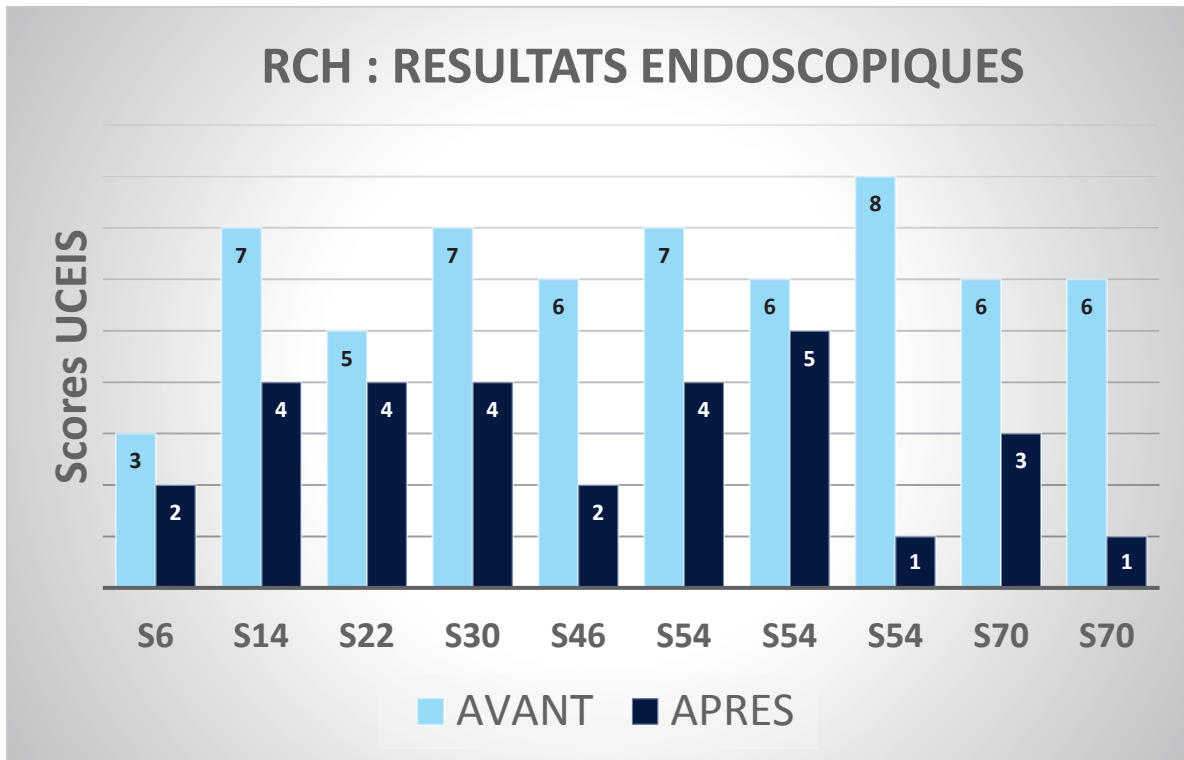


4S = toutes les 4 semaines IS = Immunosuppresseur

Dans le groupe RCH, tous les patients ont pu être inclus dans l'analyse des résultats. Tous les patients optimisés l'ont été par le rapprochement des perfusions toutes les 4 semaines ou le rapprochement des perfusions toutes les 4 semaines avec l'ajout d'un immunosuppresseur. 1 seul patient, sans avoir bénéficié d'un rapprochement des perfusions, était déjà traité par un immunosuppresseur (Méthotrexate) dans le cadre d'une sclérose en plaques. Dès le début de la séquence d'induction, 44% (15/34) patients ont bénéficié d'une optimisation thérapeutique (8 patients par un rapprochement des perfusions et 7 patients par l'association des deux types d'optimisation). Entre la semaine 14 et la semaine 38, 8 patients supplémentaires ont été optimisés (6 par un rapprochement des perfusions et 2 par l'association des deux types d'optimisation). Aucun patient n'a été optimisé au-delà de la semaine 38. Chez les 9 patients pour lesquels le traitement par VEDOLIZUMAB a été arrêté, 7 d'entre eux ont été optimisés dès le début de la séquence d'induction, 1 patient à partir de la semaine 26 et 1 patient à partir de la semaine 3.

IX) Résultats Endoscopiques

Dans le groupe RCH, 16/34 (47%) patients ont été réévalués sur le plan endoscopique après initiation du traitement. 10 patients ont présenté une amélioration endoscopique tandis que 5 patients ont confirmé leur situation d'échec clinique par une mauvaise réponse voire une aggravation du score UCEIS (seul 1 patient, malgré une amélioration endoscopique n'a pas poursuivi son traitement devant un tableau clinique très symptomatique)



X) Profil de Tolérance

L'analyse des effets indésirables était effectuée chez tout patient ayant bénéficié au minimum d'une injection de VEDOLIZUMAB.

53 (68,8%) patients sur un total de 77 ont présenté au moins un effet indésirable dont 23 (30%) avec au moins un effet indésirable sévère. 1 seul patient (1,30%) a demandé l'arrêt du traitement du fait du caractère sévère des effets indésirables (arthralgies).

6 patients ont constaté une apparition ou une exacerbation d'arthralgies durant le traitement.

15 (19,5%), 9 (11,7%), 11 (14,3%) ont respectivement présenté au moins un épisode de rhinopharyngite, bronchite et sinusite. 5 à 6% des patients ont présenté au moins un épisode d'angine, de cystite ou de mycose génitale.

Aucun diagnostic de cancer ou de leuco-encéphalopathie multifocale progressive concomitant à la mise place du traitement n'a été relevé.

Evènements* n (%)	Patients avec une Maladie Inflammatoire Intestinale (n = 77)
Effets Indésirables	
Arthralgies	6 (8%)
Manifestations cutanées**	4 (5%)
Céphalées	3 (4%)
Alopécie	3 (4%)
Pyrexie	2 (3%)
Ballonnement/Flatulences	2 (3%)
Prurit	1 (1%)
Crises asthme	1 (1%)
Pathologie hémorroïdaire (non opérée)	1 (1%)
Réaction au point d'injection	1 (1%)
Effets Indésirables sévères***	
Poussée de la maladie	7 (9%)
Péricardite aiguë	2 (3%)
Poussée SEP	1 (1%)
Appendicite aiguë	1 (1%)
Etranglement Stomial	1 (1%)
Effets Indésirables Infectieux	
Respiratoire / Pneumologique	
Rhinopharyngite	15 (19%)
Bronchite	9 (12%)
Trachéite	5 (6%)
ORL	
Sinusite	11 (14%)
Angine	5 (6%)
Infection Dentaire	2 (3%)
Candidose Buccale	2 (3%)
Otite	1 (1%)

Grippe / Syndrome Grippal	1 (1%)
Gastro-Intestinal Gastro-Entérite Aigue	3 (4%)
Uro-Génital Cystite Mycose Génitale	4 (5%) 4 (5%) 1 (1%)
Intertrigo	1 (1%)
Episclérite	1 (1%)
Effets Indésirables Infectieux sévères****	
Infection KTN / PICC-LINE *****	3 (4%)
Colite à Clostridium Difficile	2 (3%)
Abscess anal	2 (3%)
Pneumopathie	2 (3%)
Diverticulite	1 (1%)
Pyélonéphrite obstructive	1 (1%)
Tout type de Tumeur / Cancer	
Urinome	1 (1%)

**Plusieurs effets indésirables chez un même patient étaient définis en tant qu'évènement séparés*

*** 2 psoriasis, 1 folliculite, 1 érythème noueux*

**** Un effet indésirable sévère était défini par tout effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement, une hospitalisation, des séquelles cliniques temporaires ou permanentes, une intervention chirurgicale ou le décès.*

***** Un effet indésirable infectieux sévère était défini par tout effet indésirable infectieux ayant conduit à l'arrêt du traitement, une hospitalisation, des séquelles cliniques temporaires ou permanentes, une intervention chirurgicale ou le décès*

****** 1 infection à S. Epidermidis dans le cadre d'une nutrition parentérale, 1 infection à P. aeruginosa, 1 infection KTN*

DISCUSSION

I) *Quels sont les intérêts de cette étude ?*

Dans cette étude observationnelle, prospective, nous avons évalué, **dans des conditions de vie réelles**, la prescription et l'utilisation de VEDOLIZUMAB. Ceci est notamment illustré par l'inclusion de patients ne présentant pas les critères d'une MICI active mais traités par VEDOLIZUMAB en raison par exemple d'une réaction de type anaphylactique lors d'une perfusion d'anti-TNF α ou encore d'une contre-indication absolue aux anti-TNF α (Sclérose en plaques, myélopathie dégénérative). Par ailleurs, bien que le caractère monocentrique limite la puissance et l'extrapolation des résultats obtenus, il permet, à l'inverse, de fournir des **données collectées au plus près du patient** lors de ses différentes hospitalisations en service « traditionnel » ou en service d'hôpital de jour. Le faible nombre d'investigateurs dans l'étude a permis d'optimiser au maximum la standardisation du recueil des informations.

Un autre intérêt majeur de cette étude est de poursuivre la validation des résultats obtenus concernant la prise en charge thérapeutique des MICI par le VEDOLIZUMAB **sur une période prolongée**. Cela permet de rechercher, **en cas d'obtention de la rémission clinique sans corticoïdes, si cette rémission se maintient au cours du temps**, et donc de rechercher un éventuel effet « perte de réponse » qui est parfois observé en cas de traitement par les anti-TNF α .

En rejoignant ce qui vient d'être souligné, nous avons évalué les **résultats endoscopiques chez les patients atteints de RCH** afin de déterminer une corrélation entre les réponses (ou les non-réponses) cliniques et endoscopiques.

Afin d'optimiser au mieux la prescription du VEDOLIZUMAB, nous avons cherché à établir des **facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique**.

II) *Le choix du critère de jugement principal*

Dans notre étude, le critère de jugement principal était la rémission clinique sans corticoïdes évaluée aux différents intervalles de perfusion. Ceci se justifie par le risque élevé de corticodépendance et la toxicité relative à la corticothérapie au long cours. Ainsi, la rémission clinique sans corticoïdes est aujourd'hui un des objectifs principaux dans la prise en charge thérapeutique des MICI ⁵⁴

Nous avons choisi d'évaluer le critère de jugement principal tous les deux mois à partir de la semaine 6 afin de satisfaire deux objectifs : confirmer l'efficacité réelle mais lente du VEDOLIZUMAB et déterminer s'il existe un maintien de cette efficacité sur le long terme. Dans cette optique, nous nous sommes volontairement écartés des études GEMINI 1 et 2 qui en prenant pour objectif la rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 6 ont échoué à mettre en évidence une efficacité thérapeutique significativement supérieure à celle du placebo^{55 - 56}. C'est ainsi, que GEMINI 3, sur la base de l'hypothèse que l'action du VEDOLIZUMAB nécessite un temps supérieur à celui des agents anti TNF α pour être réellement efficace, a confirmé la supériorité thérapeutique du VEDOLIZUMAB comparativement au placebo à la semaine 10⁵⁷.

III) Le choix des scores d'évaluation clinique

Dans notre étude, l'évaluation de l'activité clinique était réalisée par l'utilisation des scores Harvey-Bradshaw pour la maladie de CROHN et le score MAYO Clinique pour la RCH. Bien que le score Harvey-Bradshaw n'ait jamais été validé de manière prospective, il est utilisé dans les essais cliniques et est fortement corrélé au score CDAI dont la complexité d'utilisation est incompatible avec une pratique médicale quotidienne⁵⁸. Ces deux scores ont récemment été recommandés par un consensus basé sur une revue systématique de la littérature et l'agrément d'un collège de spécialistes des MICI⁵⁴. Ce consensus précise par ailleurs, les critères définissant la rémission et la réponse clinique pour la maladie de CROHN et la RCH.

IV) VEDOLIZUMAB et RCH

L'étude GEMINI 1 étudiait en tant que critère de jugement principal la réponse clinique (définie selon les mêmes modalités que notre étude) à la semaine 6 (la fin du traitement d'induction) et la rémission clinique à la semaine 52. Elle retrouvait respectivement un taux de réponse clinique de 47,1% à la semaine 6 et un taux de rémission clinique entre 40 et 45% selon l'optimisation ou non du VEDOLIZUMAB à la semaine 52⁵⁵.

Une méta-analyse regroupant trois essais contrôlés randomisés concluait à une efficacité significativement supérieure du VEDOLIZUMAB comparativement au placebo en termes de rémission clinique et de réponse clinique à la semaine 6⁵⁹.

Amiot et al concluait à un taux de rémission clinique sans corticoïdes à 36%⁶⁰.

De manière globale, l'ensemble des résultats observés dans ces études sont supérieurs à ceux que nous avons retrouvés.

Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de cette différence. Dans l'étude GEMINI 1, environ 40% des patients étaient en échec d'au moins un anti-TNF α tandis que plus de 50% des patients de notre cohorte étaient en échec d'au moins 2 anti-TNF α , ceci soulignant un profil plus sévère de nos malades. Dans la méta-analyse de Jin et al⁵⁹, seul un des essais menés par Feagan et al utilisait les mêmes définitions que notre étude concernant la rémission et la réponse clinique.

Shelton et al retrouvait un taux de réponse et de rémission clinique à la semaine 14 respectivement de 54% et 29% ce qui est similaire à nos propres résultats. Nous notons que cette étude concernait une population en échec d'au moins 2 anti-TNF α dans 71% des cas⁶¹.

V) VEDOLIZUMAB et CROHN

Shelton et al retrouvait un taux de réponse et de rémission clinique de 49% et 24% dans la même population à la semaine 14⁶¹.

Amiot et al concluait à un taux de rémission clinique sans corticoïdes à 31% à la semaine 14 et de 27% à la semaine 52⁶⁰.

L'étude GEMINI 3 retrouvait un taux de rémission clinique aux semaines 6 et 10 respectivement de 19% et 29% en incluant les patients naïfs et en échec des anti-TNF α ⁵⁷.

Ces résultats, similaires à ceux de notre étude, soutiennent l'efficacité du VEDOLIZUMAB dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de CROHN.

VI) VEDOLIZUMAB et patients naïfs vis-à-vis des anti-TNF α

Dans notre étude, 2 patients, du fait de contre-indications absolues aux anti-TNF α (une sclérose en plaques dans le groupe RCH et une myélopathie dégénérative dans le groupe CROHN), ont bénéficié du VEDOLIZUMAB en 1^{ère} ligne de traitement. On note une rémission clinique sans corticoïdes obtenue à partir de la semaine 22 pour un patient et dès la fin du traitement d'induction (semaine 6) pour le 2^e patient. Cette rémission s'est maintenue jusqu'à la semaine 54 (les patients n'avaient pas pu être évalués au-delà lorsque cette étude s'est terminée). Ces résultats soutiennent la supériorité de l'efficacité thérapeutique du VEDOLIZUMAB lorsqu'il est utilisé en tant que 1^{ère} ligne thérapeutique (patients naïfs vis-à-vis des anti-TNF α) comparativement aux patients en situation d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α .⁶²

Ces données pourraient inciter à modifier les modalités de prescription du VEDOLIZUMAB telles qu'elles sont définies aujourd'hui dans le cadre de l'AMM en France.

Il serait particulièrement intéressant de conduire un essai spécifiquement dédié à l'étude du rapport coût- efficacité⁶³

VII) Le VEDOLIZUMAB sur le long terme

Une question majeure, actuellement, dans la prise en charge thérapeutique des MICI par le VEDOLIZUMAB, est le maintien sur le long terme de la rémission clinique sans corticoïdes lorsque cette dernière est obtenue. En effet, l'analyse de l'efficacité (et de la tolérance) du VEDOLIZUMAB est limitée à de courtes périodes dans la grande majorité des études. Parikh et al ont retrouvé une efficacité maintenue dans le temps statistiquement significative, sur une période de 600 jours environ⁶⁴. Amiot et al⁶⁰ retrouvaient une efficacité soutenue, mais avec une tendance à la baisse à partir de la semaine 52, dans la maladie de CROHN.

Dans notre étude, 15 patients dans le groupe CROHN et 18 patients dans le groupe RCH ont été évalués à partir de 54 semaines de traitement. 9/15 (60,0%) CROHN et 7/18 (38,9%) RCH ont respectivement atteint la rémission clinique sans corticoïdes. 1 patient (dans le groupe CROHN) a atteint cette rémission à partir de la semaine 62 jusqu'à la semaine 70 et 1 patient (dans le groupe RCH) a présenté 1 perte de réponse à partir de la semaine 30. Il est donc important de noter qu'à l'exception de ce dernier, tous les patients en échec du VEDOLIZUMAB à la semaine 54 sont des patients qui n'ont jamais atteint la rémission clinique sans corticoïdes et ce depuis l'initiation du traitement. A l'inverse, tous les patients répondeurs ont maintenu cette réponse de manière prolongée. Seuls 2 patients (CROHN) ont atteint la rémission clinique tardivement (semaine 46) mais cette rémission s'est maintenue jusqu'à la semaine 70.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une efficacité à long terme du VEDOLIZUMAB.

C'est pourquoi, les patients répondeurs des études GEMINI 1, 2 et 3 font actuellement l'objet d'un suivi prolongé pour confirmer cette hypothèse⁶⁵⁻⁶⁶.

VIII) VEDOLIZUMAB et résultats endoscopiques

De par leur complexité d'utilisation en pratique courante, il n'a pas été possible d'étudier la réponse endoscopique au traitement par VEDOLIZUMAB dans le cas de la maladie de CROHN⁶⁷.

Nous avons donc volontairement restreint l'étude des résultats endoscopiques aux patients souffrant de RCH. Notre étude montre une corrélation entre la réponse clinique et la réponse endoscopique. A notre connaissance, la réponse endoscopique n'a jamais été évalué dans le cadre d'une MICI traitée par le VEDOLIZUMAB. Seuls deux études menées par Feagan et al⁷⁰ évaluaient la réponse endoscopique par l'utilisation du score de BARON et du sous-score MAYO. Ces critères sont actuellement obsolètes en comparaison du score UCEIS, validé, simple d'utilisation, reproductible et fiable⁶⁸.

IX) VEDOLIZUMAB et facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

L'absence de traitement antérieur par anti-TNF α est un facteur prédictif d'une réponse thérapeutique plusieurs fois démontrée (Dulai et al⁶⁹ et Feagan et al⁷⁰ dans une population RCH, Shelton et al⁶¹ dans une population CROHN et RCH et Namita et al⁷¹ dans une population pédiatrique CROHN et RCH). En conséquence, et en raison du très faible nombre de patients traités par VEDOLIZUMAB naïfs vis-à-vis des anti-TNF α dans notre étude, nous nous sommes intéressés au potentiel prédictif du nombre de lignes antérieures d'anti-TNF α . Il n'existe pas d'influence de ce nombre de lignes dans la réponse thérapeutique au VEDOLIZUMAB.

De manière similaire à l'étude de Shelton et al⁶¹, le sexe masculin ou féminin, l'âge du patient et la durée d'évolutivité de la MICI ne possèdent pas d'influence sur la réponse thérapeutique dans notre étude.

Un faible score d'activité de la maladie à l'induction et une réponse thérapeutique obtenue à la semaine 6 (la fin du traitement d'induction) sont associées à une meilleure réponse, ceci ayant été plusieurs fois démontré dans l'étude de Amiot et al⁶⁰, Dulai et al⁶⁹ et Shelton et al⁶¹. Ces facteurs n'ont donc pas fait l'objet d'une étude de notre part.

Dans notre étude, les patients répondeurs ont une CRP moyenne plus basse que les patients non répondeurs mais de manière non significative. Amiot et al⁶⁰ concluent à un taux de CRP supérieure à 20 mg/L comme étant un facteur prédictif d'une réponse thérapeutique à la semaine 14 de manière significative dans la RCH mais pas dans la maladie de CROHN. Et à l'inverse, Shelton et al⁶¹ retrouvent une plus faible probabilité de rémission en cas de CRP initiale supérieure à 8mg/L dans les deux types de MICI. Devant ces résultats, il est donc pour l'instant impossible de conclure sur l'utilisation de la CRP pour « monitorer » et prédire le devenir des patients.

Concernant le rôle prédictif de la présence ou non d'une corticothérapie à l'induction du traitement, les résultats sont contradictoires. 2 études s'y sont intéressés. Amiot et al⁶⁰ concluent à une réponse thérapeutique significativement supérieure chez les patients sans corticoïdes au début de la phase d'induction du VEDOLIZUMAB. Shelton et al⁶¹ à l'inverse, ne retrouvent pas le caractère prédictif de ce facteur. Dans notre étude, l'absence de corticothérapie à la phase d'induction dans le groupe « CROHN et RCH » et les sous-groupes individualisés « CROHN » et « RCH » est, de manière significative, un facteur prédictif d'une réponse au traitement.

Enfin, il importe de souligner l'influence de l'optimisation thérapeutique, qui, de manière significative, est aussi, dans notre étude, un facteur prédictif d'une réponse au VEDOLIZUMAB sur la totalité des patients étudiés. A notre connaissance, il n'a pas encore été étudié l'influence de cette optimisation dans l'obtention d'un meilleur taux de rémission clinique sans corticoïdes.

X) VEDOLIZUMAB et Tolérance

L'étude GEMINI 3 retrouvait 56% d'effets indésirables, 6% d'effets indésirables définis comme sévères et 2 % d'arrêt du traitement du fait d'effets indésirables jugés trop importants dans le groupe « VEDOLIZUMAB », sans différence significative par rapport au groupe « placebo »⁵⁷. Le taux global d'effets indésirables et le taux d'arrêt du traitement sont assez similaires à ceux de notre étude. La principale différence concerne le taux d'effets indésirables définis comme sévères qui sont sensiblement plus élevés dans nos résultats. Toutefois, le mécanisme d'action du VEDOLIZUMAB ne plaide pas en faveur d'une relation causale. En effet, l'hyper sélectivité digestive de ce traitement rend peu probable son imputabilité dans la survenue d'une pyélonéphrite, d'une péricardite aiguë, ou d'une poussée de sclérose en plaques⁷²⁻⁷³

De manière générale, notre étude confirme l'excellent profil de tolérance du VEDOLIZUMAB. Les principaux effets secondaires, surtout de nature infectieuse respiratoire et ORL, sont très majoritairement bénins. Notre expérience personnelle a montré qu'en cas de survenue d'un épisode infectieux, une simple consultation « téléphonique » ou chez le médecin généraliste suffisait dans la très grande majorité des cas à traiter efficacement cette complication.

XI) VEDOLIZUMAB et Grossesse

Une patiente (dans le groupe RCH) a dû arrêter le VEDOLIZUMAB lors de la confirmation de sa grossesse.

Le profil pharmacocinétique du VEDOLIZUMAB durant la grossesse n'est pas clairement identifié mais la demi-vie est de 25,5 jours chez les patients non parturientes. De manière similaire aux autres immunoglobulines G, l'hypothèse actuelle est celle d'une augmentation linéaire de la concentration placentaire du VEDOLIZUMAB durant la grossesse.

Dubinski et al ont regroupé les résultats de 6 essais cliniques. Sur 24 patientes traitées par le VEDOLIZUMAB, 11 patientes ont donné naissance à un bébé en bonne santé. 2 accouchements prématurés ont été rapportés dont 1 cas chez une patiente avec des antécédents de prématurité. 1 enfant est né avec malformation neurologique congénitale : toutefois, l'intégrine $\alpha\beta7$ n'était que faiblement inhibé au moment de l'organogénèse de la structure neurologique.

Enfin, 4 patientes ont présenté un avortement spontané (3 de ces patientes avaient un antécédent d'avortement spontané)⁷⁴.

Le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoire du Tube Digestif (GETAID) précise que les données scientifiques concernant l'usage du VEDOLIZUMAB en période de procréation ou chez la femme enceinte sont très limitées. Il est donc recommandé d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement chez toute femme en âge de procréer. Toutefois, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur la reproduction et sur le développement fœtal. Par précaution, compte-tenu du nombre

très limité de cas rapportés, il faut éviter d'utiliser le VEDOLIZUMAB durant la grossesse.

CONCLUSION

Notre étude confirme l'efficacité et l'excellent profil de tolérance du VEDOLIZUMAB dans une population de MICI majoritairement sévères, moyennant une optimisation thérapeutique par rapprochement des perfusions ou ajout d'un immunosuppresseur. Nous avons pu montrer le maintien de la rémission, lorsque cette dernière est obtenue, sur plus d'un an de suivi ainsi que la corrélation entre les réponses (ou l'absence de réponse) clinique et endoscopiques dans la population RCH.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec l'étude de Sandborn et al⁷⁵ qui, dans une population de patients RCH, ont établi qu'une rémission « complète » (clinico-endoscopique) sous VEDOLIZUMAB améliore significativement le pronostic et la qualité de vie des malades.

Les principales limites de notre étude sont l'absence de groupe contrôle, le faible nombre de patients évalués à un an de suivi et le caractère monocentrique des résultats.

Actuellement, le VEDOLIZUMAB représente une nouvelle arme thérapeutique à part entière dans la prise en charge des maladies inflammatoires du tube digestif. Son efficacité démontrée même dans des populations de patients présentant un profil de maladie sévère et son profil de tolérance ont justifié son intégration de manière quasi-consensuelle dans les algorithmes de prise en charge des RCH et des maladies de CROHN, élaborés par un collège national français de gastro-entérologues spécialistes des MICI.

Déjà transformé par l'arrivée des anti-TNF α dans les années 90, l'arsenal thérapeutique des MICI s'enrichit encore par le VEDOLIZUMAB, particulièrement chez les patients en situation d'échec des anti-TNF. De plus, les perspectives thérapeutiques à venir grâce à l'arrivée de nouvelles molécules dont l'efficacité semble prometteuse représente un espoir réel de transformer significativement le pronostic et surtout la qualité de vie de patients de plus en plus nombreux⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰

REFERENCES

1. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AE The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-analysis. 2016 J Crohns Colitis. 2016 Nov 4. pii: jjw199.
2. Vavricka SR¹, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug;21(8):1982-92. doi: 10.1097
3. Thomas AS¹, Lin P Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Curr Opin Ophthalmol. 2016 Nov;27(6):552-560
4. Ko JS¹, Uberti G², Napekoski K³, Patil DT², Billings SD². Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease: a single institutional study of non-neoplastic biopsies over 13 years. J Cutan Pathol. 2016 Nov;43(11):946-955. doi: 10.1111/cup.12777. Epub 2016 Aug 26.
5. Restellini S¹, Chazouillères O², Frossard JL³. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. Liver Int. 2016 Oct 6. doi: 10.1111/liv.13265
6. Lu DG¹, Ji XQ¹, Liu X¹, Li HJ¹, Zhang CQ¹. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2014 Jan 7;20(1):133-41. doi:10.3748/wjg.v20.i1.133.
7. Chen YT¹, Su JS², Tseng CW³, Chen CC⁴, Lin CL^{5,6}, Kao CH^{7,8}. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr;31(4):782-7. doi: 10.1111/jgh.13171.
8. Bedioui H¹, Daghfous A, Baraket O, Chouaieb S, Kallel L, Ayadi S, et al. Acute peritonitis complicating Crohn's disease: epidemiologic and physiopathological characteristics. Tunis Med. 2011 Feb;89(2):198-201.
9. Ennaifer R¹, Ouakaa-Kchaou A, Belhadj N, Elloumi H, et al. Psoas abscess as the initial manifestation of Crohn's disease. Report of 3 cases Tunis Med. 2009 May;87(5):340-3.
10. Li G¹, Ren J, Wang G, Wu Q, Gu G, Ren H, Liu S, et al. Prevalence and risk factors of acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn disease. Medicine (Baltimore). 2015 May;94(19):e804. doi: 10.1097
11. Loftus EV Jr¹, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002 Mar;31(1):1-20.
12. Shavananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter et al. 1996. 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; 39:690-97.
13. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S et al. 2006. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France : a study based on national health insurance data. Inflamm Bowel Dis; 12 : 218-26.
14. Dupuy A¹, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. Arch Dermatol. 1999 Apr;135(4):439-42.
15. Jouin H, Baumann R, Abbas A, Duclos B, Weill-Bousson M, Weill JP. Esophagogastroduodenal localizations of Crohn's disease are frequent Gastroenterol Clin Biol. 1986 Aug-Sep;10(8-9):549-53.
16. Freeman HJ¹. Long-term clinical behavior of jejunoileal involvement in Crohn's disease. Can J Gastroenterol. 2005 Sep;19(9):575-8.

17. Harb WJ¹. Crohn's Disease of the Colon, Rectum, and Anus Surg Clin North Am. 2015 Dec;95(6):1195-210, vi. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.005. Epub 2015 Oct 21.
18. Zwintscher NP¹, Shah PM, Argawal A, Chesley PM, Johnson EK, Newton CR, Maykel JA, Steele SR. The impact of perianal disease in young patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2015 Sep;30(9):1275-9. doi: 10.1007/s00384-015-2251-5. Epub 2015 May 21
19. Langholz E¹, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol. 1991 Dec;26(12):1247-56.
20. Bianco AM¹, Girardelli M¹, Tommasini A¹. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. World J Gastroenterol. 2015 Nov 21;21(43):12296-310. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12296.
21. Huang Y¹, Chen Z². Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. Am J Transl Res. 2016 Jun 15;8(6):2490-7. eCollection 2016.
22. Legaki E¹, Gazouli M¹. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 Feb 6;7(1):112-25. doi: 10.4292
23. Abegunde AT¹, Muhammad BH¹, Bhatti O¹, Ali T¹. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. World J Gastroenterol. 2016 Jul 21;22(27):6296-317. doi: 10.3748
24. Opstelten JL¹, Beelen RM^{2,3}, Leenders M², Hoek G² et al. Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A European Nested Case-Control Study. Dig Dis Sci. 2016 Oct;61(10):2963-71. doi: 10.1007/s10620-016-4249-4. Epub 2016 Jul 26.
25. Quezada SM¹, Langenberg P², Cross RK¹. Cigarette smoking adversely affects disease activity and disease-specific quality of life in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Sep 22;9:307-310. eCollection 2016.
26. Ding YP^{1,2,3}, Ladeiro Y^{1,2,3}, Morilla I^{1,2,3,4}, Bouhnik Y^{1,2,3,5}, Merah A^{1,2,3}, Zaag H^{3,4}, Cazals-Hatem D^{1,2,3,6}, Seksik P^{7,8}, Daniel F^{1,2,3}, Hugot JP^{1,2,3,9}, Wainrib G^{3,10}, Tréton X^{1,2,3,5}, Ogier-Denis E^{1,2,3}. Integrative Network-based Analysis of Colonic Detoxification Gene Expression in Ulcerative Colitis According to Smoking Status. J Crohns Colitis. 2016 Oct 4. pii: jjw179.
27. Severs M¹, van Erp SJ², van der Valk ME¹, Mangen MJ³, Fidder HH¹, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Smoking is Associated With Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Apr;10(4):455-61. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv238. Epub 2015 Dec 30.
28. Gardenbroek TJ¹, Pinkney TD², Sahami S³ et al. The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019). BMC Surg. 2015 Mar 18;15:30. doi: 10.1186/s12893-015-0017-1.
29. Kaplan GG¹, Ng SC² Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2016 Oct 25. pii: S0016-5085(16)35267-2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.

30. Forbes JD¹, Van Domselaar G¹, Bernstein CN². The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016 Jul 11;7:1081. doi: 10.3389/fmicb.2016.01081. eCollection 2016.
31. Konikoff MR¹, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Jun;12(6):524-34.
32. Frank S, Lehmann, Emanuel Burri, and Christoph Beglinger The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease *Therap Adv Gastroenterol.* 2015 Jan; 8(1): 23–36. doi: 10.1177/1756283X14553384
33. Dignass A¹, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012 Dec;6(10):965-90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003. Epub 2012 Oct 3.
34. Lee JM¹, Lee KM¹. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2016 Jul;49(4):370-5. doi: 10.5946/ce.2016.090.
35. Luján-Sanchis M, Sanchis-Artero L, Larrey-Ruiz L et al. Current role of capsule endoscopy in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc.* 2016 Sep 16;8(17):572-83. doi: 10.4253/wjge.v8.i17.572.
36. Tontini GE¹, Rath T¹, Neumann H Advanced gastrointestinal endoscopic imaging for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1246-59. doi: 10.3748/wjg.v22.i3
37. Khanna R¹, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou GY, MacDonald JK, Parker CE, Jairath V, Levesque BG. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 8;(8):CD010642. doi: 10.1002/14651858.CD010642.pub2.
38. Genevieve Soucy, Helen H Wang, Francis A Farraye, Jason F Schmidt et al. Clinical and pathological analysis of colonic Crohn's disease, including a subgroup with ulcerative colitis-like features *Modern Pathology* (2012) 25, 295–307; doi:10.1038/modpathol.2011.120; published online 12 August 2011
39. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 May;44(5):653-74.
40. Schroeder KW¹, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative N *Engl J Med.* 1987 Dec 24;317(26):1625-9
41. Rezaie A1, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 3;(6):CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4
42. Paul A. Feldman, M.D.,¹ Daniel Wolfson, M.D.,¹ and Jamie S. Barkin, M.D.¹ Medical Management of Crohn's Disease *Clin Colon Rectal Surg.* 2007 Nov; 20(4): 269–281 doi: 10.1055/s-2007-991026
43. Prefontaine E¹, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000545. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub2

44. Lichtiger S¹, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994 Jun 30;330(26):1841-5.
45. Mañosa M¹, García V, Castro L, García-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Carpio D, Aguas M. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis*. 2011 Oct;5(5):397-401. doi: 10.1016/j.crohns.2011.03.012. Epub 2011 Apr 22.
46. Sandborn WJ¹, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. Epub 2011 Nov 4.
47. Targan SR¹, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
48. Sandborn WJ¹, Feagan BG², Marano C³, Zhang H³, et al. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14.
49. Roblin X¹, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine Metabolism in the Era of Combotherapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jun;22(6):1496-501. doi: 10.1097
50. Soler D¹, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 Sep;330(3):864-75. doi: 10.1124/jpet.109.153973. Epub 2009 Jun 9.
51. Colombel JF¹, Sands BE¹, Rutgeerts P², Sandborn W³, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2016 Feb 18. pii: gutjnl-2015-311079. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079.
52. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91. doi: 10.1016/j.crohns.2009.02.010. Epub 2009 Apr 26.
53. Riestra S¹, de Francisco R², Arias-Guillén M², Saro C³ et al. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Sep;108(9):541-9. doi: 10.17235/reed.2016.4440/2016.
54. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am. J. Gastroenterol*. 2015;110:1324–1338.
55. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
56. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2013;369:711–721.
57. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627.e3.

58. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
59. Yu Jin, Yan Lin, Lian-Jie Lin and Chang-Qing Zheng Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis *World J Gastroenterol.* 2015 May 28; 21(20): 6352–6360.
60. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. on the behalf of the OBSERV-IBD study group and the GETAID, Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Inflammatory Bowel Disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*
61. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients : A Multicenter Cohort *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Dec;21(12):2879-85.
62. Feagan BG, Rubin DT, Danese S et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to TNF Antagonist *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep 14.: S1542-3565(16)30655-3.
63. Lauren Yokomizo¹, Berkeley Limketkai^{1,2}, K T Park Cost-effectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis *BMJ Open Gastro* 2016; 3:e000093
64. Parikh A¹, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul;19(8):1691-9.
65. Severine Vermeire, Edward V. Loftus Jr, Jean-Frédéric Colombel, Brian G. Feagan, William J. Sandborn, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease
66. Edward V. Loftus Jr, Jean-Frédéric Colombel, Brian et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis *J Crohns Colitis.* 2016 Sep 28. pii: jjw177.
67. Sipponen T¹, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic Evaluation of Crohn's Disease Activity comparison of the CDEIS and the SES-CD *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Dec;16(12):2131-6
68. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) *Gut.* 2012 Apr;61(4):535-42
69. Dulai P.^{*1}, Meserve J.¹, Hartke J.², Chilukuri P. et al. Predictors of clinical and endoscopic response with vedolizumab for the treatment of moderately-severely active ulcerative colitis: results from the US VICTORY consortium
70. B. G. Feagan, H. Patel, J.-F. Colombel, D. T. Rubin, A. James, R. Mody, K. Lasch Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial
71. Namita Singh MD, Shervin Rabizadeh MD, MBA, Jacqueline Jossen MD, Nanci Pittman MD, Morgan Check MSN, Ghonche Hashemi MSN, Becky L Phan BS, Jeffrey Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease
72. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499–507.

73. Fiorino G, Correale C, Fries W, et al. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010;6:567–572.
74. Marla Dubinsky; Uma Mahadevan; Severine Vermeire; Brihad Abhyankar; Karen Lasch Vedolizumab Exposure in Pregnancy : Outcomes From Clinical Studies in Inflammatory Bowel Disease
75. W. Sandborn*¹, J.-F. Colombel², R. Panaccione³, K. Lasch⁴, R. Mody⁵, A. Green⁶, B. Abhyankar⁷ Deep remission as a predictor of clinical outcomes in vedolizumab-treated patients with ulcerative colitis
76. William J. Sandborn, M.D., Christopher Gasink, M.D et al. for the CERTIFI Study Group: Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn’s Disease
77. Jacqueline M Benson, David Perritt, Bernard J Scallon et al. Discovery and mechanism of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders MAbs. 2011 Nov-Dec: 3(6): 535-545
78. Sandborn WJ¹, Ghosh S², Panes J³, Vranic I⁴, Wang W⁵, Niezychowski W⁶; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;12(9):1485-93.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.029. Epub 2014 Jan 27.
79. Lopez J¹, Grinspan A¹. Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016 Jun;12(6):374-9.
80. Sandborn WJ, Feagan BG et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2016 May 5;374(18):1754-62. doi: 10.1056/NEJMoa1513248.

LISTE DES ABREVIATIONS

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

MC : Maladie de CROHN, RCH : Recto-Colite Hémorragique

NK : « *Natural Killer* », LT : Lymphocytes T

TNF α : « *Tumor Necrosis Factor alpha* », 5-ASA : Acide 5-Aminosalicylique

CRP : « *C-Reactive Protein* »

ASAT/ALAT : Aspartate Amino Transferase / Alanine Amino Transferase

CMV : Cytomégalovirus

PCR : Réaction en chaîne par Polymérase

CDEIS : « *CROHN's Disease Endoscopic Index of Severity* »

UCEIS : « *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* »

MAdCAM-1 : molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse

IgG : Immunoglobuline G

CDR : « *complementary-determining regions* »

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

S : semaine

VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VZV : virus Varicelle-Zona, HSV : Herpes Virus Simplex, DTPolio : Diphtérie Tétanos Poliomyélite, BCG : Bacille Camille Guérin

Ac : Anticorps, Ag : Antigène

NYHA : « *New York Heart Association* »

HB : Harvey-Bradshaw

4S : toutes les 4 semaines, IS : Immunosuppresseur

SEP : Sclérose en Plaques

KTN : Cathéter Nutritionnel

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

RESUME

Introduction

Le VEDOLIZUMAB est une biothérapie, récemment validée, dans la prise en charge thérapeutique des MICI. Ce traitement nécessite toutefois des données complémentaires, particulièrement sur le long terme, en rapport avec son utilisation en pratique courante, afin de préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Nous avons évalué l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation du VEDOLIZUMAB dans le traitement de la maladie de CROHN et de la RCH.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective, unicentrique et observationnelle. Tous les patients traités par le VEDOLIZUMAB au CHU de Nice étaient inclus. Le VEDOLIZUMAB était administré aux semaines 0, 2 et 6 (schéma « d'attaque ») puis toutes les 8 semaines (schéma « d'entretien »). Le médecin référent était libre d'optimiser le traitement par le rapprochement des perfusions toutes les quatre semaines et/ou l'ajout d'un immunosuppresseur. L'évaluation portait sur l'efficacité et la survenue d'effets secondaires, à court et à long terme ainsi que les modalités de prescription du VEDOLIZUMAB.

Résultats

77 patients (43 CROHN et 34 RCH) ont été inclus avec une durée minimale de suivi de 6 mois. Plus de 50% des patients étaient en échec de 2 anti-TNF α . Environ 30 à 40% des patients ont atteint la rémission clinique sans corticoïdes à court et à long terme. Un seul patient sur la totalité des répondeurs a été en perte de réponse. L'optimisation thérapeutique et l'absence de corticothérapie à l'induction du traitement étaient significativement associées à une plus grande probabilité de réponse. Aucun autre facteur prédictif d'une réponse thérapeutique n'a pu être mis en évidence. 45% des patients étaient optimisés à la fin de la séquence d'induction et plus de 60% à plus long terme. 30% des patients ont présenté un effet indésirable défini comme « sévère » mais seul l'un d'entre eux a conduit à l'arrêt du traitement.

Conclusion

Ces résultats soutiennent l'efficacité à court et à plus long terme du VEDOLIZUMAB avec un profil de tolérance satisfaisant, moyennant une optimisation précoce du traitement, dans une population de patients souffrant d'une MICI souvent sévère.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.