



HAL
open science

Efficacité et sûreté de l'induction intraveineuse d'ustekinumab au sein d'une cohorte de cent patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère en échec des anti-TNF

Aurélia Santoni

► **To cite this version:**

Aurélia Santoni. Efficacité et sûreté de l'induction intraveineuse d'ustekinumab au sein d'une cohorte de cent patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère en échec des anti-TNF. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02413629

HAL Id: dumas-02413629

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02413629v1>

Submitted on 16 Dec 2019

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.



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Efficacité et sûreté de l'induction intraveineuse d'ustekinumab au sein
d'une cohorte de cent patients atteints de maladie de Crohn modérée à
sévère en échec des anti-TNF**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 15 Juin 2018

Par Madame Aurélia SANTONI

Née le 28 juillet 1989 à Ajaccio (2A)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GRIMAUD Jean-Charles

Président

Monsieur le Professeur BARTHET Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe

Assesseur

Madame le Docteur SERRERO Mélanie

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

A Monsieur le Professeur Grimaud qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Tout d'abord, merci de m'avoir permis de réaliser ce travail. Merci également de m'avoir accueillie au sein de votre service aux prémices de ma formation. Cette riche expérience m'a plus que confortée dans mon choix de spécialité et je vous en remercie. Je suis heureuse de pouvoir vous témoigner ici ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Barthet, merci pour votre sens de la pédagogie et votre implication quotidienne dans la formation des jeunes générations de gastro-entérologues. Merci de nous donner ce goût de la recherche, de l'innovation et du dépassement de soi. Je suis extrêmement honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Grandval, merci de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié travailler au sein de votre service, votre patience, votre goût pour l'enseignement et votre disponibilité m'ont été d'une grande aide. Je tenais ici à vous témoigner ma profonde gratitude.

A ma directrice, Madame le Docteur Serrero Mélanie, merci pour l'aide que tu m'as apportée à l'écriture de chaque chapitre de l'histoire de ma vie de médecin. Merci pour ton aide inconditionnelle lors de mes premiers pas d'interne, de ta bonne humeur perpétuelle, merci pour l'exemple que tu m'as donné d'une personne passionnée par son métier. Merci de la confiance que tu m'as accordée pour la réalisation de ce travail, pour ta patience, ton soutien et ton implication. Merci de m'aider à écrire cette dernière page aujourd'hui en me faisant l'honneur de siéger dans mon jury.

A ma famille,

Maman, merci pour ce goût du savoir que tu m'as transmis et d'avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui, merci pour ton amour et ton soutien sans faille au fil des années malgré mes sautes d'humeur fréquentes et mes crises d'hypochondrie ! Merci pour toutes ces heures passées à répéter ces interminables cours de P1 que tu as fini par connaître par cœur..

Papa, merci pour cette force de caractère dont j'ai pu hériter et que certains nommeront mauvais caractère (on ne leur dira pas qu'ils se trompent). Elle a été mon moteur tout au long de ces années. Tu as vraiment été un exemple de persévérance et je t'en remercie.

A ma sœur chérie, merci tout simplement d'être là, merci pour ta présence et ta patience, merci d'avoir cru en moi. Je suis extrêmement fière de tout ce que tu as pu accomplir et j'espère que ton métier t'apportera autant de bonheur et de satisfaction que le mien aujourd'hui.

A mon pépé adoré, merci infiniment d'être à mes côtés aujourd'hui pour me soutenir (je sais que quitter ton havre de paix n'est pas chose facile...), merci d'avoir toujours cru en moi.

A mes deux grand-mères chéries que j'aurais tant aimé avoir près de moi aujourd'hui.

A mon oncle et parrain Jo, à ma tante Line

A ma cousine Muriel, des bacs à sable aux bancs de la faculté on ne s'est quasiment jamais quittées.. Merci d'avoir été mon épaule pour rire et pleurer, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A ma cousine Fanny ma future expert-comptable préférée, même si des kilomètres nous séparent, les liens familiaux restent et demeurent.. et surtout ta joie de vivre !

A ma tante Jojo et mon oncle Sébastien à qui je dois mon premier dictionnaire médical..

A mon chat Pepito, mon compagnon de toujours.

Mon amour pour vous n'a pas de limites....

A toi Jean, mon amour ma moitié...

Un immense merci pour tout le soutien que tu m'a apporté sans jamais rechigner, merci de m'avoir portée jusqu'ici aujourd'hui et d'y avoir cru même dans les moments difficiles. Merci pour tous ces sacrifices.

Je t'aime

A mes amis,

A toi ma Sophie! Je me rappelle encore du jour où nous avons posé les pieds sur le tarmac de l'aéroport de Marseille et où nous nous sommes retrouvées seules sur un banc à pleurer notre île et nos familles (on en menait pas large à l'époque !), mais le temps a passé et nous avons réussi à avancer au prix de quelques expériences inédites et de quelques soirées au 50 boulevard Jeanne d'Arc.. J'admire le médecin que tu es devenue aujourd'hui et j'espère vraiment que notre amitié n'est pas prête de s'arrêter !

A tous mes amis d'enfance : Gabrielle, Sophie, Julien, Francois, Max, Flo, Petru et Thomas mes piliers dans la vie et la famille que j'ai choisie, je vous adore ! Pensée particulière à Julien qui pensait que je ne terminerais jamais mes études ! (il me semble qu'on en est pas loin non ?)

A Manon qui a supporté mes plaintes et su m'écouter durant mes 6 mois d'expatriation à Montpellier.

A mon amie Anne, merci de m'avoir donné le goût du domaine médical et la passion pour la profession, et merci de m'avoir laissé passer derrière ton comptoir de pharmacienne durant toute mon enfance.

A Laurie. Merci pour ces années d'externat passées à tes côtés, de nos balbutiements en radiologie à Laveran jusqu'au jour fatidique de ce maudit internat ! Malgré la distance qui nous sépare désormais, tu restes toujours dans mon cœur.

A Charlotte ma jolie blonde belge avec qui j'ai tant partagé. Merci de m'avoir fait découvrir les vraies frites mais aussi les gaufres ! Je sais que je peux toujours compter sur toi et que malgré les kilomètres notre amitié reste intacte. Ton petit grain de folie me manque terriblement.. Je t'adore !

A Julie, Max et Olivier,

A Charlotte, Anne-Sophie et Francesca merci pour votre joie de vivre tant dans les bons moments que lors de nos séances de révision de LCAA. Merci d'avoir su me convaincre que je n'étais pas atteinte de maladie du motoneurone !!

A vous mes shookoo d'amour : à Camille ma binôme de toujours ! Merci d'avoir su m'apprendre la « zenitude », de m'avoir aidé à ne plus douter, merci pour ton superbe accent et tes mots inventés pour lesquels je n'ai pas arrêté de me faire houspiller... Merci tout simplement d'être toi !!

A Julie, je ne sais pas si je dois te remercier de m'avoir refilé cette poisse que l'on appelle être « chat noir » et que j'ai dû me trainer durant ces quatre années d'internat... Mais en tout cas je voudrais saluer ta personne, ta bonté naturelle avec les patients et avec les gens qui t'entourent, merci pour tout ce que tu m'as appris et surtout merci d'avoir corrigé mes prescriptions et d'avoir été mon compagnon d'exsufflation à l'aiguille (responsables ensemble quoiqu'il se passe !!)

A Ludivine dit « Lulu », Marine et Arthur mes super co-internes.

A Remi, Thomas et Proprey, mes radiologues préférés ! Merci de m'avoir empêché de tuer le téléphone d'urgence des echos et d'avoir sauvé des milliers d'enfants de l'appendicite à ma place !! Et surtout merci d'avoir fait de moi la presque radiologue que je suis aujourd'hui

A toute l'équipe du DARB de Montpellier et plus particulièrement à Laysa, Joris, Nathalie, Claire, Xavier, Marie, Etienne, Moussa, Julie, Jean-Marc, Marion, Fouad, Anne-Lise, Julie, Marie, Aline... Bon il est clair que j'étais loin d'avoir l'étoffe d'un réanimateur mais je dois avouer que j'ai quand même énormément progressé à vos côtés durant ces six mois et surtout bien rigolé que ce soit aux staffs internes ou lors de nos réunions clandestines du jeudi soir ! Merci pour tout !

A Karima, merci pour ton soutien, ta bonne humeur, ton professionnalisme et ton sens de l'organisation ! Merci aussi d'avoir su me rassurer dans mes moments de doute.

A toi ma Reb, merci d'avoir essuyé mes nombreuses larmes ! Merci pour tes fous rires et ta passion pour la négociation !

A mes chefs,

Au Dr Altwegg Romain, merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

Au Dr Desjeux Ariadne, merci pour votre aide.

Au Pr Vitton Véronique et au Dr Gasmi Mohamed.

Au Dr Gonzalez Jean-Michel, Dr Piera Emilie et Dr Aider Belinda, merci de m'avoir tenu la main lors de mes premiers pas en endoscopie, merci pour votre patience avec un Calimero comme moi ! Emilie merci de la confiance que tu m'as tout de suite accordée, merci de m'avoir maternée lorsque j'en avais besoin et de m'avoir secouée lors de mes moments d'égarement.

Au Dr Benezech Alban, merci pour ta grande implication auprès de nous les internes. Ton dévouement et ta bonté font de toi un super médecin ne changes surtout pas ! (mais ne casses plus de téléphone par contre.. !)

A toute l'équipe de l'IPC : le Dr Giovannini, Fabrice, Christian, Jean-Philippe et Erwan, merci pour les fous rires et votre bonne humeur !

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales des services de gastro de la Timone, de l'hôpital Nord, de l'IPC et de l'hôpital d'Aix.

Merci à tous ceux que je n'ai pas pu citer et qui m'ont touchée de près ou de loin durant ces dix années ...

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
MATERIEL ET METHODE.....	5
SELECTION DES PATIENTS	5
RECUEIL DES DONNEES	5
OBJECTIF PRINCIPAL ET SECONDAIRES	6
ANALYSE STATISTIQUE	6
RESULTATS	8
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	8
CRITERES DE JUGEMENT	11
DISCUSSION.....	18
CONCLUSION.....	21
BIBLIOGRAPHIE.....	22
ANNEXES	25
ABREVIATIONS.....	26

INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique pouvant affecter l'ensemble du tractus digestif, et dont l'évolution naturelle est marquée par l'alternance de périodes de poussée et de rémission.

Durant le vingtième siècle, la prévalence et l'incidence les plus hautes étaient observées en Europe et en Amérique du Nord (incidence annuelle de 12,7 et 20,2 pour 100 000 personnes-années respectivement et prévalence de 322 et 319 pour 100 000 personnes respectivement), faisant de cette pathologie une maladie des pays occidentaux(1). Néanmoins, des données suggèrent qu'à l'ère du vingt-et-unième siècle cette incidence tend à croître au sein des pays émergents comme l'Asie, l'Amérique du Sud et le Moyen-Orient, faisant de cette maladie et de son traitement, une problématique mondiale(2)(3).

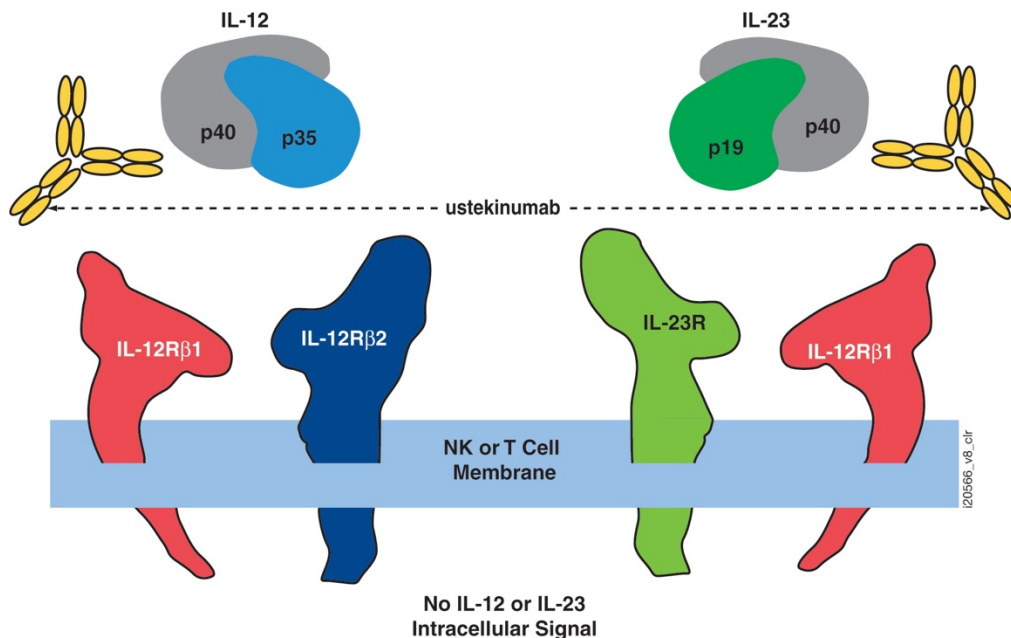
La prise en charge de la maladie de Crohn a été révolutionnée par l'avènement des anti-TNF(4) dont l'objectif est d'obtenir une rémission clinique et endoscopique (définie par l'absence d'ulcérations ou par la disparition des signes d'inflammation à l'imagerie chez les patients chez qui il ne peut pas être réalisée d'iléo coloscopie)(5). Néanmoins, l'absence de réponse primaire aux anti-TNF est de près de 40% dans certains essais cliniques et une perte de réponse secondaire se produit chez 23 à 46% des patients un an après le début de traitement par infliximab et adalimumab (4). De plus, de nombreux effets indésirables leur ont été rapportés, majoritairement infectieux et cutanés (psoriasis paradoxal) qui peuvent aussi conduire à une interruption du traitement(6)(7). Pour tous ces patients réfractaires ou intolérants, de nouvelles cibles thérapeutiques doivent être recherchées.

Le vedolizumab, anticorps monoclonal humanisé anti intégrine $\alpha 4\beta 7$, a récemment démontré son efficacité dans la maladie de Crohn(8). Cependant, plus de 50% des patients déjà en échec de traitement par anti-TNF sont également non répondeurs au vedolizumab à la dixième semaine de traitement(9). Actuellement, ce traitement n'est d'ailleurs plus remboursé en France pour la maladie de Crohn.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité p40 des interleukines (IL) 12 et 23, empêchant ainsi l'interaction des deux cytokines avec la sous-unité commune IL-12R β 1 de leur récepteur, présente à la surface des lymphocytes T et des cellules NK (cf Figure1). Par ce biais, il bloque la signalisation en aval médiée par l'IL-12 et 23, l'activation des lymphocytes T-helper 1

et 17 et la production de cytokines dont les modèles sur animaux ont prouvé que la dysrégulation était impliquée dans la physiopathologie de la maladie de Crohn(10)

Figure 1



Mécanisme d'action de l'ustekinumab (10)

Trois essais cliniques randomisés de phase III (UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI) ont démontré l'efficacité de l'ustekinumab dans la maladie de Crohn avec un taux de réponse clinique à la semaine 6 de 33,7% à la dose de 6mg/kg contre 21,5% pour le placebo ($p \leq 0,003$) chez les patients en échec ou intolérants aux anti-TNF(≥ 1) et un taux de réponse de 55,5% à la dose de 6mg/kg contre 28,7% pour le placebo ($p < 0,001$) chez les patients en échec des traitements conventionnels et majoritairement naïfs d'anti-TNF (68,6% des patients). Le maintien durable de cette réponse a également été démontré avec un taux de rémission de 53,1% à la semaine 44 pour un traitement d'entretien par ustekinumab en sous cutané toutes les 8 semaines, contre 35,9% pour le traitement par placebo ($p = 0,005$)(11).

L'ustekinumab est prescrit en France depuis novembre 2015 dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)(12) puis a obtenu en novembre 2016 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel

ou par anti-TNF ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements(13). Néanmoins, des études de « vraie vie » sont nécessaires afin de confirmer ces données. Aucune à ce jour ne s'est intéressée à l'efficacité de l'induction intraveineuse de l'ustekinumab dans la maladie de Crohn, que ce soit dans le cadre de la RTU ou de l'AMM.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'efficacité de l'induction intraveineuse d'ustekinumab au sein d'une cohorte de patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère en échec de tous les traitements usuels et des anti-TNF.

MATERIEL ET METHODE

Sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle de cohorte au sein de deux services de gastro-entérologie des Centres hospitalo-universitaires (CHU) de l'hôpital Nord à Marseille et de l'hôpital Saint-Eloi à Montpellier. Ont été inclus les patients présentant une maladie de Crohn modérée à sévère en échec d'un ou plusieurs anti-TNF et du vedolizumab ou qui présentaient une intolérance ou une contre-indication à ces traitements, et qui ont reçu une induction intraveineuse d'ustekinumab entre août 2014 et novembre 2017.

Étaient exclus les patients ayant reçu une induction par voie sous cutanée.

Recueil des données

Les données ont été recueillies rétrospectivement, via les dossiers patients informatisés. La date d'inclusion dans l'étude correspondait à la date de la première injection d'ustekinumab.

Les caractéristiques cliniques et démographiques recueillies incluaient : l'âge, le sexe, les caractéristiques morphologiques (poids, taille, IMC), l'âge au diagnostic, la consommation de tabac, l'histoire familiale de maladie inflammatoire digestive, l'antécédent de chirurgie digestive en lien avec la maladie de Crohn, les manifestations extra-digestives associées, l'existence d'une atteinte ano-périnéale, l'âge au diagnostic, la localisation et le phénotype de la maladie selon la classification de Montréal(14), la durée d'évolution de la maladie à l'inclusion, les traitements antérieurs reçus (ainsi que le type de réponse aux anti-TNF) et l'existence ou non de lésions paradoxales aux anti-TNF.

A l'inclusion étaient recueillis en plus : l'indication du traitement par ustekinumab ainsi que sa posologie, le score d'Harvey-Bradshaw(15) (cf Annexe 1), la prise de traitements concomitants (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs incluant les purines et le methotrexate, antibiothérapie) et le taux de CRP.

De même, à la semaine 8 étaient recueillis : le poids, le score d'Harvey-Bradshaw, le taux de CRP, toute modification de traitement était notée et plus particulièrement le sevrage des corticoïdes ou l'introduction d'immunosuppresseur, tout recours à la chirurgie était notifié, ainsi que la décision d'arrêt de traitement ou

pas. Tous les effets indésirables de la période d'induction ont été rapportés. Au-delà de la semaine 8, seuls les effets indésirables graves ont été répertoriés.

Objectif Principal et secondaires

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse clinique à la semaine 8, définie par une diminution du score d'Harvey-Bradshaw d'au moins 3 points(5)

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du taux de rémission clinique avec ou sans corticoïdes (définie par un score d'Harvey-Bradshaw inférieur ou égal à 4(5)) à la huitième semaine de traitement, la proportion de patients toujours sous traitement à 6 mois, l'évaluation des facteurs pouvant être associés à la réponse clinique à la huitième semaine et à la poursuite du traitement à 6 mois, l'évaluation du taux de réponse biologique (définie par une diminution du taux de CRP), et enfin l'évaluation de la tolérance du traitement.

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, écart-type, médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chacune des modalités.

Pour répondre à l'objectif principal, la proportion de réponse clinique a été calculée et rapportée avec son intervalle de confiance à 95%.

Pour répondre aux différents objectifs secondaires, les analyses suivantes ont été réalisées : les taux de rémission clinique avec ou sans corticoïdes à S8 ont été documentés avec leur intervalle de confiance à 95% ; la recherche des facteurs associés à la réponse clinique à la semaine 8 a été réalisée en comparant les différents paramètres disponibles entre le groupe en réponse et le groupe en non réponse : la comparaison des paramètres qualitatifs a été réalisée avec le test de chi² ou Fisher exact, la comparaison des paramètres quantitatifs a été réalisée avec le test t de Student.

La même procédure a été réalisée pour la recherche de facteurs associés à la poursuite du traitement à 6 mois.

Afin d'identifier le poids des différents paramètres associés à la rémission, des modèles multivariés de type régression logistique ont été proposés. Le choix des variables retenues dans les modèles reposait sur : les variables avec une p-value

<0.10 dans l'analyse univariée et/ou les variables identifiées comme facteur confondant par les cliniciens. Les résultats ont été présentés à l'aide des odd-ratios et leurs intervalles de confiance à 95%.

Les analyses statistiques ont été réalisées en situation bilatérale, et le seuil de signification statistique retenu était un risque α à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS® version 20.0

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Cent vingt patients ont bénéficié d'une induction d'ustekinumab entre le mois d'août 2014 et le mois de novembre 2017. Vingt patients ont été exclus : cinq du fait d'une induction réalisée par voie sous cutanée et quinze car les données des dossiers médicaux ne permettaient pas de calculer un score d'Harvey-Bradshaw à la semaine 0 et/ou à la semaine 8.

Cent patients ont donc été finalement inclus dans l'étude (cf Figure 2).

Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le Tableau 1. Soixante-sept patients (67%) étaient des femmes. L'âge médian à l'induction était de 33,5 ans [28,5;47] et la médiane d'évolution de la maladie était de 10 ans [5,25;18]. Trente-cinq patients (35%) avaient une consommation active de tabac.

Cinquante-trois patients (53%) présentaient une localisation iléo-colique de la maladie, vingt-deux patients (22%) une localisation iléale isolée et vingt-cinq patients (25%) une localisation colique seule. Douze patients (12%) avaient une atteinte du tractus digestif haut associée. Soixante patients (60%) présentaient une forme purement luminale de la maladie alors que vingt-six (26%) et quatorze patients (14%) présentaient une forme sténosante et pénétrante respectivement. Enfin, cinquante-trois patients (53%) ont présenté une atteinte ano-périneale au moins une fois durant l'évolution de leur maladie.

Cinquante-deux patients (52%) ont subi une chirurgie en rapport avec leur maladie de Crohn, trente-neuf (39%) avaient au moins un antécédent de résection intestinale et huit (8%) avaient subi de multiples chirurgies (au moins trois).

Concernant les traitements antérieurs, quatre-vingt-dix-neuf patients (99%) avaient déjà été traités par anti-TNF et quatre-vingt-quatre patients (84%) étaient en échec de deux anti-TNF ou plus. Une patiente âgée de 20 ans a bénéficié du traitement par ustekinumab sans avoir reçu d'anti-TNF du fait d'un antécédent de mélanome contre-indiquant ces traitements. Parmi les quatre-vingt-onze patients ayant reçu un traitement par infliximab, quatorze (15,4%) étaient en échec primaire et trente-six (39,6%) en échappement secondaire. Concernant l'adalimumab, vingt patients sur les quatre-vingt-onze traités (22%) étaient en échec primaire et quarante-six (50,5%) en

échappement. Enfin, soixante patients (60%) avaient été traités antérieurement par immunosuppresseurs.

Le traitement par ustekinumab a été initié pour poussée luminale de la maladie chez quatre-vingt-quatre patients (84%), pour intolérance à un traitement chez huit patients (8%), absence de rémission endoscopique ou à l'imagerie chez sept patients (7%) et pour prévention de la récurrence post opératoire chez un patient (1%). Six patients (6%) présentaient une maladie périnéale non contrôlée à l'induction.

Concernant la dose d'induction, quatre-vingt-quinze patients (95%) ont reçu une dose de 6 mg/kg et cinq patients (5%) une dose de 3mg/kg. Le score d'Harvey-Bradshaw médian à l'induction était de 9,5 et soixante-et-un patients (61%) avaient un taux de CRP>5mg/L.

Au moment de l'introduction du traitement par ustekinumab, quarante-trois patients (43%) avaient une corticothérapie associée et cinq patients (5%) un traitement immunosuppresseur.

Une patiente a été contrainte d'arrêter le traitement avant la huitième semaine pour inefficacité (développement d'un abcès et d'une fistule entéro-cutanée).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant reçu une induction intraveineuse d'ustekinumab.

	N=100
Sexe, femme, n (%)	67 (67%)
Age à l'induction, a, médiane (IQR)	33,5 (28,25-47)
Poids, kg, médiane (IQR)	63 (53-73,75)
IMC, kg/m ² , médiane (IQR)	22 (20-25)
Tabagisme, n (%)	
➤ Non fumeurs	39 (39%)
➤ Fumeurs	35 (35%)
➤ Anciens fumeurs	14 (14%)
➤ Statut inconnu	12 (12%)
Antécédent familial de MICI, n (%)	20 (20%)
Durée évolution maladie à l'inclusion, a, médiane (IQR)	10 (5,25-18)
Age au diagnostic, n (%)	
➤ A1 (<17 ans)	12 (12%)
➤ A2 (17-40 ans)	76 (76%)
➤ A3 (>40 ans)	12 (12%)

Localisation maladie de Crohn (Classification Montréal), n (%)	
➤ L1=iléale	22 (22%)
➤ L2=colique	25 (25%)
➤ L3=iléo-colique	53 (53%)
➤ L4=tractus digestif haut	0 (0%)
Atteinte digestive haute associée (L1-L3+L4), n (%)	12 (12%)
Phénotype maladie, n (%)	
➤ B1=luminal	60 (60%)
➤ B2=sténosant	26 (26%)
➤ B3=pénétrant	14 (14%)
Atteinte ano-périnéale, n (%)	53 (53%)
Antécédent de chirurgie en rapport avec la maladie de Crohn, n (%)	52 (52%)
➤ Chirurgies multiples (>3)	8 (8%)
➤ Antécédent de résection intestinale	39 (39%)
Atteinte extra-digestive associée, n (%)	56 (56%)
➤ Articulaire	38 (38%)
➤ Cutanée	11 (11%)
➤ Oculaire	1 (1%)
➤ Autres	9 (9%)
SPA associée, n (%)	15 (15%)
CSP associée, n (%)	1 (1%)
Traitement immunosuppresseur antérieur, n (%)	60 (60%)
➤ Analogues des purines	57 (57%)
➤ Methotrexate	18 (18%)
Traitement antérieur anti-TNF, n (%)	99 (99%)
➤ Infliximab	91 (91%)
➤ Adalimumab	91 (91%)
➤ Golimumab	4 (4%)
➤ Certolizumab pégol	7 (7%)
≥2 anti-TNF, n (%)	84 (84%)
Traitement antérieur par vedolizumab, n (%)	54 (54%)
Indication du traitement par ustekinumab, n (%)	
➤ Poussée luminale	84 (84%)
➤ Intolérance à un traitement antérieur	8 (8%)
➤ Absence de rémission endoscopique/imagerie	7 (7%)
➤ Prévention récurrence post-opératoire	1 (1%)
Dose d'induction, n (%)	
➤ 3mg/kg	5 (5%)
➤ 6mg/kg	95 (95%)

Maladie périnéale non contrôlée à l'induction, n (%)	6 (6%)
Traitements concomitants à l'induction, n (%)	
➤ Corticoïdes	43 (43%)
➤ Methotrexate pour indication rhumatologique	4 (4%)
➤ Thiopurines	1 (1%)
➤ Anti-TNF	2 (2%)
➤ Antibiothérapie	9 (9%)
Score d'Harvey-Bradshaw à l'induction, médiane (IQR)	9,5 (6-13)
Taux CRP à l'induction, n (%)	
➤ ≤5mg/L	29 (29%)
➤ >5mg/L	61 (61%)
➤ Pas de données de CRP	10 (10%)

Abréviations : n, nombre; a, années; IQR, intervalle interquartile; IMC, indice de masse corporelle; MICI, maladie inflammatoire chronique intestinale; TNF, Tumor Necrosis Factor; SPA, spondylarthrite ankylosante; CSP, cholangite sclérosante primitive; CRP, C-réactive protéine.

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Soixante-quatorze patients (74%) étaient en réponse clinique à la huitième semaine. Quatre patients (4%) ont été contraints d'arrêter le traitement à la huitième semaine devant une inefficacité.

Dans le sous-groupe de patients dont l'indication du traitement par ustekinumab était une poussée luminale de la maladie (n=84), soixante étaient en réponse clinique à la huitième semaine (71,4%).

Critères de jugement secondaires

Facteurs associés à la réponse clinique à la huitième semaine

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien statistiquement significatif entre les différents facteurs testés et la réponse clinique à la huitième semaine (cf Tableau 2).

Tableau 2. Analyse univariée des facteurs prédictifs associés à la réponse clinique à la huitième semaine

Facteurs prédictifs	Odds ratio (IC 95%)	p value
Sexe masculin	0,722 (0,284-1,830)	0,491
Age	–	0,341
Durée d'évolution de la maladie	–	0,595
Phénotype		0,126
➤ Luminal	1 (référence)	
➤ Sténosant	3,286 (0,874-12,346)	
➤ Pénétrant	0,771 (0,227-2,625)	
Localisation de la maladie		0,557
➤ Iléale	1 (référence)	
➤ Colique	0,472	
➤ Iléo-colique	0,619	
Antécédent de lésion ano-périnéale	0,625 (0,251-1,556)	0,311
Statut fumeur	0,996 (0,350-2,831)	0,999
Antécédent de résection intestinale	0,792 (0,316-1,987)	0,619
Chirurgies multiples	0,367 (0,078-1,725)	0,227
≥2 anti-TNF	0,939 (0,274-3,219)	0,999
Antécédent de traitement par entyvio	0,529 (0,209-1,339)	0,176
Indication du traitement par ustekinumab	2,4 (0,274-21,005)	0,086
Maladie périnéale non contrôlée à l'induction	0,324 (0,061-1,717)	0,180
Corticothérapie à l'induction	0,446 (0,180-1,108)	0,079
Immunosuppresseurs à l'induction	0,726 (0,642-0,822)	0,323
CRP >5 mg/L à l'induction	0,498 (0,164-1,509)	0,212
Dose d'induction	1,377 (1,217-1,558)	0,323
Score d'Harvey-Bradshaw à l'induction	–	0,552

Abréviations : TNF, Tumor Necrosis Factor ; CRP, C-réactive protéine

Rémission clinique

Cinquante patients (50%) étaient en rémission clinique à la huitième semaine. Parmi ces patients, quarante (80%) étaient en rémission clinique sans corticoïdes et six (12%) avec corticoïdes.

Sur les quarante-trois patients ayant une corticothérapie à l'induction, dix-neuf (44,2%) ont pu être sevrés à la huitième semaine.

Parmi les patients qui se trouvaient déjà être en rémission à l'induction (n=16), quatorze (87,5%) ont été maintenus en rémission à la huitième semaine.

Réponse biologique

La réponse biologique n'a pu être évaluée que chez cinquante-huit patients. Il a été noté chez quarante-trois d'entre eux (74,1%) une diminution du taux de CRP à la huitième semaine, soit une réponse biologique.

Efficacité sur les lésions ano-périnéales

Sur les six patients qui présentaient une maladie périnéale non contrôlée à l'induction, trois (50%) étaient en réponse clinique mais seul un patient (17%) a présenté une efficacité sur sa maladie périnéale.

Modification des thérapeutiques pendant la phase d'induction

Pendant la phase d'induction (entre la semaine 0 et la semaine 8), cinq patients ont nécessité l'introduction d'une corticothérapie. Un patient pour sténose ulcérée du bulbe et du pylore symptomatique et quatre pour poussée de la maladie. Cette modification a permis l'obtention d'une réponse clinique à la huitième semaine chez un patient et la rémission clinique avec corticoïdes chez trois autres. L'introduction de cette corticothérapie n'a pas été bénéfique chez un patient qui a donc été contraint d'arrêter le traitement à la semaine 8 pour inefficacité.

Trois patients ont nécessité l'introduction d'immunosuppresseurs pour contrôle de la maladie digestive, cependant aucun n'est parvenu à une réponse clinique.

Recours à la chirurgie

Quatre patients ont eu recours à la chirurgie : deux d'entre elles ont été suivies d'un arrêt du traitement (colectomie subtotale pour inefficacité pour l'un des patients et chirurgie pour fistule périnéale pour l'autre). Les deux autres ont poursuivi le traitement par la suite et étaient en rémission à six mois de l'induction (une chirurgie pour sténose jéjunale et un drainage d'abcès périnéal avec fistule).

Poursuite du traitement à six mois

Soixante-dix-neuf patients étaient toujours sous traitement à 6 mois de l'induction intraveineuse. Treize d'entre eux étaient des patients non répondeurs à la semaine 8. Le Tableau 3 présente les résultats de l'analyse univariée des facteurs pouvant être associés statistiquement à la poursuite du traitement à 6 mois.

Le score moyen d'Harvey-Bradshaw à la semaine 8 était de 4,85±4,01 pour les patients poursuivant le traitement à 6 mois, comparativement à un score moyen de 9,25±5,5 pour ceux ne le poursuivant pas, soit une différence moyenne de 4,40 (p=0,007). Le statut « répondeur clinique à la semaine 8 » est associé significativement à la poursuite du traitement à 6 mois. En effet, 90,4% des patients en réponse clinique à la semaine 8 poursuivaient le traitement à 6 mois contre 59,1% des non répondeurs (p=0,002). De même, le sevrage des corticoïdes à la semaine 8 apparaît significativement associé à la poursuite du traitement avec 94,7% des patients ayant réussi à se sevrer des corticoïdes qui poursuivent le traitement à 6 mois contre 64,7% des patients non sevrés (p=0,037).

En ce qui concerne l'analyse multivariée, le score d'Harvey-Bradshaw à la huitième semaine était le seul facteur significativement associé à la poursuite du traitement à 6 mois (OR=0,819, IC95% [0,725-0,925], p=0,001), ajusté sur la présence d'une corticothérapie à l'induction, le poids initial, la réponse clinique à la huitième semaine et la rémission clinique à la semaine 8.

Tableau 3. Analyse univariée des facteurs associés à la poursuite du traitement à 6 mois

Facteurs testés	Odds ratio (IC 95%)	p value
Sexe masculin	1,208 (0,381-3,827)	0,748
Age	–	0,231
Durée d'évolution maladie	–	0,349
Phénotype		0,158
➤ Luminal	1 (référence)	
➤ Sténosant	3,628 (0,755-17,442)	
➤ Pénétrant	3,628 (0,430-30,957)	
Localisation de la maladie		0,767
➤ Iléale	1 (référence)	
➤ Colique	0,844 (0,195-3,652)	
➤ Iléo-colique	1,333 (0,347-5,127)	
Antécédent de lésion ano-périnéale	0,883 (0,299-2,605)	0,821
Statut fumeur	2,685 (0,752-9,585)	0,179
Antécédent de résection intestinale	0,821 (0,276-2,438)	0,722
Chirurgies multiples	0,229 (0,041-1,289)	0,111
≥2 anti TNF	1,172 (0,292-4,700)	0,729
Antécédent de traitement par entyvio	2,448 (0,809-7,408)	0,106
Indication du traitement par ustekinumab	1,059 (0,117-9,596)	0,212
Maladie périnéale non contrôlée à l'induction	0,373 (0,062-2,238)	0,265

Corticothérapie à l'induction	0,502 (0,170-1,488)	0,209
Immunosuppresseurs à l'induction	0,822 (0,747-0,905)	0,585
CRP>5mg/L à l'induction	1,598 (0,497-5,141)	0,539
Dose à l'induction	1,216 (1,105-1,339)	0,585
Réponse clinique à la semaine 8	6,527 (2,061-20,676)	0,002
Rémission clinique à la huitième semaine	2,912 (0,925-9,169)	0,06
Réponse biologique à la huitième semaine	1,500 (0,324-6,942)	0,685
Sevrage des corticoïdes à la semaine 8	9,818 (1,039-92,777)	0,037
Score d'Harvey-Bradshaw à la semaine 8	–	0,007

Abréviations : TNF, Tumor Necrosis Factor ; CRP, C-réactive protéine

Évolution des lésions de psoriasis

Seize patients (16%) présentaient à l'induction des lésions de psoriasis paradoxal induites par les anti-TNF. Dix d'entre eux (62,5%) ont noté une nette amélioration de ces lésions sous ustekinumab.

Effets indésirables

Onze patients (11%) ont présenté un effet indésirable durant la période d'induction (cf Tableau 4), majoritairement cutanés et infectieux.

Un effet indésirable grave a été rapporté chez un patient de 81 ans ayant présenté une leucémie aigüe sur acutisation d'une anémie réfractaire par excès de blastes (AREB) cinq mois après le début du traitement, et ayant conduit à son décès.

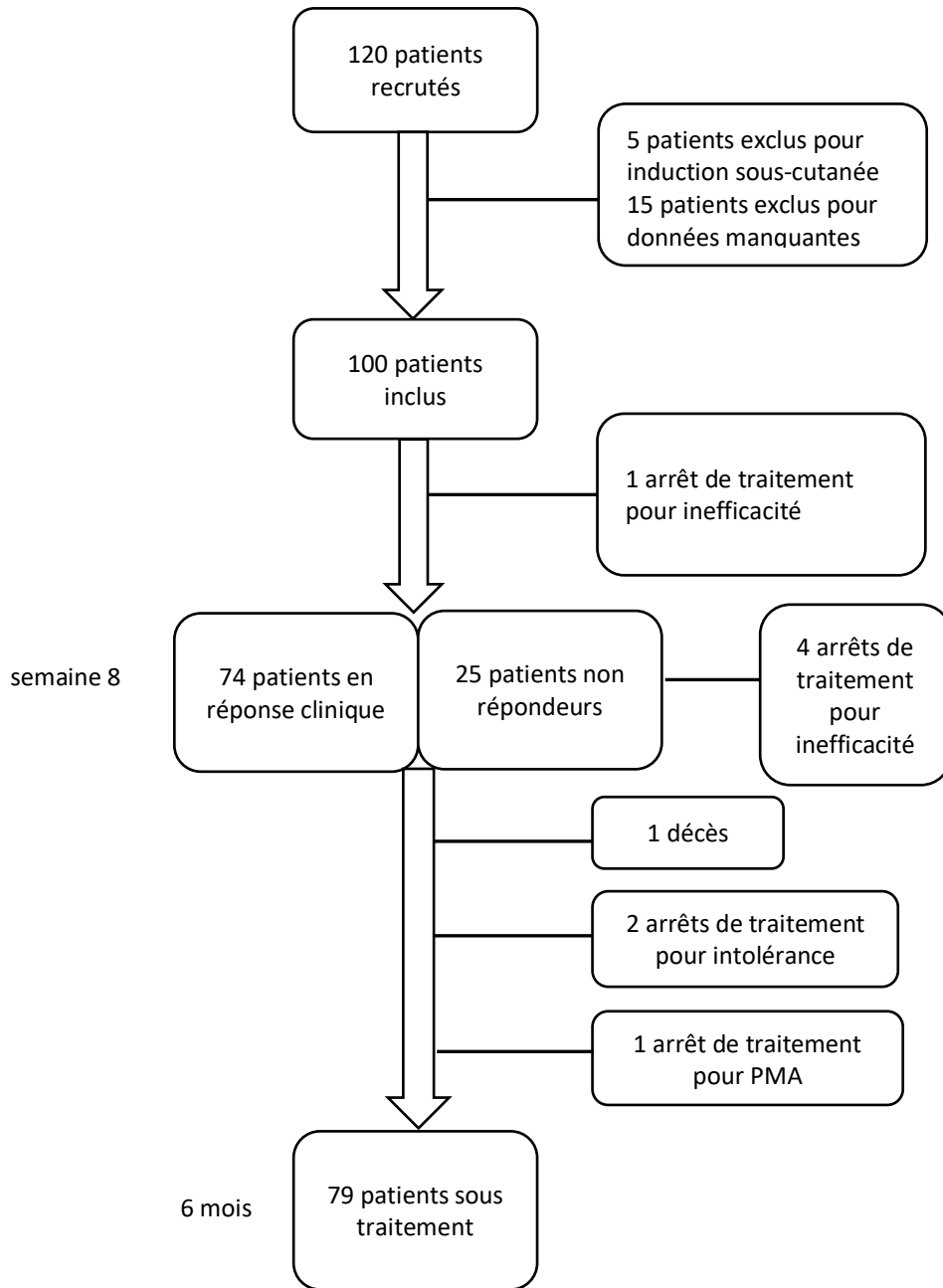
Un patient a été contraint d'arrêter le traitement à la huitième semaine pour intolérance (toxidermie).

Enfin, une patient de 55 ans a présenté une poussée lupique à la suite de la première injection (lupus induit par les anti-TNF indiquant le traitement par ustekinumab).

Tableau 4. Effets indésirables pendant la période d'induction d'ustekinumab

Nombre de patients avec effets indésirables (%)	11 (11%)
Infections, n (%)	
➤ Respiratoires	1 (1%)
➤ Urinaires	1 (1%)
➤ Colite à CMV	1 (1%)
Cutanés, n (%)	
➤ Toxidermie	2 (2%)
➤ Eczéma	1 (1%)
➤ Recrudescence de psoriasis	1 (1%)
Digestifs, n (%)	
➤ Ballonnements	1 (1%)
➤ Perturbations du bilan hépatique	1(1%)
Autres, n (%)	
➤ Asthénie	1 (1%)
➤ Malaise	1 (1%)
➤ Vertiges	1 (1%)
Réaction immédiate à l'injection, n (%)	1 (1%)
Réaction au site d'injection, n (%)	0 (0%)
Décès, n (%)	0 (0%)
Abréviations : n, nombre ; CMV, cytomegalovirus;	

Figure 2



Flowchart

DISCUSSION

Notre étude a confirmé l'efficacité de l'induction intraveineuse d'ustekinumab chez près de trois-quarts des patients traités pour maladie de Crohn modérée à sévère en échec des anti-TNF et des traitements conventionnels. Ce taux de réponse est particulièrement élevé comparativement aux essais cliniques randomisés publiés. En effet, l'essai clinique de phase IIb CERTIFI en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité de l'ustekinumab chez les patients en échec des anti-TNF retrouvait des taux de réponse clinique de 36,6%, 34,1% et 39,7% à la semaine 6 (aux doses de 1, 3 et 6mg/kg respectivement) contre 23,5% pour le placebo ($p=0,005$)(16). De même, les essais de phase III UNITI-1 et UNITI-2 ont démontré une réponse clinique à la semaine 6 de 55,5% chez les patients naïfs d'anti-TNF et 33,7% chez les patients non répondeurs primaire, en échec secondaire ou intolérants à ces traitements pour une dose d'induction de 6mg/kg, comparativement au placebo avec des taux de réponse de 28,7% et 21,5% respectivement ($p<0,001$ et $p\leq 0,003$)(11). Cette différence peut en partie s'expliquer par leur critère de jugement plus strict et une évaluation plus précoce de la réponse clinique. En effet, la réponse clinique dans ces essais était meilleure à la semaine 8 (37,8% pour UNITI-1 et 57,9% pour UNITI-2).

Par ailleurs, d'autres études de « vraie vie » se sont intéressées à l'efficacité de l'induction d'ustekinumab (en injection sous cutanée principalement) et ont montré des taux de réponse comparables à ceux de notre étude. Kopylov et al.(17) ont mis en évidence dans une cohorte de 38 patients dont 95% étaient en échec d'au moins 2 anti-TNF, un taux de réponse clinique de 73,7% à 12 semaines après un protocole d'induction sous cutanée chez près de 90% d'entre eux. Près de 65% des patients maintenaient cette réponse à 6 mois. De même, au sein de la cohorte espagnole de 116 patients de Khorrami et al.(18), 83,6% des patients présentaient un bénéfice clinique entre 8 et 12 semaines après l'induction sous cutanée (défini par une réponse et/ou une rémission clinique sans rechute, recours à la chirurgie ou arrêt du traitement pour effet indésirable). Tous ces patients étaient en échec d'au moins un anti-TNF et 87% de deux et plus. Plus de trois quart des patients présentaient toujours un bénéfice clinique à 6 mois.

Une étude Canadienne s'est intéressée à l'induction intraveineuse mais chez seulement un sous-groupe de 19 patients sur les 167 que comportait leur cohorte, avec un taux de réponse clinique à 3 mois de 57,9% au sein de ce sous-groupe(19). Enfin, Wils et al.(20) ont démontré un bénéfice clinique à 3 mois (défini par l'amélioration des signes cliniques et des tests biologiques) de 65% chez des patients tous en échec d'au moins un anti-TNF et présentant une atteinte luminale de la maladie. De plus, la présence d'un traitement immunosuppresseur à l'induction était significativement reliée au bénéfice clinique à 3 mois (OR 5,43; IC 95% [1,14-25,77]; $p=0,03$). Dans notre étude, les cinq patients sous immunosuppresseurs étaient en réponse clinique à la semaine 8 (soit 100% de réponse dans ce sous-groupe) mais aucun lien statistiquement significatif n'a pu être mis en évidence par manque de puissance. Pourtant, dans l'étude randomisée de phase III IM-UNITI(11), peu de patients présentaient des anticorps anti-ustekinumab à 44 semaines de traitement (2,3%) faisant discuter du réel intérêt de l'association d'un immunosuppresseur à cette molécule qui semble peu immunogène.

Peu d'effets indésirables ont été rapportés dans notre étude (11%) sur la période d'induction. Ce taux est superposable à ceux retrouvés dans les autres études de « vraie vie » citées précédemment. De plus, les taux d'effets indésirables retrouvés dans les essais cliniques randomisés de phase III(11) ne diffèrent pas entre les groupes traités par ustekinumab et ceux traités par placebo. La sûreté d'utilisation à court et long terme a été largement étudiée chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère(21) bien que les doses utilisées soient moins élevées que pour les patients atteints de maladie de Crohn. Un effet indésirable grave a été rapporté dans notre étude chez un patient de 81 ans qui a développé une leucémie aigüe sur acutisation de son AREB pré existante 5 mois après le début du traitement. Deux cas de leucémie ont été rapportés dans la littérature, au sein de la cohorte de patients atteints de psoriasis modéré à sévère sur les 3117 traités(21). Néanmoins, dans une large cohorte de 12090 patients atteints de psoriasis, l'exposition au traitement par ustekinumab pendant plus d'un an n'était pas associée à un risque augmenté de néoplasie (OR=0,98 ; IC95% [0,63-1,53]) contrairement à celle du traitement par anti-TNF (OR 1,54; IC95% [1,1-2,15]; $p=0,01$)(22). Enfin, il est à noter que seulement 2% des patients de notre étude ont dû interrompre le traitement pour intolérance.

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif et de ce fait, l'existence de données manquantes. De plus, aucune donnée endoscopique n'est

rapportée dans notre étude. Cependant, même si la rémission endoscopique (absence d'ulcérations visibles ou disparition des signes d'inflammation à l'imagerie chez les patients chez qui il ne peut pas être réalisée d'iléo coloscopie) est désormais un objectif du traitement, cette évaluation n'est recommandée que 6 à 9 mois après la modification des thérapeutiques(5). Enfin, le caractère très hétérogène de notre population ne nous a pas permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs de réponse à la semaine 8. Néanmoins, nous avons pu démontrer qu'un score d'Harvey-Bradshaw élevé à la semaine 8 était statistiquement défavorable à la poursuite du traitement à 6 mois (OR=0,819, IC95% [0,725-0,925], p=0,001). Ces données reflètent de manière attendue que la réponse clinique à la semaine 8 est un facteur de poursuite du traitement à 6 mois.

Une proportion importante de nos patients (54%) avaient été antérieurement traités par vedolizumab, ce qui n'est le cas dans aucune étude parue précédemment. Aucune différence de réponse au traitement par ustekinumab n'a été mise en évidence chez ces patients comparativement à ceux n'ayant jamais reçu de vedolizumab.

Les résultats de notre étude suggèrent que l'ustekinumab semble moins efficace sur la maladie périnéale (seulement 17% d'efficacité). De plus, seulement 50% des patients présentant une maladie périnéale non contrôlée à l'induction présentaient une réponse clinique sur leur maladie luminale à la semaine 8. Cela est probablement lié au profil de maladie plus sévère présenté par ce groupe de patients. Cependant, ces résultats sont à modérer de par le faible effectif de ce sous-groupe au sein de notre étude (6 patients).

Notre étude est également la première à montrer un taux de maintien en rémission de plus de 80% chez des patients pour qui l'ustekinumab avait été introduit pour intolérance au traitement antérieur, bien que notre effectif de patients en rémission à l'induction soit faible (n=16).

Enfin, nous avons démontré que près de 50% des patients qui n'étaient pas en réponse clinique à la semaine 8 poursuivaient toujours le traitement à 6 mois. Cette donnée est en désaccord avec celle de la cohorte espagnole de Khorrami et al(18) où seulement 16% des patients non répondeurs à l'induction poursuivaient toujours le traitement à la fin de la période de suivi (médiane de suivi : 10 mois). Elle suggère néanmoins qu'une évaluation à la huitième semaine de traitement est peut-être trop précoce et qu'il est sûrement licite d'attendre au-delà de cette date pour conclure à une absence de réponse définitive au traitement.

CONCLUSION

L'induction intraveineuse d'ustekinumab est efficace chez près de trois-quarts des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère en échec d'au moins un anti-TNF et ou du vedolizumab et cette réponse semble perdurer à 6 mois chez la majorité d'entre eux. De plus, peu d'effets indésirables ont été rapportés à la phase initiale de ce traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2015;12(12):720-7.
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. févr 2017;152(2):313-321.e2.
4. Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(10):1277-90.
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. sept 2015;110(9):1324-38.
6. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. avr 2009;58(4):501-8.
7. Colombel J-F, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2009;15(9):1308-19.
8. Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfing SR, Yarur A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis*. 19 mars 2018;24(4):849-60.

9. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. sept 2014;147(3):618-627.e3.
10. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*. déc 2011;3(6):535-45.
11. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 17 2016;375(20):1946-60.
12. HAS. Recommandation temporaire d'utilisation STELARA [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/stelara_crohn_rtu_has_2015.pdf
13. HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'ustekinumab [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&15850.pdf
14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl*. 8 mars 1980;1(8167):514.
16. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 18 oct 2012;367(16):1519-28.

17. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*. nov 2014;8(11):1516-22.
18. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662-9.
19. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1232-43.
20. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2016;14(2):242-250.e1-2.
21. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. avr 2013;168(4):844-54.
22. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*. nov 2017;77(5):845-854.e5.

ANNEXES

Annexe 1(15)

Score d'Harvey-Bradshaw	Valeur
Bien être général (hier) <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales (hier) <ul style="list-style-type: none"> • Aucunes = 0 • Faibles = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 	
Selles liquides (hier) : Nombre/jour	
Masse abdominale <ul style="list-style-type: none"> • Aucune = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine avec défense à la palpation = 3 	
Signes extra-digestifs et complications : (1 point par item présent) <ul style="list-style-type: none"> • Aucune • Arthralgies • Uvéite • Erythème noueux • Stomatite aphteuse • Pyoderma gangrenosum • Fissure anale • Nouvelle fistule • Abscess 	
Score (= somme)	

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

ABREVIATIONS

A : années

AMM: autorisation de mise sur le marché

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes

CHU : centre hospitalier universitaire

CMV: cytomegalovirus

CRP : C-réactive protéine

CSP : cholangite sclérosante primitive

IC : intervalle de confiance

IL: interleukine

IMC: indice de masse corporelle

IQR : intervalle interquartile

MICl: maladie inflammatoire chronique intestinale

N : nombre

NK : natural killer

OR : odd ration

PMA : procréation médicalement assistée

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SPA : spondylarthrite ankylosante

TNF : tumor necrosis factor

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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