



HAL
open science

Évaluation de la qualité de vie des patients atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin traités par infliximab ou védolizumab et passés de la forme IV à la forme SC

Lou Springer

► To cite this version:

Lou Springer. Évaluation de la qualité de vie des patients atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin traités par infliximab ou védolizumab et passés de la forme IV à la forme SC. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04152567

HAL Id: dumas-04152567

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04152567v1>

Submitted on 5 Jul 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

*Evaluation de la qualité de vie des patients atteints de Maladie
Inflammatoire Chronique de l'Intestin traités par infliximab ou
vedolizumab et passés de la forme IV à la forme SC*

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

en vue d'obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Lou SPRINGER

soutenue le 24 Mars 2023

Président de jury : Pr. Poucheret Patrick Professeur des Universités

Directeur de Thèse : Dr. Romain Altwegg Médecin Hospitalier

Assesseur : Mme. Virginie Mazerand Pharmacienne

Remerciements

Aux membres du jury,

Pr Patrick Poucheret, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Votre enseignement est un cadeau, et je me régale d'apprendre à vos côtés. Merci pour cette passion de la connaissance que vous savez parfaitement transmettre

Dr Romain Altwegg, merci pour ce sujet, cette étude concrète, très intéressante, que j'ai eu plaisir à réaliser

Mme Virginie Mazerand, merci d'avoir accepté d'être jury de cette thèse. Vos connaissances et votre bienveillance à l'officine ainsi qu'à mon égard sont une profonde source de respect et de motivation. Merci pour tout

A ma mère, rien de plus qu'extraordinaire : merci pour la plussoyance de ton regard, les paillettes et l'énergie inépuisable que tu arrives à m'insuffler

A Noa, ma sista, mon étoile, le meilleur de ce que la vie pouvait m'offrir

A ma grand-mère et à mon grand-père, merci pour votre regard lumineux et votre soutien indéfectible. Je vous aime si fort

A Gabriel et Christine, pour tout votre soutien, votre accompagnement (et le fromage !), merci du fond du cœur

A Jules, Marin et Aymane, mes âmes-sœurs, mes véritables frères d'armes et de délire, quoi qu'il arrive !

A Cécile, ma véritable marraine, pour la magie que tu as su me transmettre depuis toujours

A Florence et Nathalie, chacune dans leur combat, le chemin est long, mais on y arrive toujours

A mon père, merci pour ton soutien sur lequel je sais pouvoir toujours compter

Et enfin à Jean-Luc, mon premier mentor, soutien et source d'inspiration depuis si longtemps, merci infiniment.

Merci à tous. Je n'aurai pu rêver meilleure chance que de vous avoir tous autour de moi.

Table des Matières

I. Liste des Abréviations	8
I. Liste des Figures	11
II. Liste des Tableaux	12
Introduction	14
PARTIE 1 - Etat de l'art	16
I. Les pathologies	16
1. Présentation des MICI	16
❖ Epidémiologie	16
❖ Physiopathologie	16
1. Hypersensibilité du SI inné :	17
2. Hyperactivation du SI adaptatif	19
2. Maladie de Crohn :	20
❖ Définition	20
❖ Epidémiologie	21
❖ Facteurs de risque	21
❖ Symptomatologie	24
❖ Diagnostic	25
3. Rectocolite hémorragique	27

❖ Définition :	27
❖ Epidémiologie	28
❖ Facteurs de risque	28
❖ Symptomatologie	29
❖ Diagnostic	30
❖ Objectifs thérapeutiques	32
1. Scores d'évaluation :	33
a. UC-DAI ou score de Mayo : [6]	33
b. CDAI ou score de Best : [14]	34
c. Harvey-Bradshaw : [15]	34
II. Les Biothérapies	36
1. Généralité	36
2. L'infliximab	37
❖ Présentation	37
❖ Indication	37
❖ Mécanisme d'action	38
❖ Posologie	41
❖ Effets indésirables	42
❖ Contre-indications	42
❖ Biosimilaires	43

3.	Le vedolizumab.....	44
❖	Présentation	44
❖	Indication	44
❖	Mécanisme d'action	46
❖	Posologie.....	47
❖	Effets indésirables.....	48
❖	Contre-indications	48
III.	Concept de Qualité de vie	49
1.	Définition.....	49
2.	Intérêt dans la pratique médicale	50
❖	Bénéfices pour les médecins et la recherche médicale	50
❖	Bénéfices pour les agences de régulation et la société	51
❖	Bénéfices pour les patients	53
3.	Qualité de vie dans les MICI :.....	53
❖	Exemple 1 : Etude BIRD	54
❖	Exemple 2 : IBD Disk :	55
❖	Exemple 3 : Le projet I-CARE :	56
	Partie 2 : Matériel et Méthode	58
I.	Hypothèse de départ	58

1.	L'Etude ACCEPT 2	58
2.	Intérêt de la voie SC	60
3.	Intérêt organisationnel	60
4.	Intérêt économique	63
II.	Mise en Place du Switch	65
1.	Rationalisation des Hypothèses	66
	❖ Généralités Pharmacologiques.....	66
	1. Absorption :	66
	2. Distribution :	67
	3. Métabolisation :.....	68
	4. Elimination :	68
	❖ Immunogénicité des Ac monoclonaux :	70
2.	Formulation IV-SC.....	70
	❖ De l'infliximab IV à l'infliximab SC	71
	❖ Du vedolizumab IV au vedolizumab SC	72
3.	Efficacité	73
	❖ Infliximab : L'étude REMSWITCH.....	73
	❖ Vedolizumab : Les études VISIBLE	74
4.	Schéma d'administration	76

b. Entyvio 108mg	77
III. Questionnaire.....	78
1. Conception d'un Questionnaire : Revue de la Littérature	78
2. Matériel et Méthode :	80
❖ Objectif :	80
❖ Choix des questions :	81
● Sélection des enquêtés :	82
❖ Limites du Modèle :	83
Résultats et Discussion	85
I. Expression des résultats	85
1. Administration du questionnaire	85
2. Données objectives constatées.....	86
3. Données subjectives recueillies	87
❖ Simplicité du dispositif.....	87
❖ Impact organisationnel.....	88
❖ Survenue des effets indésirables :	90
❖ Rapport d'acceptabilité	91
❖ Impact sur la QDV ressenti	91
II. Discussion.....	93

1. Résumé des résultats	93
2. Interprétation des résultats	94
3. Limites de la recherche	97
4. Implication clinique	98
Conclusion.....	100
Annexes.....	101
Bibliographie	106

I. Liste des Abréviations

AAM : anticorps anti-médicament

ALAT : alanine amino transférase

AGPI : acide gras poly-insaturés

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASMR : amélioration du service médical rendu

BCG : bacille de Calmette et Guérin

CAI : colitis activity index

CDAI : Crohn's disease activity index

CMV : cytomégalovirus

C_{min}/C_{max} : concentration minimale efficace/ concentration maximale efficace

C_{ss} : concentration sérique à l'équilibre

CRP : protéine C réactive

DHA : acide docosahéxaénoïque

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

EBV : Epstein-Barr virus

FAB : fraction antigen binding

F_c : fraction constante

FcRn : recepteur nucléaire à la fraction constante

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

IBD : inflammatory bowel disease

IBDQ : inflammatory bowel disease questionnaire

IDR : intradermoréaction

IDM : infarctus du myocarde

IFN : interféron

IFX : infliximab

IL : interleukine

Ig : immunoglobuline

IV : intraveineux/se

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

MDP : muramyl-dipeptide

MC : maladie de Crohn

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NFS : numération de formule sanguine

NYHA : classification fonctionnelle de New York pour insuffisance cardiaque

NOD : nucleotide oligomerisation domain

OMS : organisation mondiale de la santé

PGE : prostaglandine E

PRO : patient reported outcoms

RCH : rectocolite hémorragique

RCP : résumé des caractéristiques produit

SA : semaine d'aménorrhée

SI : système immunitaire

SC : sous-cutané

SMR : service médical rendu

TCAM : taux de croissance annuel moyen

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TGF : tumour grow factor

TNF : tumour necrosis factor

UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

VDZ : vedolizumab

VGM : volume globulaire moyen

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

I. Liste des Figures

Figure 1 : Représentation schématique d'une paroi intestinale saine CAIRN HEGEL 2016 Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) Cairn [3]	18
Figure 2 : Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI - CAIRN [3]	20
Figure 3 : Common Sites of intestinal Involvement in Crohn's disease - John S. Miller is Gray Jay Graphics	21
Figure 4 : Types of ulcerative colitis – Colon & Rectal Surgical Specialists of New York	28
Figure 5 : Traitements reçus par les patients : A) atteints de la Maladie de Crohn (MC) ; B) d'une rectocolite hémorragique (RCH) [1]	35
Figure 6 : rôle central du TNF dans les MICI - Nature review : immunology	39
Figure 7 : Schéma d'un AC - Tutorat Immunologie UFR Pharmacie	40
Figure 8 : La Diapédèse	47
Figure 9 : Items évalués par l'IBD Disk - Gosh et al, Inflamm Bowel Dis 2017	55
Figure 10 : The IBD Disk questionnaire and scoring disk	55
Figure 11 : Evolution du score de qualité de vie représenté par l'IBD Disk	55
Figure 12 : Projet I-Care - GETAID	56
Figure 13 : Comparaison de l'acceptabilité des modes et des rythmes d'administration des différents traitements, évaluée par les patients à partir d'auto-questionnaires au moyen d'échelle visuelle analogique (n=1850).	60
Figure 14 : Détail du temps des différentes étapes pour une injection de trastuzumab - Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique	62
Figure 15 : Consommation des immunoglobulines en France et à l'AP-HP – Bull. Acad. Natle Méd., 17 janvier 2012	64
Figure 16 : Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis - Revue Gastroenterology 2022;158:562-572 [24]	75
Figure 17 : Graphique de synthèse de VISIBLE 2 - NIH[25]	75

Figure 18 : Schéma récapitulatif des schémas thérapeutiques du Védolizumab et de l'Infliximab	78
Figure 19 : Répartition en âge des patients inclus dans l'étude	86
Figure 20 : A) Répartitions des traitements utilisés. B) Répartitions des Pathologies traitées.	87
Figure 21 : Nombre de patients selon leur évaluation de la simplicité du dispositif d'injection SC	87
Figure 22 : Nombre de patients par évaluation de l'impact du dispositif SC vis à vis de leur travail suite au changement IV-SC	88
Figure 23 : Nombre de patient par degré d'amélioration de la vie sociale suite au changement IV-SC	89
Figure 24 : Nombre de patient par évaluation de l'utilité du switch vers un dispositif sous-cutané	89
Figure 25 : Nombre de patients par degré acceptabilité du traitement SC	91
Figure 26 : Nombre de patients selon leur degré d'évaluation de la qualité de vie après changement de voie d'administration du traitement	92
Figure 27 : Avis des patients en fonction des critères fixés (en %)	92
Figure 28 : Moyenne de la qualité de vie de chaque patient, définie à partir de plusieurs critères : acceptabilité, utilité du traitement, amélioration des qualités de vie professionnelle et sociale, simplicité du traitement et qualité de vie estimée par le patient	93

II. Liste des Tableaux

Tableau 1 : Tableau 1 : Indice d'activité histologique de Nancy (adapté d'après Marchal-Bressenot A, et al. Gut 2017	32
Tableau 2 : Indications des Biothérapies dans les MICI en 2019 - EMC Altwegg EM Biothérapies ALTWEGG	38
Tableau 3 : Surveillance des PRO au cours des MICI d'après le consensus national français (ref 10)	57
Tableau 4 : Détails annuels du temps en personnel pour les voies IV/SC (tableau 2 - Herceptin en voie SC : une mini-révolution ? Analyse pharmaco-économique)	63
Tableau 5 : Détail du gain en euro lié à la voie SC sur 2012	63
Tableau 6 : Résumé des prix des différentes formulations - Vidal Janvier 2023	65

<i>Tableau 7 : Administration de médicaments par voie sous-cutanée -HUG - Hôpitaux Universitaire de Genève_</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 8 : Paramètre pharmacocinétique de l'Infliximab REMICADE VS REMSIMA _____</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 9 : Paramètre Pharmacocinétique du vedolizumab ENTYVIO intraveineux versus sous-cutané [37] __</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 10 : INFLIXIMAB SOUS-CUTANE - REMSIMA® 120mg - GETAID [59] _____</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 11 : Védolizumab SC - ENTYVIO® V1 du 12/07/2020 – GETAID [61] _____</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 13 : Différents types de PRO1 au cours des MICI et questionnaires recommandés _____</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 14 : Comparaison PROs RCH versus MC _____</i>	<i>83</i>

Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) illustrent tous les enjeux actuels posés par les maladies chroniques : étiologie multifactorielle, incidence en constante augmentation, population concernée souvent jeune en pleine activité professionnelle, variété de symptomatologie clinique, absence de traitement curatif, développement de biothérapies onéreuses et au long court, associées à des effets indésirables parfois graves. Le choix d'un traitement d'entretien est plus que jamais une approche évolutive et complexe. Il s'agit aujourd'hui de proposer de nouveaux consensus thérapeutiques, associant contrôle durable de la pathologie et qualité de vie du patient.

Dans un contexte d'évolution des objectifs thérapeutiques, les progrès fait dans les formulations pharmaceutiques nous permettent aujourd'hui d'envisager une transposition du traitement hospitalier à une forme adaptable au quotidien de vie des patients. A la suite de récentes études sur l'acceptabilité des traitements par les patients au sein des MICI, le service de Gastroentérologie du CHU Saint-Eloi à Montpellier a organisé en 2021 la bascule thérapeutique d'une administration intraveineuse hospitalière de l'infliximab et du vedolizumab vers une simple injection sous-cutanée à domicile.

L'étude présentée ici est un retour sur cette nouvelle organisation de la prise en charge. L'objectif est d'évaluer l'impact que peut représenter ce changement thérapeutique sur des enjeux important pour notre système de santé, tels que l'amélioration de la qualité de vie d'un patient atteint de MICI, le contrôle de la symptomatologie, ainsi que le gain d'efficience pour notre système de soin.

Le plan est le suivant : la première partie présente un état de l'art concis sur les MICI, en se concentrant ensuite sur les deux biothérapies d'intérêt de ce travail que sont l'infliximab et le vedolizumab. Le concept de qualité de vie sera alors abordé, ainsi que sa place dans le choix des stratégies thérapeutiques. La seconde partie explicitera les intérêts et enjeux pharmacologiques et sociétaux du projet, avant de présenter les études ayant mis en place ce changement. La notion de questionnaires évaluant la qualité de vie sera alors introduite, menant à la troisième partie : évaluation de la qualité de vie des patients atteints de maladie

inflammatoire chronique de l'intestin traités par infliximab ou vedolizumab et passés de la forme intraveineuse à la forme sous cutanée.

PARTIE 1 - Etat de l'art

I. Les pathologies

1. Présentation des MICI

❖ Epidémiologie

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) regroupent des pathologies ayant comme dénominateur commun une inflammation de la muqueuse digestive. On y décrit la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). L'incidence de ces pathologies va en augmentant au cours de ces dernières années, et touche de plus en plus tôt les nouvelles générations adolescentes (+ 126% pour la MC et + 156% la RCH)[1]

En France, le dernier bulletin du SNIIRAM en 2019 dénombrait 273 000 personnes prises en charge pour MICI [2]. La répartition des patients atteints de MICI au sein des centres du GETAID fut évaluée en 2019 dans 41 des 44 centres que compte la France : 69% des patients étaient traités pour une MC, 29% pour une RCH et 2% pour des colites inclassées [1].

❖ Physiopathologie

Les MICI sont des pathologies idiopathiques. Aucun modèle ne permet actuellement d'expliquer concrètement leur genèse. Différentes de par leur localisation, ces pathologies évoluent en une alternance de poussées et de périodes de rémission, dont la fréquence et la sévérité varient selon les patients. Ces pathologies sont dites « auto-immunes » tout comme par exemple, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaque. L'hypothèse étiologique communément admise décrit une réponse immunitaire anormale vis-à-vis du microbiote intestinal. L'origine de ce déséquilibre de régulation est multifactorielle, et non encore clairement élucidée. Une hypersensibilité du système immunitaire (SI) à des facteurs endogènes et exogènes d'ordinaire non pathologiques induit une suractivation délétère pour l'organisme. Cette susceptibilité amène le SI du patient à attaquer les cellules de la paroi du tube digestif. Cette hypothèse est

renforcée par la nature des symptômes extra-digestifs immuno-médiés (uvéite, rhumatismes, etc.) associés et par l'efficacité des traitements visant à réduire l'activité du système immunitaire.

1. Hypersensibilité du SI inné :

Le système digestif est un système en contact avec l'extérieur. Il est une interface entre lumière intestinale et milieu interne, lieu d'échange et de multiples interactions. Le tube digestif maintient donc cette séparation grâce à différents systèmes de protections :

a. Barrières physiques :

La constitution histologique de la paroi digestive inclut la présence de jonctions serrées intercellulaires (E-cadherine, N-cadherine, Occludine, Claudine) entre les cellules épithéliales. L'intégrité de cette barrière physique est renforcée par la grande capacité de renouvellement cellulaire de l'épithélium digestif, permettant le remplacement rapide des cellules endommagées.

b. Barrières chimiques :

Le pH constitue une première barrière chimique. Il est de 1 à 2 pour l'estomac. Vient ensuite le mucus, produit par les cellules caliciformes, présentes dans la paroi des villosités intestinales. Celui-ci joue le rôle de piège physique des "exogènes". Il est riche en peptides antimicrobiens, les défensines et les lectines, synthétisés par les cellules épithéliales (cellules de Paneth). Les propriétés amphipathiques de ces peptides entraînent la lyse des membranes bactériennes.

c. Barrière immunitaire :

Le SI inné joue un rôle primordial dans la préservation de l'intégrité de l'organisme. Il repose sur les cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) présents dans les muqueuses. Ces cellules dendritiques sont les veilleurs de ce système. Elles distinguent les antigènes commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires...) et les antigènes pathogènes. En cas d'absence de pathogène, les

cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages sécrètent du TGF- β et du PGE₂. Ces médiateurs induisent une maturation des cellules dendritiques vers une voie régulatrice de l'inflammation. Une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10 est alors produite par les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria. L'IL-10 oriente la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LT régulateurs. Le SI s'autorégule, et limite ainsi le recrutement des cellules de l'inflammation. Le TGF β sécrété par les cellules mésenchymateuses ainsi que par les LT régulateurs diminue l'activité des macrophages. Les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, l'IFN γ et TGF- β) ont la capacité d'induire chez les lymphocytes B (LB) la production d'immunoglobuline A (IgA), immunoglobuline actrice de la tolérance immunitaire.

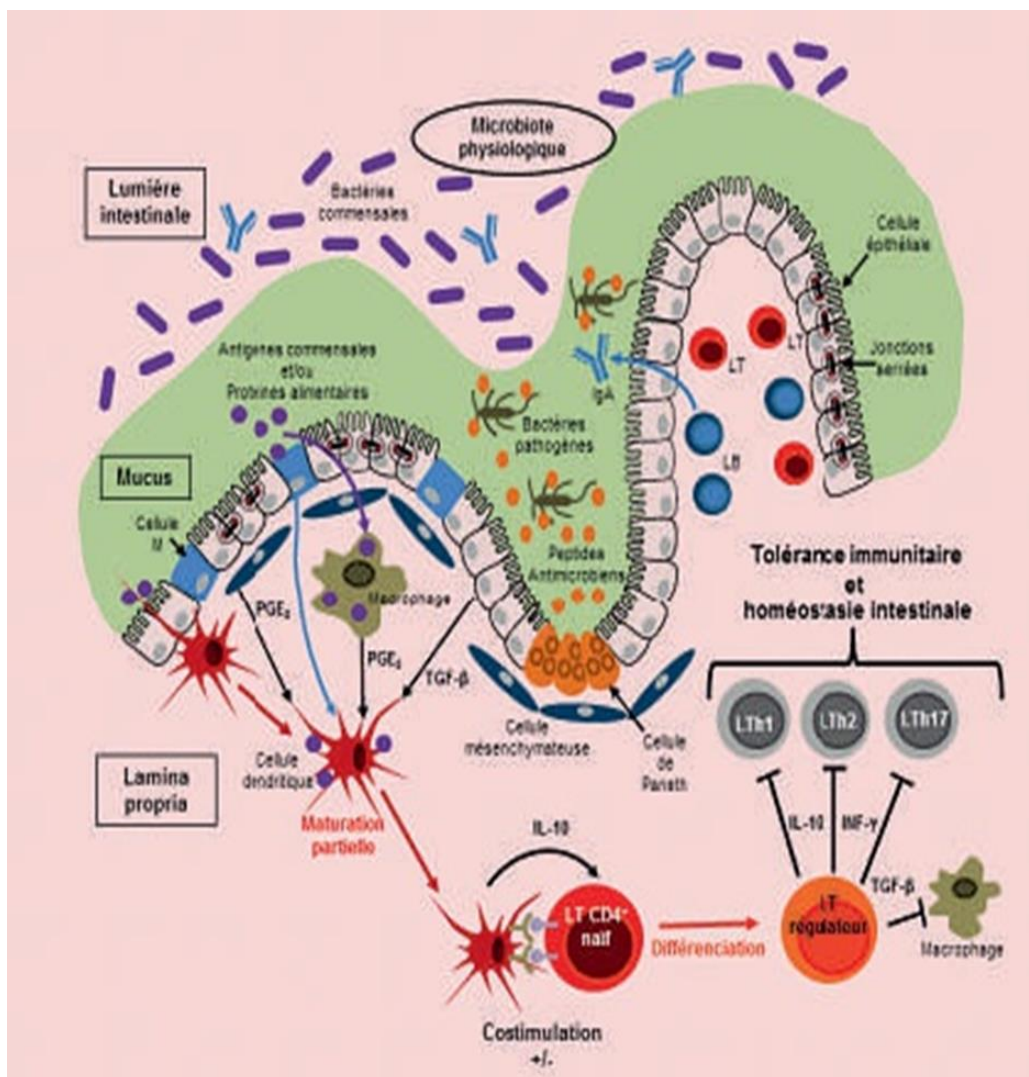


Figure 1 : Représentation schématique d'une paroi intestinale saine CAIRN HEGEL 2016
 Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) | Cairn [3]

2. Hyperactivation du SI adaptatif

Le système immunitaire se trouve donc en alerte dans le cadre d'une dysbiose de la flore commensale, induite par une rupture de l'équilibre entre SI inné et barrières physiques. Le SI adaptatif constitue la 2nd ligne de défense de notre organisme. La présence d'un agent pathogène est souvent détectée en priorité par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), via leurs récepteurs membranaires (TLR) et intracellulaires (NOD). Les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et IL-8 sont alors sécrétées. Les cellules dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques mésentériques, et induisent cette fois une différenciation, via la sécrétion d'IL12, des LT CD4⁺ naïfs en LT effecteurs inflammatoires Th1, Th2 et Th17. Ces LT effecteurs sécrètent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-6 et IL-8) induisant la réponse immunitaire.

- **LTh1** : Ils font partie de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages.
- **LTh2** : ils permettent la réponse immunitaire humorale, au travers de l'éducation des LB. Ceux-ci sécrètent des IgA et IgG, utilisés dans les systèmes de protection des muqueuses (CDC...)
- **LTh17** : ils sécrètent une cytokine de recrutement, l'IL23. Ces molécules chémo-attractives recrutent les cellules responsables de l'inflammation que sont les polynucléaires neutrophiles, les Natural Killer (NK) et les macrophages de la circulation sanguine vers la muqueuse digestive. Ces cellules sont responsables des lésions intestinales de par la sécrétion de molécules agressives telles que des ions superoxydes ou des radicaux libres.

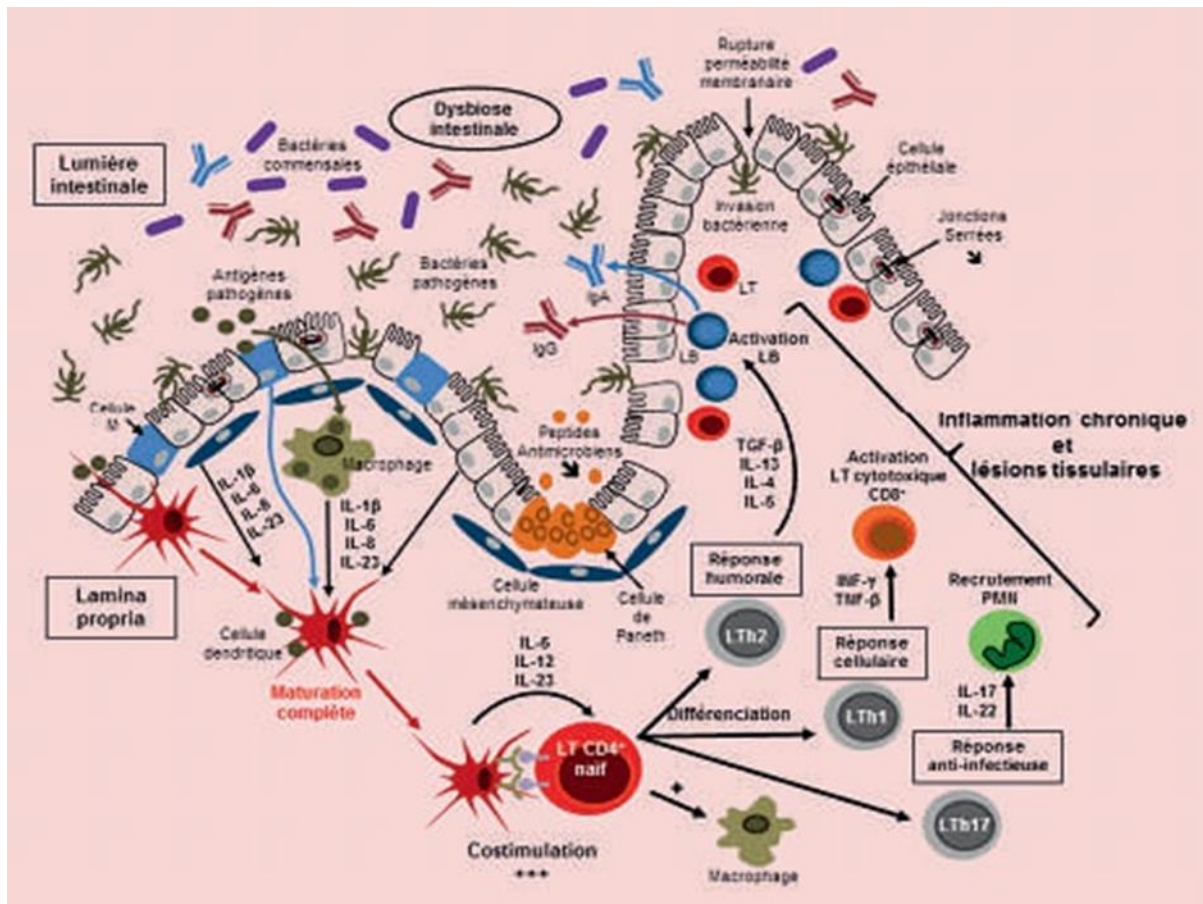


Figure 2 : Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI - CAIRN [3]

Dans le contexte des MICI, la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales se trouve diminuée. L'intégrité de la barrière physique épithéliale est alors impactée par de nombreux facteurs de risque. Une dysbiose peut donc se développer. Le SI inné se trouve sur-sollicité, et induit progressivement une inflammation chronique. Ces LT effecteurs sécrètent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17.

2. Maladie de Crohn :

❖ Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse digestive. Les lésions sont dites "segmentaires" car ces atteintes sont discontinues. Elles peuvent affecter

l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage à l'anus.[2] On les retrouve le plus souvent localisées :[4]

- sur la partie terminale de l'intestin grêle ou iléon : iléite
- sur le côlon : colite
- sous une forme mixte, sur les 2 segments : iléo-colite

❖ **Epidémiologie**

Souvent découverte entre 15 et 30 ans, la pathologie peut survenir à tout âge, et toucher les 2 sexes, avec une légère majorité féminine. Sa fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, bien que l'on note une forte prévalence en Europe du Nord-Ouest, ainsi qu'aux Etats-Unis. La prévalence de cette pathologie hétérogène aux symptômes majoritairement aspécifiques ne cesse de grandir, notamment dans les pays en voie de développement (Océanie, Asie, Moyen Orient)[3]. Actuellement en France, on dénombre 150 000 personnes atteintes de la maladie de Crohn, avec un taux d'incidence de 4 à 5 pour 100 000 habitants [5].

❖ **Facteurs de risque**

Il existe de très nombreux facteurs de risque de la maladie de Crohn, susceptibles d'accentuer la réponse immunitaire de l'hôte, ou d'augmenter la sensibilité des muqueuses digestives.

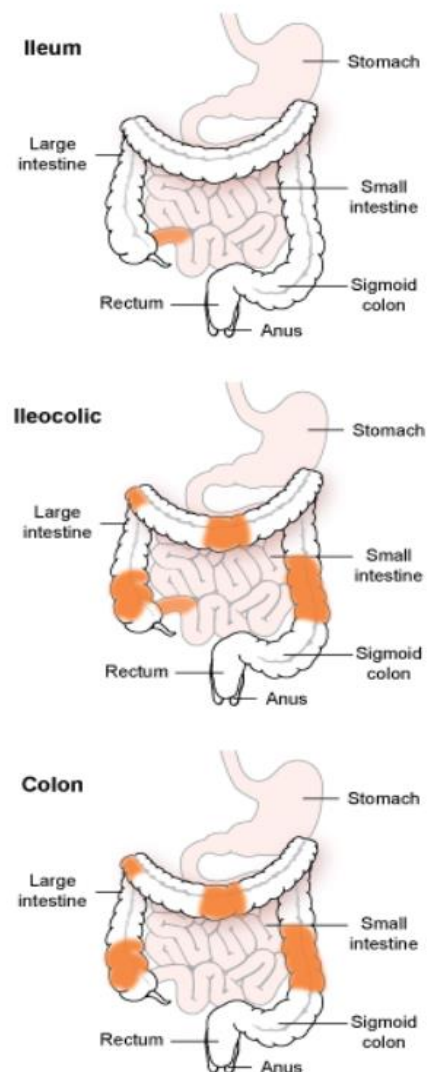


Figure 3 : Common Sites of intestinal Involvement in Crohn's disease - John S. Miller is Gray Jay Graphics

a. Prédipositions génétiques :

La prédisposition génétique fait partie des facteurs de risque du développement de la MC : 8 à 10% des patients atteints de MC ont un apparenté atteint de MICI. Le risque pour un apparenté au premier degré est de 1 à 3%. En effet, la mutation du gène NOD2 présent sur le chromosome 16 est aujourd'hui largement associée au développement d'une MC. Ce gène code pour un récepteur intracellulaire impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) présents dans la paroi bactérienne. Ces récepteurs, exprimés par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) et les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth), permettent l'identification et la destruction des pathogènes présentant ces MDP. De nombreux gènes de susceptibilité sont aujourd'hui reconnus comme impliqués dans diverses fonctions biologiques, telles que l'immunité, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, phénomènes pouvant impacter l'intégrité de la barrière intestinale [3].

Il convient cependant de préciser que ces mutations hétérozygotes (dont 3 représentent à elles seules 80% du répertoire) sont retrouvées chez 30% des patients mais aussi chez 15% des sujets sains. L'exploration génétique est une voie en pleine essor, qui permet de mettre en évidence certaines susceptibilités envers des traitements, mais aussi certains risques de récurrence post opératoire. Sa valeur prédictive reste cependant encore trop faible pour en faire un indicateur unique fiable de diagnostic [6].

Certaines mutations génétiques ont été reconnues responsables d'une dysrégulation de l'autophagie. Ce mécanisme physiologique intracellulaire permet aux lysosomes de maintenir l'homéostasie cellulaire en recyclant des organites. Ils régulent ainsi la mort cellulaire, la reconnaissance et la présentation des antigènes pathogènes par CMH de classe I et de classe II. Ce processus participe donc à la réponse immunitaire cellulaire, et est fortement impliqué dans les maladies auto-immunes. Différents signaux sont capables d'activer le processus autophagique : infection microbienne, protéines mal structurées, carences nutritionnelles, stress (oxydatif, du RE). La mutation des gènes IRGM et Atg16L1 perturbe l'élimination des pathogènes intracellulaires par les lysosomes. Les bactéries invasives sont alors capables de survivre et se multiplier au sein même des cellules épithéliales intestinales ou des macrophages de l'hôte [3].

b. Facteurs environnementaux :

L'augmentation constante de la prévalence de ces pathologies dans les pays industrialisés évoque un impact de la pollution et des métaux lourds, aggravant la sévérité des poussées. La consommation de tabac est actuellement un des principaux facteurs de risques environnementaux. Le tabagisme augmente la sévérité des poussées, leur fréquence, ainsi que le recours à la chirurgie [4]. L'arrêt du tabac est donc la première ligne d'hygiène de vie à mettre en place lors de la prise en charge de cette pathologie.

c. L'alimentation :

L'alimentation est naturellement un facteur important dans une pathologie digestive. Dans le cadre de la MC, il a été démontré qu'une forte consommation de fibres alimentaires ou de fruits diminue le risque d'apparition de MC, notamment chez l'enfant et l'adolescent, tandis que la surconsommation de protéine animale augmente sa survenue. Le débat reste encore ouvert concernant l'impact de la consommation de DHA et d'AGPI [6].

d. Dysbiose intestinal :

Le microbiote intestinal est un acteur majeur du système immunitaire. Dès la naissance, il permet à l'immunité intestinale d'apprendre à distinguer les espèces commensales des pathogènes. Sa composition et son homéostasie ont donc des répercussions dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de pathologie auto-immunes ou inflammatoires [6]. La régulation de la flore et le maintien d'un équilibre entre les différentes colonies se fait notamment par la sécrétion de bactériocines. Il en résulte une exclusion compétitive qui protège de l'installation de pathogènes. Cet effet protecteur indépendant du SI, se voit complété par la stimulation du système immunitaire inné. L'observation de système immunitaire de souris axéniques en est la preuve : sans colonisation bactérienne des différentes interfaces avec le milieu extérieur (système digestif, cutané, ORL et génital) les plaques de Peyer sont immatures. Les organes lymphoïdes secondaires tels que la rate et les ganglions lymphatiques se retrouvent déficients sur le plan structurel et fonctionnel, induisant une diminution de synthèse et de différenciation des lymphocytes.[7]

Tout comme une empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chacun, qualitativement et quantitativement. Seule la moitié des 160 souches microbiotiques du tube digestif est communément retrouvée d'un individu à l'autre. Un déficit en certaines bactéries, comme *Faecalibacterium prausnitzii*, ou une augmentation de souches tel que *E. coli* adhérent-invasif, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, [6] ou de bactéries du genre *Fusobacterium* [8] sont suspectées de favoriser l'apparition de MICI.

De nombreux traitements sont connus pour déséquilibrer ce système interne, et irriter la muqueuse digestive : la prescription d'antibiotiques lors de la première année de vie, la prise de contraceptifs oraux, l'acide acétylsalicylique, les AINS...

❖ Symptomatologie

La symptomatologie peu spécifique est un réel frein à la rapidité du diagnostic. Cet enjeu de santé publique a été démontré dans de nombreuses études, où jusqu'à 75% des patients suivis pour MC n'avaient été diagnostiqués que 2 ans après le début d'apparition des symptômes [6].

➤ Troubles digestifs :

Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale), nausées, vomissements, diarrhée chronique (> à 6 semaines) avec ou sans rectorragies. Ce tableau clinique peu spécifique peut donner suite à de plus graves manifestations, telles que le syndrome abdominal aigu, appendicite aiguë, fistule, abcès, syndrome dysentérique, signes anopérinéaux : douleurs, écoulement... [9]

➤ Troubles dus à une malabsorption des nutriments :

Amaigrissement, asthénie, anémie, carences vitaminiques, altération de l'état général. [6] Ces états se traduisent souvent par une cassure des courbes staturo-pondérales et un retard pubertaire chez l'enfant et l'adolescent.

➤ Troubles d'origine Immunitaire

La dysrégulation du système immunitaire à l'origine de la pathologie est susceptible d'impacter d'autres systèmes :

- Rhumatologiques : rhumatismes articulaires périphériques, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacro-illite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique
- Dermatologiques : aphtes buccaux, érythèmes noueux, pyoderma gangrenosum
- Oculaires : uvéite antérieure, plus rarement épisclérite, sclérite
- Hépatobiliaires : stéatose, rares cholangites sclérosantes
- Hématologiques : anémie, le plus souvent par carences (parfois associées, fer, folates, vitamine B12), ou inflammatoire, accompagnée d'une thrombocytose.

D'autres atteintes plus exceptionnelles peuvent se manifester : atteintes pancréatiques, rénales, pulmonaires, thromboses artérielles ou veineuses profondes. [9]

❖ Diagnostic

Le diagnostic de la MC est généralement établi en période de poussées. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, incluant des examens complémentaires :

- ❖ Analyses biologiques sur prise de sang objectivant une réaction inflammatoire :
 - NFS
 - CRP
 - Ferritinémie
 - Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
 - ALAT, ASAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante
 - Albuminémie
 - Vitamine B12 et folates sériques
- ❖ Analyse biologique des selles :
 - Coproculture et recherche de toxines de *Clostridium difficile*

- Dosage de la calprotectine fécale, qui permet de mesurer indirectement l'état inflammatoire de la muqueuse intestinale.

- ❖ Examens d'imagerie et/ou endoscopiques réalisés pour préciser l'aspect et l'étendue des lésions.

L'objectif de cette exploration est la mise en évidence d'une distribution segmentaire des lésions inflammatoires et ulcérées, espacées par des intervalles de muqueuse saine. Ces examens permettent de différencier la MC de la RCH dans 90% des cas. La cartographie produite, ainsi que la potentielle visualisation d'orifices fistuleux ou de sténoses luminales, sera un guide important dans le choix des thérapeutiques à mettre en place, et permettra d'établir un pronostic de la maladie [9]. Voici donc une présentation des différentes techniques utilisées [6].

- **L'échographie dite « haute fréquence »** est utile pour visualiser l'épaisseur de la paroi intestinale, et permettre la détection de complications (fistules, abcès, phlegmons). C'est un examen de premier abord, fiable, non irradiant, sensible pour la région iléocaecale, ainsi que les parties droite, gauche et sigmoïdienne du colon.
- **L'iléocoloscopie avec biopsies** est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension de la maladie de Crohn. Il consiste en l'introduction par le canal anal d'un appareil souple, après préparation colique. Cet examen en ambulatoire permet d'observer l'état de la muqueuse iléocolique, ainsi que la réalisation de biopsies, analysées en anatomopathologie. L'ECCO recommande au moins 2 biopsies sur chacun des 6 segments (iléon terminal, colon droit, transverse, colon gauche, sigmoïde et rectum) au niveau des zones inflammatoires mais également au niveau des zones saines.
- **L'endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies étagées** doit être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.[8] Cet examen est très utilisé pour le diagnostic positif et différentiel des MICI. Il permet l'évaluation de l'étendue des lésions et de leur importance. Elle permet également d'éliminer une maladie cœliaque.
- **L'IRM** est la technique de référence dans le bilan initial de la MC. Elle permet un suivi non invasif des patients et de leur réponse aux traitements. C'est d'ailleurs la technique privilégiée lors de la caractérisation de lésions anopérinéales, notamment

des fistules (en complément d'un examen clinique sous anesthésie générale). L'utilisation en préopératoire de l'IRM du canal anal a permis une amélioration du drainage chirurgical, entraînant une diminution du taux de récurrence de fistules [6].

- **La vidéocapsule endoscopique (VCE)** est une technique permettant l'examen complet de l'intestin grêle, via une mini-caméra de la taille d'une gélule. Après ingestion, la caméra enregistre les images des muqueuses de l'intestin grêle tout au long de son transit dans l'intestin au cours de la journée. La principale contre-indication de la vidéo capsule est l'existence d'une sténose dans laquelle pourrait se bloquer la capsule [5].

3. Rectocolite hémorragique

❖ Définition :

La Rectocolite hémorragique est une pathologie inflammatoire chronique affectant exclusivement l'extrémité distale du tube digestif (systématiquement le rectum et souvent le côlon) en une atteinte continue de la muqueuse. On y constate l'altération de la trame vasculaire, à l'origine de saignements, d'érosions et/ou d'ulcérations. Le GETAID recommande d'utiliser l'indice de sévérité endoscopique de la RCH (UCEIS) pour grader la sévérité endoscopique des lésions.

On distingue schématiquement trois types de RCH : [10]

- Les formes distales (60%) (rectite) (E1)
- Les formes rectosigmoïdiennes (E2)
- Les formes pancoliques (15%) (E3)

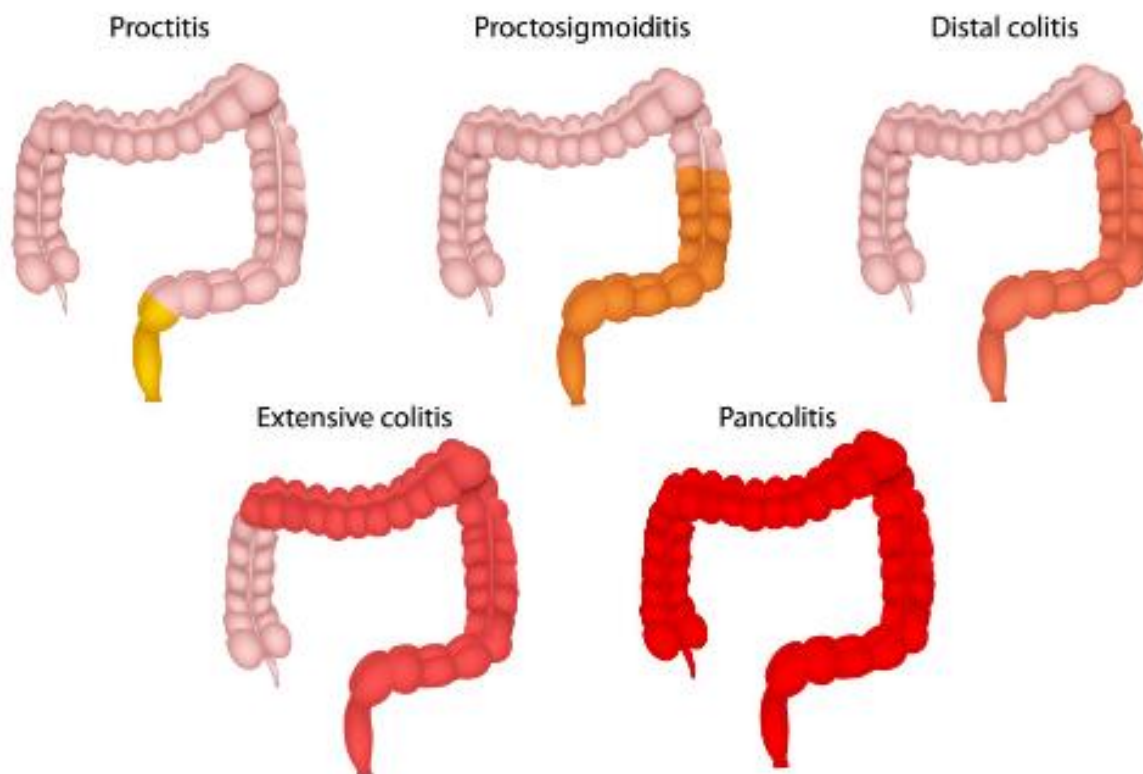


Figure 4 : Types of ulcerative colitis – Colon & Rectal Surgical Specialists of New York

❖ Épidémiologie

L'incidence de la RCH varie d'un pays à l'autre, le taux maximal se trouvant en Europe du Nord-Ouest et aux États-Unis. Tout comme la MC, cette pathologie se déclare majoritairement dans la classe d'âge 15-35 ans, avec un nouveau pic de diagnostic autour de 60 ans. Elle affecte à égalité les 2 sexes.

Actuellement, on dénombre en France 150 000 personnes atteintes de la RCH, avec une incidence de 6 à 8 nouveaux cas/an pour 100 000 habitants [11].

C'est une pathologie très invalidante, avec un fort impact sur la qualité de vie des patients, et qui conduit à une chirurgie dans 10 % des cas [11].

❖ Facteurs de risque

L'étiologie de la pathologie restant à l'heure actuelle inconnue, de nombreuses pistes sont explorées, relativement commune à celle favorisant l'apparition de la MC.

Le risque de développement d'une RCH chez un apparenté du 1^{er} degré est de 4.8 (IC 95%), 2nd degré est de 1.85 (IC 95%) et de 1.51 (IC 95%) chez les apparentés du 3^{ème} degré. Les formes familiales varient selon les études de 5 % à 20 % [11].

A l'inverse de la MC, le tabac n'a pas d'effet délétère démontré sur la survenue de RCH. Au contraire, le tabagisme serait protecteur, et semble diminuer la survenue de formes sévères. Preuve en est que l'arrêt du tabac augmente de 70 % le risque de développer une RCH pancolique, souvent réfractaire aux traitements conventionnels. [12]

Cependant, les conséquences potentielles du tabagisme sur le système cardio-vasculaire et les poumons sont telles que sa poursuite ou sa reprise au cours de la rectocolite hémorragique ne peut être envisagée.

L'appendicectomie se trouve être un facteur protecteur de la RCH. En effet, une intervention chirurgicale avant l'âge de 20 ans réduit d'environ 70 % le risque d'apparition de cette pathologie [3].

Les facteurs psychologiques tels que le stress semblent aggraver les poussées de RCH mais n'en impacteraient pas la fréquence de survenue, ou même le déclenchement de la maladie. Il en va de même pour les régimes alimentaires, qui n'impactent pas la RCH.

Aucun traitement n'est à l'heure actuelle déclaré comme pouvant induire une RCH. Il convient néanmoins chez les patients déjà atteints de limiter autant que possible l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, susceptibles de déclencher une poussée ou d'aggraver les lésions. Les médicaments diminuant le péristaltisme intestinal tels que le loperamide peuvent augmenter le risque de colectasie en cas de poussée sévère. Ils sont donc à éviter [11].

❖ Symptomatologie

a. Digestive

Les symptômes principaux de la RCH sont les ténesmes, et les émissions glairosanglantes [12]. Les poussées de RCH sont caractérisées par l'émission impérieuse de selles liquides, pouvant être responsables d'incontinence fécale. Le syndrome rectal désigne des émissions afécales

glaireuses, parfois purulentes. La colite aiguë grave est caractérisée par des selles sanglantes, souvent accompagnées de douleurs, d'une altération de l'état général, de fièvre, et d'une importante fatigue. La survenue d'une intolérance alimentaire voire d'une anorexie ont aussi été rapportées. C'est une pathologie responsable de souffrances physiques et psychologiques considérables impactant lourdement la qualité de vie du patient.

Dans 10 à 20% des cas, la symptomatologie est tellement similaire qu'il est difficile de poser le diagnostic entre MC et RCH. On parle alors de colites indéterminées, notamment observées en cas de cholangite sclérosante primitive associée.

b. Extra digestive

Chez aux moins $\frac{1}{3}$ des patients, la RCH est également à l'origine de signes extra-digestifs, dûs à la composante auto-immune de la pathologie. Sont donc constatées, dans 10-20 % des diagnostic de RCH[12], la présence d'arthralgies inflammatoires axiales et/ou périphériques plus ou moins sévères, des éruptions cutanées, plus rarement des lésions oculaires (épiscélrites et/ou uvéites). L'une de ces manifestations dermatologiques est l'érythème noueux. Ces nodules sous-cutanés inflammatoires se présentent sous la forme de petites masses douloureuses et de couleur violacée. Enfin, moins de 5 malades sur 100 ont une atteinte des voies biliaires. [11]

❖ Diagnostic

Dans 15 % des cas, la RCH est diagnostiquée au cours d'un épisode de colite aiguë grave [12]. C'est une urgence vitale qui impose une forte réactivité et une prise en charge en unité spécialisée. Le diagnostic de la RCH repose sur un faisceau d'arguments cliniques vu ci-dessus, complété par une visualisation endoscopique des lésions macroscopiques.

a. Biologique

Il n'existe pas de marqueur biologique pathognomonique de la RCH. Un bilan classique est donc réalisé afin de mettre en évidence des signes d'inflammations.

- Dosage de la calprotectine fécale : La calprotectine est une protéine sécrétée par les neutrophiles. Sa quantité dans les selles est directement proportionnelle à la migration des neutrophiles dans la lumière intestinale induite par le phénomène inflammatoire au seuil significatif de 250µg/g [13]. Elle est actuellement considérée comme un témoin de sévérité d'une RCH. Bien que ce marqueur soit non spécifique, son dosage permet un suivi non-invasif de l'évolution de la RCH. Des kits d'auto-dosage en ambulatoire sont disponibles.
- Coproculture + recherche de toxines de *Clostridium difficile* : cet examen permet d'écartier les causes bactériennes d'une diarrhée chronique. Un dépistage systématique d'une infection à *Clostridium difficile* est ainsi réalisé devant toute RCH active.
- Une infection au Cytomégalovirus (CMV) est systématiquement recherchée en cas de rechute chez un patient traité par immunosuppresseur et/ou biothérapie.

b. Endoscopique

Du fait de la localisation terminale de la RCH, la coloscopie complète ou la recto-sigmoïdoscopie seront privilégiées. Ces examens permettront la visualisation de la topographie des lésions, ainsi que la caractérisation des atteintes de la muqueuse. Dans les formes graves, un scanner peut être indiqué en urgence, afin de rechercher une colectasie ou une perforation de la paroi de l'intestin ou du rectum [11].

c. Histologique

Lors de l'iléocoloscopie, les recommandations préconisent la réalisation d'au moins deux biopsies provenant de cinq segments distincts (incluant le rectum et l'iléon terminal). A celles-ci s'ajoutent des prélèvements spécifiques, en périphérie des ulcérations. On y recherche quatre signes histologiques :

- Désorganisation architecturale de la muqueuse, généralement caractéristique d'une forme chronique de la pathologie
- Cellularité au niveau de la lamina propria

- Infiltration par des polynucléaires neutrophiles : la plasmocytose basale est un signe histologique précoce et évocateur de RCH
- Anomalies de l'épithélium : érosions épithéliales, ulcérations, pouvant aller jusqu'à l'abcès cryptique.

L'indice de Nancy est privilégié en routine pour évaluer le degré d'activité histologique de la RCH.

Tableau 1 : Tableau 1 : Indice d'activité histologique de Nancy (adapté d'après Marchal-Bressenot A, et al. Gut 2017

TABLEAU 6 • Indice d'activité histologique de Nancy (adapté d'après Marchal-Bressenot A, et al. Gut 2017 ; 66 : 43-9).

	Ulcération	Infiltrat à PNN	Infiltrat inflammatoire chronique	Modifications architecturales
Grade 4	Oui			
Grade 3	Non	Modérée à sévère		
Grade 2	Non	Léger à modéré		
Grade 1	Non	Non	Oui	Oui
Grade 0	Non	Non	Oui ou Non	Non

La cartographie histologique complète du côlon et de l'iléon, ainsi que l'analyse anatomopathologique des biopsies écartant la présence de granulome épithélioïde, permettent généralement d'écarter le diagnostic d'une MC. Le diagnostic peut cependant se trouver incertain lors du premier examen des lésions, du fait de la grande similitude physiopathologique entre MC et RCH. Seule l'évolution de la symptomatologie et de la localisation permettent la pose ultérieure du diagnostic adéquat. Ainsi, 10 % des patients diagnostiqués RCH seront reclassés en faveur d'une MC au cours des 5 premières années de suivi [13]. La présence de multiples corps d'inclusion évocatrice d'une infection à CMV doit aussi être recherchée par la même occasion [12].

❖ Objectifs thérapeutiques

L'origine des MICI demeurant inconnue, le traitement médical est axé sur la limitation des manifestations cliniques de ces pathologies. L'objectif à court terme est de mettre fin aux

phases de poussées inflammatoires, puis de maintenir le patient en rémission sur le long terme, afin d'obtenir la cicatrisation de la muqueuse intestinale, et de limiter la destruction intestinale, et de limiter le handicap fonctionnel. On parle de rémission clinique et morphologique. En 2019, la HAS a émis les recommandations d'objectifs de prise en charge des MICI. [9]

- Traiter les poussées et prévenir les rechutes.
- Prévenir, détecter et traiter précocement les complications de l'histoire naturelle de la maladie et des traitements.
- Assurer la prise en charge psychologique.
- Veiller à maintenir un état nutritionnel correct et, chez l'enfant,
- Permettre une croissance satisfaisante.
- Contribuer à l'éducation du patient et le cas échéant de ses proches
- Améliorer la qualité de vie.

1. Scores d'évaluation :

La rémission clinique est à ce jour évaluée par les gastroentérologues à l'aide de nombreux scores, les plus utilisés étant : Le UC-DAI pour la RCH, le CDAI et le Harvey-Bradshaw pour la MC.

a. UC-DAI ou score de Mayo : [6]

Cette fiche de score est un outil à la disposition des gastroentérologues permettant de caractériser à travers des observations cliniques simples le stade de la pathologie. Sur une échelle de 0 à 3, le médecin y évalue la fréquence des selles, la présence de sang dans les selles, son appréciation globale de la gravité ainsi que son évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie). La somme des scores obtenus permet le classement suivant :

- Score <2 : maladie inactive
- Score compris entre 3 et 5 : activité faible
- Score entre 6 et 10 : activité modérée
- Score >11 : activité sévère

b. CDAI ou score de Best : [14]

Indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC. Il est évalué sur 7 jours, et représente aujourd'hui le score gold standard pour la MC pour les essais cliniques. Selon le consensus ECCO 2010, et basé sur une échelle de 600 :

- pathologie inactive : CDAI <150
- activité légère : CDAI ≥ 150 ; < 220
- activité modérée : CDAI ≥ 220 ; < 450
- activité sévère : CDAI >450

c. Harvey-Bradshaw : [15]

D'utilisation plus simple que le CDAI au quotidien, le recueil des données des 24h précédentes se fait lors de la consultation. Il est étroitement corrélé au CDAI. Comme le CDAI, son interprétation basée sur le consensus ECCO 2010 indique :

- Maladie inactive : <4
- Activité légère de la maladie : HBI ≥ 4 et ≤ 8
- Activité modérée de la maladie : HBI > 8 et ≤ 12
- Activité sévère de la maladie : HBI > 12

La rémission morphologique est quant à elle caractérisée par une cicatrisation endoscopique et radiologique des muqueuses digestives.

Mais les scores cliniques sont-ils le réel reflet de la cicatrisation endoscopique ? En effet, les scores cliniques sont axés, pour près de 40% des items, sur les symptômes subjectifs et non spécifiques ressentis par le patient. L'évaluation de cette VPP et VPN fut estimée par l'étude SONIC. L'étude SONIC, étude multicentrique, randomisée, effectuée en double aveugle sur 508 patients atteints de MC, a démontré que l'indice CDAI ne reflète pas une normalisation des marqueurs objectifs de l'inflammation, tels que la CRP ou la cicatrisation endoscopique [16]. L'objectif thérapeutique ultime dans la MC est probablement l'amélioration de la qualité de vie, en limitant le handicap fonctionnel [6].

Il existe aujourd'hui de nombreuses spécialités médicamenteuses ayant l'AMM dans le traitement des MICI. En 2019, le GETAID a entrepris un "État des lieux sur les MICI en France". 41 centres du GETAID sur 44 (91 %) ont participé à cette étude, comptabilisant 3 124 patients atteints de MICI (69% atteints de MC, 29% atteints de RCH et 2% de colites inclassées). En se basant sur l'enquête « une semaine de MICI en France », 7 axes de traitements médicamenteux ressortent actuellement dans la prise en charge des MICI : 16 % des patients étaient traités par 5-aminosalicylés, 11 % par corticoïdes, 21 % par thiopurines, 5 % par méthotrexate, 51 % par anti-TNF, 11 % par vedolizumab, et 3 % par ustekinumab [6].

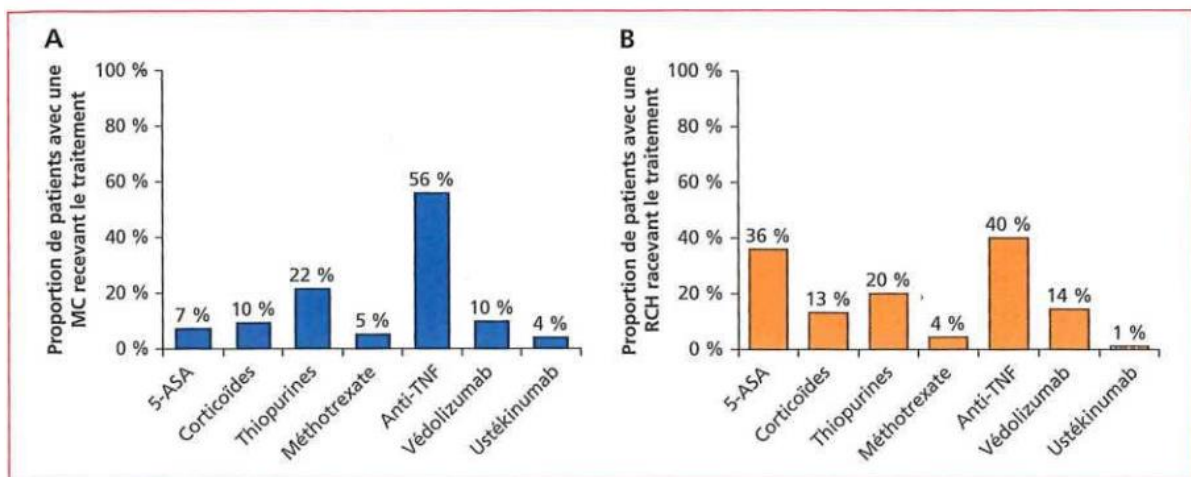


Figure 5 : Traitements reçus par les patients : A) atteints de la Maladie de Crohn (MC) ; B) d'une rectocolite hémorragique (RCH) [1]

L'orientation entre ces différentes approches thérapeutiques est basée sur des données :

- liées au patient : âge, comorbidités, observance, grossesse, antécédents de cancer
- liées à la maladie : ancienneté, sévérité, étendue des lésions, manifestations extra-intestinales
- liées aux antécédents thérapeutiques : efficacité et tolérance, origine de l'échec de la biothérapie précédant, rapport bénéfices/risques, voie d'administration et posologie, acceptabilité, coût [17]

II. Les Biothérapies

1. Généralité

L'arrivée des biothérapies dans les années 2000 a largement modifié la prise en charge des patients atteints de MICI. Elles constituent actuellement les traitements de choix des formes modérées à sévères. Leur spécificité d'action immunologique leur confère une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, bien que ce soit aussi la principale source d'effet indésirable.

Un bilan pré-biothérapie est indispensable avant la mise sous traitement. [6]

- Réalisation des rappels vaccinaux utiles, voire envisager la vaccination antipneumococcique ainsi que la vaccination anti-BCG.
- La vaccination par vaccins vivants est contre-indiquée sous biothérapie : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole (ROR), tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Elle doit donc être anticipée jusqu'à 3 semaines avant la mise sous traitement.
- Dans le but d'éviter toute résurgence ou récurrence de pathologies, un bilan sérologique de recherche de pathologies latentes doit être effectué : VIH, hépatite B et C, de même que la recherche d'antécédents de cancer dans les 5 dernières années.
- Réalisation d'un test IDR (intradermoréaction) à la tuberculine ou un test QuantiFÉRON®, et une radiographie pulmonaire. En cas de tuberculose latente (QuantiFÉRON® ou IDR positive avec scanner thoracique normal), un traitement par Isoniazide + Rifampicine pendant trois mois doit être prescrit.
- Un bilan cardiovasculaire doit garantir l'absence d'insuffisance cardiaque stade III ou IV (NHIA).
- La présence de sclérose en plaques (SEP), de leuco-encéphalite multifocale ou névrite optique rétrobulbaire sont des contre-indications à la mise sous anti-TNF (ce ne sont pas des contre-indications pour la mise sous vedolizumab ou ustekinumab)

2. L'infliximab

❖ Présentation

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k. Il est le premier anti-TNF à avoir eu l'AMM et le remboursement en France dans la maladie de Crohn luminale sévère réfractaire en 2000. Il est actuellement disponible en France sous les noms de spécialité REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI®.

Fort du succès de cette molécule, et dans l'objectif de réduire les coûts de santé et de faciliter l'accès aux soins, des biosimilaires de l'infliximab arrivent sur le marché, comme le CT-P13, permettant un changement en toute sécurité (Essai NOR-SWITCH - The Lancet 2017)[18]

❖ Indication

Dans le cadre des MICI, l'infliximab est indiqué dans le traitement des formes actives, modérées à sévères, de RCH et MC chez l'adulte. Il est actuellement utilisé en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements immunosuppresseurs de première intention (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et/ou de la corticothérapie (même si une introduction précoce des anti-TNF est aujourd'hui envisagée en combothérapie, cf. REACT [19])

Son efficacité à maintenir les patients en rémission dans les contextes d'échec des 5 aminosalicylés (5 ASA) ou d'immunosuppresseurs fut confirmée par l'essai ACCENT 1 dans le cadre de la MC et par les études ACT-1 et ACT-2 dans la RCH modérée à sévère. [20] L'infliximab possède l'AMM dans ce même contexte chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. [9]

Tableau 2 : Indications des Biothérapies dans les MICI en 2019 - EMC Altwegg EM Biothérapies ALTWEGG

Tableau 1.

Indication des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en 2019.

	Biothérapies ayant l'indication, l'AMM et le remboursement en France
Maladie de Crohn luminale modérée à sévère de l'adulte	Adalimumab, infliximab Védolizumab (après échec ou CI aux anti-TNF) Ustékinumab (après échec ou CI aux anti-TNF)
Maladie de Crohn luminale modérée à sévère de l'enfant de 6-17 ans	Adalimumab, infliximab
Maladie de Crohn anopérinéale fistulisante de l'adulte	Adalimumab, infliximab
Rectocolite hémorragique modérée à sévère de l'adulte	Adalimumab, golimumab, infliximab Védolizumab (après échec ou CI aux anti-TNF, mais demande de remboursement en première ligne en cours) Ustékinumab (après échec ou CI aux anti-TNF) (AMM, mais demande de remboursement en cours)
Rectocolite hémorragique modérée à sévère de l'enfant 6-17 ans	Adalimumab, infliximab
Rectocolite hémorragique en colite aiguë grave	Infliximab

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CI : contre-indications ; TNF : *tumor necrosis factor*.

Chez des patients naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseurs, la supériorité de la combothérapie par infliximab et azathioprine en cas de corticorésistance a été prouvée par l'essai SUCCESS dans la RCH et SONIC dans la MC.

❖ Mécanisme d'action

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire, dont l'augmentation de concentration sérique a été corrélée à l'activité des MICI. Ce marqueur moléculaire de l'inflammation stimule l'angiogenèse, le recrutement et l'activation de macrophages, de LTCD4 et LTCD8. Il est aussi responsable de l'entrée en apoptose des cellules de Paneth. La somme de ses mécanismes, en cas de dérèglement du système de régulation immunitaire de l'inflammation, induit la détérioration de la barrière épithéliale digestive.

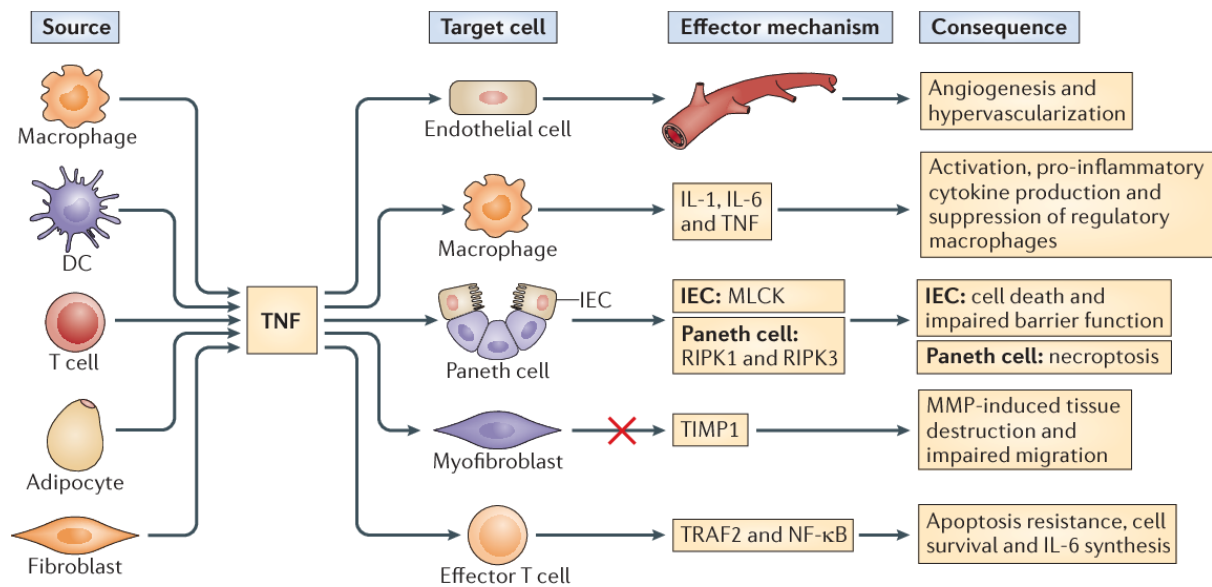


Figure 6 : rôle central du TNF dans les MICI - Nature review : immunology

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k, possédant 25% de régions variables murines, neutralisant spécifiquement le TNF α . Cet anticorps thérapeutique est une immunoglobuline de poids moléculaire d'environ 150 kDa.

Le FAB (fragment antigen binding) est la région variable, spécifique à l'antigène cible. Elle est formée de trois régions hypervariables, qui procurent une grande affinité et une grande spécificité lors de la fixation à l'épitope de l'antigène, ici le TNF-alpha.

Le fragment Fc est une région non variable, dite "cristallisable". La région Fc permet les fonctions effectrices de l'anticorps, c'est-à-dire l'élimination du complexe Ag-Ac, en se rendant visible du système immunitaire innée aspécifique (voir figure 7).

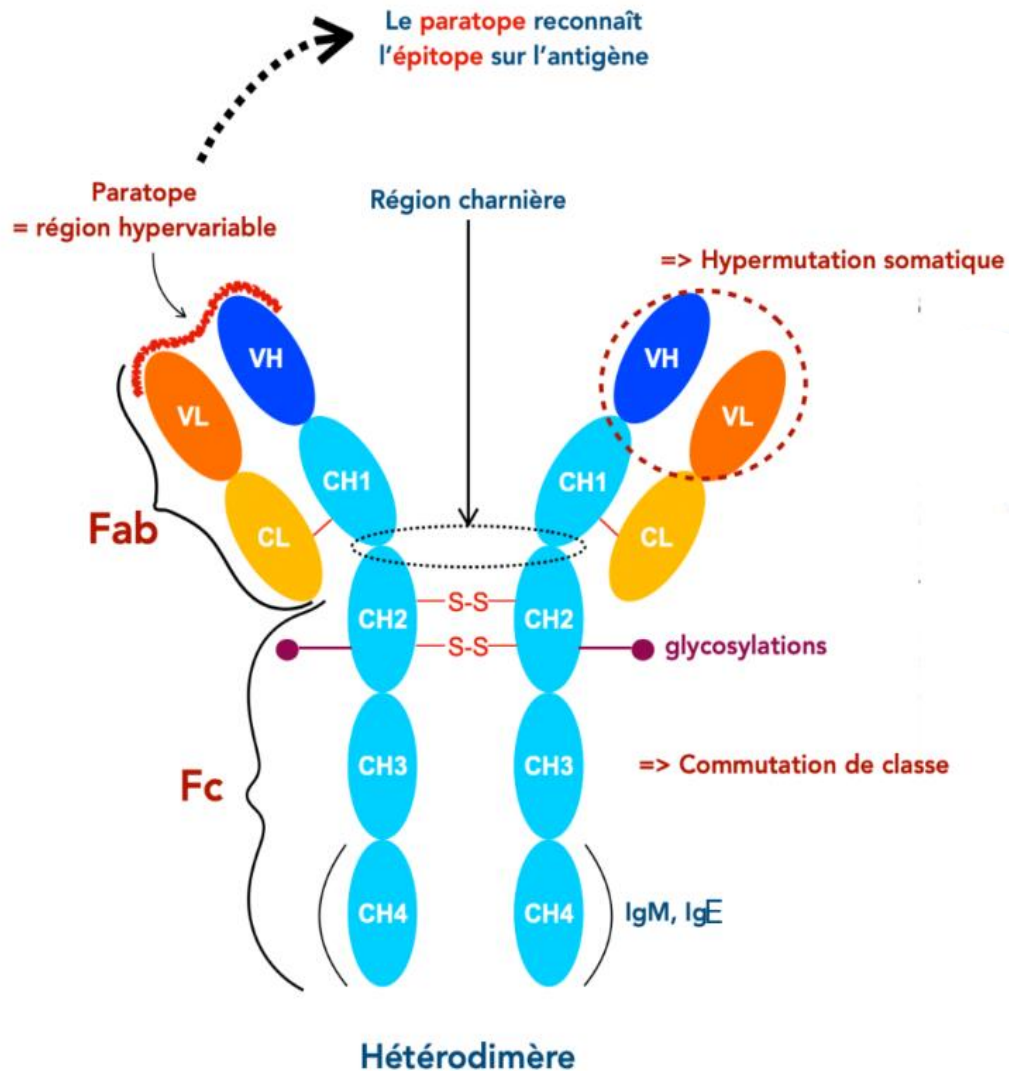


Figure 7 : Schéma d'un AC - Tutorat Immunologie UFR Pharmacie

On peut alors parler de 2 mécanismes d'élimination :

Les effecteurs cellulaires du SI (macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques), expriment à leur surface les récepteurs de cette fraction invariable Fc, les RFcg. Ils permettent l'endocytose et la destruction des composants signalés par les anticorps. La région Fc peut également être reconnue par le récepteur membranaire FcRn, et induire une internalisation menant à un recyclage vers le pôle vasculaire des cellules endothéliales. Ce phénomène augmente la demi-vie des IgG, pouvant aller jusqu'à 3 semaines.

En fixant et en inhibant le TNF α , l'infliximab permet une diminution du phénomène inflammatoire présent notamment au sein des muqueuses digestives dans le cadre des MICI.

Il induit ainsi une réduction des taux de CRP, limite l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin et du côlon (études histologiques) et favorise la cicatrisation des muqueuses. L'association avec un immunosuppresseur classique (thiopurine ou Methotrexate®) est souvent recommandée la première année, afin d'améliorer l'efficacité et la durée de la réponse thérapeutique. Cela permet aussi de limiter les risques d'auto-immunisation [20]. On parle alors de combothérapie.

❖ Posologie

Une association entre les taux plasmatiques et l'efficacité du traitement a été observée avec tous les anti-TNF. Le "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) s'est donc développé afin de guider l'optimisation de ces traitements. Cependant, les essais d'intervention TAXIT publiés le 14 octobre 2021 et TAILORIX menés par le Pr David LAHARIE dans la maladie de Crohn n'ont pas pu démontrer le bénéfice d'un TDM proactif par rapport à un suivi thérapeutique classique[21].

Actuellement, le schéma d'induction de l'infliximab IV comprend trois perfusions, aux semaines S0, S2 et S6. Le protocole dure deux heures les trois premières perfusions, afin de s'assurer de la bonne tolérance du produit par le patient. La dose administrée est alors de 5 mg/kg. On passe ensuite à un schéma d'entretien, avec une perfusion courte, en une heure à l'hôpital, toutes les 8 semaines. Les doses peuvent alors être optimisées à 10 mg/kg, toutes les 8, 6 ou 4 semaines. Les autoinjections sous cutanée à domicile, disponibles depuis 2021, se font quant à elles tous les 14 jours, par du Remsima 120 mg, après deux perfusions d'inductions (S0 S2), ou en changement des perfusions. [22]

En cas d'absence ou insuffisance de réponse initiale, d'échappement thérapeutique ou d'une intolérance au traitement, une optimisation médicamenteuse est mise en place : [23]

1. Augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α (jusqu'à un intervalle de 4 semaines)
2. Combothérapie
3. Changement pour un 2^{ème} anti-TNF α ,
4. Recours à une biothérapie ayant une autre cible que le TNF α .

❖ Effets indésirables

L'effet secondaire majoritaire consiste en une augmentation du risque d'infections bénignes, urinaires ou ORL par exemple. On parle alors d'infection opportuniste. L'apparition de fièvre est donc à surveiller [22].

Attention toutefois au risque de réactivation de tuberculose latente, qu'il convient d'anticiper. Les effets indésirables graves, tels que les infections sévères ou le développement de lymphomes T hépatospléniques, ne surviennent majoritairement que dans des contextes bien particuliers de combothérapies prolongées avec les thiopurines [6].

Des réactions d'hypersensibilité, liées au caractère chimérique de cette biothérapie sont à prévoir.

Sont enfin à noter des réactions d'hypersensibilité à la perfusion, des réactions cutanées douloureuses aux points d'injection, et quelques rares cas de psoriasis paradoxal. [6]

Enfin, les anti-TNF peuvent être à l'origine d'un phénomène d'auto-immunisation, induisant la production d'anticorps anti-médicament. Avec l'infliximab, 62% des patients se mettent à développer des anticorps anti-médicaments (AAM) [24] Cette réaction d'hypersensibilité immédiate neutralise l'infliximab, et peut être à l'origine d'une perte de réponse comme le démontre une méta-analyse de 2013 [25]

❖ Contre-indications

La mise sous infliximab est contre indiquée en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NHIA). Les nombreuses études faites autour de l'IFX permettent d'envisager le traitement de la femme enceinte et allaitante. Il est tout de même à prendre en compte un risque accru d'infection en cours de grossesse (listériose, CMV, toxoplasmose...), raison de l'immunosuppression maternelle induite par le traitement, et ce d'autant plus que le traitement peut masquer la fièvre [26].

❖ Biosimilaires

Il existe depuis 2013 en France 2 biosimilaires de l'infliximab ayant l'AMM dans les MICI : CT-P13 (Remsima®, Inflectra®) et SB2 (Flixabi®). L'efficacité et la tolérance du CT-P13 ont été prouvées par de nombreuses études, et se révèlent comparables à celles de l'infliximab princeps [27]. Cela a notamment été démontré en 2019, chez les patients naïfs d'infliximab, dans 2 études utilisant la base de données de l'Assurance Maladie : 5050 personnes incluses pour la maladie de Crohn [28] et 3112 patients pour la RCH [29]

L'interchangeabilité entre l'infliximab princeps et le biosimilaire a été évaluée par l'étude multicentrique randomisée en double aveugle NOR-SWITCH [18]. Lors de cette étude, il fut montré que les taux résiduels d'IFX n'étaient pas modifiés par le passage du princeps au biosimilaire. Le taux d'aggravation de la maladie ainsi que le taux d'effets secondaires se sont révélés équivalents dans les 2 groupes, au vu des différences non statistiquement significatives. Ces résultats ont été confirmés par l'étude française de l'Hôpital Cochin à Paris en 2015. La persistance de l'efficacité chez des patients préalablement stabilisés sous IFX était de 85,7 % après 8,5 mois de traitement par biosimilaire. Aucun patient n'a développé d'allergie ou d'anticorps anti-IFX.[30] A la suite de cela, l'ANSM et l'ECCO ont émis respectivement en 2016 et en 2017 les recommandations suivantes :

- Le choix est laissé libre aux prescripteurs, lors de l'initiation du traitement, entre l'infliximab princeps et les biosimilaires.
- Le changement à l'initiative du prescripteur est possible après information et accord du patient. Une surveillance clinique particulière doit alors être mise en place.
- Le retour d'expériences sur les changements multiples est encore trop faible pour émettre un avis. Malgré tout, la SNFGE, le GETAID et le CREGG rappellent qu'une intolérance au principe actif infliximab ne saurait être corrigée par le changement de spécialité (princeps ou biosimilaire)
- Les kits de dosages d'infliximabémie et d'AAM sont adaptés à toutes les formulations d'infliximab. [31]

Les essais comparatifs de non-infériorité, menés lors du développement des biosimilaires de l'IFX ont été effectués dans le cadre de pathologies rhumatologiques (autre grande indication

de l'IFX princeps). La bioéquivalence ainsi établie fut donc extrapolée à l'ensemble des AMM de l'IFX, dont celles pour la MC et la RCH.

Malheureusement, compte tenu de la grande variabilité individuelle liée à ces thérapies immunologiques, ces traitements peuvent ne pas atteindre l'objectif attendu chez tous les patients. En cas d'échec des stratégies thérapeutiques ayant inclus un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde, et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab), le CT de la HAS de 2017 recommande une 3^{ème} ligne de prise en charge.

3. Le vedolizumab

❖ Présentation

Le vedolizumab (Entyvio®) est un anticorps monoclonal 100% humanisé issu des biotechnologies. Il se présente sous la forme d'une solution injectable, liquide incolore à jaune, dans une seringue préremplie en verre de Type 1 de 1 mL avec aiguille fixe de 27 gauges et de 1,27 cm [32]. La conservation doit se faire à l'abri de la lumière, dans son emballage, entre 2° et 8°C. La stabilité du PA est garantie 36 mois avant ouverture.[33] Chaque dispositif d'injection est équipé d'un dispositif de sécurité qui vient protéger l'aiguille à l'issue de l'administration.

❖ Indication

L'efficacité du vedolizumab dans les MICI fut démontrée aux cours des essais contrôlés randomisés de phase 3 GEMINI. L'essai GEMINI 1 a démontré un taux de réponse clinique significatif dans la RCH par rapport au placebo. Les taux de rémission clinique et de cicatrisation endoscopique étaient également plus élevés avec le VDZ. Les taux de réponse à l'induction à la semaine 6 chez les patients avec une RCH en échec des anti-TNF étaient de 47,1 % sous VDZ contre 25,5 % sous placebo [34]. À la semaine 52, les taux de rémission étaient de 41,8 %, 44,8 % et 15,9 % des patients traités par VDZ toutes les 8 semaines, toutes les 4 semaines et par placebo, respectivement [20] Dans la MC (essai GEMINI 2), le taux de rémission clinique était significativement plus élevé dans le bras VDZ que dans le bras placebo (14,5 % vs 6,8 %). La réponse clinique n'a cependant pas été impactée [19].

À la semaine 52, les taux de rémission clinique étaient de 39 % (patients traités tous les 2 mois) 36,4 % (patients traités une fois/mois) et 21,6 % (chez les patients traités par placebo). Enfin, l'efficacité et la tolérance du VDZ dans la prise en charge de la MC ont été approfondies dans GEMINI 3, où la réponse thérapeutique au VDZ sembla être impactée par les antécédents thérapeutiques du patient liés à l'IFX : en effet, les taux de rémission étaient plus élevés chez les patients naïfs d'anti-TNF, tandis qu'une réponse plus lente fut observée chez les patients MC réfractaires ou intolérants aux anti-TNF (avec une réponse significative au traitement seulement après 10 semaines de traitement (26,6 % vs 12,1 %, $p = 0,001$)) [34].

Le 22 mai 2014, le VDZ a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe pour les pathologies suivantes :

- Maladie de Crohn :

Traitement des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn non contrôlée, malgré un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab) (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires). Il intervient donc en 3^{ème} ligne de traitement. En 2017, le CT de la HAS a émis un avis favorable à sa prise en charge hospitalière.

- Rectocolite hémorragique :

Traitement des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique non contrôlée ou en perte de réponse, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'intolérance). Son SMR est important et son ASMR de classe V selon la Commission de Transparence du 18 mars 2020 [35].

Depuis cette date, le VDZ représente aussi une nouvelle alternative aux anti-TNF, en ayant prouvé un SMR important chez les patients naïfs d'anti-TNF, mais uniquement dans le cadre de la prise en charge de la RCH.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF au VDZ :

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du VDZ
- en cas de colites aiguës graves, l'IFX étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).[35]

Une étude rétrospective issue de 10 hôpitaux britanniques (88 patients RCH sous VDZ et 39 sous anti-TNF en 2^{ème} ligne) confirme la meilleure séquence thérapeutique entre anti-TNF et VDZ. D'après les données analysées, la grande majorité (89 %) des patients avec la séquence anti-TNF puis VDZ poursuivaient le VDZ à un an, contre seulement 42 % des patients avec la séquence inverse, VDZ initial suivi d'anti-TNF. Ces résultats prometteurs pour le VDZ ont été confirmés par les taux de colectomie et de rémission clinique sans corticoïdes, aussi en faveur de la séquence « anti-TNF puis VDZ » (congrès UEGW)

Le VDZ a obtenu l'autorisation d'un remboursement en première ligne de traitement à la suite de l'étude VARSITY, comparant l'efficacité de l'adalimumab au vedolizumab [17].

❖ Mécanisme d'action

Au cours d'une MICI, le recrutement de cellules immunitaires telles que les lymphocytes T effecteurs est anormalement élevé. L'infiltration lymphocytaire dans la muqueuse digestive est induite par chimiotactisme, et perpétue l'inflammation intestinale. L'objectif du vedolizumab est de limiter cet afflux de cellules immunitaires.

Le vedolizumab est une IgG1 produite dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant. Cet anticorps est antagoniste de l'intégrine $\alpha4\text{-}\beta7$, présente à la surface des cellules de l'immunité, comme les Lymphocytes T. En temps normal, cette intégrine participe au phénomène de diapédèse en se liant à une molécule dite « MAdCAM-1 », une molécule glycosidique d'adhésion mucine like, principalement exprimée par les plaques de Peyer. Cette liaison est une des clefs de l'étape d'adhésion ferme présente au cours de la diapédèse [36]. Antagoniser cette liaison empêche par conséquent l'afflux de cellules immunitaires dans les muqueuses digestives, et limite donc le phénomène

inflammatoire. Cette spécificité de localisation limite le risque d'infections et d'immunodépression généralisée (induite par d'autres immunosuppresseurs).

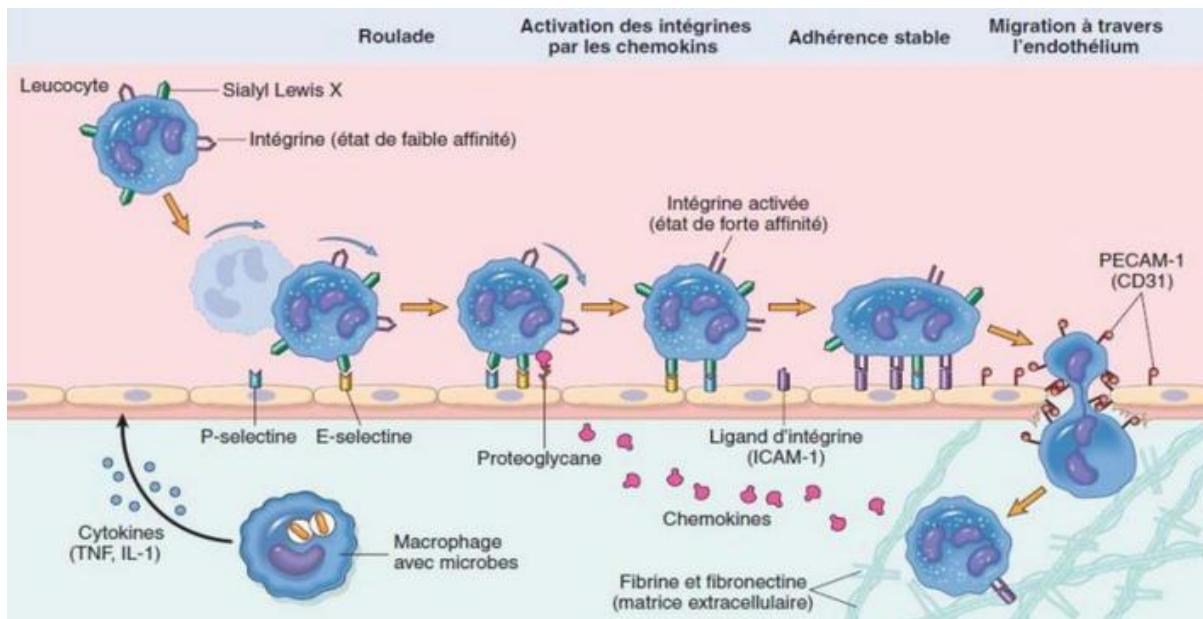


Figure 8 : La Diapédèse

❖ Posologie

Le vedolizumab 300 mg en poudre pour solution injectable en intraveineuse a obtenu son AMM le 22 mai 2014. Le schéma posologique recommandé est identique dans le traitement de la RCH et de la MC. Le patient reçoit 300 mg de vedolizumab par perfusion intraveineuse à 0, 2, puis soit des perfusions à la 6 semaine, puis toutes les 8 semaines, soit des injections sous-cutanées à 108mg tous les 14 jours. La fréquence d'administration peut se voir augmentée à une perfusion de 300mg toutes les 4 semaines en cas de diminution de réponse au traitement. Dans le cas d'une RCH, le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10^{ème} semaine. Dans le cas d'une MC, une injection à la 10^{ème} semaine est possible chez les patients non-répondeurs. Le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14^{ème} semaine [36]. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier. La prescription de ce traitement doit émaner de spécialistes en gastroentérologie ou en médecine interne [35] et n'est remboursé qu'en cas d'échec des anti-TNF dans la MC.[34]

Comme pour l'infliximab en IV, la perfusion est réalisée à l'hôpital et dure 30 minutes. Les patients sont gardés en observation 2h durant lors des 2 premières perfusions, afin de surveiller d'éventuels symptômes d'hypersensibilité aiguë. En l'absence de réaction d'intolérance, le temps de surveillance sera écourté à 1 heure les sessions suivantes.

❖ Effets indésirables

Le vedolizumab est un traitement plutôt bien toléré. Même si son action immunosuppressive systémique n'a pas été démontrée [36], certains effets secondaires infectieux ont été rapportés (rhinopharyngites, angines, bronchites, sinusites...). Très peu de réactions à la perfusion (dyspnée, bronchospasme, urticaire, rougeur, éruption cutanée) ont été rapportées. Les formes sévères de type choc anaphylactique font évidemment l'objet d'une prise en charge immédiate, avec arrêt de l'administration et instauration d'un traitement adapté. En cas de réactions légères à modérées, le débit de perfusion devra être adapté. Un prétraitement par antihistaminiques, hydrocortisone et/ou du paracétamol pourra être envisagé avant la perfusion suivante, afin d'améliorer la tolérance du patient.

Aucune modification de l'espace QT a été observée après administration d'une dose unique de 600 mg chez des sujets en santé. [37]

Il n'y a pas à ce jour de cas déclaré d'apparition de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous vedolizumab. [6]

❖ Contre-indications

Le vedolizumab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la substance active ou à l'un des excipients. Il est aussi contre-indiqué en cas de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Le même bilan pré-thérapeutique qu'avec les anti-TNF doit être réalisé [38].

Il n'existe pas de recommandation spécifique aux patients insuffisants rénaux ou hépatiques. C'est donc un équilibre bénéfice/risque, à évaluer au cas par cas.

Chez la femme enceinte, le passage placentaire des IgG1 natifs n'a généralement lieu qu'à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée (SA). Or l'organogenèse se terminant à la 10 SA, le vedolizumab n'est pas considéré comme tératogène (CRAT (MAJ 8 juillet 2022)). Par précaution, il est encore recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 18 semaines après.

A terme, les concentrations plasmatiques néonatales sont estimées de 50 à 70%. Aucun effet n'a été signalé à ce jour, et les données sur le sujet restent rares. Du fait de son passage dans le lait extrêmement faible, l'utilisation de VDZ est envisageable chez la femme allaitante. [39]

Afin de n'oublier aucune précaution d'emploi, le GETAID est à l'origine d'une "Checklist vedolizumab"[40]

L'arrivée et l'efficacité de ces biothérapies ont mis en avant les concepts de rémission profonde dans les MICI. Ces rémissions histologiques dans la RCH ou cicatrisation transmurale dans la MC concrétisent l'objectif théorique des PRO2 : le traitement clinique. Mais que faire pour les PRO1 ? L'objectif thérapeutique ultime des MICI se situe probablement là : le retour à une vie normale [41]

III. Concept de Qualité de vie

1. Définition

Dans les années 1950, au vu du contexte économique mondial, la Qualité de Vie (QDV) était une conception directement reliée à la croissance économique de la nation. Afin de contrer cette représentation généraliste et purement économique, la sociologie du Mouvement des Indicateurs Sociaux a proposé en 1970 une conceptualisation reliant la QDV au bien être dans les relations sociales (Andrews et McKennel, 1980). Ce n'est finalement que dans les années 1980 qu'une dimension personnelle et subjective de la QDV fut mise en avant. On parle alors de bien être perçu par l'individu. De nos jours, la QDV est un concept multidimensionnel, que l'on pourrait décrire comme la volonté de synthétiser la satisfaction de l'individu à l'égard de son existence. Elle comprend donc le bien-être en général, l'étude du retentissement de

n'importe quel événement susceptible de le modifier, à la hausse comme à la baisse, jusqu'à l'estimation de l'expérience d'une maladie, ou d'une prise en charge hospitalière. [42]

Dans le domaine de la santé, cette notion prit racine à travers la définition proposée par l'OMS en 1993 :

“La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement” (World Health Organization, 1993).

Il existe de très nombreux critères pouvant caractériser la QDV d'un patient, d'un point de vue objectif (condition de vie, santé fonctionnelle) tout comme subjectif (satisfaction, bonheur, bien-être). Parmi elles, les composantes de l'état psychologique sont déterminantes pour l'indépendance d'une personne, et son rapport à l'environnement. Par exemple, le rapport à soi est une dimension essentielle de l'identité, et comporte une double dimension, à la fois affective et évaluative. Chez un patient atteint d'une pathologie, qui plus est lorsque celle-ci est chronique (comme les MICI par exemple), une nouvelle perception du soi émerge. Cette modification peut être cause d'anxiété, et donc modifier la qualité de vie perçue. [43]

L'objectif d'une amélioration de la prise en charge des patients atteint par des pathologies chroniques, notamment dans le cadre d'essais cliniques, aboutit ainsi à la mise en place de questionnaires : les Patient Reported Outcome Measures (PROMs). Ce concept, né en 2006 avec les premières recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) [41] permet une mesure de la QDV ressentie par les patients. [44]

2. Intérêt dans la pratique médicale

❖ Bénéfices pour les médecins et la recherche médicale

Dans le contexte actuel des maladies chroniques, les critères de “survie” ou de “morbidity” n'apparaissent plus suffisants de nos jours pour évaluer l'intérêt médical d'une prise en

charge. La QDV liée à la santé, appelée HRQOL (Health Related Quality Of Life), est aujourd'hui un déterminant à part entière de la réussite thérapeutique [45]. Elle est d'ailleurs reconnue par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et la FDA comme second critère de jugement principal en l'absence de survie globale. Il semble évident qu'un patient sera bien plus observant et attentif à la gestion de sa pathologie lorsque les moyens thérapeutiques mis en œuvre ne nuisent pas à sa qualité de vie, voir l'augmentent.

L'amélioration des connaissances concernant la prévalence, la cinétique et l'évolution des symptômes selon les traitements permet une meilleure sensibilisation des médecins et par conséquent une information des patients plus précise. Le dialogue autour de la QDV est aujourd'hui un brise-glace dans la relation soignant-soigné. Il permet l'entame de la relation, la mise en confiance, le partage de données comprises par les 2 partis, et amène progressivement des informations sur le vécu quotidien de la pathologie par le patient, qui pourront être autant d'indices sur une pathologie. Ces données sont les PRO-1. Dans la pratique, il "suffit" donc d'y penser (comme le souligne le Pr. Peyrin-Biroulet) et ne pas centraliser la consultation uniquement sur les symptômes cliniques et objectifs de l'inflammation [41].

Cette évaluation régulière permet de diagnostiquer plus rapidement les signes de pathologie sous-jacente, de prévenir l'inobservance, le décrochage thérapeutique, ou encore la survenue d'événements potentiellement graves. Dans un cadre législatif, la qualité de vie fait déjà partie intégrante de l'AMM. L'impact d'un médicament sur la QDV des patients est un critère complémentaire de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance, exigé par la Commission de Transparence de la HAS lors de la demande d'AMM. S'intéresser au vécu "hors pathologie" du patient, c'est donc la possibilité d'anticiper la demande de soins. Cette dimension constitue actuellement un avantage non négligeable du point de vue clinique, mais aussi économique.

❖ **Bénéfices pour les agences de régulation et la société**

La santé d'une population peut se définir comme son aptitude à être utile et impliquée dans la société, le travail et la vie socio-économique.

Dans le cadre des MICI, un rapport de la CNAM souligne qu'il y a eu entre 2015 et 2019, un taux de croissance annuelle moyen (TCAM) des effectifs des personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales de 5,16%. Sur cette même période, le TCAM des dépenses attribuables aux maladies inflammatoires chroniques intestinales furent de 5,43%. L'évolution de la dépense annuelle moyenne remboursée par personne est de 2,18% [46].

Ce sont donc des pathologies chroniques dont la prévalence augmente, faisant par le fait augmenter les dépenses de santé. Entre 2015 et 2019, sur le budget utilisé CNAM de 167 milliards, 989 millions d'euros ont été consacrés à la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

De nos jours, l'évolution sociologique et économique nous oriente vers la mise en perspective du coût par rapport au bénéfice. Cette nouvelle approche vise à révéler un ordre de préférence sociale entre les interventions de santé, afin d'allouer les ressources collectives [41]. La qualité de vie retrouvée à la sortie du système de soin est alors un indicateur de l'efficacité de notre système de santé. C'est ce que souligne la HAS dans son guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique (Haute Autorité de Santé, 2011).

Les économistes développent donc des outils tenant compte de cette évaluation subjective, pondérée par les utilités. Ces données sont mises au regard du bénéfice économique que peut avoir l'état de santé d'une personne. Ce bénéfice est objectivé selon les préférences de la collectivité, puisque c'est elle qui alloue les ressources. On parle donc de 2 approches de différentes natures : un "score" est établi dans l'approche clinique, tandis que l'on parlera d'une "utilité" dans l'approche économique [44]. En associant ces 2 composantes, ces évaluations mettent en regard le gain de santé apporté (nombre d'années de vie ajustées par la qualité (*Quality adjusted life years-QALY*) et le surcoût qu'elles génèrent.

Dans le cadre des MICI, il n'existe encore que très peu d'études orientées sur les préférences des patients. Ces types d'analyses seraient pourtant largement utiles d'un point de vue rapport coût-utilité, et trouveraient tout leur sens lors du choix des stratégies thérapeutiques.

❖ Bénéfices pour les patients

Ces enquêtes permettent de réduire la différence de perception entre 2 expertises : l'expertise professionnelle (venant du soignant et de ses connaissances scientifiques des MICI) et l'expertise profane (venant du patient, expert dans le vécu de la pathologie). Prenons pour exemple une étude de Beaubrun en L. et Chaubard T. chez les patients stomisés. Selon eux, la stomie temporaire véhicule des répercussions sur la qualité de vie qui se trouvent être bien plus néfastes que chez les patients stomisés définitivement. Ces résultats sont expliqués par l'absence de temps nécessaire à l'acquisition de gestes techniques de changement et de contrôle de la stomie, d'où une moindre adaptation et autonomisation impactant le niveau et le confort de la qualité de vie. [46]

C'est cette exégèse partagée, cette volonté de mieux préciser le sens de la pathologie entre les 2 acteurs de santé, qui nous permet aujourd'hui de mieux comprendre les attentes des patients, et d'adapter les thérapeutiques en fonction. Au regard des différents retours au sujet des MICI, il semble que les patients préfèrent une vie quotidienne normale, malgré la persistance de quelques lésions endoscopiques, plutôt que d'être incapables de mener une vie normale et d'avoir un intestin cicatrisé [41].

3. Qualité de vie dans les MICI :

Cette nouvelle volonté de communication sur le vécu du patient impose donc depuis quelques années la mise en place d'études capables de recenser le point de vue des patients atteints de RCH ou de MC. Les premières études sur les PRO dans les MICI ont été publiées en 2008.

Globalement, on peut distinguer deux types de PRO :

- **Les Patient Reported Outcomes 1 = PRO 1** : en rapport avec l'impact de la maladie sur la vie quotidienne socioprofessionnelle du patient. Pour exemple, la FMC Gastro retient aujourd'hui l'incontinence fécale et les besoins impérieux comme paramètre essentiel dans l'évaluation des PRO1 dans la RCH (occurrence également incluse dans l'index de sévérité globale de la maladie).
- **Les Patient Reported Outcomes 2 = PRO 2** : liés aux symptômes des MICI : Dans le cadre de la MC et de la RCH, il s'agit d'évaluer le nombre de selles molles ou liquides

par jour et de le comparer au nombre de selles en phase de rémission. Les douleurs abdominales sont des marqueurs éloquentes dans le contexte de la MC, tandis que l'on suivra la présence de rectorragies dans le cadre de la RCH [34]

Des études ont donc été portées ou sont en cours sur le sujet, afin de prendre en compte le vécu quotidien du patient et d'adapter à terme la stratégie thérapeutique en fonction. C'est ce qui fut notamment fait par l'Association François Aupetit (AFA) entre janvier et juin 2014 au travers de l'étude BIRD (Burden of Inflammatory Bowel Disease).

❖ Exemple 1 : Etude BIRD

Cette enquête nationale, incluant 1 185 patients, a analysé 5 aspects majeurs des PRO1 à travers différents questionnaires standardisés :

- la fatigue [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (**FACIT**)]
- la qualité de vie [Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (**SIBDQ**) et Short-Form-36 Questionnaire (**SF-36**)]
- le handicap fonctionnel [Inflammatory Bowel Disease Disability Index (**IBDI**)],
- la productivité au travail [Work Productivity and Activity Impairment (**WPAI**)],
- l'anxiété/dépression [Hospital Anxiety and Depression scale (**HADS**)]

Finalement, un patient sur 2 rapportait une qualité de vie altérée, une fatigue importante, une dépression, ainsi qu'un impact sur leur productivité au travail. Un handicap fonctionnel et une anxiété majeure étaient rapportés par un patient sur 3. L'évaluation des PRO2 s'est faite par le suivi du nombre de selles molles ou liquides par jour dans la MC et la RCH (en comparaison au transit des patients lorsqu'ils sont en phase de rémission), douleurs abdominales en cas de MC et rectorragies en cas de RCH.

Le retour d'expériences-patient étant aujourd'hui un point important de la stratégie thérapeutique, de nombreuses équipes scientifiques travaillent à établir différents outils de transmission patient-professionnel de Santé autour du vécu quotidien des MICI :

Au cours des 7 derniers jours :

DOULEUR ABDOMINALE	J'ai eu des douleurs au niveau de l'abdomen et/ou de l'estomac.
REGULATION DE LA DEFECATION	J'ai eu des selles impérieuses que j'ai eu du mal à gérer, trouver des toilettes à temps a été un problème et j'ai parfois eu des difficultés d'essuyage/nettoyage.
VIE SOCIALE	J'ai eu des difficultés dans ma relation aux autres et/ou des difficultés d'intégration dans la communauté
VIE PROFESSIONNELLE	J'ai eu des difficultés dans mes activités professionnelles, ou dans mes études ou dans la réalisation de tâches quotidiennes liées à la gestion de la maison
SOMMEIL	J'ai des difficultés de sommeil, par exemple des problèmes d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents ou des réveils très matinaux sans possibilité de rendormissement
ENERGIE	Je ne me suis jamais senti(e) véritablement reposé(e), j'ai manqué d'énergie, je me suis senti(e) fatigué(e)
NIVEAU DE STRESS, ANXIETE	Je me suis senti(e) triste, mon moral a été bas, ou je me suis senti(e) déprimé(e) et/ou inquiet et/ou anxieux
IMAGE DE SOI	Je n'aime pas mon corps ou certaines parties de mon corps
VIE INTIME	J'ai eu des difficultés d'ordre psychologique et/ou physique dans ma sexualité
DOULEUR ARTICULAIRE	Mes articulations me font souffrir

Figure 9 : Items évalués par l'IBD Disk - Gosh et al, Inflamm Bowel Dis 2017

❖ Exemple 2 : IBD Disk :

L'IBD Disk est un outil actuellement en cours de validation. Il permet d'obtenir une représentation visuelle de l'impact de la MC ou de la RCH sur la QDV du patient. Cet outil est accessible via une application téléchargeable sur portable. Déjà utilisé depuis plusieurs années en Finlande et dans certains centres en France, il est aujourd'hui en passe d'être intégré dans les outils de télémédecine, en même temps que les PRO2. Il permettrait ainsi une surveillance rapprochée des patients atteint de MICI et de mieux évaluer le poids de la maladie. Cet auto-questionnaire permet au patient d'exprimer son niveau d'accord pour chaque item au cours de 7 derniers jours, à travers une échelle numérique allant de l'affirmation « absolument pas d'accord » notée 0 à « absolument d'accord » notée 10. [47]

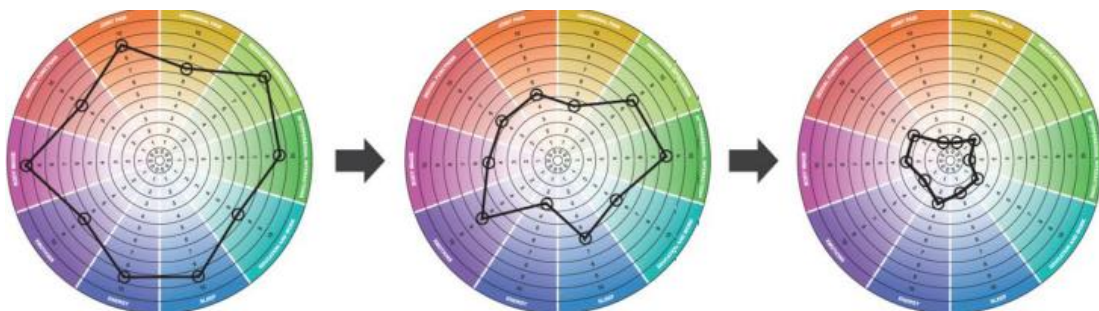


Figure 11 : Evolution du score de qualité de vie représenté par l'IBD Disk

Ces outils psychométriques (échelles ou questionnaires) permettent donc d'obtenir un aperçu de la perception de la QDV d'une personne. Ces derniers sont privilégiés dans le cadre d'essais cliniques car ils permettent l'obtention de résultats standardisés, mesurables, et donc comparables entre eux.

Les projets d'intégration d'un suivi de la QDV tendent actuellement vers une autonomisation du patient. Les professionnels de santé s'affairent aujourd'hui à donner la possibilité au patient de déclarer spontanément son ressenti, ses effets indésirables. Sa participation active au suivi de sa pathologie, ainsi qu'à la pharmacovigilance, en dehors des heures de consultation médicale, pourrait se faire au travers de plateformes auto-participatives, comme celle que porte le projet I-Care.

❖ Exemple 3 : Le projet I-CARE :

Cette cohorte observationnelle prospective européenne de grande ampleur (20 000 malades attendus) vise à évaluer l'impact réel des biothérapies sur la pathologie et sur le quotidien du patient. L'estimation du rapport bénéfiques/risques dans le quotidien est aussi un objectif. Selon l'observatoire des MICI, I-Care est un projet mobilisant environ 800 gastroentérologues à travers 17 pays.



Figure 12 : Projet I-Care - GETAID

Le suivi consiste en la mise en place d'un journal de suivi thérapeutique mensuel dématérialisé, accessible par tout patient âgé de plus de 18 ans et diagnostiqué d'une MICI depuis au moins 3 mois. A cela s'ajoute un questionnaire évaluant la QDV, proposé une fois par an. Le suivi est actuellement prévu pour une durée de 3 ans. Chaque patient devient alors sa propre sentinelle, et est capable de déclarer ses symptômes. La difficulté se trouvera sûrement au niveau de la standardisation et de la comparabilité des notions extrêmement personnelles et subjectives qui seront rapportées.

Les questionnaires PROMs sont donc à proposer dans la mesure du possible tous les 3 à 6 mois pour les PRO1 dans la RCH et tous les 4 à 6 mois dans la MC, selon le consensus national

français, avec une surveillance rapprochée tous les 3 à 4 mois en cas de phase active. Concernant les PRO 2, les intervalles dépendent du type de traitements pris par le patient :

Tableau 3 : Surveillance des PRO au cours des MICI d'après le consensus national français (ref 10)

Tableau 2 : Surveillance des PRO au cours des MICI d'après le consensus national français (D'après 10)

	Maladie de Crohn	RCH
PRO1	Tous les 4 à 6 mois	Tous les 3 à 6 mois
PRO2		5-ASA : 0-4 mois
	Thiopurine : 4-6 mois	
	Anti-TNF : 2-4 mois	Anti-TNF : 3 mois
	Vedolizumab : 4-6 mois	Vedolizumab : 2-6 mois
	Ustekinumab : 2-6 mois	<i>N'avait pas d'AMM dans cette indication au moment du consensus</i>

C'est donc dans un contexte d'augmentation constante des voies thérapeutiques associées à l'intérêt grandissant de la place du patient au cœur de notre système de santé que fut mis en place l'étude ACCEPT 2, en proposant de placer l'acceptabilité du traitement du point de vue du patient au sein de la prise de décision thérapeutique [6].

Partie 2 : Matériel et Méthode

I. Hypothèse de départ

Au sein des pharmacies d'officines, les professionnels de santé apportent au quotidien des solutions thérapeutiques, orientées par le vécu du patient et ses préférences de traitement. Les propositions de traitement sont en partie orientées par les PRO, mises en avant au cours des discussions avec le patient autour de son quotidien, son vécu et son ressenti de la pathologie. La prise en compte de l'avis du patient, ne serait-ce qu'à travers cette notion de prise en compte du vécu de l'autre, a un impact considérable sur le moral des patients. Cette exégèse partagée est un moyen d'entrevoir la vision du patient de son vécu de la maladie chronique, et ainsi de pouvoir, en tant que professionnels de santé, trouver la voie thérapeutique la plus appropriée.

Le fondement de ce projet de Thèse fut donc la volonté d'intégrer le patient à la prise de décision thérapeutique. Entendre la voix du patient, son expérience et ses préférences, au vu de son vécu quotidien de la pathologie.

1. L'étude ACCEPT 2

L'étude ACCEPT 2 publiée le 11 juillet 2022 met en avant une volonté d'optimisation de prise en charge, axée sur le triptyque efficacité-sécurité-acceptabilité.

A travers la mise en perspective de différents protocoles thérapeutiques de traitement de MC et RCH avec les préférences thérapeutiques des patients au quotidien, l'étude s'est donné pour objectif l'identification des différents facteurs impactant l'acceptabilité d'un traitement. Un suivi fut donc mis en place à travers 24 centres de recherches (centres hospitalo-universitaires ou complexes de soins privés) du territoire français. Au total, au cours des 6 semaines d'inclusion de juin-juillet 2019, 1 882 patients furent inclus dans l'étude à l'occasion de rendez-vous endoscopiques, de consultations gastroentérologiques ou de suivi d'injection IV de traitement. Selon les statistiques patients, 99,9% étaient porteurs d'une MICI, dont 65,9% d'une MC.

L'acceptabilité des 3 formes thérapeutiques suivantes ont alors été comparées : la voie intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC) et la voie orale. Pour ce faire, un questionnaire auto-administré fut proposé aux patients. Utilisant une échelle numérique de 0-10 (inacceptable - totalement acceptable) découlant de l'étude préliminaire ACCEPT 1, ce questionnaire explorait les préférences thérapeutiques des patients, tout en les invitant à expliquer leur choix. De plus, il leur fut demandé d'estimer le pourcentage de perte d'efficacité que le patient était prêt à accepter (0%, <5%, de 6 à 15%, de 16 à 25%) afin d'être traité par une voie thérapeutique qu'il jugeait plus confortable pour sa qualité de vie. En parallèle de cela, une collecte de données démographiques, d'historiques thérapeutiques et de scores cliniques était effectuée par le corps médical.

Conclusions de l'étude :

- Les préférences de voies thérapeutiques sont indépendantes du type de MICI traitée.
- Indépendamment du rythme d'administration, 65,8% des patients préfèrent un traitement par voie orale. Vient ensuite l'administration par voie SC avec 21,4%, puis la voie IV avec 12,8%.
- La principale raison de désaffection de la voie IV est l'imposition d'une venue régulière à l'hôpital (63%)
- La fréquence de prise du traitement est largement rapportée comme impactante. Ainsi, un patient naïf de traitement préférera prendre une VO avec une prise unique quotidienne, ou à défaut, une injection SC de traitement à intervalle supérieur à 8 semaines.
- Les antécédents thérapeutiques du patient impactent grandement leurs préférences déclarées, et sont donc à prendre en compte lors de la prise de décisions.

Enfin, l'étude ACCEPT 2 a mis en évidence l'intérêt notable, du point de vue des patients, de développer des formulations sous cutanées, administrable toutes les 2 semaines, pour les traitements IV historiques que sont l'infliximab et le vedolizumab. (ANS = 8.1 vs 4.3, ES = 0.38, P<0.001).

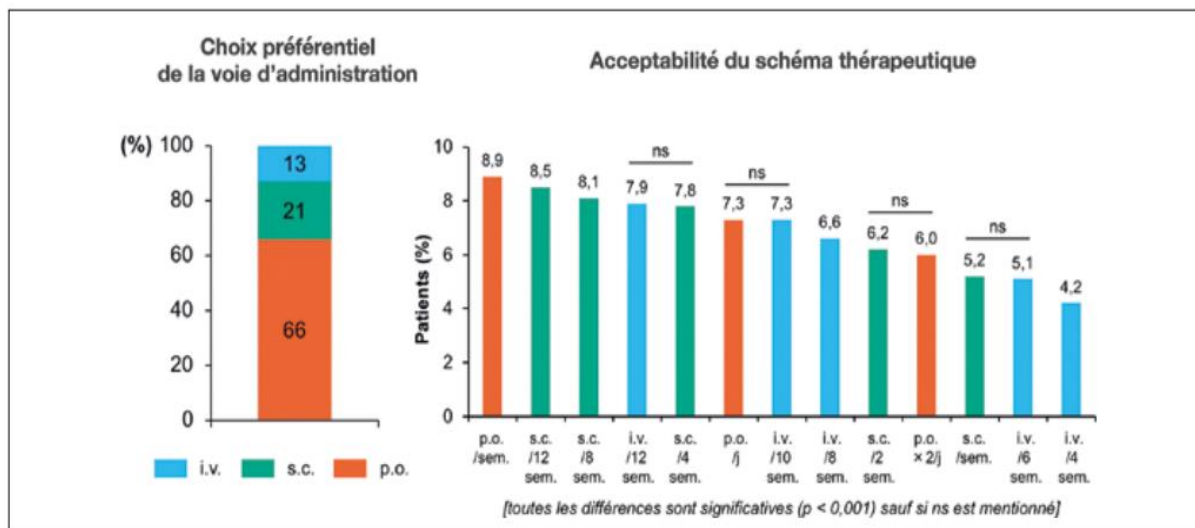


Figure 13 : Comparaison de l'acceptabilité des modes et des rythmes d'administration des différents traitements, évaluée par les patients à partir d'auto-questionnaires au moyen d'échelle visuelle analogique (n=1850).

2. Intérêt de la voie SC

Au vu des résultats portés par l'étude ACCEPT 2, la question de la viabilité d'un projet de changement IV vers SC se pose. L'augmentation du nombre de patients atteints de MICI et la complexité de leur prise en charge entraîne un questionnement sur leur impact au quotidien dans les services hospitaliers français, qui demeure encore mal connu. [48]

3. Intérêt organisationnel

L'intérêt organisationnel que pourrait représenter un changement IV-SC a déjà été exploré au travers de l'exemple du trastuzumab "Herceptin" en voie SC, et les résultats sont sans appel. [49]

Pour commencer, le temps de prise en charge hospitalière dédié à l'administration d'un principe actif en voie IV (tel que le vedolizumab ou l'infliximab) a été réparti en 3 axes :

- Le temps de travail effectif du personnel : représentant le temps d'implication de chaque professionnel (médecins, pharmaciens, infirmiers, préparateurs. . .)

- Le temps d'occupation du fauteuil : représentant le temps de présence du patient à l'hôpital de jour, depuis la prescription jusqu'à la fin de la session d'administration du principe actif.
- Le temps d'attente du patient

Cette étude publiée dans le Bulletin du Cancer en 2015 a permis l'estimation concrète du temps nécessaire à la prise en charge d'un patient par un traitement IV (en monothérapie) par le système de soin hospitalier français. Toutes les étapes d'une prise en charge hospitalière classique en IV y ont été chronométrées :

- prescription médicale sur le logiciel
- validation pharmaceutique informatique
- préparation du médicament (sortie des étiquettes, saisie sur le logiciel, fabrication, étiquetage des poches, vérification, libération) par les préparateurs en pharmacie
- le transport de l'unité de reconstitution des chimiothérapies à l'hôpital de jour réalisé par un coursier
- préparation du patient par l'infirmier avant l'injection
- perfusion au sens strict du terme
- fin de perfusion accompagnée du débranchement, effectué par l'infirmier

Résultats : ces étapes représentent une durée moyenne de 138 min pour la dose de charge et 76 min pour la dose d'entretien. À l'échelle de l'année, il a suffi de multiplier le nombre d'injections par patient et par an, pour obtenir un temps annuel global à l'échelle de tous les patients traités par le service. [50]

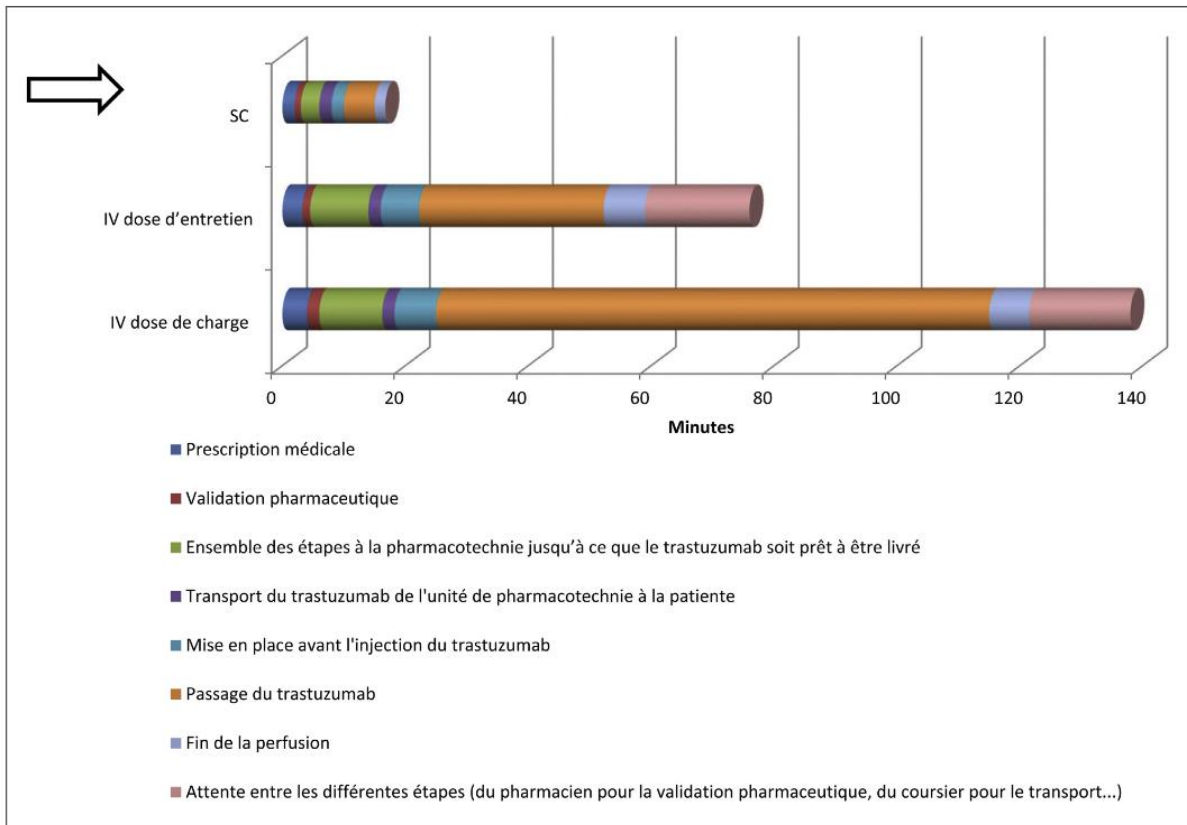


Figure 14 : Détail du temps des différentes étapes pour une injection de trastuzumab - Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique

Cette étude a permis d'estimer le temps de prise en charge IV par Herceptin sur un an à 2653 heures, contre 697 heures pour la voie SC hospitalière, toutes professions confondues. Cela représente donc pour Herceptin, au cours de l'année 2012, un gain de temps total de 1956 heures. Les principales catégories socioprofessionnelles impactées par ce gain sont les préparateurs hospitaliers et les infirmiers [49].

Tableau 4 : Détails annuels du temps en personnel pour les voies IV/SC (tableau 2 - Herceptin en voie SC : une mini-révolution ? Analyse pharmaco-économique)

	Trastuzumab IV (en heures)	Trastuzumab SC (en heures)	Gain de temps potentiel (en heures)
Prescription médicale	137,63	83,23	54,40
Validation pharmaceutique	54,40	41,62	12,78
Ensemble des étapes à la pharmacotechnie jusqu'à ce que le trastuzumab soit prêt à être livré	397,73	124,86	272,87
Transport du trastuzumab de l'unité de pharmacotechnie à la patiente	83,23	83,23	0
Mise en place avant l'injection du trastuzumab	261,69	83,23	178,46
Passage du trastuzumab	1438,50	208,08	Pas de gain direct
Fin de la perfusion	280,12	72,83	207,29
Total	2653,30	697,08	1956,22

Nous avons donc un aperçu du bénéfice organisationnel potentiel obtenu par le changement d'une voie IV vers SC. A cela s'ajoute la possibilité de développer des spécialités SC utilisables à domicile, augmentant encore le gain de temps pour le service hospitalier.

4. Intérêt économique

Sur la base du coût horaire des catégories professionnelles impliquées, le temps économisé a pu être traduit en gain financier. Le résultat est clair : 22 089,59 euros/an de dépenses salariales économisées pour l'hôpital [49].

Tableau 5 : Détail du gain en euro lié à la voie SC sur 2012

	(en euros)
Gain du temps médecin	4990,36
Gain du temps pharmacien	1172,37
Gain du temps préparateur	9015,63
Gain du temps infirmier	6911,23
Total	22 089,59

A cela s'ajoute le bénéfice financier lié à une économie du consommable utilisé, soit le matériel nécessaire à la préparation du produit, à son injection : seringue aiguille, poche de soluté, etc...

Déjà en 2012, un rapport présenté à l'Académie Nationale de Médecine soulignait une augmentation de la consommation de Thérapies par Immunoglobulines à l'AP-HP de Paris, et plus généralement en France.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, 196, n° 1, 63-69, séance du 17 janvier 2012

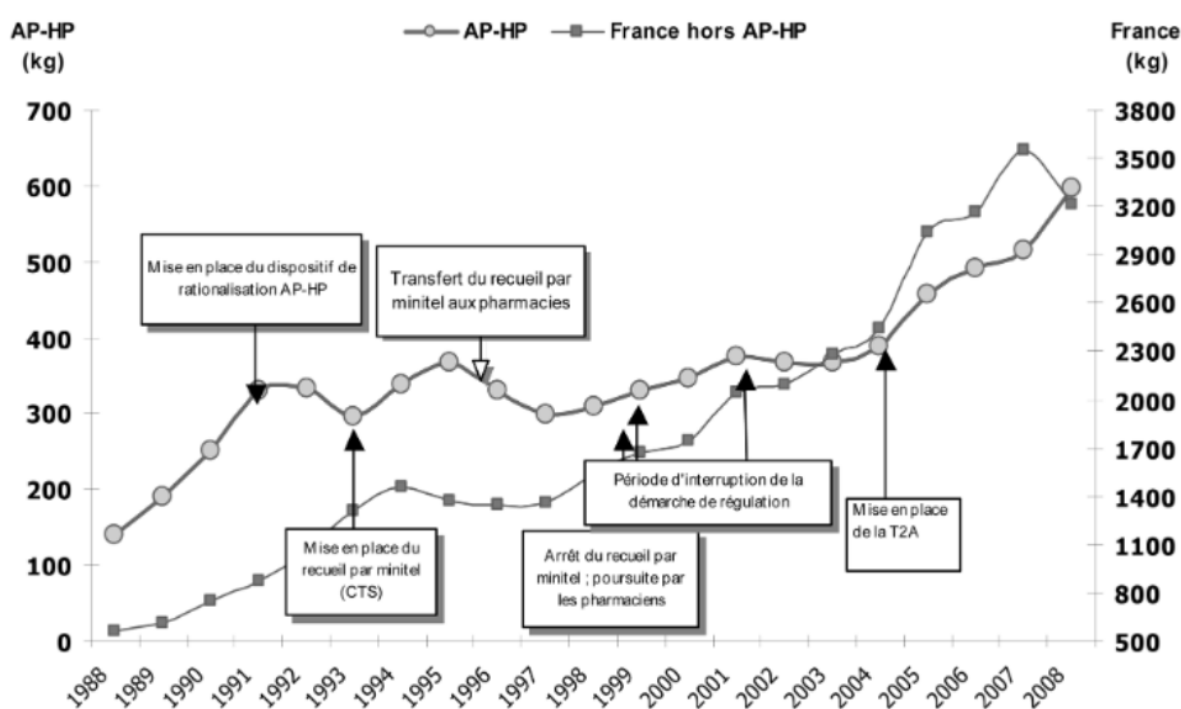


Figure 15 : Consommation des immunoglobulines en France et à l'AP-HP – Bull. Acad. Natle Méd., 17 janvier 2012

Le prix des immunoglobulines était alors fixé par les autorités de santé (CEPS) à 42 euros le gramme. Les professionnels percevaient déjà la forte mobilisation des ressources de l'Assurance maladie qui allait être engendrée suite à l'ouverture de ces nouvelles voies thérapeutiques, au vue du marché mondial industriel en plein essor, et de l'augmentation de la prévalence des pathologies susceptibles de recourir à ces thérapeutiques [51].

L'infliximab et le vedolizumab sont aujourd'hui des médicaments de Liste 1, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription est réservée aux spécialistes en gastro-entérologie ou en médecine interne. Le taux de remboursement est de 65 %.

Tableau 6 : Résumé des prix des différentes formulations - Vidal Janvier 2023

	REMICADE/REMSIMA	ENTYVIO
Poudre pour solution à diluer pour perfusion (flacon)	REMICADE : 203,370 € REMSIMA : 132,191 € (flacon de 100 mg)	1137.194 € (flacon 300 mg)
Stylo ou Seringue préremplie à l'unité	241,81 €	Non commercialisé
Stylo ou Seringue préremplie par 2	481,80 €	766,76 €

Au vu de ces données, une étude européenne publiée par l'INSERM a révélé un coût de la première année de prise en charge de 1 367 patients atteints d'une maladie de Crohn s'élevant à 5 408 174 euros, dont 15 % étaient dus à l'utilisation des traitements par biothérapies (781 017 euros).

II. Mise en Place du Switch

Le changement IV-SC semble donc être une évolution intéressante de la stratégie de prise en charge, tant pour notre système de soin que pour les patients. Les recommandations du GETAID soulignant la nécessité de poursuite des traitements en entretien chez les patients ayant répondu à un traitement d'induction, la France a mis en place une étude prospective multicentrique sur 24 mois. Cette étude, intitulée PEREM, a pour objectif l'évaluation de la persistance dans la vraie vie de l'efficacité et de la sécurité du CPT-13 en SC. 400 patients

atteint de MICI, en rémission et stabilisé sous IFX, ont été basculés vers le biosimilaire REMSIMA en SC [52]. [53]

Grâce à cette nouvelle voie, l'administration du VDZ et de l'IFX se ferait alors à domicile et non plus à l'hôpital. Une formation à l'administration en SC fut déployée et proposée à chaque patient inclus dans le protocole. De nombreux acteurs de santé se sont mobilisés, notamment le réseau pharmaceutique, dont la disponibilité et la proximité aux patients furent essentielles à la communication des bonnes pratiques d'utilisation des dispositifs d'administration.

1. Rationalisation des Hypothèses

❖ Généralités Pharmacologiques

Comme tout principe actif, nous retrouvons pour le VDZ et de l'IFX les étapes de la pharmacocinétique. Ces médicaments possèdent une pharmacocinétique linéaire : les paramètres tels que l'absorption, la métabolisation et l'élimination ne dépendent donc pas de la dose de principe actif injectée [54].

1. Absorption :

Les mécanismes de résorption sous-cutanée des IgGs restent encore incertains. Du fait de leur mode d'administration, les voies IV et SC contournent la phase d'absorption : le principe actif (PA) est directement disponible, et ne subit pas d'effet de premier passage hépatique (métabolisation pré systémique).

La voie IV permet une administration systémique immédiate, tout comme les PA de moins de 2kDa en voie SC. Les PA de plus de 16kDA administrés par la voie SC auraient plutôt tendance à être drainés par le système lymphatique [55]. Ce phénomène d'absorption est impacté par de nombreux facteurs, liés au principe actif, à sa formulation, mais aussi au patient lui-même. Les facteurs caractérisant la variabilité pharmacocinétique sont les suivants (par ordre décroissant) : les dimensions corporelles, l'immunisation, la concentration sérique d'albumine, la masse antigénique, le sexe, les traitements concomitants, l'origine ethnique/géographique et enfin l'âge [54].

Tableau 7 : Administration de médicaments par voie sous-cutanée -HUG - Hôpitaux Universitaire de Genève

Facteurs influençant la vitesse d'absorption	Vitesse d'absorption	Commentaire
Site d'injection		
Site d'injection avec important tissu conjonctif	↓	Barrière à la diffusion
Site d'injection peu vascularisé	↓	Vascularisation faible : surface d'absorption faible
Médicaments		
Poids moléculaire élevé du principe actif	↓	<ul style="list-style-type: none"> • Petite molécule: absorption via capillaires • Grande molécule : absorption via les vaisseaux lymphatiques
Grand volume d'injection	↓	Compression mécanique des capillaires
Coefficient de partage lipides/eau augmenté (soluté lipophile)	↓	Solution aqueuse diffuse plus facilement que solution lipophile
Additifs		
Anesthésiques locaux et adrénaline	↓	Additif conduisant à une vasoconstriction
Refroidissement du site d'injection	↓	Vasoconstriction
Hyaluronidase	↑	Additif augmentant l'étalement du dépôt par destruction des mucopolysaccharides tissulaires
Mouvements au lieu d'injection (ex : frottement)	↑	Vascularisation améliorée (chaleur)

La variabilité pharmacocinétique des anticorps chez l'homme est modélisée dans 80% des cas par un modèle bi-compartmental.

2. Distribution :

Les anticorps monoclonaux ont généralement une faible distribution tissulaire, du fait de leur hydrophilie et de haut poids moléculaire [24]. La rapidité de distribution d'un principe actif est corrélée au flux sanguin tissulaire de l'organe cible. La muqueuse digestive étant très vascularisée pour permettre les échanges nutritifs, on observe une distribution rapide du PA dans le tractus digestif. Une corrélation a de plus été rapportée entre poids élevé du patient et augmentation du volume de distribution et/ou de la clairance. Cette intrication pourrait expliquer 5 à 20 % de la variabilité pharmacocinétique (selon les ACM étudiés). D'autre part, le volume de distribution pourrait être supérieur chez les hommes (5-15 %) par rapport à la constitution féminine, sans pour autant amener à un ajustement genré de la posologie.

Les protocoles de traitement des MICI par voie injectable sont aujourd'hui sur la base d'administrations réitérées, alternant donc entre concentration minimale efficace (Cmin) et concentration maximale tolérée (Cmax), en visant une concentration sérique à l'équilibre (Css) dans l'intervalle thérapeutique propre à chaque patient. L'ajustement du dosage se fait

en fonction du poids du patient (ou à la surface corporelle), notamment pour les anticorps en IV. Cet ajustement n'est que peu utilisé dans le cadre de la voie SC, ce qui augmente donc en théorie la variabilité interindividuelle dû à l'absorption [54].

3. Métabolisation :

La métabolisation dépend de nombreux facteurs enzymatiques, impactés par l'induction et l'inhibition enzymatique (mécanisme transcriptionnel), ainsi que par le polymorphisme génétique (métabolismes déficitaires, réduits et ultrarapides). Elle fait intervenir des enzymes de phase I (les cytochromes P450) et de phase II (des transférases = UGTs, GSTs, STs rendant le PA hydrophile, afin de faciliter sa solubilisation dans l'urine et son excrétion), sensibles à de nombreux médicaments, ce qui est à l'origine d'interactions. Ces paramètres sont reflétés par la clairance hépatique, qui est souvent bon indicateur de capacité de métabolisation hépatique du patient.

La métabolisation n'intervient pas dans le cadre de l'IFX et du VDZ, ces médicaments étant directement actifs dans la circulation sanguine, et non métabolisés par le système hépatique.

4. Elimination :

L'élimination d'un principe actif dépend de la clairance rénale et hépatique. Elle dépend donc majoritairement de la molécule et du patient, et moins de la forme d'administration. Là encore, la clairance rénale est susceptible d'être impactée par le sexe du patient, sans que cela nécessite un ajustement de dose. Les mécanismes d'élimination des ACM n'impliquent pas d'acteurs habituels des voies rénale et hépatique, tels que transporteurs ou coenzymes. Les anti-TNF α et le VDZ sont donc des molécules en général peu sujettes aux interactions médicamenteuses [24] Il est cependant reconnu que l'administration concomitante de méthotrexate diminue la clairance de l'IFX [54].

Les ACM ayant un haut poids moléculaire (environ 149 kDa pour les anti-TNF), leur élimination est impactée par différentes voies de captation [24] :

a. Endocytose et dégradation lysosomale aspécifique endogène :

La dégradation se fera de la même façon que les protéines circulantes comme l'albumine. En pénétrant dans les cellules endothéliales vasculaires par pinocytose ou endocytose, les anticorps thérapeutiques seront dégradés par les lysosomes. Il existe en parallèle de ce système de dégradation un mécanisme d'internalisation cellulaire, médié par le récepteur endothélial FcRn : Ce transporteur d' IgG intègre les Ac dans les cellules, et les protège de la dégradation lysosomale. Ils seront ultérieurement relargués dans la circulation générale. Ce système retarde la dégradation et prolonge donc la demi-vie d'élimination des ACM (T½ d'environ 3 semaines) [24].

Il est à noter que la présence d'une forte concentration d'albumine sérique dans le sérum du patient a été reliée à une diminution de clairance des ACM. En effet, cette concentration élevée d'albumine pourrait être corrélée à une augmentation de l'activité des récepteurs FcRn, induisant donc une faible clairance des anticorps. Bien qu'indirect, ce lien causal est aujourd'hui pris en compte comme facteur impactant l'élimination endogène [54].

b. Élimination spécifique liée à la cible thérapeutique

Ce second phénomène d'élimination est directement lié à la forte affinité de fixation entre l'anticorps thérapeutique et son antigène cible. Ainsi, une fois le TNF-alpha fixé par l'IFX, le complexe sera éliminé par phagocytose par les macrophages. Concernant le VDZ, sa fixation à l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ engendrera une internalisation du complexe et sa destruction. La cinétique d'élimination des complexes est le plus souvent plus rapide que celle de l'anticorps et de la cible à l'état libre [54].

L'élimination des ACM est, dans certaines conditions, dépendante de la masse antigénique. La masse antigénique représente le nombre de cibles antigéniques disponibles : plus elle est élevée, plus il y aura fixation, et plus la clairance spécifique sera élevée. La mesure de cette concentration sérique des ACM libres dans le sang permet donc l'évaluation indirecte de la clairance spécifique. De nombreux modèles pharmacocinétiques décrivent cette élimination non-linéaire à travers des modèles supposant une masse antigénique constante (libre + liée) (modèles à élimination de Michaelis-Menten), ou basée sur une fixation Ac-Ag irréversible, en négligeant leur possible dissociation.

Ce principe n'est valable que dans l'hypothèse où l'élimination endogène des complexes est plus rapide que la clairance des ACM libres. Dans la situation inverse, l'ACM serait alors séquestré, et sa demi-vie augmentée [56] (exemple du rituximab dans les lymphomes de haut grade [57]).

❖ Immunogénicité des anticorps monoclonaux :

L'IFX notamment, induit une réponse immunitaire adaptative. Des anticorps anti-isotypiques appelés HAMA pour Human Anti-Mouse Antibody ou HAHA pour Human Anti-Human Antibody sont produits par les lymphocytes, et fixent les ACM. Ces complexes rejoindront la voie d'élimination par phagocytose, augmentant ainsi leur clairance. L'administration SC n'a pas conduit à une incidence plus élevée d'anticorps anti-médicament par rapport à la voie IV [24].

La mesure de l'impact de ces différents paramètres pharmacocinétiques est aujourd'hui essentielle à la mise en place d'un protocole thérapeutique. La difficulté réside dans la complexité de modélisation, doublée d'une impossibilité d'extrapolation à l'animal, et d'une forte variabilité inter-individuelle. L'objectif étant d'administrer une dose en excès stœchiométrique, afin d'avoir une PK linéaire et de pouvoir prédire un schéma d'administration réitérable. Le risque étant un surdosage, ou la survenue d'effets indésirables. Une surproduction d'ACM non utile engendrerait une perte au niveau des coûts de fabrication.

2. Formulation IV-SC

Les laboratoires pharmaceutiques ont développé une formulation sous-cutanée permettant une présentation en stylo avec un volume unique et une dose unique, simplifiant de fait la prise en charge.

❖ De l'infliximab IV à l'infliximab SC

Tableau 8 : Paramètre pharmacocinétique de l'infliximab REMICADE VS REMSIMA

Paramètres PK	REMICADE			REMSIMA		
Voie d'administration	IV			SC		
Dosage	1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg			120mg / 180mg / 240mg		
Concentration Cmax (microgramme/ml)	Pour 3 mg/kg = 77	Pour 5 mg/kg = 118	Pour 10 mg/kg = 277	120mg = 10,0	180mg = 15 ,1	240mg = 23,1
Valeur médiane de concentration résiduelle à l'équilibre (semaine 22)	20,1 µg/ml (48,9 %) pour la voie IV Equivalente pour les schémas posologiques en terme d'ASC (constaté dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde)					
PK	linéaire					
Volume de Distribution (Litres)	3,0 à 4,1 Indépendant de la dose			7,3 à 8,8 Indépendant de la dose		
Biodisponibilité (IC 95%)	100%			62% (IC 95%:60% - 64%)		
T1/2 (jours)	8 à 9,5			11,3 à 13,7		
Clairance	16,1 ± 6,9 ml/h					
Durée de détection dans le sérum - Après injection unique 5mg/kg - Après schéma posologique	8 semaines 12 semaines			12 semaines		

De nombreuses inconnues persistent encore :

- Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été clairement identifiées.
- L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines.
- Aucune différence majeure liée à l'âge ou au poids en termes de clairance ou de volume de distribution n'a été observée (chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde)
- Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab chez le patient âgé n'ont pas été étudiés. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients avec une maladie hépatique ou rénale.
- Il est probable, mais mal établi, que l'état inflammatoire des tissus cibles peut modifier le Vd. [24]

❖ Du vedolizumab IV au vedolizumab SC

Tableau 9 : Paramètre Pharmacocinétique du vedolizumab ENTYVIO intraveineux versus sous-cutané [37]

Paramètres PK	ENTYVIO		ENTYVIO	
Voie d'administration	IV		SC	
Dosage	300mg de poudre 60mg/ml après reconstitution		108mg en seringues pré-remplies	
Concentration Cmax			15,4 mcg/mL.	
Tmax	Immédiat		7 jours (3 à 14 jours)	
Concentration sérique minimal moyenne à l'état d'équilibre	RCH 38,3 µg/mL (semaine 22)	MC 34,8 µg/mL (semaine 22)	RCH 35,8 mcg/mL (semaine 46)	MC 31,4 mcg/mL (semaine 46)
PK	linéaire si concentration sérique supérieur à 10 µg/mL.			

Volume de Distribution (Litres)	5 litres	
Biodisponibilité (IC 95%)	100%	75%
T1/2 (jours)	26 jours	
Clairance	0,162 L/jour	

Le laboratoire Takeda, détenteur de l'AMM d'ENTYVIO, déclare que l'impact du poids corporel sur la pharmacocinétique du vedolizumab était statistiquement significatif, mais n'était pas considérée comme pertinent sur le plan clinique. L'injection d'une dose fixe d'ENTYVIO IV a donc été mise en place à la suite de cela dans toutes les études subséquentes, y compris les études de phase III. [37]

3. Efficacité

❖ **Infliximab : L'étude REMSWITCH**

L'efficacité de l'IFX en SC a été prouvée chez les patients atteints de MC et RCH par une étude de phase I, en 2 parties explicitées dans le RCP de l'infliximab REMSIMA en SC:

La Partie 1 a permis de déterminer la dose optimale d'infliximab sous-cutané : 45 patients atteints de la maladie de Crohn ont reçu 2 doses de REMSIMA 5 mg/kg en IV aux semaines 0 et 2. Ils ont ensuite été randomisés dans quatre cohortes afin de recevoir :

REMSIMA IV à 5 mg/kg	à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 54
REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée	à la semaine 6 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54.
REMSIMA 180 mg par voie sous-cutanée	
REMSIMA 240 mg par voie sous-cutanée	

La Partie 2 a permis de démontrer la non-infériorité pharmacocinétique de l'IFX-SC par rapport au traitement par IFX-IV. Pour cela, 136 patients ont reçu 2 doses d'induction de 5 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2. Puis ont été divisés en 2 cohortes :

- L'une a directement reçu REMSIMA 120/240 mg par voie sous-cutanée à la semaine 6 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54 (66 patients)
- L'autre est restée sous REMSIMA 5 mg/kg en IV aux semaines 6, 14 et 22, avant de passer à la formulation sous-cutanée de REMSIMA 120/240 mg à la semaine 30 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54. (65 patients)

Résultat, chez les patients atteints de la MC, les réponses et la rémission clinique, ainsi que les évaluations endoscopiques en SC étaient comparables à la formulation IV. Il a été fait de même chez des patients atteints de RCH, où des résultats similaires ont été relevés. [24] [58]

❖ Vedolizumab : Les études **VISIBLE**

Les études *VISIBLE* se sont attachées à démontrer l'efficacité et la sécurité de la formulation SC du vedolizumab : *VISIBLE 1* dans le cadre de la RCH et *VISIBLE 2* dans le contexte de la MC modérée à sévère.

Les patients inclus dans l'étude *VISIBLE 1* (randomisée, double aveugle, contre placebo) recevaient toutes les 8 semaines 300mg de VDZ en IV, jusqu'à être stabilisés à la semaine 52. Ils passaient ensuite en administration SC de VDZ 108 mg, toutes les 2 semaines. La rémission clinique, évaluée par le score Mayo partiel, a été maintenue chez 77 % des patients au bout de 24 semaines après le changement. [36]

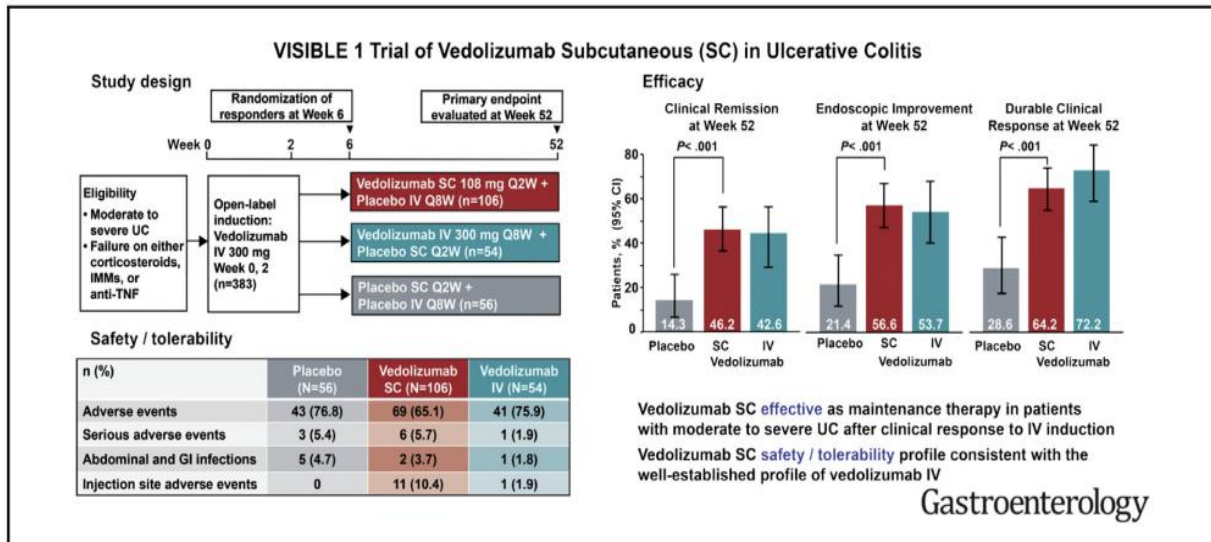


Figure 16 : Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis - Revue Gastroenterology 2022;158:562-572 [24]

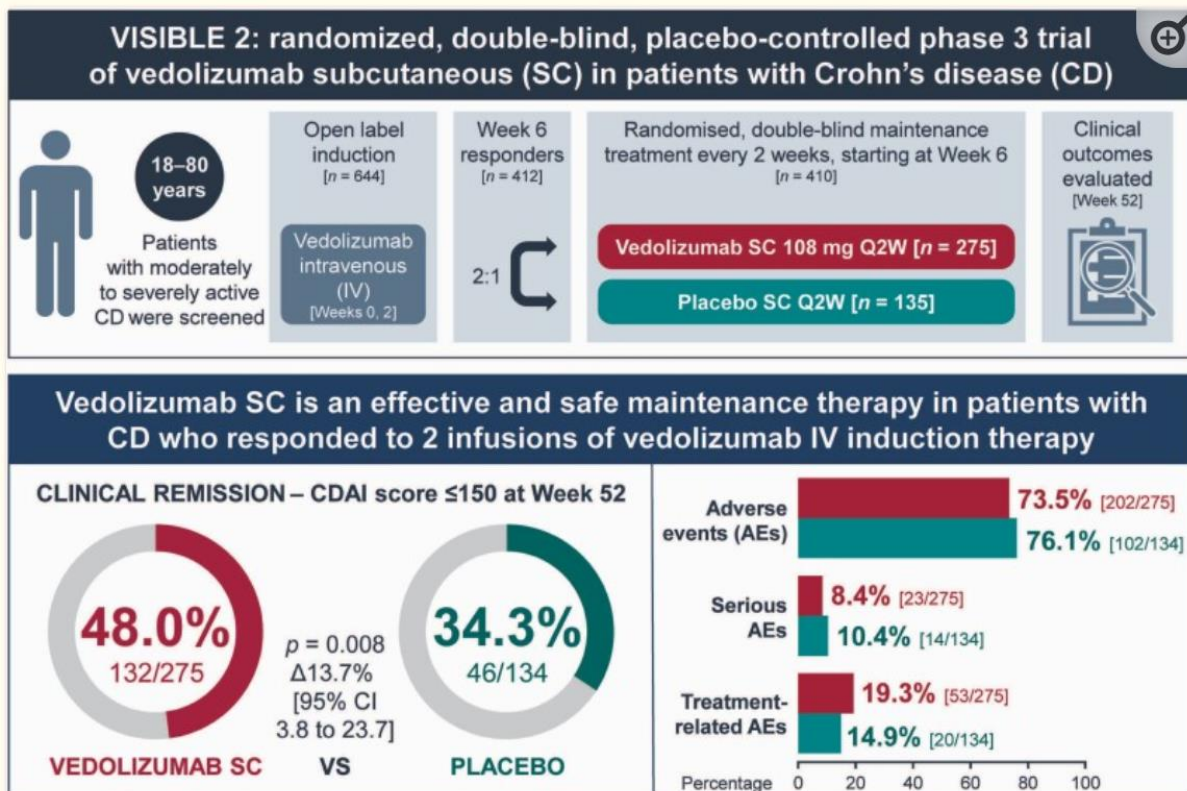


Figure 17 : Graphique de synthèse de VISIBLE 2 - NIH[25]

4. Schéma d'administration

a. Remsima 120 mg

REMSIMA 120mg est la première spécialité d'IFX par voie sous-cutanée auto-injectable. Cette formulation a obtenu l'AMM le 22/11/2019 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Elle fut étendue le 24/07/2020 aux 5 indications suivantes : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, ainsi que le psoriasis en plaques. Cette formulation n'est pas encore approuvée chez les enfants [59]. Elle trouve sa place dans les mêmes stratégies de prise en charge chez l'adulte que REMSIMA IV, en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie. Le schéma d'induction IV de l'IFX peut se faire avec n'importe quel biosimilaire. La première injection sous cutanée de REMSIMA® se réalise dans une structure de soins adaptée afin de surveiller la bonne tolérance [60].

Tableau 10 : INFLIXIMAB SOUS-CUTANE - REMSIMA® 120mg - GETAID [59]

Indication	Induction	Délai entre la dernière perfusion IV et le début de la SC	Entretien
<i>Naïf d'infliximab</i>	2 perfusions IV d'infliximab 5mg/Kg à 2 semaines d'intervalle	4 semaines	120 mg toutes les 2 semaines en SC
<i>Relais d'un traitement d'entretien par infliximab IV</i>	n/a	8 semaines	

Les réactions locales au site d'injection sont rares et généralement sans gravité. On peut voir apparaître des éruptions cutanées, démangeaison, rougeur ou gonflement, qui disparaissent spontanément dans les 24 heures. Il est intéressant de noter que leur survenue est plus fréquente en cas de passage de l'infliximab IV vers sous-cutané qu'en cas de primo-prescription de la forme sous-cutanée. [59]

b. Entyvio 108mg

ENTYVIO® 108 mg, formulation sous cutanée du VDZ, a obtenu l'AMM le 18/03/2021 pour les mêmes indications que sa forme intraveineuse. Lui aussi n'est pas encore autorisé dans le traitement des MICI infantiles. [61]

D'après la Commission de Transparence de la HAS du 23/09/2020, la spécialité ENTYVIO 108 mg par voie SC possède la même place dans la stratégie thérapeutique de la RCH que la formulation IV. On la retrouve donc en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement, dans les formes actives modérées à sévères, chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF α . [62]

Après avoir reçu une formation adéquate sur la technique d'injection en SC, le patient sera en mesure de s'auto administrer le VDZ. Des instructions complètes sur l'administration à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont fournies dans le RCP ou le Vidal, assorties de conseil de bonnes pratiques d'utilisation de ces formulations (attendre 30 minutes après sortie du réfrigérateur avant de procéder à l'injection afin que la solution soit à température ambiante, ou ne pas laisser le dispositif à la lumière directe du soleil.) [36]

Tableau 11 : Védolizumab SC - ENTYVIO® V1 du 12/07/2020 – GETAID [61]

Indication	Induction	Délai entre la dernière perfusion IV et le début de la SC	Entretien
Naïf de védolizumab	2 perfusions IV de védolizumab 300 mg aux semaines 0 et 2	4 semaines	108 mg toutes les 2 semaines en SC
Relais d'un traitement d'entretien par védolizumab IV	n/a	8 semaines	
		4 semaines	Aucune recommandation en l'absence de donnée opposable

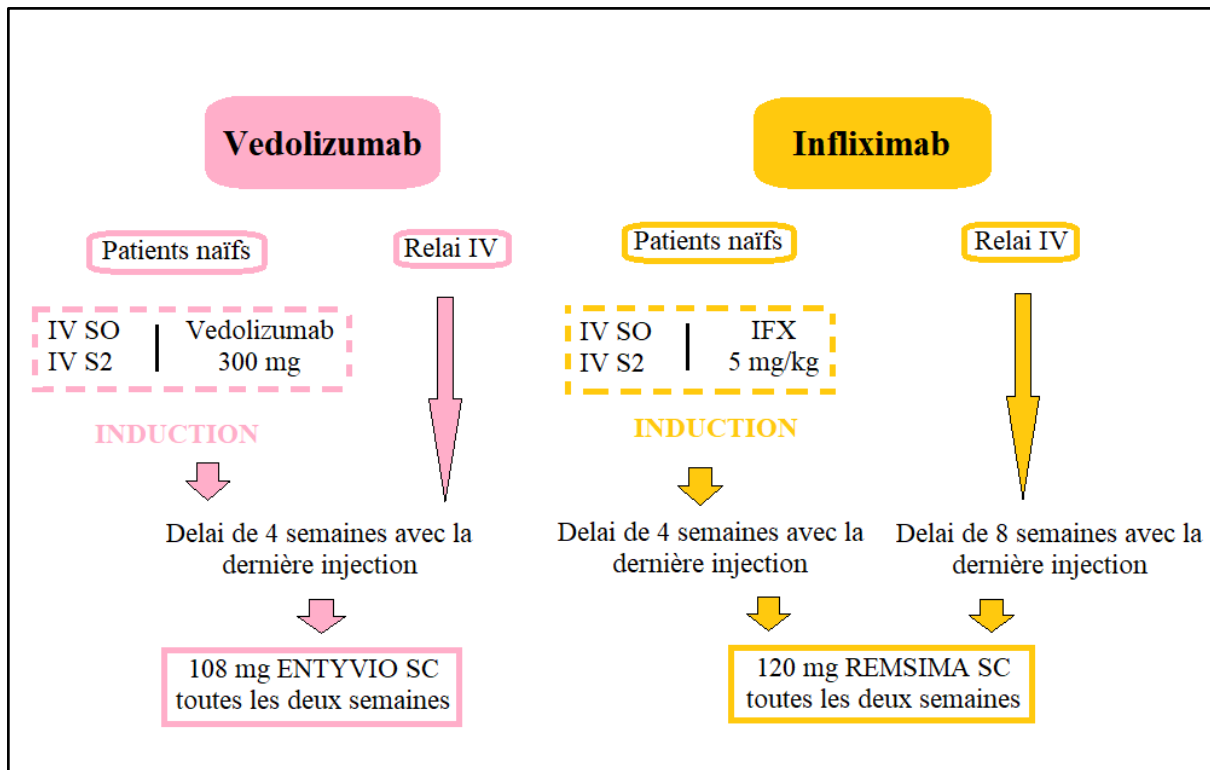


Figure 18 : Schéma récapitulatif des schémas thérapeutiques du Vedolizumab et de l'Infliximab

III. Questionnaire

1. Conception d'un Questionnaire : Revue de la Littérature

Il s'agit de concevoir un questionnaire capable de transcrire aussi correctement que possible l'évolution de qualité de vie perçue par les patients atteints de MICI. Pour répondre aux attentes de la Commission de Transparence de la HAS, les échelles (spécifique et/ou générique) doivent être validées et adaptées à l'objectif ; L'utilisation d'une association de questionnaires génériques et spécifiques est souvent plébiscitée afin d'améliorer la validité d'une étude. [63]

De nombreux questionnaires génériques existent déjà, tels que le SF-36. Ils permettent d'explorer l'état général, les fonctions et douleurs physiques, la vitalité, la santé mentale et les fonctions sociales. Faciles à remplir, ces questionnaires sont applicables à tous types de pathologies. Cependant, restent peu sensibles aux changements d'état ressentis par le patient dans une pathologie spécifique, comme l'ont montré Bernklev et al.

Des questionnaires spécifiques d'évaluation de la QDV ont donc été développés, centrés sur une pathologie ciblée, et par conséquent plus sensibles. En ce qui concerne les MICI, nous pouvons citer par exemple l'IBDQ (Inflammatory bowel disease questionnaire), sa version compactée le S-IBDQ (Short-IBDQ), ou encore le RFIPC (Rating form of inflammatory bowel disease patient concerns). Enfin, l'INDICE DE COMBEL est un questionnaire auto-administré mélange de différents indices (SF36, RFIPC et un questionnaire social).

Aujourd'hui, la HAS ainsi que les autres agences étrangères privilégient l'EuroQoL EQ-5D. Celui-ci intègre d'une part une composante générique de description de l'état de santé, et d'autre part la mise en rapport de ce dernier avec son utilité sociale.

Pour cette Thèse, l'approche fut donc centrée sur la satisfaction des patients et l'acceptabilité des traitements mis en place. C'est ce que l'on nomme les PROMS : mesure du résultat de soins selon le point de vue du patient. Il est donc essentiel de constituer un pull d'items pertinent au vu du contexte de MICI et de la nouvelle voie d'abord du traitement.

Ce questionnaire valide et sécuritaire doit donc répondre à plusieurs exigences :

- être validé pour une prise en charge par biothérapies dans le cadre des MICI
- être fiable et avoir une cohérence interne dans l'enchaînement des questions
- présenter une pertinence concernant l'impact de cette prise en charge sur le quotidien
- présenter une valeur pronostique de la qualité de vie relative à la santé et être en relation avec les autres critères cliniques [44]

Pour ce faire, ce questionnaire fut basé sur différentes échelles de mesures :

- EVA :

L'Échelle Visuelle Analogique permet d'évaluer simplement l'impact sur la vie quotidienne d'un paramètre, son intensité et/ou sa fréquence. La douleur, notamment en cas de pathologie chronique, est un paramètre largement mesuré par cette méthode.

Elle est adaptée dès l'âge de 6 ans. L'échelle visuelle analogique se présente sous forme d'une règle graduée allant de 0 à 10 ou de 0 à 100. Il est communément admis que sur une échelle

de 0 à 10, on considère qu'il s'agit d'une douleur d'intensité légère lorsque le curseur est entre 1 et 3. Entre 3 et 5, la douleur du patient est d'intensité modérée. À partir de 5 et jusqu'à 7, on considère qu'il s'agit d'une douleur intense. Enfin, lorsque le curseur est placé à un chiffre supérieur à 7, cela signifie que le patient souffre de douleurs très intenses.

- Pentascore :

Il s'agit de la représentation graphique de 5 EVA, présentée en diagramme radar. La surface graphique de la représentation optimise la sensibilité du score algébrique des EVA simples, et permet donc une distinction plus fine des différences d'impact de symptôme et de réponses aux traitements [64].

- EVS :

L'échelle verbale simplifiée est un instrument qui permet la description d'un état par des termes simples et familiers. Une grille de quatre ou de cinq niveaux est présentée au patient, qui désigne le mot idéal. Il s'agit d'un instrument fiable, facile d'utilisation, reproductible et approuvé. Cette échelle verbale subjective permet d'évaluer la satisfaction du patient vis à vis du traitement par exemple.

- Classes par tranches :

Cette méthode de recueil peut être employée lors de questions rétroactives, sur la durée du traitement par exemple. Cela permet aux patients de répondre par tranche temporelle (ex : entre 10 et 20 ans) même s'ils ne se souviennent pas précisément de la date d'instauration du traitement.

2. Matériel et Méthode :

❖ Objectif :

L'objectif est le recueil de données subjectives sur le bénéfice de qualité de vie perçu par les patients lors d'un changement entre formulation IV et SC. C'est une étude descriptive,

transversale, se déroulant du 1er décembre 2022 au 31 janvier 2023. Le processus retenu est le suivant : chaque patient a été appelé maximum 3 fois, à des horaires différents.

❖ **Choix des questions :**

Les questionnaires scientifiques étaient autrefois largement orientés sur une conception clinique de la pathologie. En 2006, la Food and Drug administration (FDA) émis les premières recommandations d’usage de nouveaux instruments méthodologiques, axés sur la perception directe des patients (Patient Reported Outcomes) de leur état de santé. Cette vision complémentaire a pour vocation l’appréhension des conséquences des traitements sur le bien-être du patient. Tout le défi est d’appliquer une robustesse scientifique à ce prélèvement de données subjectives patient-dépendantes, afin de garantir des résultats utilisables dans les prises de décisions thérapeutiques.

Tableau 12 : Différents types de PRO1 au cours des MICI et questionnaires recommandés

Dimension étudiée	Questionnaire(s)	Questionnaire générique (G) ou spécifique (S) des MICI
Fatigue	FACIT	G
Qualité de vie	IBDQ et Short-IBDQ	S
Qualité de vie	SF-36 et EQ-5	G
Handicap fonctionnel	IBDI et IBD-Disk	S
Productivité au travail	WPAI	G
Anxiété/dépression	HADS	G

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT), Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short-Form-36 Questionnaire (SF-36), EuroQoL-5 (EQ-5), Inflammatory Bowel Disease Disability Index (IBDI), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS).

Il existe donc des questionnaires plus ou moins spécifiques, tel que le Functional Assessment Cancer Therapy (FACT-C), la Body Image Scale (BIS), la State Trait Anxiety Inventory (STAI) ou encore l’Échelle toulousaine d’estime de soi (ETES), permettant l’analyse des évolutions des perceptions identitaires.

Cette étude s’apparente donc à une “patient-reported experience measures” dite PREMs. Elle est destinée à vérifier la perception et la satisfaction des patients par rapport aux soins reçus.

Le questionnaire proposé est inspiré de ceux plébiscités par le CREGG. Les notions de contexte, simples et accessibles, ont été placées au début, afin de mettre l'enquêté en confiance et de "briser la glace". Un total de 13 questions furent imaginées afin de générer une étude simple, rapide, compacte et fiable, administrable par téléphone et accessible à tous. Les questions ouvertes qui nous semblaient pertinentes ont permis de générer un questionnaire favorisant un échange personnalisé, et un retour subjectif du vécu de chacun.

- **Sélection des enquêtés :**

Le passage de la voie intraveineuse à la voie sous cutanée a été proposé à tous les patients sous IFX ou VDZ suivis au CHU de Montpellier pour maladie de Crohn ou rectocolite hémorragiques. Les patients inclus font partie des patients suivis au CHU de Montpellier pour une MICI :

- Critères d'inclusion : volontariat, patient majeurs, MICI de stade modéré à sévère, stabilisé sous traitement IV par infliximab ou vedolizumab
- Critères de non inclusion : patient mineur, femme enceinte, patient ne recevant pas d'infliximab IV ou de vedolizumab IV, maladie active

Ces critères de sélection nous permettent d'obtenir un modèle réduit représentatif de la population potentiellement concernée par cette adaptation thérapeutique.

D'après WILLIET et al., 2017, les PROs sont assez similaires dans la MC et dans la RCH.

Nous avons donc proposé aux patients le même questionnaire dans les 2 contextes, sans faire de spécificité pour chaque pathologie.

Tableau 13 : Comparaison PROs RCH versus MC

PROs (médiane, [écart interquartile])	RCH (n=462)	MC (n=721)
Qualité de vie	44 [40–48]	44 [39–47]
Handicap fonctionnel	26.8 [14.3–38.5]	26.9 [16.1–41.1]
Fatigue	31 [23–40]	30 [21–39]
Anxiété/Dépression	5 [3–8] / 7 [5–10]	5 [3–8] / 7 [5–11]
Productivité au travail		
• Absentéisme	0.0 [0.0–0.0]	0.0 [0.0–0.0]
• Présentéisme	10.0 [0.0–30.0]	20.0 [0.0–40.0]
• Baisse de productivité au travail	17.5 [0.0–34.7]	20.0 [0.0–40.0]
• Limitations d'activités	30.0 [0.0–50.0]	30.0 [10.0–60.0]

Williet et al., J Crohns Colitis 2017

❖ **Limites du Modèle :**

Nguyen et al. ont identifié différentes limites à prendre en compte : [65]

1. Liées aux patients

Le temps nécessaire pour répondre à cette enquête ainsi que le manque de compréhension du but de l'étude peuvent générer un défaut d'adhésion. Certains patients trop fatigués ou présentant une détérioration de leur état général peuvent se trouver dans l'impossibilité de répondre. Afin de pallier ces problèmes, les entretiens téléphoniques ne devraient pas plus de 15 minutes.

2. Liées aux services

Beaucoup de médecins ont identifié dans le passé les PROMs comme étant plutôt un outil de recherche, et non pas un outil utile pour l'amélioration des soins. La difficulté d'interprétation directe des résultats reste un frein à leur intégration au sein de protocoles thérapeutiques. La

rigueur imposée dans le recueil de ces données représente souvent une charge de travail supplémentaire pour les cliniciens. Il est en effet nécessaire de procéder à une analyse statistique méthodique et rigoureuse, tenant compte par exemple du risque d'erreur de première espèce. [63]

3. Liées au concept de QDV

La complexité de la définition de "Qualité de Vie" est la principale limite à ce genre d'études.

En effet, malgré le soin particulier attaché à la conception de questions non orientées, l'hétérogénéité des différentes compréhensions, liée notamment au contexte patient dépendant, impacte souvent la standardisation de ces analyses. Cette absence de standardisation gênerait éventuellement la réalisation de méta analyses de plus grande puissance statistique. Afin de limiter ce biais, la dimension subjective du ressenti du patient étant au cœur de cette étude, il a été nécessaire de prendre le temps de la communication avec les patients, afin de comprendre au mieux les notions qu'ils souhaitaient faire remonter.

L'hétéroévaluation reste, d'après certaines publications, un concept dépendant de l'observateur. Une évaluation complète et objective semble donc difficile à obtenir, et réside dans un équilibre entre questionnaires standardisés et évaluation personnalisée [44].

Résultats et Discussion

I. Expression des résultats

1. Administration du questionnaire

L'administration du questionnaire s'est faite par appel téléphonique. Les non-répondants ont été contactés 4 fois, à horaires et jours différents. Les données ont été collectées sur le mois de décembre 2022 et janvier 2023, et référencées anonymement. Lors de chaque conversation téléphonique, l'étude a été présentée, son contexte et son objectif, ainsi que l'anonymisation des résultats.

Les recommandations nationales et internationales recommandent l'interrogation des patients (PRO 1 et 2) sans nécessairement suivre un questionnaire à la lettre, mais plutôt en gardant à l'esprit des items utilisés [41]. C'est donc ce qui fut fait au cours de cette étude, afin de favoriser le dialogue du patient et de ne pas orienter les réponses. Les entretiens téléphoniques duraient entre 5 et 10 minutes. La possibilité d'un report de l'appel à une date plus propice pour les patients était proposée si nécessaire, afin de s'adapter au mieux à leur quotidien. L'inclusion de la famille ou des proches en cas de trop grande faiblesse, incompréhension ou barrière ethnique était aussi une solution envisagée.

Dans l'objectif de résumer les perceptions, cette étude a voulu utiliser une approche mixte, entre questionnaire standardisé de QDV et analyse textuelle. Les scores obtenus aux EVA, ainsi que les commentaires et réponses personnelles ont été analysés afin d'identifier les thèmes récurrents ou les tendances générales. Dans le but de résumer qualitativement ces notions, une présentation statistique des résultats a été privilégiée.

2. Données objectives constatées

Pour cette étude, 56 patients ont été inclus, d'âge moyen de 41 ans [20-76] avec sex-ratio de

1. La répartition homogène de la population en âge est représentative des données épidémiologiques de patients atteints de MICI en France.

- Durée de traitement IV antérieur au switch : moyenne : 5,31 ans [0 ,5-15]
- Durée de traitement SC mise en place : moyenne : 11,6 mois [2-24]
- Nombre d'injections par mois :
 - 2 injections par mois : 92%
 - 4 injections par mois : 8%

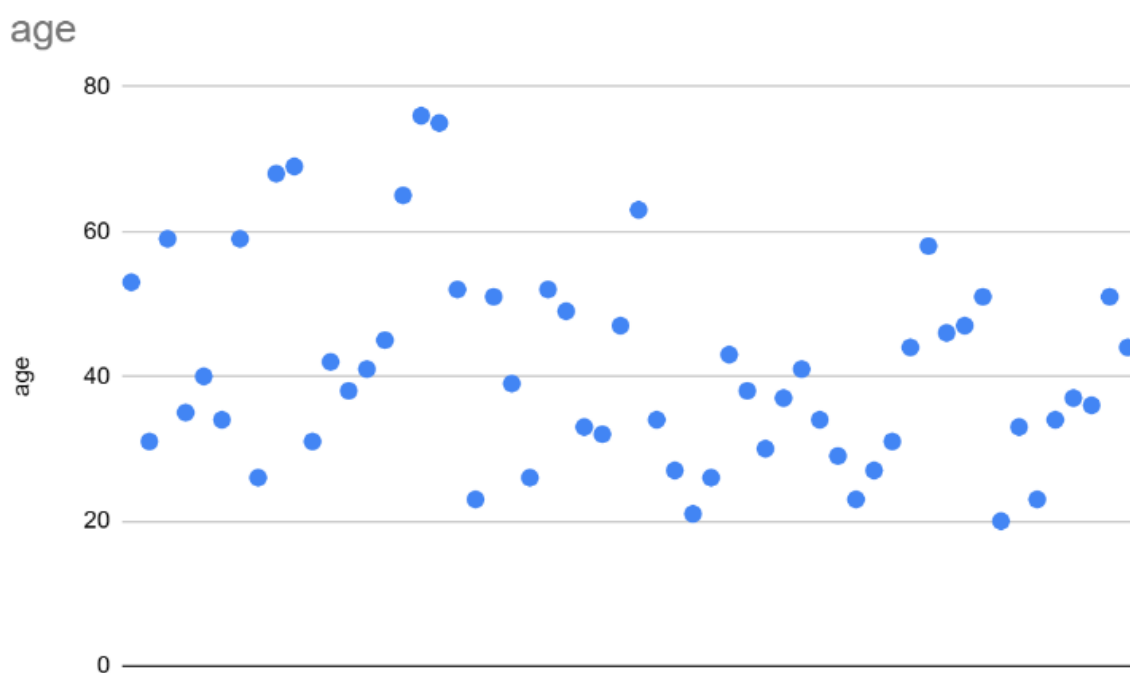


Figure 19 : Répartition en âge des patients inclus dans l'étude

Parmi cette population : 25 patients étaient atteints de RCH, 30 de MC (dont 8 avec des lésions anopérinéales), 1 patient opéré d'une RCH avec pochite chronique. 20 patients de la cohorte étaient traités par vedolizumab (Entyvio) et 30 par infliximab (Remsima).

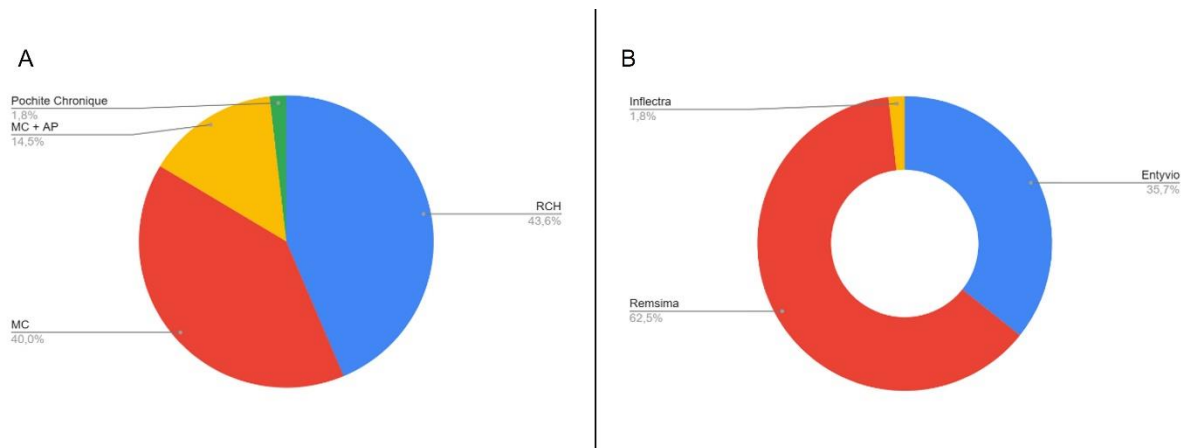


Figure 20 : A) Répartitions des traitements utilisés. B) Répartitions des Pathologies traitées.

Aucun patient n'a rapporté de difficultés à se procurer le traitement. Toutes les officines impliquées arrivent à mettre à disposition le traitement dans les 24h suivant la présentation de l'ordonnance.

3. Données subjectives recueillies

❖ Simplicité du dispositif

La simplicité d'utilisation du dispositif d'injection SC (IFX et VDZ confondu) a obtenu une moyenne de 9,71/10 [IC95% : 9,02 – 10]. Les patients n'ont eu aucun mal à se servir du dispositif, si bien que 92% se font les injections de manière autonome.

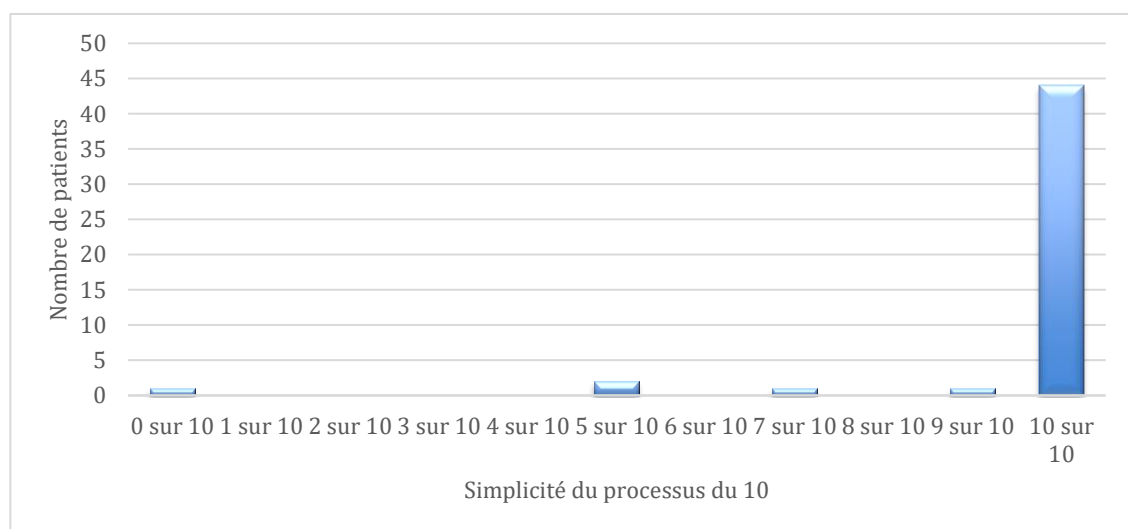


Figure 21 : Nombre de patients selon leur évaluation de la simplicité du dispositif d'injection SC

❖ Impact organisationnel

Cette formulation disponible en officine permet de contourner la prise en charge hospitalière (après les 2 premières injections d'induction). Ce fut un avantage systématiquement pointé, notamment par les personnes en activité professionnelle, qui devaient poser ½ journée de travail à chaque fois, retenue sur leur temps de repos. Les patients ont signifié un sentiment d'autonomie, de liberté d'organisation, et ainsi la possibilité d'inclure plus facilement le traitement dans leur quotidien. Cette amélioration s'est ressentie au niveau de leur vie sociale et familiale, de même qu'au niveau de leur emploi du temps professionnel. Elle est retranscrite à travers ce questionnaire par une moyenne d'amélioration de la vie sociale de 9,25/10 (IC 95% : 8,76 - 9,74) et sur la vie professionnelle de 9/10 (IC 95% : 8,46 - 9,54)

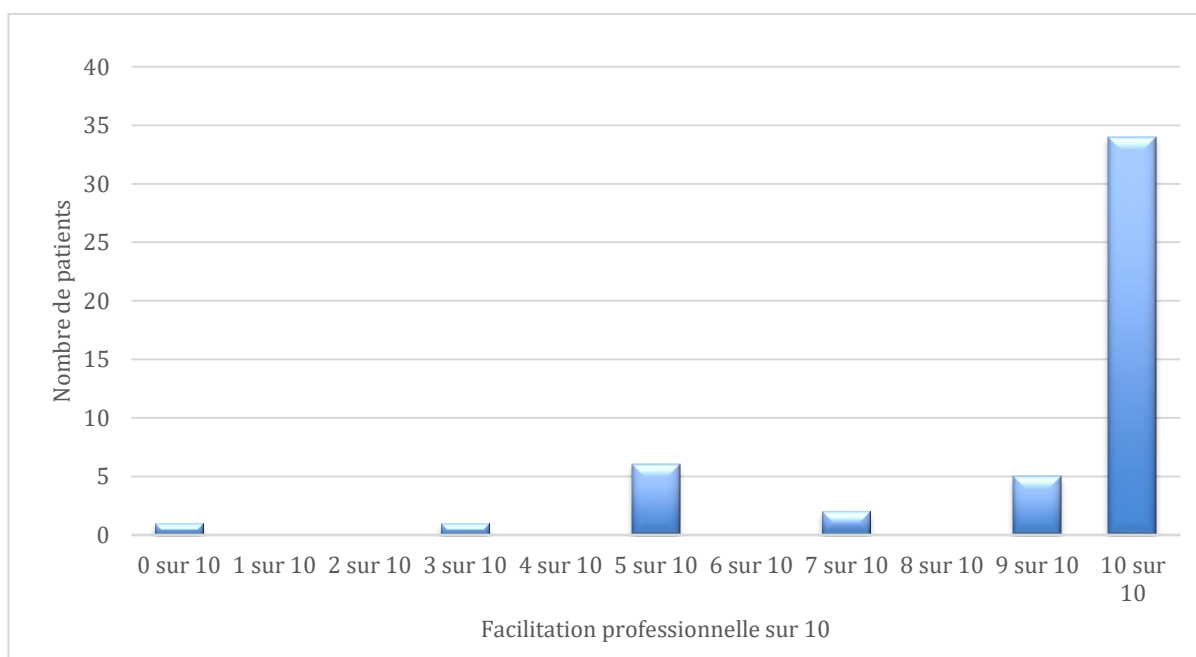


Figure 22 : Nombre de patients par évaluation de l'impact du dispositif SC vis à vis de leur travail suite au changement IV-SC

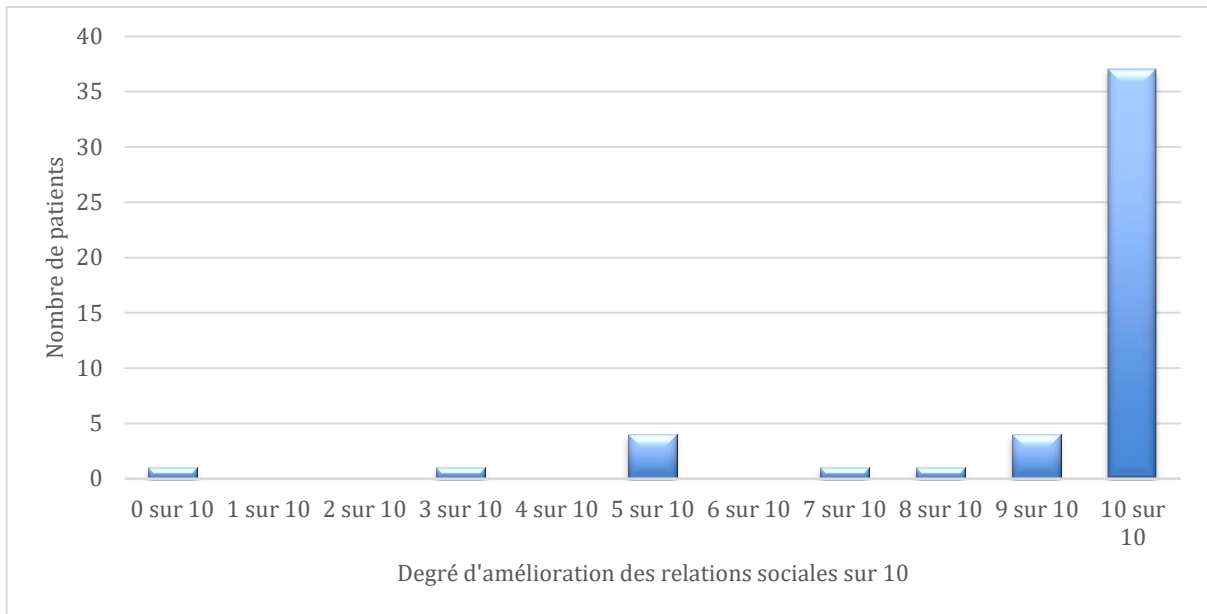


Figure 23 : Nombre de patient par degré d'amélioration de la vie sociale suite au changement IV-SC

Afin de faire une moyenne de ses 2 variables, nous avons proposé au patient l'évaluation de l'utilité social du dispositif. Elle correspond au regroupement des impacts ressentis par les patients sur leur vie socio-professionnelle, et fut évaluée à une moyenne de 9,04 /10.

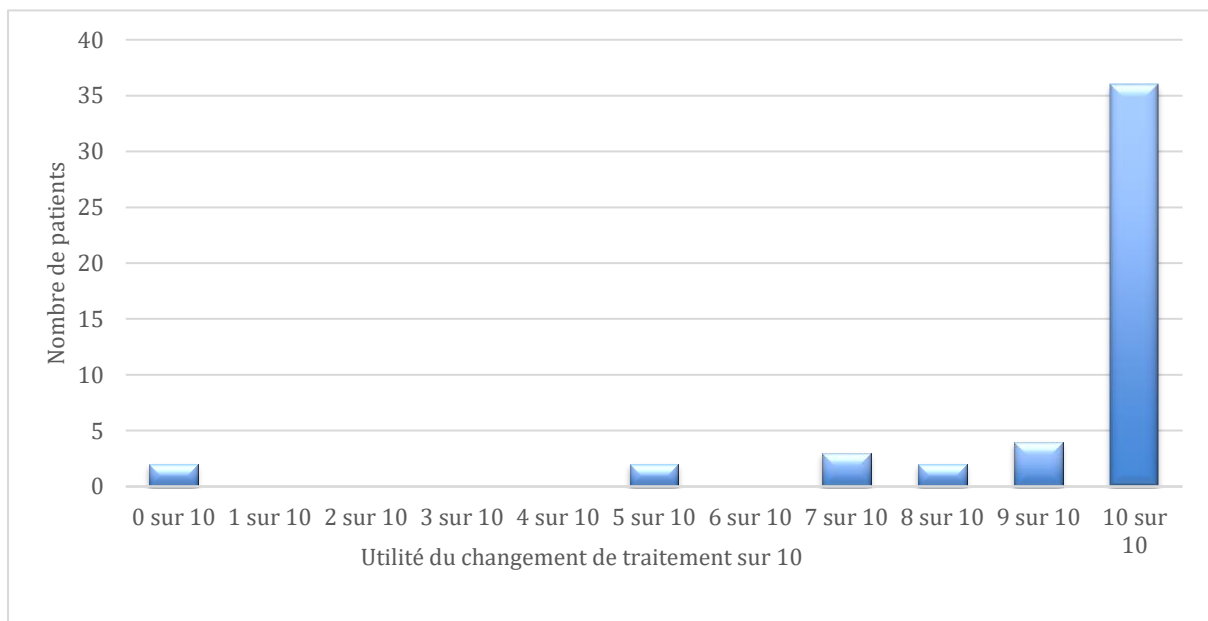


Figure 24 : Nombre de patient par évaluation de l'utilité du switch vers un dispositif sous-cutané

❖ Survenue des effets indésirables :

16% des patients ont rapporté des réactions cutanées au point d'injection :

- érythème
- hématome sous cutanée
- sensation de brûlure
- œdèmes
- sécheresse cutanée
- irritations allergiques

Ces effets indésirables ont nécessité chez 3 patients (6%) l'association de prise de Desloratadine. Ces EI mettent entre 24 à 48h à se résorber d'eux même selon les témoignages.

A la suite du changement d'IV vers SC, 22% des patients ont rapporté le maintien de minimales phases de poussées persistantes. D'autres effets plus spécifiques aux patients ont été rapportés lors de cette étude :

- Fatigue dans les 24h suivant l'injection
- Nausée, vomissement
- Constipation
- Alopécie
- Inflammation des ganglions cervicaux chez une patiente, apparue simultanément avec l'initiation des injections d'IFX, et qui n'a depuis pas été résolue

Enfin, un patient a mentionné la diminution d'observance comme effets indésirable de ce mode d'injection, vis-à-vis des prises de sang imposées par le suivi thérapeutique, et 2 des 56 patients interrogés ont relevé un sentiment d'éloignement du corps médical, pouvant être source d'incertitude ou de stress chez ces personnes.

Pour finir, 2 patients interrogés lors de cette étude ont été contraint de basculer sous VDZ à la suite d'une intolérance à l'IFX + AZA, nécessitant un arrêt de traitement.

❖ Rapport d'acceptabilité

Nous avons demandé aux patients de mettre en rapport effets indésirables attribués à l'injection en sous cutanée et utilité précédemment évaluée, afin de faire ressortir un score d'acceptabilité de la prise en charge en sous cutanée. Les résultats globaux sont évidents : sur une échelle de 0 à 10, la voie SC obtient sur le groupe échantillon une acceptabilité moyenne de 8,71/10 [IC 95% (8,3 ; 9,49)] avec une médiane de 10.

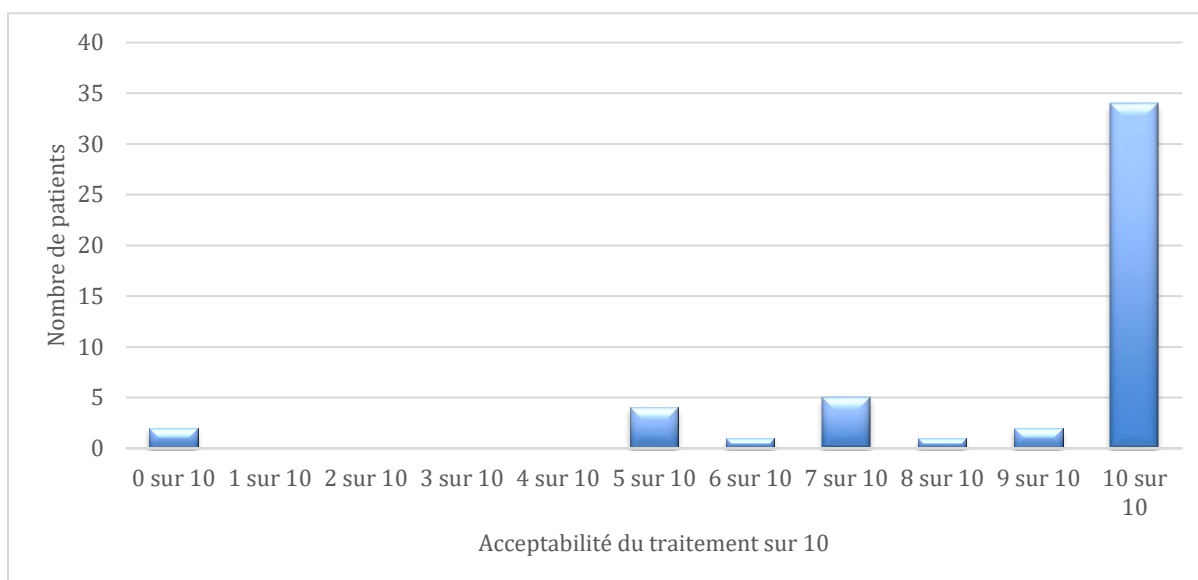


Figure 25 : Nombre de patients par degré acceptabilité du traitement SC

❖ Impact sur la QDV ressenti

Les derniers items du questionnaire étaient axés sur la conception de leur QDV en tant que patients atteint de MICI. Il leur était demandé si la voie SC impactait leur perception de QDV au quotidien. 18% ont déclaré que la différence de voie d'administration ne changeait rien à leur perception de QDV. Ces patients ont signifié une acceptation de la pathologie, non liée au mode d'administration du traitement, et ne considèrent donc pas la voie sous cutanée comme un bénéfice thérapeutique, excepté dans sa composante organisationnelle. Cependant, la grande majorité des patients montre un fort enthousiasme envers la voie SC, à travers l'utilisation de termes tel que « revivre » ou encore « vie normale ». Le score moyen d'amélioration de la QDV ressenti est donc de 8,45/10. IC 95% (7,71 ; 9,19)

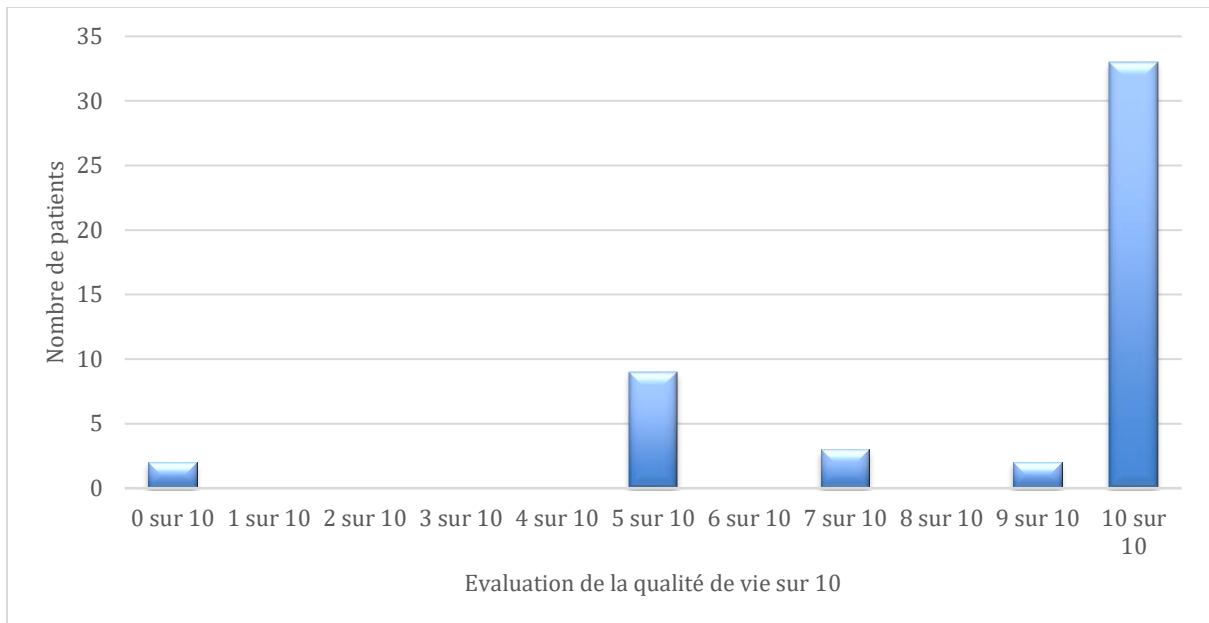


Figure 26 : Nombre de patients selon leur degré d'évaluation de la qualité de vie après changement de voie d'administration du traitement

Enfin, les diagrammes suivants représentent un résumé de la QDV estimée par patient à la suite du changement de forme d'administration IV vers SC, chez des patients sous IFX et VDZ.

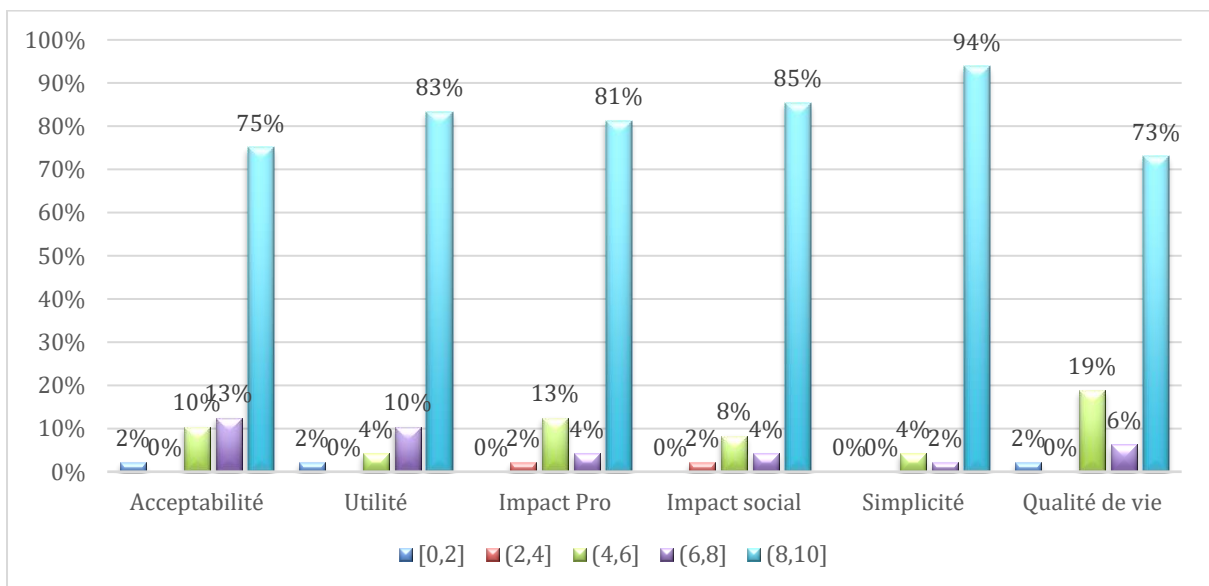


Figure 27 : Avis des patients en fonction des critères fixés (en %)

La moyenne générale de la QDV des patients passés de IV vers SC, définie par la somme des questions posées est de 9,09/10 (8,71 – 9,47). La distinction des sous catégories suivantes peut être proposée :

- Sans phases de poussées persistantes (en vert sur le graphique) : 9,38/10
- Avec phases de poussées persistantes (en rouge sur le graphique) : 7,98/10

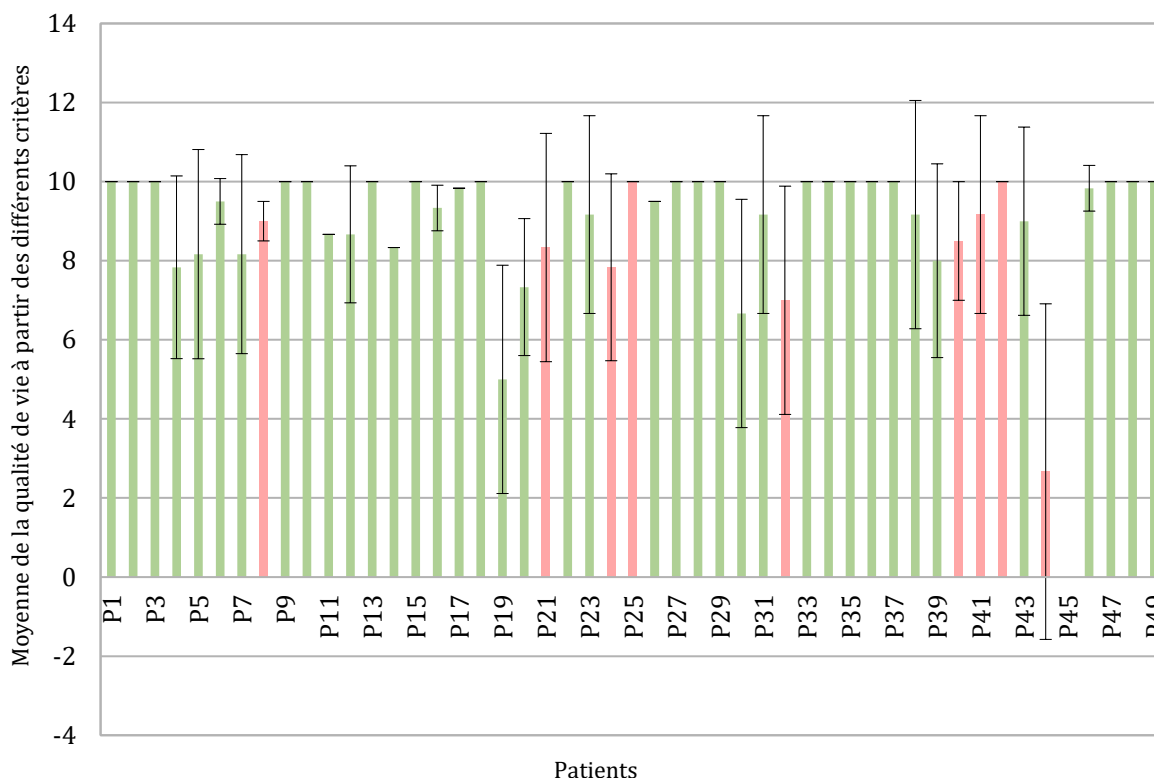


Figure 28 : Moyenne de la qualité de vie de chaque patient, définie à partir de plusieurs critères : acceptabilité, utilité du traitement, amélioration des qualités de vie professionnelle et sociale, simplicité du traitement et qualité de vie estimée par le patient

II. Discussion

1. Résumé des résultats

Cette étude transversale sur une cohorte de patients suivis par le CHU de Montpellier, menée entre décembre 2022 et janvier 2023, met en évidence une forte amélioration de la QDV des patients sur les points suivants :

L'autonomie d'injection des patients par dispositif sous-cutané est de 92%. La simplicité d'utilisation du dispositif d'injection SC (IFX et VDZ confondus) obtient une moyenne de 9,51/10. L'impact de la voie SC sur la vie sociale du patient est évalué à 9,06/10, tandis que l'impact de la voie SC sur la vie professionnelle du patient est évalué à 8,81/10. Il fut proposé par la suite un regroupement de ces impressions par un score d'utilité sociale du changement, ayant abouti à une moyenne de 9,04/10. En mettant en rapport utilité sociale et effets indésirables, le changement vers la voie SC obtient sur le groupe échantillon une acceptabilité moyenne de 8,71/10, avec une médiane de 10. Le score moyen d'amélioration de la QDV ressenti par les patients est de 8,45/10. Pour résumer, la moyenne générale de la QDV des patients basculés de IV vers SC, défini par la mise en perspective de tous les axes évoqués, est de 9,04/10.

2. Interprétation des résultats

Les données subjectives recueillies dans cette étude caractérisent une perception personnelle globalement positive des patients envers leur qualité de vie constatée après ce changement de formulation. Les résultats obtenus transcrivent assez fidèlement les avantages de la voie sous cutanée que nous pouvons retrouver dans la littérature :

- Praticité d'utilisation :

Le premier avantage cité par les patients est sans aucun doute la praticité d'emploi de la formulation sous cutanée. Cette formulation disponible en officine permet de contourner la prise en charge hospitalière (après les 2 premières injections d'induction). Cette autonomie dans la gestion du traitement a été rapportée comme un réel facteur de diminution du stress et de fatigue. Or, la fatigue, morale et physique, est reconnue comme un indicateur impactant l'efficacité thérapeutique chez les patients atteints de maladies chroniques, et notamment dans le cadre des MICI. Il se trouve que le 6 janvier 2023, une étude relevant de la QDV dans les MICI a proposé une application du score S-IBDQ sur une cohorte de 35 patients. Il en ressort un retentissement important de la maladie sur la QDV, attesté par un score S-IBDQ <40 dans 22% des cas. Les signes généraux étaient dominés par la fatigue, présente et handicapante dans 35% des cas. [66] Ce résultat corrobore les observations constatées ici. De même, une étude téléphonique menée en 2016 par la fondation Santé service chez des

patients traités par trastuzumab, leur demandait de comparer leur traitement sous-cutané à domicile avec le traitement intraveineux en hôpital de jour. Tout comme dans notre cas, les avantages signalés étaient l'absence de déplacements (49 % des patientes), la rapidité (26 %) et le confort (11 %) de l'injection, la praticité et la simplicité du traitement, la réduction du stress, de la fatigue et du ressenti de la pathologie. [67] La réduction de cette fatigue et du stress généré par le traitement et la pathologie participe à une meilleure qualité de sommeil (psychothérapie, sport, mesures hygiéno-diététiques, adaptation de traitements), et par conséquent à une meilleure qualité de vie. De nombreuses pistes de prise en charge de cet axe de réflexion sont d'ailleurs explorées dans les MICI. [68]

- Place dans la prise en charge

Les essais ACT 1 et 2 pour l'infliximab et GEMINI 1 et 2 pour le vedolizumab ont démontré l'efficacité de ces traitements en entretien dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les dernières recommandations du GETAID numéro 9.H et 9.I du bulletin de 2022 confirment l'intérêt de ces principes actifs dans le traitement des MICI, en tant que biothérapies remboursées en première intention. La poursuite du traitement par Anti-TNF et VDZ chez patients ayant répondu au traitement d'induction y est de plus préconisée [53]. En avril 2022, un article paru dans « Journal of Crohn's and Colitis » confirme la persistance de l'efficacité thérapeutique de l'IFX dans 92,3% des cas après le changement IV-SC [69]. Ces données rejoignent les résultats de l'étude REMSWITCH, qui ne mentionnent qu'un faible risque d'échec thérapeutique (10,2%) à la suite du passage en sous-cutanée de l'IFX [70]. Il est à noter que l'unique patient de notre étude ayant dû arrêter le traitement pour intolérance était déjà instable lors de la phase d'administration en voie intraveineuse. De même, selon une méta-analyse publiée dans The Lancet en février 2022, le vedolizumab est actuellement l'agent thérapeutique le plus sécuritaire dans le cadre des RCH modérées à sévères [71].

En effet, le principal effet indésirable rapporté fut la douleur à l'injection. Or en interrogeant les patients, il fut constaté que le problème ne venait pas du principe actif en lui-même, mais de la réfrigération de la forme injectable. Il a été confirmé que la mise à température ambiante du principe actif 1h avant injection (VDZ et IFX confondus) palliait complètement cet effet.

L'étude proposée ici confirme donc la tolérance du Pa administré par voie SC, avec une incidence des effets indésirables estimée égale voire moindre par rapport à la voie IV, validant, comme l'étude REMSWITCH, la faisabilité et la sécurité du changement IV vers SC de l'IFX. Au vu de tous ces résultats concomitants, nous pouvons aisément en déduire la pertinence du développement de cette voie thérapeutique.

- Contrôle de la pathologie

Grâce à ces formulations constantes et prévisibles, le patient semble être en capacité de mieux s'approprier sa pathologie, dans le concret physique, comme dans le sentiment d'autonomie et d'auto-prise en main. Les effets bénéfiques se répercutent sur le quotidien des patients, jusque dans sa vie professionnelle. C'est ce que ce que confirme une étude publiée dans le Vidal, évaluant la QDV liée à l'état de santé (HQROL) à travers différents questionnaires (spécifique IBDQ, générique EQ-5D), ainsi qu'à la productivité au travail (questionnaire WPAI-UC).

- Intérêt pour le Système de Santé

C'est dans ce même cadre de recherche de données spécifiques aux MICI que l'étude COQC-PIT vit le jour. Actuellement dans la phase de recrutement de patient, cette étude est organisée par l'Observatoire National des MICI, au sein de 7 centres hospitaliers français, en partenariat avec l'AFA. Celle-ci souhaite évaluer spécifiquement l'impact sur la qualité de vie du mode d'administration SC par rapport au mode IV dans le cadre des traitements par anti-TNF α . Le projet s'intéresse donc aux préférences des patients, ainsi qu'à la stabilité de ses préférences dans le temps (à 6 mois). L'observance des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par anti-TNF α SC est évaluée à 2, 4 et 6 mois. La satisfaction individuelle, liée à la maladie et à l'impact de l'organisation des soins sur l'adhérence au traitement, est un des axes analysés au cours de cette investigation, tout comme la structuration du parcours de soins des patients atteint de la MC.

Du point de vue économique, l'étude se donne pour objectif de calculer le coût total de cette prise en charge sur 6 mois pour l'Assurance-Maladie, et l'impact budgétaire à 5 ans, selon la voie d'administration du traitement et les modalités d'accompagnement du patient

(infirmière libérale, éducation thérapeutique...). Ces données permettront d'évaluer ces stratégies d'administration IV et SC par rapport coût-utilité.[72]

3. Limites de la recherche

Il est important de noter que les données subjectives de la qualité de vie de ces patients atteints de MICI sont extrêmement dépendantes du contexte et des antécédents de vie personnels de chacun. Ce sentiment d'amélioration perçu de leur QDV, retranscrit dans cette étude, n'est qu'une partie de l'évaluation complète de la santé d'une personne. Ces données doivent être utilisées conjointement avec d'autres informations cliniques et biologiques, afin d'obtenir une vision complète.

Le caractère subjectif des notions abordées impose de correctement situer l'étude dans son contexte, avec une étude transversale, de terrain. Les patients n'étaient volontairement pas prévenus en amont de ces appels, afin de recueillir leur ressenti immédiat et spontané, dans leur contexte quotidien. Ainsi, les études réalisées à travers une enquête téléphonique doivent faire face à de nombreux biais potentiels, lors de sa conception comme lors de sa mise en œuvre :

- Biais de sélection :

Tous les patients ne suivent pas ce traitement depuis la même durée. La durée de traitement peut être un facteur de biais, le patient s'étant au long terme habitué à certains effets

- Biais de non-réponse :

Parmi les 55 patients inclus dans l'étude, 6 d'entre eux n'ont pas répondu aux appels, soit 10,9%.

- Biais de mémoire des participants :

Les patients ont pu ne pas se rappeler dans le temps de l'entretien de tous les éléments pertinents qu'ils auraient aimé transmettre à propos de ces formes d'administrations, de

leur ressenti, des dates. Les effets indésirables ont ainsi pu être sous-évalués, et le souvenir de la dernière injection a sûrement plus de poids que la première.

- Biais de réponse à une personne extérieure à son cercle de connaissance :

La difficulté à livrer son réel ressenti à une personne étrangère à son cercle d'interactions, qui plus est en distanciel, peut induire une forme d'appréhension du jugement social, ou de ce que les conventions sociales attendent dans le déroulement d'un tel entretien (formalité, distances...).

- Biais de qualité de l'enquêteur :

L'influence de l'enquêteur, même involontaire, dans le ton de la voie, la formulation des questions, le naturel optimiste/pessimiste de l'enquêteur peut orienter les réponses des patients.

4. Implication clinique

La voie sous cutanée semble être une approche très bien tolérée par les patients. Cette voie d'administration pourrait donc potentiellement être élargie à d'autres spécialités, dans l'intérêt du patient comme du système de santé (économique, logistique). Ce défi pharmacologique est de taille, notamment à cause des questions de stabilité des principes actifs très agressifs, qui ont tendance à stagner dans l'hypoderme, et sont alors responsables de nécroses tissulaires.

Et pourtant, cette voie porte les futurs espoirs de la prise en charge anti-cancéreuse. En effet, en octobre 2022, l'Institut Galien Paris-Saclay (IGPS-CNRS) a dévoilé un projet révolutionnaire de chimiothérapie par voie sous cutanée : il s'agit d'une prodrogue issue des nanotechnologies, composée d'un polymère biocompatible et hydrophile, le polyacrylamide, lié à une molécule anticancéreuse, en l'occurrence le Paclitaxel-TAXOL®. Cette nouvelle formulation pharmacologique permettrait la solubilisation de principes actifs dans une matrice de polymère, masquant temporairement leur caractère irritant et vésicant. Les résultats obtenus sur modèle murin doivent maintenant être démontrés chez l'Homme, au travers d'essais cliniques qui débiteront en 2024. L'avancée est prometteuse, notamment à

travers l'espoir d'une plus grande tolérance de ces principes actifs, la possibilité d'une formulation à libération prolongée, permettant ainsi une diminution des effets indésirables des chimiothérapies. Cette meilleure tolérance pourrait se traduire par une meilleure efficacité, un espacement des doses, et une diminution de la toxicité pour le patient, impactant là encore de façon très positive la qualité de vie [73].

Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragiques prennent une place grandissante parmi les pathologies emblématiques de la société actuelle. Bien que la recherche soit très active dans ce domaine en termes d'avancées thérapeutiques, il est aujourd'hui primordial d'explorer les différents aspects concourant à la qualité de vie des patients atteints de MICI.

Les approches thérapeutiques des MICI tendent aujourd'hui vers une intégration des besoins et des ressentis des patients, premiers concernés par le vécu quotidien de ces pathologies, en complément de la conception purement clinico-biologique du soin. La prise en compte des préférences de voies d'administrations des traitements immunomodulateurs dans ce contexte fut concrétisée en 2021 par l'étude ACCEPT 2. La formulation sous cutanée du vedolizumab et de l'infliximab illustre parfaitement cette volonté d'adaptation de notre système de santé aux nouveaux enjeux des maladies chroniques. La mise en place du changement d'un échantillon de population cible, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier a donc vu le jour en 2022, à travers les protocoles d'études PEREM et REMSWITCH. A la suite de cela, cette thèse propose un retour d'expérience des patients, afin de pérenniser cette voie thérapeutique, ainsi que sa place dans les stratégies de prise en charge des MICI. 56 patients ont été inclus dans cette cohorte d'étude transversale. Chaque patient s'est vu proposer un entretien téléphonique visant à évaluer la qualité de vie ressentie à la suite du changement thérapeutique. Il y est clairement démontré un enthousiasme pour l'usage de la voie sous-cutanée. L'amélioration de la qualité de vie retranscrite à travers différents indicateurs comme l'acceptabilité du traitement, l'impact positif sur l'organisation professionnelle et sociale, associée au maintien en rémission des pathologies, confirme l'atteinte de l'objectif initiale de ce changement thérapeutique.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire



Questionnaire de Thèse en Pharmacie



Evaluation du passage de la forme IV à la forme SC des patients atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin traités par infliximab ou vedolizumab en traitement d'entretien

Mars 2023 - Par Lou SPRINGER

Ce questionnaire est destiné à un sondage téléphonique. Il pourra être présenté sous GoogleForm et envoyé par mail si nécessaire, afin d'en faciliter l'accès au non-répondant.

- 1- Pour quelle pathologie êtes-vous traité ?
- 2- Quel est le nom du traitement que vous prenez actuellement ?
- 3- Depuis combien de temps étiez-vous sous traitement par voie IV ?
- 4- Comment supportiez-vous ce traitement ?
- 5- Depuis combien de temps maintenant utilisez-vous la forme SC ?
- 6- Combien de fois par mois et à quelle posologie ?
- 7- Avez vous eu des phases de poussées depuis ce changement de voie d'administration ?
- 8- Comment jugez-vous ce nouveau traitement ?
 - Acceptable (tolérance) :
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 - Utile :
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- 9- Que pensez-vous de l'impact du nouveau traitement :
 - dans votre travail :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- sur vos activités sociales, vos loisirs :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10- Au cours des 2 derniers mois, le traitement que vous utilisez a-t-il été un problème, par un confort d'usage par exemple ou en prenant trop de votre temps ?

Tout le temps *Très souvent* *Parfois* *Peu souvent* *Jamais*

11- Comment évaluez-vous la simplicité d'usage du dispositif d'injection sous-cutanée?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Très complexe

Très facile

12- Avez-vous rencontré un problème pour vous procurer ce médicament ?

13- La nouvelle disposition du traitement vous permet-elle de mieux accepter votre maladie 0 1

2 3 4 5 6 7 8 9 10

Absolument pas

Forte Amélioration

14- Par rapport à la voie IV, quel est aujourd'hui votre niveau de satisfaction ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Très délétère

Très positif

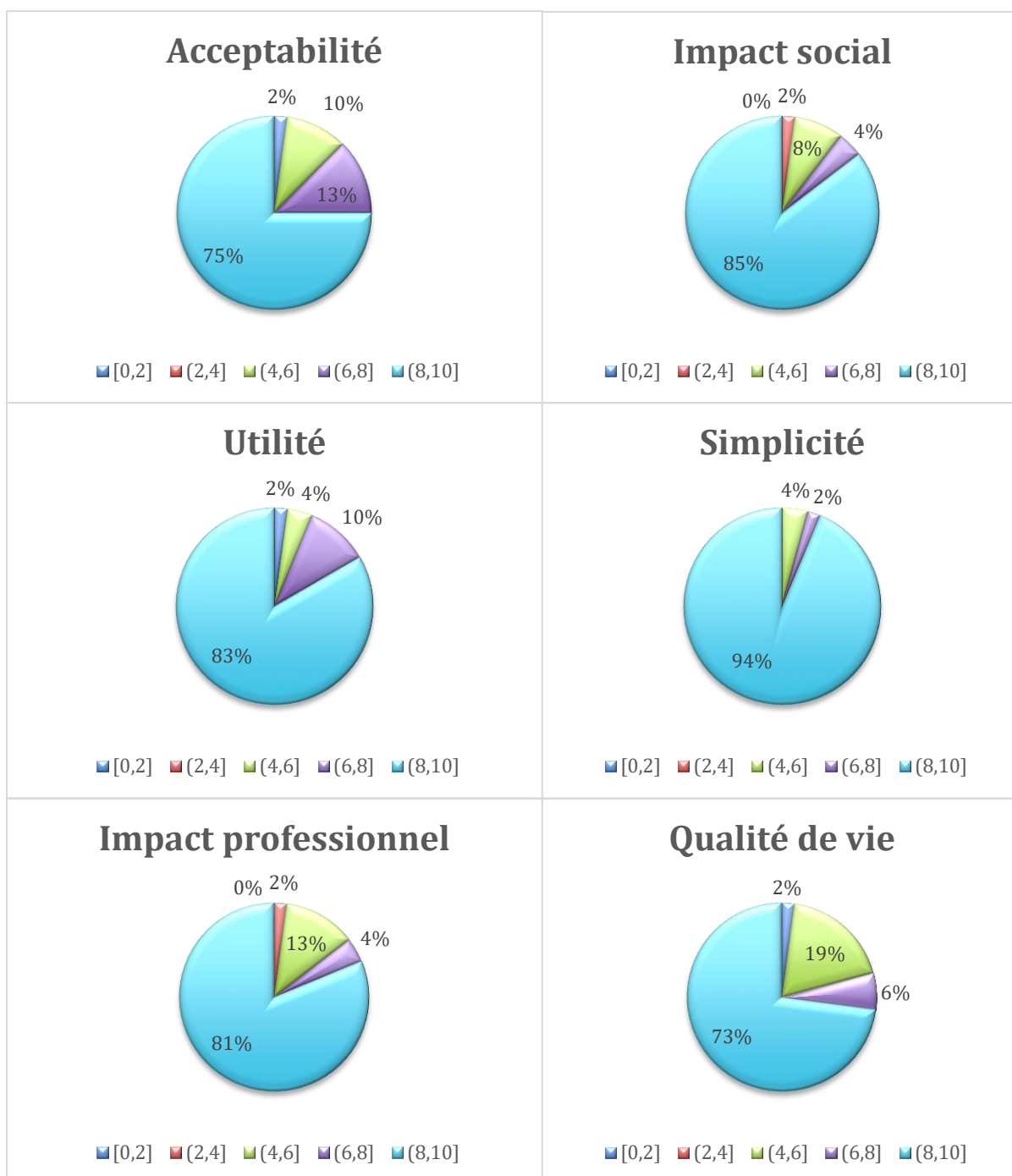
Commentaires :

Annexe 2 : Tableau de données brutes

	Acceptabilité (sur 10)	Utilité (sur 10)	Impact professionnel (sur 10)	Impact social (sur 10)	Simplicité (sur 10)	Qualité de vie (sur 10)	Moyenne
Patient 1	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 2	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 3	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 4	7	8	9	9	9	5	7,83
Patient 5	7	9	9	9	10	5	8,17
Patient 6	9	10	9	9	10	10	9,50
Patient 7	7	10	10	7	10	5	8,17
Patient 8	7	8	9	10	10	10	9,00
Patient 9	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 10	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 11	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 12	5	10	10	10	10	7	8,67
Patient 13	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 14	6	7	7	10	10	10	8,33
Patient 15	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 16	9	9	9	9	10	10	9,33
Patient 17	10	9	10	10	10	10	9,83
Patient 18	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 19	10	10	5	5	10	5	7,50
Patient 20	5	5	10	10	7	7	7,33
Patient 21	10	10	5	5	10	10	8,33
Patient 22	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 23	10	10	5	10	10	10	9,17
Patient 24	10	10	5	5	10	7	7,83
Patient 25	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 26	8	9	10	10	10	10	9,50
Patient 27	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 28	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 29	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 30	5	5	5	5	10	10	6,67
Patient 31	10	10	10	10	10	5	9,17
Patient 32	5	7	10	10	5	5	7,00
Patient 33	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 34	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 35	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 36	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 37	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 38	10	10	10	10	10	5	9,17
Patient 39	10	10	5	8	10	5	8,00
Patient 40	7	7	7	10	10	10	8,50

Patient 41	10	10	10	10	10	5	9,17
Patient 42	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 43	10	10	10	10	5	9	9,00
Patient 44	0	0	3	3	10	0	2,67
Patient 45	0	0	0	0	0	0	0,00
Patient 46	10	10	10	10	10	9	9,83
Patient 47	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 48	10	10	10	10	10	10	10,0
Patient 49	10	10	10	10	10	10	10,0
Moyenne	8,71	9,04	8,82	9,06	9,51	8,45	8,93
Ecart-type	2,44	2,25	2,30	2,15	1,76	2,65	1,86

Annexe 3 : Présentations graphiques



Bibliographie

- [1] G. P. de Chambrun *et al.*, « ÉTAT DES LIEUX SUR LES MICI EN FRANCE: ENQUÊTE NATIONALE DU GETAID THE GETAID IBD NATIONAL SURVEY », vol. 26, p. 16, 2019.
- [2] « 2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf ». Consulté le: 15 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/12/2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf
- [3] T. Kökten, F. Hansmannel, H. Melhem, et L. Peyrin-Biroulet, « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », *Hegel*, vol. 2, n° 2, p. 119-129, 2016, doi: 10.3917/heg.062.0119.
- [4] « Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html> (consulté le 15 novembre 2022).
- [5] « 01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf ». Consulté le: 15 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf>
- [6] R. Altwegg, « Biothérapies des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », p. 8.
- [7] « Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/> (consulté le 24 novembre 2022).
- [8] « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/> (consulté le 23 novembre 2022).
- [9] « HAS ALD 24 Crohn.pdf ».
- [10] « 02-Lessentiel-Rectocolite.pdf ». Consulté le: 15 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/02-Lessentiel-Rectocolite.pdf>
- [11] « Rectocolite hémorragique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique-0> (consulté le 15 novembre 2022).
- [12] A. Amiot *et al.*, « Practice guidelines for the diagnosis and management of ulcerative colitis », vol. 29, p. 55, 2022.

- [13] « Dosage de la calprotectine dans les selles », *CHUV*. <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire-de-diagnostic/informations/inflammation/dosage-de-la-calprotectine-dans-les-selles> (consulté le 24 novembre 2022).
- [14] « images_outils_fiche_recueil_cdai_061112.pdf ». Consulté le: 30 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2013/07/images_outils_fiche_recueil_cdai_061112.pdf
- [15] « images_outils_score-harvey-bradshaw-2015.pdf ». Consulté le: 30 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2013/07/images_outils_score-harvey-bradshaw-2015.pdf
- [16] L. Peyrin-Biroulet *et al.*, « Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial », *Gut*, vol. 63, n° 1, p. 88-95, janv. 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984.
- [17] S. Nancey, « Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ? », p. 12.
- [18] K. K. Jørgensen *et al.*, « Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 389, n° 10086, p. 2304-2316, juin 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
- [19] R. Khanna *et al.*, « Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 386, n° 10006, p. 1825-1834, nov. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
- [20] A. Amiot, « Quelles biothérapies en première ligne dans la rectocolite hémorragique ? », p. 8.
- [21] N. Vande Casteele *et al.*, « Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 27, n° 8, p. 1346-1355, juill. 2021, doi: 10.1093/ibd/izaa265.
- [22] « Infliximab : REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI® », *GETAID*. <https://www.getaid.org/fiches-medicament/linfliximab-remicade-inflectra-remsima-flixabi> (consulté le 20 octobre 2022).
- [23] « ECCO GRADE Crohn's Disease (CD) Treatment Guidelines | efcca.org ». <https://efcca.org/projects/ecco-grade-crohn%E2%80%99s-disease-cdtreatment-guidelines> (consulté le 23 novembre 2022).
- [24] « Anti-TNF alpha ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha> (consulté le 26 novembre 2022).

- [25] K. S. Nanda, A. S. Cheifetz, et A. C. Moss, « Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, n° 1, p. 40-47, janv. 2013, doi: 10.1038/ajg.2012.363.
- [26] « https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=429 ». Consulté le: 23 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=429
- [27] Y. Komaki *et al.*, « Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- α agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis », *J. Autoimmun.*, vol. 79, p. 4-16, mai 2017, doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.003.
- [28] A. Meyer, J. Rudant, J. Drouin, A. Weill, F. Carbonnel, et J. Coste, « Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 170, n° 2, p. 99-107, janv. 2019, doi: 10.7326/M18-1512.
- [29] A. Meyer, J. Rudant, J. Drouin, J. Coste, F. Carbonnel, et A. Weill, « The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, n° 3, p. 269-277, août 2019, doi: 10.1111/apt.15323.
- [30] J. Avouac *et al.*, « Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 47, n° 5, p. 741-748, avr. 2018, doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002.
- [31] « Information sur les infliximab biosimilaires_2015-04-15 ».
- [32] « [anx_154675_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154675/anx_154675_fr.pdf) ». Consulté le: 26 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154675/anx_154675_fr.pdf
- [33] « ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-300-mg-pdre-p-sol-diluer-p-sol-p-perf-144145.html> (consulté le 26 février 2023).
- [34] A. Barré *et al.*, « Les nouveaux traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », *Presse Médicale Form.*, vol. 1, n° 1, p. 25-32, mars 2020, doi: 10.1016/j.lpmfor.2020.03.011.
- [35] « [CT-18068_ENTYVIO_RCH_PIC_REEV_AvisDef_CT18068.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18068_ENTYVIO_RCH_PIC_REEV_AvisDef_CT18068.pdf) ». Consulté le: 29 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18068_ENTYVIO_RCH_PIC_REEV_AvisDef_CT18068.pdf

- [36] « ENTIVIO 108 mg sol inj en stylo prérempli », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/entivio-108-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-213023.html> (consulté le 20 octobre 2022).
- [37] « entivio-pm-fre-03may2017-c.pdf ». Consulté le: 25 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675863542/legacy-dotcom/siteassets/fr-ca/home/what-we-do/nos-medicaments/entivio-pm-fre-03may2017-c.pdf>
- [38] « check-list_avant-biothérapie-petites-molécules-VF.pdf ». Consulté le: 23 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2021/07/check-list_avant-bioth%C3%A9rapie-petites-mol%C3%A9cules-VF.pdf
- [39] « https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1082 ». Consulté le: 26 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1082
- [40] « images_outils_GETAID_Checklist_VEDO_VF.pdf ». Consulté le: 26 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2015/10/images_outils_GETAID_Checklist_VEDO_VF.pdf
- [41] L. Peyrin-Biroulet, « Les PRO (Patients Reported Outcomes) dans les MICI : définition et utilisation au quotidien », p. 5.
- [42] P. Le Moigne, « La qualité de vie : une notion utile aux sciences sociales ? Commentaire », *Sci. Soc. Santé*, vol. 28, n° 3, p. 75-84, 2010, doi: 10.3917/sss.283.0075.
- [43] L. Beaubrun en famille Diant, F. Sordes, et T. Chaubard, « Impact psychologique de la stomie sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer colorectal : rôle de l'image du corps, l'estime de soi et l'anxiété », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 6, p. 573-580, juin 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.03.005.
- [44] C. Dossun, B. V. Popescu, et D. Antoni, « Évaluation de la qualité de vie : importance clinique pour le patient », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 25, n° 6-7, p. 576-583, oct. 2021, doi: 10.1016/j.canrad.2021.06.029.
- [45] J. L. Jones *et al.*, « The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Quality of Life », *J. Can. Assoc. Gastroenterol.*, vol. 2, n° Suppl 1, p. S42-S48, févr. 2019, doi: 10.1093/jcag/gwy048.
- [46] L. Beaubrun en famille Diant, F. Sordes, et T. Chaubard, « Impact psychologique de la stomie sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer colorectal : rôle de l'image du corps, l'estime de soi et l'anxiété », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 6, p. 573-580, juin 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.03.005.
- [47] « Catherine-Le-Berre.pdf ». Consulté le: 5 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.imad-nantes.org/images/IMAD/pdf/FMC2019/Catherine-Le-Berre.pdf>

- [48] « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/> (consulté le 25 février 2023).
- [49] V. Lieutenant, É. Toulza, M. Pommier, et B. Lortal-Canguilhem, « Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, n° 3, p. 270-276, mars 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.01.007.
- [50] M. De Graaf, C. Le Deroff-Poupeau, J. Petit, I. Carpentier, D. Monzat, et G. Piriou, « Analyse médico-économique de l'usage du trastuzumab en France : impact des biosimilaires et pertinence du recours à la voie sous-cutanée », *Pharm. Clin.*, déc. 2022, doi: 10.1016/j.phacli.2022.11.032.
- [51] « Full Text PDF ». Consulté le: 8 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919318813/pdf?isDTMRedir=true&download=true>
- [52] Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives, « A 24-month Real Life PEristence Efficacy and Safety Study in IBD Patients in REMission Switched From Intravenous Infliximab to Subcutaneous Infliximab CT-P13 Remsima®SC », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04990258, août 2022. Consulté le: 22 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04990258>
- [53] A. Amiot *et al.*, « Practice guidelines for the diagnosis and management of ulcerative colitis », vol. 29, 2022.
- [54] D. Ternant et S. Chhun, « Variabilité pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 12, p. 1130-1136, déc. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019210.
- [55] G. Paintaud, « Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux », *médecine/sciences*, vol. 25, n° 12, p. 1057-1062, déc. 2009, doi: 10.1051/medsci/200925121057.
- [56] D. Ternant, N. Azzopardi, W. Raoul, T. Bejan-Angoulvant, et G. Paintaud, « Influence of Antigen Mass on the Pharmacokinetics of Therapeutic Antibodies in Humans », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 58, n° 2, p. 169-187, févr. 2019, doi: 10.1007/s40262-018-0680-3.
- [57] « Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497120333942?token=2D25F4A833B52FBB58DC7D1D75889449000F5726365498EFF25B6032D49B348DF2777F9397526F33AC9CB1BE79B39D27&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230305223449> (consulté le 5 mars 2023).

- [58] « anx_156335_fr.pdf ». Consulté le: 25 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220715156335/anx_156335_fr.pdf
- [59] « GETAID_INFLIXIMAB-SOUS-CUT__V3-VF.pdf ».
- [60] « GETAID_INFLIXIMAB_SEPT-2017.pdf ».
- [61] « ENTIVIO-SC-V1-20210712-VF-2.pdf ». Consulté le: 13 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2021/07/ENTIVIO-SC-V1-20210712-VF-2.pdf>
- [62] « entyvio_16092020_synthese_ct18606.pdf ». Consulté le: 25 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/entyvio_16092020_synthese_ct18606.pdf
- [63] « HAUTE AUTORITE DE SANTE », p. 8.
- [64] « Évaluation de la qualité de vie et de la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement à l'aide d'une combinaison de cinq échelles visuelles analogiques et d'un graphique en radar : une étude pilote du Pentascore™ | SFO-online - Société Française d'Ophthalmologie ». <https://www.sfo-online.fr/media/evaluation-de-la-qualite-de-vie-et-de-la-satisfaction-des-patients-vis-vis-du-traitement> (consulté le 25 février 2023).
- [65] H. Nguyen, P. Butow, H. Dhillon, et P. Sundaresan, « A review of the barriers to using Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care », *J. Med. Radiat. Sci.*, vol. 68, n° 2, p. 186-195, juin 2021, doi: 10.1002/jmrs.421.
- [66] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://snfge.org/content/mici-et-qualite-de-vie-application-du> (consulté le 19 janvier 2023).
- [67] C. Pailler *et al.*, « Administration de trastuzumab par voie sous-cutanée à domicile : retour d'expérience des patientes traitées en 2016 par l'hospitalisation à domicile Santé Service », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 12, p. 1126-1134, déc. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.10.005.
- [68] C. Martinez, « Fatigue et MICI : causes, et/ou prise en charge », *Perfect. En Pédiatrie*, vol. 5, n° 3, p. 234-235, sept. 2022, doi: 10.1016/j.perped.2022.07.012.
- [69] P. J. Smith *et al.*, « Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study », *J. Crohns Colitis*, vol. 16, n° 9, p. 1436-1446, avr. 2022, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac053.
- [70] A. Buisson *et al.*, « Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study », *Clin.*

Gastroenterol. Hepatol., p. S1542356522007765, août 2022, doi: 10.1016/j.cgh.2022.08.011.

- [71] J. S. Lasa, P. A. Olivera, S. Danese, et L. Peyrin-Biroulet, « Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, n° 2, p. 161-170, févr. 2022, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0.
- [72] « Observatoire National des MICI – Trouver des pistes de recherche, établir des facteurs de risques, améliorer la vie des malades ». <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/> (consulté le 23 novembre 2022).
- [73] A. Bordat *et al.*, « A Polymer Prodrug Strategy to Switch from Intravenous to Subcutaneous Cancer Therapy for Irritant/Vesicant Drugs », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 144, n° 41, p. 18844-18860, oct. 2022, doi: 10.1021/jacs.2c04944.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Les traitements des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) illustrent les enjeux actuels posés par les maladies chroniques. Le choix d'un traitement d'entretien au long cours chez les patients de stade modéré à sévère est plus que jamais une approche évolutive et complexe. Il s'agit aujourd'hui de proposer de nouveaux consensus thérapeutiques, associant contrôle durable de la pathologie et qualité de vie du patient. Les progrès faits dans les formulations pharmaceutiques ont permis d'envisager une transposition du traitement hospitalier à une forme adaptable au quotidien de vie des patients. Le service de Gastro-entérologie du CHU Saint-Eloi à Montpellier a organisé en 2022 la bascule thérapeutique d'une administration intraveineuse hospitalière de l'infliximab et du vedolizumab vers une simple injection sous-cutanée à domicile. L'étude présentée ici est un retour sur cette nouvelle organisation de la prise en charge, afin d'évaluer l'impact que peut représenter ce changement thérapeutique sur des enjeux importants pour notre système de santé, tels que l'amélioration de la qualité de vie d'un patient atteint de MICI, le contrôle de la symptomatologie, ainsi que le gain d'efficacité pour notre système de soin.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Evaluation of the quality of life of patients with Inflammatory Bowel Disease treated with infliximab or vedolizumab and switched from form IV to SC.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

The treatments for Inflammatory Bowel Disease (IBD) patients show the present challenges implied by chronic diseases. The choice for a long-term maintenance treatment for patients suffering from moderate to severe states is more than ever an evolutive and complex approach. We must nowadays propose new therapeutic consensus, leading durable control of the pathology as well as patients quality of life. The progress made in pharmaceutical formulations have allowed to consider a transposition from the hospital treatment to an everyday-life compatible form. The gastroenterology department of the CHU of Montpellier has organised in 2022 the therapeutic switch of an intravenous administration at the hospital of infliximab and vedolizumab to a simple subcutaneous injection from home. The presented study is a feedback on this new therapeutic organisation, in order to evaluate the impact that could thus be considered on important challenges of our health system such as the upgrade of the quality of life of a patient with IBD, the symptomatology's control, and the gain in efficiency in our health system.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Infliximab, vedolizumab, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, qualité de vie, switch thérapeutique, voie sous-cutanée, voie intraveineuse, biothérapie.