



HAL
open science

Relation entre taux sanguin de vedolizumab et cicatrisation muqueuse dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : une étude multicentrique prospective

Wissam Yacoub

► **To cite this version:**

Wissam Yacoub. Relation entre taux sanguin de vedolizumab et cicatrisation muqueuse dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : une étude multicentrique prospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931827

HAL Id: hal-01931827

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931827>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Wissam YACOUB

le 07 décembre 2017

**RELATION ENTRE TAUX SANGUIN DE VEDOLIZUMAB ET
CICATRISATION MUQUEUSE DANS LES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES**

UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE PROSPECTIVE

Membres du jury :

Président :

Professeur PEYRIN-BIROULET Laurent

Juges :

Professeur DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo

Professeur LOEUILLE Damien

Docteur LOPEZ Anthony

Liste des professeurs :



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine
:

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	

Dédicaces :

A notre maître et président de thèse,

Monsieur le professeur Laurent Peyrin-Biroulet,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

Pour me faire l'honneur de présider ma thèse et de juger mon travail, pour m'avoir donné la chance de travailler sur le sujet de mon choix, et m'avoir soutenu depuis le début. Vous êtes pour moi un modèle de rigueur, de dévotion professionnelle, et d'expertise. Merci pour votre disponibilité sans faille, vos conseils, vos encouragements, votre soutien. Merci pour le temps passé avec moi à rédiger l'article, parfois jusqu'à tard le soir. Merci d'avoir fait de Nancy une référence dans la prise en charge des MICI. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, ma profonde reconnaissance et mes sincères considérations.

A notre maître et juge,

Monsieur le professeur De Carvalho Bittencourt,

Professeur d'immunologie,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour vos encouragements et vos remarques. Merci d'avoir rendu ce travail possible grâce aux compétences de votre service. Veuillez accepter, monsieur et cher Maître, le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre maître et juge,

Monsieur le professeur Loeuille,

Professeur de rhumatologie,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, et vos grandes connaissances en rhumatologie. Veuillez accepter, monsieur et cher Maître, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le docteur Anthony Lopez,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour ton implication dans le service, et pour montrer l'exemple de l'excellence à laquelle nous devons tous aspirer. C'est avec grand plaisir que j'ai travaillé avec toi, je te souhaite le meilleur pour la suite.

A notre maître,

Monsieur le professeur Jean-Pierre Bronowicki,

Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie,

Pour votre implication, pour votre disponibilité, votre écoute, et votre grande connaissance de l'hépatologie. Merci pour votre implication dans chaque étape de notre cursus, pour votre accompagnement dans notre formation, et pour votre écoute des internes. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A notre maître,

Monsieur le professeur Marc André Bigard,

Professeur de Gastroentérologie et d'hépatologie,

Pour votre accessibilité, pour votre façon si singulière d'enseigner, pour vos immenses connaissances en gastro-entérologie et en hépatologie. Vous restez pour de nombreux internes et moi-même, un modèle d'ouverture et de grandeur d'esprit, de modestie, et de rigueur. Je suis heureux d'être un des derniers à avoir eu l'honneur de travailler à vos côtés. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, mon immense respect et ma sincère reconnaissance.

Au professeur Philippe Rey, aux docteurs Claudia Sava, Anne-Laure Seigne, et Marie-Pauline Massoure-Sockel, praticiens hospitaliers à l'hôpital d'instruction des armées de Legouest de Metz lors de mon passage,

Pour votre patience lors de mon premier semestre, mes premières visites, mes premiers pas. Pour m'avoir enseigné votre rigueur professionnelle, et tant de connaissances. Vous avez été déterminants dans mon parcours en gastro-entérologie.

Aux docteurs Merlin et Rieder, praticiens hospitaliers à l'hôpital de Verdun,

Pour ces 6 mois inoubliables passés dans votre service. Mr Merlin, je garderai de vous l'image d'un « papa » protecteur, au soutien indéfectible, avec ce don de considérer vos internes comme des collègues. Vous m'avez appris que si je ne me battais pas pour mes patients, personne ne le ferait. Mr Rieder, votre relation si étroite, et pleine de confiance avec vos patients, est un modèle pour moi, de même que votre rigueur universitaire et vos connaissances de notre spécialité. Vous m'avez appris que la confiance du patient et les qualités humaines du médecin sont les bases de notre métier. Merci à tous deux pour ce que vous m'avez appris, je vous suis immensément redevable.

Au docteur Laurence Chone,

Praticien hospitalier au CHU de Nancy lors de mon passage,

pour votre accessibilité, votre pédagogie, et votre grande connaissance de la gastroentérologie. Vous avez réussi à me réconcilier avec la cancérologie. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Au docteur Anthony Lopez, qui aurait su que ce chef un peu énervé (QUELLE CHAMBRE !?!) deviendrait si rapidement ma référence, mon modèle, puis mon ami. Tant sur le plan professionnel que personnel, tu as su trouver un équilibre que j'admire. Merci de la confiance que tu nous as accordé, aux filles et à moi, lors de notre premier stage au CHU. Tu m'as tant appris, humainement et scientifiquement, et ton dévouement à cette discipline qui te passionne fait plaisir à voir. Merci pour tout, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Au docteurs Eric Kull, Marie Caroline D'huart, Virginie Filipe, Claire Pilot, Benjamin Collet Fenetrier, Olivianne Rivals-Lerebour et Laurence Delique, praticiens hospitaliers au CHR de Metz Mercy, merci de votre accueil chaleureux, et de permettre à tant de promotions d'internes d'avoir une formation aussi rigoureuse dans un climat aussi sain. Je suis admiratif de l'équilibre que vous avez su trouver entre votre vie professionnelle et personnelle, et de la patience que vous avez eue envers nous. Vous m'avez fait progresser sur bien des points et je vous en remercie grandement.

Au docteur Arthur Belle, qu'est ce qu'on ferait sans toi Arthur ! Tu es un modèle pour tant d'internes, et bien souvent notre sauveur. Ta patience, ta gentillesse, ton impressionnant dévouement et ta quête constante du mieux ne sont que quelques exemples de tes qualités. Merci du fond du cœur de m'avoir appris tant de choses, d'être toujours présents pour nous. Merci aussi pour les fous rires que tu nous donnes, probablement à ton insu (« tu as pensé au bilan martial ?? »).

Au docteur Helene Barraud, pour votre gentillesse, pour votre dévouement envers les patients, et votre envie de transmettre votre savoir. J'ai eu l'occasion d'être le dernier de vos internes à Nancy, et j'en suis très heureux. Merci pour tout.

Aux docteurs Abdelbasset Nani et Mouni Bensenane, vous êtes tous deux des modèles de compétence, de patience, et de pédagogie. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, et pour votre soutien. Nani ton calme en toute circonstance, et Mouni ta constante envie de d'évoluer et ta détermination, sont impressionnants. Votre humanité est si rare de nos jours, ne changez pas.

Au docteur Jean Baptiste Chevaux, pour ta bonne humeur constante, ton besoin de partager, et la confiance que tu accordes aux internes. Merci pour tout ce que tu m'as appris, notamment en endoscopie.

Au docteur Camille Zallot, pour ton investissement auprès des internes, ton soutien, et tes profondes connaissances en proctologie.

Au docteur Bastien Dirrenberger, pour ta gentillesse, tes compétences, ta proximité et ta disponibilité, et ce auprès de tous les internes. J'espère te ressembler un jour car tu es d'une patience exemplaire. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aux Dr Bresson, Dr Marchal, Dr Perrin, Dr Letellier, Dr Burgain, Dr Rochette, Dr Muller et Dr Hamant, merci d'avoir rendu mon stage en terres des radiologues aussi plaisant, de m'avoir accueilli si ouvertement, et de m'avoir enseigné l'art de l'échographie.

Aux Dr Murielle Frédérique, Sebastien Naude, Emmanuelle Valsesia, merci pour votre accueil en terres vosgiennes, et pour un stage qui s'annonce déjà inoubliable.

Jean, Marion, Anne, probablement la meilleure promotion d'internes d'HGE, sans discussion possible. Merci de votre soutien et au plaisir de travailler avec vous.

Farid, tu as été pour moi comme un frère pendant toutes ces années, merci pour ta folie et pour ces bons moments passés ensemble. Tu m'as appris à relativiser, et tu m'as fait perdre quelques points de moyenne, aussi. Tu as rendu mes souvenirs de la fac inoubliables. Je serai toujours là, malgré la distance, et je te souhaite le meilleur pour la suite.

Silvère, j'ai gravé avec toi les meilleurs souvenirs de la fac. Ta gentillesse, ton ouverture d'esprit, ton gout pour les panoramas, sont autant de qualités qui font de toi un ami exceptionnel. Nous irons en Corse, promis.

Adnan, merci d'avoir rendu mes années de fac aussi plaisantes, pour ton amitié constante, pour tous les bons moments passés à tes côtés, et pour ceux à venir. Tu complètes le quatuor de mes meilleurs amis de la fac, et je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aïcha, Marouane, Mathieu, Yazan, Mohamed, Shafey, mes années de fac n'auraient pas eu la même saveur sans vous. Je vous souhaite le meilleur pour la suite, tant sur le plan professionnel que personnel.

Laetitia, Elise, Anne et Camille, merci de votre soutien pendant notre premier semestre, j'ai été ravi de faire un bout de chemin aux côtés de votre bonne humeur.

Sarah et Celia, un an et demi consécutifs à vos côtés auront fait de nous un trio infernal. Merci pour votre soutien constant, votre folie, votre confiance. Vous êtes mes plus belles rencontres de l'internat.

Julien, qu'aurait été mon internat sans toi ? Pas très habile, probablement... Tu as été d'un soutien infailible durant les moments difficiles (« Tu m'as refait quand j'étais défait »). Merci pour ton humour si créatif, et pour ton amitié si sincère. J'ai trouvé en toi une grande amitié, jusqu'à ce que tu deviennes un de mes plus proches amis. Mais maintenant il serait temps de grandir.

Guillaume, Linda, Charlotte, Sébastien, Marie-Lise, Manu et Chloé merci, vous m'avez tous aidé ou soutenu au début de mon internat, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Aux internes actuels et aux nouveaux arrivants, vous rendez nos promotions si soudées, merci à tous.

Merci aux **équipes d'HGE de Legouest, Verdun, Mercy, Epinal et du CHU de Nancy**, ainsi que le **service de radiologie à Schuman**, qui ont rendu mes stages inoubliables. Votre travail quotidien est héroïque, et je vous admire.

Maman, je te dois tout. A 17 ans ou à 27 ans, tu es toujours là pour me soutenir. Que Dieu te préserve, car tu es mon trésor le plus inestimable. Je me bats pour toi et pour des jours meilleurs, car tu as tant sacrifié et tu m'as tant soutenu. Je suis fier d'avoir accomplis tout cela, grâce à toi et pour toi. Merci maman.

Sami, Ossama. Ma famille, mes piliers. Je vous dois tout, et sans vous je ne serai jamais arrivé où je suis aujourd'hui. Vous êtes ma raison d'être et c'est pour vous que je me bats. Le meilleur reste à venir, et nous affronterons les obstacles de la vie ensemble, comme nous l'avons toujours fait. Sami, si je parviens un jour à te ressembler alors je serai un homme accompli. Ossama, tu aimes les choses simples et tu parviens à me faire rire sans même parler, ma vie n'aurait aucune saveur sans toi. Merci de votre soutien.

Au docteur Habib Alexandre, pour ton calme en toute circonstance, ta grande connaissance de la médecine, et ton soutien depuis toujours. J'ai toujours pu compter sur toi et tes conseils avisés. Tu es un modèle de réussite personnelle et professionnelle, et j'espère te ressembler un jour. Merci pour tout, car ta présence est si importante à mes yeux.

Au professeur Ghada Habib, pour le soutien inconditionnel que tu as été pour nous. Ta détermination et ton ambition me rendent fier. Merci infiniment pour tout ce que tu as fait.

Au reste de la famille HABIB (Huedah, Hala (et vos ptits monstres), Lynn, et Olivier), pour votre soutien durant toutes ces années. Vous êtes ma famille, et la plupart de mes souvenirs ont été partagés avec vous. Vous avez toujours été là pour moi, et je serai toujours là pour vous. Merci pour tout.

A mes grands-parents Seifeddine et Hanan, je suis si heureux que vous puissiez voir votre petit fils devenir docteur. Rien ne me rend plus fier. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes grands-parents, j'aurai tant aimé vous montrer qu'après votre exil forcé, vos petits enfants se sont relevés. Je sais que là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

A mes tantes, et mes cousins, pour votre soutien constant et si important à mes yeux. Merci d'être la meilleure famille qui soit.

Claire, qui a traversé la première année à mes côtés, merci de ton soutien, de ton aide, et de ta bonne humeur.

Tara et Julien, parrains de ma première année, merci de votre soutien.

Frédérique et Serge, votre amitié remonte à bien longtemps, merci de votre soutien.

La famille Hayawen (Amine, Merwan, Ryan, Fehd, Mohammad, Waleed et Ahmed), pour votre amitié et votre folie.

David, Oriane, Marine, Jean-Hugues, Morgane, et tant d'autres, externes ou amis, qui m'avez marqué humainement. Merci.

Aux patients et aux familles de patients, pour m'avoir tant apporté humainement, pour votre patience, vous êtes la raison de notre dévouement.

A la famille KTH, nous avons partagé un des moments les plus importants de ma vie, et vous êtes devenus ma famille depuis. Merci infiniment.

Serment

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction.....	26
	a. Généralités sur les MICI.....	26
	i. Définition	26
	ii. Epidémiologie.....	30
	iii. Physiopathologie.....	31
	b. Les biothérapies.....	33
	i. Les anti-TNF α	34
	ii. Le vedolizumab.....	34
	c. La cicatrisation muqueuse.....	36
	i. Définition et résultats avec les anti-TNF α	36
	ii. Données existantes sur le vedolizumab et la cicatrisation muqueuse.....	38
	d. Dosages sanguins des biothérapies.....	39
	i. Données concernant les anti-TNF.....	39
	ii. Données actuelles concernant le vedolizumab.....	40
II.	Article	41
III.	Conclusion.....	61
IV.	Bibliographie.....	66
V.	Annexes.....	75
VI.	Résumé de l'article et mots clés.....	79

I. Introduction

a. Généralités sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

i. Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique pouvant toucher n'importe quelle partie du tube digestif (de la bouche à l'anus). Il s'agit d'une atteinte granulomateuse, discontinue, atteignant toute l'épaisseur de la paroi (atteinte transmurale) [1].

Les principaux symptômes sont : diarrhée chronique (>6 semaines), douleur abdominale, fièvre, les lésions ano-périnéales, et fièvre.

Cette inflammation chronique peut entraîner de nombreuses complications durant l'évolution de la maladie, telle que les fistules, les abcès, les sténoses, les (sub-)occlusions, les hémorragies, le cancer colorectal, la dénutrition, les thromboses, les atteintes extra-digestives (uvéïte, spondylarthropathie, pyoderma gangrenosum, érythème noueux, cholangite sclérosante primitive) et l'iatrogénie.

L'atteinte de la rectocolite hémorragique est quant à elle une atteinte non transmurale, non granulomateuse, débutant constamment au niveau du rectum, et pouvant s'étendre progressivement vers le caecum, de façon continue [1].

Les principaux symptômes sont : diarrhée glaireuse +/- sanglante, douleur abdominale et syndrome rectal (faux besoins, ténésme, épreinte).

Les complications sont similaires à la maladie de Crohn avec certaines spécificités, notamment la colectasie +/- perforation, et la colite aigue grave.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Biologiquement, la CRP est fréquemment élevée, et on retrouve couramment une anémie, voire une thrombocytose. D'un point de vue immunologique, le dosage des ASCA et des p-ANCA peut être utile. Des ASCA positifs sont plutôt en faveur d'une maladie de Crohn (positifs dans 50% des cas), alors que les p-ANCA sont plutôt en faveur d'une rectocolite hémorragique, bien qu'ils soient positifs chez 20% des patients atteints de Crohn [2, 3]. Ils ne sont donc ni nécessaires, ni suffisants au diagnostic de l'une ou l'autre MICI, mais permettent d'argumenter l'hypothèse diagnostique. La calprotectine fécale, à l'instar d'autres marqueurs fécaux, est un indicateur de l'inflammation intestinale et est donc utile dans le diagnostic différentiel avec le syndrome de l'intestin irritable. Les coprocultures permettent quant à elles d'éliminer les diagnostics différentiels infectieux (tuberculose intestinale, yersiniose, germes entéro-invasifs, ...).

L'examen endoscopique par iléo-coloscopie totale avec biopsies étagées reste l'examen de référence dans le diagnostic des MICI. On l'associera à une eosogastroduodénoscopie afin de ne pas méconnaître des lésions du tractus digestif supérieur, leur présence étant en faveur d'une maladie de Crohn, éliminant quasiment le diagnostic de RCH (atteinte du tractus supérieur rarissime). Les lésions élémentaires de la maladie de Crohn sont les ulcérations (superficielles, creusantes), les sténoses, les fistules, les polypes post-inflammatoires, et l'aspect « pavimenteux » de la muqueuse. Les lésions de la RCH sont l'érythème muqueux, la diminution/ disparition de la trame vasculaire, la fragilité de la muqueuse qui peut saigner spontanément ou au contact, les érosions, les ulcérations. L'atteinte de la MC est une atteinte

discontinue, séparée d'intervalles de muqueuse saine, alors que l'atteinte de la RCH est une atteinte continue depuis le rectum, pouvant aller jusqu'au caecum, avec une limite supérieure nette.

Concernant l'imagerie, elle n'est utile dans la RCH que lors des poussées de colite aigue grave, pour déterminer l'étendue de la maladie à un instant t, ou en cas de coloscopie incomplète. Il s'agira principalement du scanner. Dans la MC, l'imagerie a une place plus importante, puisqu'elle peut permettre d'évaluer l'activité de la maladie, la présence de complications, et leurs retentissements. Il s'agira principalement du scanner, de l'IRM (dans l'idéal une entéro-IRM), de l'échographie (avec possibilité d'injecter du produit de contraste pour optimiser ses performances et la rendre équivalente aux autres techniques) [4]. En cas de doute entre une MC et une RCH, une entéro-IRM (ou à défaut une vidéo capsule explorant le grêle) pourra être réalisée, à la recherche de lésions de l'intestin grêle affirmant la MC, ou de leur absence éliminant de façon quasi certaine cette pathologie. En effet l'iléon (notamment terminal) est souvent touché dans la MC, alors qu'il ne l'est pas dans la RCH, en dehors du piège que constitue l'iléite dite « de reflux » dans les atteintes pancoliques

Le phénotype de la maladie est quant à lui décrit selon la classification de Montréal [5] qui est actuellement la plus utilisée, bien qu'il en existe d'autres.

	Classification de Montréal pour la RCH
Extension	E1 : Proctite
	E2 : Colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : Colite étendue (proximale à l'angle splénique)
Sévérité*	S0 : rémission
	S1 : légère

	S2 : modérée
	S3 : sévère

* Selon le nombre de selles par jour, les symptômes extra digestifs, les marqueurs inflammatoires

	Classification de Montréal pour la maladie de Crohn
Age au diagnostic	A1 : <17 ans
	A2 : 17-40 ans
	A3 : >40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- caecum
	L2 : colon seul
	L3 : iléon et colon
	L4 : tube digestif haut*
Evolution	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante
	P : atteinte périnéale

*L4 pouvant coexister avec L1, L2 ou L3.

Le traitement des MICI est très dépendant de la maladie, de sa sévérité de la maladie, des traitements déjà entrepris, de la présence de facteurs de mauvais pronostic, etc. Les algorithmes en annexe sont un exemple de prises en charges de la maladie de Crohn recommandées par un panel d'expert, selon le contexte (MC légère, modérée, sévère)

ii. Épidémiologie

L'épidémiologie des MICI est difficile à traiter, en raison de la difficulté à établir le diagnostic, les critères n'étant pas clairement définis, et pouvant varier d'un pays à l'autre, voire d'une étude à l'autre. Le recueil des données diffère également d'un pays à l'autre, certains bénéficiant de registres nationaux dû à un diagnostic majoritairement hospitalier (pays nordiques, Royaume-Uni, Pays Bas), ce qui n'est pas le cas des pays dans lesquels le diagnostic est principalement posé par des gastroentérologues du secteur privé (France, États-Unis, Allemagne).

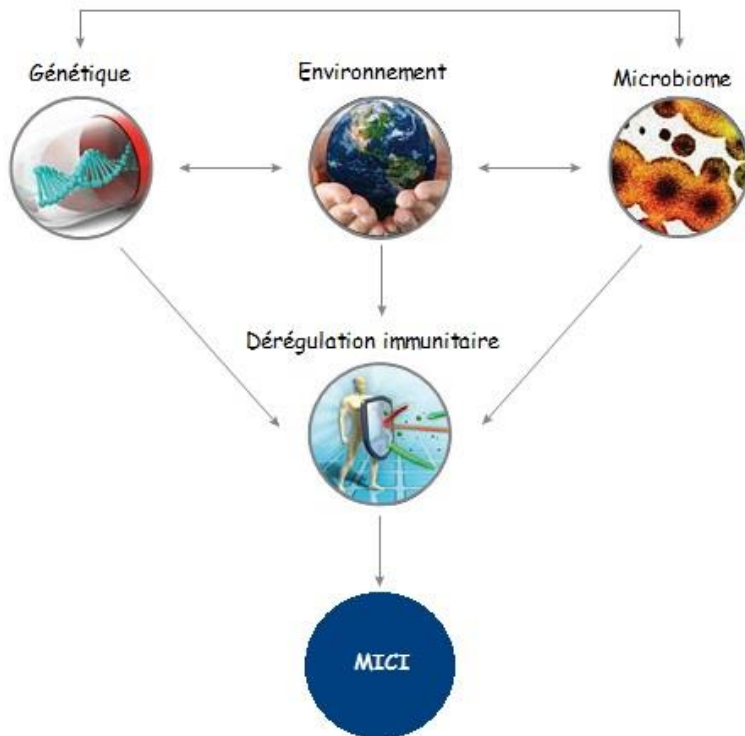
Il existe, à l'échelle mondiale, des zones de forte incidence (environ 10/10000 habitants) en Amérique du Nord, Europe du Nord, Angleterre et France, des pays à incidence moyenne en Australie et en Europe du Sud. En Amérique du Sud, au Moyen Orient et dans certains pays de l'Europe de l'Est, l'incidence est faible. L'incidence est par ailleurs très basse en Afrique du Nord, Afrique du Sud et en Asie, mais en augmentation rapide. [6]

En France, l'incidence de la MC est élevée (6,0/10⁵habitants) et celle de la RCH basse (3,1/10⁵habitants), à l'inverse de la plupart des pays Européens. On estime la prévalence de la MC autour de 100/10⁵habitants avec environ 66000 personnes atteintes, et autour de 60/10⁵habitants pour la RCH avec 39600 personnes atteintes, soit un total d'environ 100000 personnes atteintes de MICI pour 6,6 millions d'habitants. [7]

Il existe par ailleurs un gradient Nord-Sud décrit en Europe et aux USA, ainsi qu'un gradient Ouest-Est en Europe et Est-Ouest au Canada [8].

iii. Physiopathologie

L'hypothèse dominante concernant la pathogénèse des MICI est que des sujets génétiquement susceptibles, sous influence de facteurs environnementaux, vont présenter une activation excessive du système immunitaire gastro-intestinal vis-à-vis du microbiote. On considère que plus la maladie se déclare tôt dans la vie, plus le « poids » de la génétique est important (dans de rares cas il s'agit d'une maladie monogénique, notamment en cas de mutation du récepteur à l'IL-10).

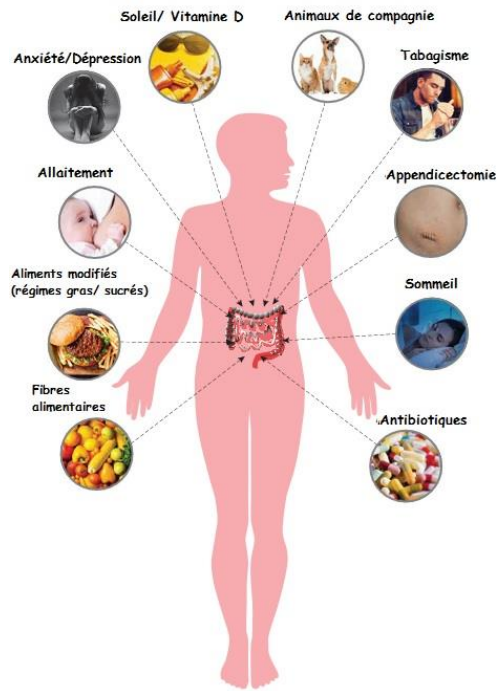


La pathogénèse des MICI [9]

Le gène NOD2 a été le premier gène de susceptibilité aux MICI découvert. Il est fortement associé à la MC mais n'a pas de rôle dans la RCH. Un variant de ce gène étant présent chez près de 50% des malades mais également chez 20% des sujets sains, il n'est par conséquent ni nécessaire ni suffisant à l'expression de la maladie. Ces dernières années, plus de 160 variants

à risques majoritairement communs à la RCH et à la MC ont été mis en évidence. Les principaux rôles de ces gènes sont liés à l'immunité innée, l'immunité adaptative, l'autophagie et le maintien de la barrière épithéliale [10]

Le microbiote intestinal humain est un écosystème contenant plus de 100 espèces différentes, dont la totalité du génome mis bout à bout représente 150 fois le génome humain, notamment de par sa densité très élevée (10^{11} microorganismes par gramme de selles). Il joue un rôle clé dans la pathogénèse des MICI, notamment dans le déclenchement de l'inflammation. Le microbiote est sous l'influence de la génétique, mais également de facteurs environnementaux tels que la prise d'antibiotiques, de médicaments, les infections, le tabac, l'âge, l'alimentation et le mode d'accouchement. Il existe une atteinte du microbiote chez les patients atteints de MICI, appelée dysbiose. On observe premièrement une diminution de la diversité du microbiote, d'autant plus marquée que la maladie est active. De plus, il existe chez ces patients un déséquilibre avec une augmentation des bactéries pro-inflammatoires au détriment des bactéries anti-inflammatoires, ce qui pourrait favoriser la détérioration et l'amplification de la boucle inflammatoire. Parmi les bactéries pro-inflammatoires qui augmentent, *E. Coli* adhérent invasif est suspecté de jouer un rôle particulier dans la MC. Cette bactérie pourrait porter à elle seule la responsabilité de la maladie chez certains patients, de par sa capacité à adhérer aux cellules épithéliales et à se répliquer dans les macrophages. Elle a d'ailleurs été identifiée sur la muqueuse iléale de certains patients atteints de MC.



Facteurs environnementaux modulant le risque de développer une MICI [9]

Les MICI sont caractérisées par un recrutement et une activation excessive de plusieurs populations de lymphocytes. Dans la MC, la réponse immune est principalement médiée par des lymphocytes T-CD4+ avec un profil Th1 et Th17, alors que dans la rectocolite hémorragique, il s'agit principalement de lymphocytes T CD-4+ à profil Th2 et Th17 [11, 12]. En conséquence, les traitements développés peuvent cibler soit le recrutement de ces populations de lymphocytes, soit leur activation.

b. Les biothérapies

Les thérapies biologiques ciblées, ou biothérapies, ont été développées dans les années 90, parmi lesquelles les anti-TNF α , et plus récemment les anti-intégrines.

i. Les anti-TNF α

Le tumor necrosis factor (TNF), est une cytokine inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie des MICI. Les anti-TNF α ont été approuvés comme traitement de la MC en 1998, et de la RCH en 2005, et se placent désormais comme une catégorie incontournable de l'arsenal thérapeutique des MICI [13, 14]. Les anti-TNF α disponibles en France pour le traitement des MICI sont tous des anticorps monoclonaux utilisés par voie injectable, à savoir l'infliximab (voie intra-veineuse), l'adalimumab (voie sous-cutanée), et le golimumab (voie sous-cutanée). Schématiquement, les anti-TNF α sont indiqués après l'échec des traitements classiques (type 5-ASA), ou des corticoïdes systémiques ou par voie locale en cas de poussée [14] dans la RCH, bien qu'il semble qu'ils puissent être utilisés plus précocement [15] pour stopper la progression de la maladie. Les recommandations dans la MC conseillent également l'utilisation de corticoïdes avant de prescrire un anti-TNF α [16]. Il semblerait cependant que la pratique clinique appuyée par les études, évolue de plus en plus d'une approche « step-up » (augmentation progressive de l'agressivité des thérapeutiques afin de limiter leurs effets indésirables) vers une approche « top-down » (utilisation de traitements puissants d'emblée pour mise en rémission rapide, puis désescalade), notamment en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic [17].

ii. Les anti-intégrine : le vedolizumab

Les intégrines sont des molécules exprimées à la surface des lymphocytes, facilitant le recrutement d'une quantité importante de cellules immunitaires au niveau du site de l'inflammation, en se liant aux molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales

de la muqueuse intestinale. L'expression de ces molécules d'adhésion au niveau de l'épithélium intestinal est anormalement élevée dans les MICI, de même que l'expression de certaines intégrines sur les lymphocytes, expliquant le recrutement anormalement élevé de cellules immunitaires (notamment des lymphocytes de type Th-1, Th-2 et Th-17) au niveau du site de l'inflammation.

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé, ciblant l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$, ayant pour rôle d'attirer les lymphocytes T-CD4 dans la muqueuse intestinale par l'intermédiaire d'une molécule d'adhésion appelée MadCam-1 [18]. Il bloque par conséquent l'infiltration de ces cellules dans la muqueuse intestinale et le tissu lymphoïde associé, supprimant l'inflammation intestinale [19]. MadCam-1 est très spécifique du tractus gastro-intestinal, bien qu'il soit également exprimé au niveau bronchique, ORL et biliaire, expliquant le risque (non significativement) plus élevé d'infection de ces sites (d'après l'analyse des données des études GEMINI 1, 2) [20]. Le vedolizumab est un traitement ayant prouvé son efficacité dans la MC et dans la RCH en termes de rémission et de réponse clinique sans corticothérapie [21]. Il est autorisé dans le traitement des MC et RCH actives réfractaires, dans de nombreux pays dont la France, le Canada et les États-Unis. Bien que dans les essais GEMINI, les patients naïfs d'anti-TNF α présentaient un taux de réponse et de rémission clinique plus élevé que les patients traités après échec ou intolérance à un anti-TNF α , le vedolizumab ne peut être prescrit en France en vue d'un remboursement, qu'après échec d'au moins un anti-TNF α . Les résultats des études GEMINI ont été confirmés (sur les plans de l'efficacité et de la tolérance) par l'étude du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif), qui reste la plus grande série rapportée avec 173 malades atteints de MC et 121 atteints de RCH [22].

Le vedolizumab bloque la migration des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale, mais n'influence pas les lymphocytes T activés déjà présents dans la *lamina propria*, ce qui explique

probablement son délai d'action long comparé à l'infliximab, qui lui agit de multiples façons (autres que la neutralisation du TNF- α), avec pour résultante l'apoptose des cellules T activées de la muqueuse intestinale, et la restauration de la barrière intestinale [22].

En dehors des infections des voies aériennes supérieures, ORL et intestinales, la tolérance du vedolizumab est bonne. En effet, le taux de réaction à la perfusion est de 4%, d'intensité majoritairement légère. La formation d'anticorps anti-vedolizumab est également assez faible, de l'ordre de 4% [20], ce qui peut s'expliquer par la nature totalement « humanisée » de cet anticorps monoclonal.

Pour mémoire, il existe un autre anticorps monoclonal anti-intégrine, dirigé lui contre l'intégrine $\alpha 4$, le natalizumab, dont le développement a été arrêté en raison de trois cas de leucoencéphalite multifocale progressive décrits sous cette molécule dont un fatal. En effet l'intégrine $\alpha 4$ se lie à des molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales de la muqueuse digestive mais aussi du système nerveux central.

c. Cicatrisation muqueuse

i. Définition et résultats avec les anti-TNF α

Actuellement, des objectifs plus ambitieux que la réponse Clinique sont fixés lorsque l'on débute une biothérapie en traitement d'une MICI. L'un des objectifs majeurs fixés en 2015 par

l'IOIBD (International organization for the study of inflammatory bowel disease) est l'obtention d'une cicatrisation muqueuse (ou remission endoscopique), définie pour la MC comme l'absence d'ulcération, et par un score de Mayo endoscopique de 0 ou 1 pour la RCH. De nombreuses études, la plupart avec des anti-TNF α , ont montré que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse était de bon pronostic à moyen et long terme. Dans la maladie de Crohn, l'étude ACCENT 1 a montré que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse diminuait le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie sur le long terme [23]. L'étude « Step up- Top down » a montré que 63% des patients avec cicatrisation muqueuse à 2 ans de traitement restaient au stade de rémission endoscopique à la 4^{ème} année, contre seulement 18% des patients présentant des lésions endoscopiques à la 2^e année. Cette étude montrait également que 73% des patients traités dans le bras « Top down » (infliximab+ immunosuppresseur d'emblée puis désescalade) atteignaient la cicatrisation endoscopique contre seulement 30% dans le bras « Step up » à la fin de la 2^{ème} année de traitement [24]. Dans la rectocolite hémorragique, une analyse rétrospective des études ACT 1 et 2 a montré que les patients avec cicatrisation muqueuse avaient un moindre risque de rechute à la semaine 30, et un risque plus faible de colectomie à la semaine 52 (analyses post hoc). Il a également été démontré dans la RCH que l'absence de cicatrisation muqueuse était associée à un risque augmenté de dysplasie et de cancer colorectal [25].

Il n'est cependant pas certain que la cicatrisation muqueuse soit un objectif suffisant, sachant que chez les patients ayant obtenu une cicatrisation muqueuse par anti-TNF α , on note un taux de rechute d'environ 50% si l'on ne poursuit pas le traitement.

ii. Données existantes sur le vedolizumab et la cicatrisation muqueuse

Récemment, il a été démontré un taux de cicatrisation muqueuse sous vedolizumab similaire pour la MC et pour la RCH, avec des taux cumulés de 58 % et 59 % à 12 mois. La réponse clinique à l'induction du vedolizumab était un facteur prédictif indépendant de la cicatrisation muqueuse pour les 2 maladies. Les patients avec une MC sous immunosuppresseurs avaient plus de chances d'atteindre la cicatrisation muqueuse, et les patients RCH précédemment traités par anti-TNF α étaient moins susceptibles de l'atteindre [26].

En 2016, une étude a montré que 55% des patients atteints de RCH, ayant atteint une cicatrisation muqueuse endoscopique sous vedolizumab présentaient également une cicatrisation histologique, avec une réduction significative de l'infiltrat de cellules inflammatoires, avec un effet maximal à la semaine 52. Néanmoins, il persiste un certain degré d'anomalies architecturales, et un infiltrat de cellules inflammatoires mononuclées [27]. La persistance de ces anomalies, qui sont similaires avec les anti-TNF α , expliquent probablement l'existence de rechutes de la maladie à l'arrêt du traitement, malgré l'obtention d'une cicatrisation endoscopique. Il est également intéressant de noter que les patients présentant une cicatrisation muqueuse voient également l'expression de certains gènes se modifier sous traitement. La plupart de ces modifications sont communes à l'infliximab et au vedolizumab, mais l'expression de certains gènes semble être spécifique au vedolizumab (par exemple, diminution de l'expression de LPHN2, FGF7, EMCN, GNG11 et augmentation de l'expression de MIR192, SLC3A1, FABP6, MEP1B) et ce, après un délai assez long, puisque ces modifications n'ont été observées qu'à S52 et pas à S6 ni S14 [27]. Une étude rétrospective

plus récente, a montré le maintien d'une cicatrisation muqueuse à long terme chez les patients avec une réponse clinique soutenue [28].

d. Dosages sanguins des biothérapies

i. Données existantes sur le dosage sanguin des anti-TNF α

Le taux sanguin d'un médicament peut apporter des informations utiles pour la gestion de celui-ci. Concernant les anti-TNF α , il apporte une aide dans la décision d'optimiser le traitement, mais également dans la prédiction des événements futurs. Dans le cas de l'infliximab, le taux sanguin est corrélé à la réponse clinique, à la rémission clinique, et à la cicatrisation muqueuse chez les patients traités pour MICI [23, 29, 30]. Un faible taux sanguin d'infliximab et la présence d'anticorps anti-infliximab sont associés avec une mauvaise évolution clinique, alors qu'une infliximabémie comprise entre 3 et 7 μ g/mL pendant la phase d'induction est associée avec une bonne évolution clinique, et ce de façon maintenue [31, 32]. De plus, un taux d'infliximab sanguin élevé augmente la probabilité d'atteindre une cicatrisation muqueuse [33], ou, plus précisément, la cicatrisation muqueuse requiert des niveaux sanguins d'infliximab supérieurs à ceux nécessaires pour normaliser les paramètres cliniques [34]. Enfin, chez les patients nécessitant une optimisation de dose, l'augmentation du taux sanguin d'infliximab est associée à l'obtention d'une cicatrisation muqueuse à la fois dans la MC et dans la RCH, ce qui confirme l'importance de ce monitoring dans la prédiction de la cicatrisation muqueuse [35].

Des résultats similaires ont été retrouvés concernant l'adalimumab [36], et plus récemment le golimumab [37], conduisant à l'établissement d'algorithmes de traitement dans lesquels le dosage sanguin du médicament à un rôle central. Il existe un intérêt certain pour le clinicien d'explorer ces mêmes hypothèses concernant le vedolizumab, notamment au vu de l'importance grandissante de la cicatrisation muqueuse en tant qu'objectif thérapeutique.

ii. Données existantes sur le dosage sanguin du vedolizumab

En analysant les données de 5 études cliniques comparant le vedolizumab à un placebo, il apparaît que les paramètres pharmacocinétiques de la molécule sont similaires chez les patients atteints de MC et de RCH modérée à active [38].

De plus, il semble que des taux de vedolizumabémie élevés soient associés avec un taux plus élevé de rémission clinique, et la relation entre le dosage sanguin et l'efficacité est plus marquée pour la RCH que pour la MC. Les seuils de 17 μ g/mL pour la RCH et de 16 μ g/mL pour la MC ont été évoqués, en dessous desquels l'efficacité du vedolizumab était similaire à celle d'un placebo. Il a également été noté que les patients naïfs d'anti-TNF α avaient un taux de rémission clinique supérieur de 10% comparé aux patients prétraités par anti-TNF α [39].

Une étude française a plus récemment montré qu'un taux sanguin de vedolizumab bas (<18.5 μ g/mL) à la 6^{ème} semaine était associé à un besoin d'augmenter la fréquence des perfusions, et que tous les patients optimisés dans ce cadre présentaient une rémission clinique 4 semaines plus tard [41].

Il n'existe à ce jour pas de données concernant la relation entre le taux sanguin de vedolizumab et la cicatrisation muqueuse, malgré son émergence récente comme objectif thérapeutique.

II. Article

Vedolizumab trough levels and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicenter prospective study

Running head: Vedolizumab trough levels and mucosal healing in IBD

Wissam Yacoub^{1*}, Nicolas Williet^{2*}, Thomas Di-Bernado², Marcelo De Carvalho Bittencourt³, Stéphane Nancey^{4,5}, Anthony Lopez¹, Stéphane Paul^{6,7}, Lieven Pouillon^{1,8}, Camille Zallot¹, Xavier Roblin^{2,7}, Laurent Peyrin-Biroulet¹

¹INSERM, U954, and department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

²Department of Hepato-gastroenterology, University Hospital of Saint-Etienne, France

³Department of Immunology and IMOPA UMR 7365, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁴Department of Gastroenterology, Lyon-Sud Hospital, Hospices Civils of Lyon, Pierre Benite, France

⁵INSERM, U1111, International Center for Research in Infectiology, Lyon, France

⁶Department of Immunology, CIC1408, GIMAP EA3064 University Hospital of Saint Etienne, France

⁷EA-3064, Groupe Immunité des Muqueuses et Agents Pathogènes (GIMAP), Faculty of Medicine of Saint-Etienne, 42023 University of Lyon, France

⁸Imelda GI Clinical Research Centre, Imeldaziekenhuis Bonheiden, Imeldalaan 9, 2820 Bonheiden, Belgium

Authors' contributions

WY - data collection and drafting the manuscript

NW - statistical analyses, interpretation of data and drafting the manuscript

TDB - data collection

MDC&SP - data collection, interpretation of data and critical review of the manuscript

SN - data collection and critical review of the manuscript

XR - critical review of the manuscript

LPB - conception and design of the study, analysis of data, drafting of the manuscript, and study supervision

****WY and NW: equal contribution***

Correspondence:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD,

INSERM U954 and Department of Hepatogastroenterology, University Hospital of Nancy-Brabois, Lorraine University, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. Phone: +33 383 153 631; peyrinbiroulet@gmail.com

Key words: Mucosal healing; Vedolizumab; Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring.

2423 words

Abstract

BACKGROUND-We studied the association between vedolizumab trough levels and mucosal healing in inflammatory bowel disease (IBD) and the value of vedolizumab trough levels during induction treatment to predict mucosal healing during the maintenance phase.

METHODS- In this multicenter prospective study, vedolizumab trough levels were measured before every drug infusion. Mucosal healing was evaluated by endoscopy (proctosigmoidoscopy/ colonoscopy) or magnetic resonance imaging. ROC analysis was used to identify the optimal cut-offs of vedolizumab trough levels assessed at W2, W6 and W10 that are able to predict mucosal healing during vedolizumab maintenance therapy.

RESULTS-Eighty-two patients had an evaluation of mucosal healing within the first year of vedolizumab treatment and a total of 322 samples could be analyzed in this longitudinal study. vedolizumab trough levels over 18 µg/mL at W6 was predictive of mucosal healing within the first year with sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV of 88.2%, 66.7%, 0.79, 78.9% and 80.0%, respectively. Vedolizumab trough levels >18 at W6 was the only factor independently associated with mucosal healing in multivariate analysis, with an Odds Ratio of 15.7 (95% CI: 2.4-173.0 ; p=0.01). IBD type did not influence our results. CRP was also associated with a decrease of VTL, with a non linear relationship.

CONCLUSION-A vedolizumab trough level of 18µg/mL at W6 was predictive of mucosal healing within the first year of treatment, and vedolizumab trough level at W6 was the only factor independently associated with mucosal healing.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic disabling conditions (1). Achieving and maintaining mucosal healing has emerged as a major therapeutic goal in both clinical practice and clinical trials (2, 3, 4) even though intervention studies addressing this issue are lacking.

Infliximab and adalimumab trough levels are correlated with mucosal healing in IBD patients (5, 6, 7). Vedolizumab, is a humanized monoclonal antibody targeting $\alpha 4\beta 7$ integrin. The Food and Drugs Administration (8) and the European Medicines Agency (9) approved its use in 2014, for ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease patients who have not responded adequately to one or more standard therapies (corticosteroids, immunomodulators, or anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)). Its safety has been shown to be excellent (10) (11).

In Crohn's disease and UC, anti-TNF biologics help reducing the odds of hospitalisation by half and surgery by 33-77%. Azathioprine and vedolizumab are not associated with a similar improvement, but randomized controlled trials are lacking for such conclusions (12).

Vedolizumab trough levels are correlated with clinical remission rates (13). We recently reported an association between low vedolizumab trough levels ($< 19\mu\text{g/mL}$) during induction therapy and need for additional doses of vedolizumab within the 6 months, with a positive predictive value (PPV) of 100% (14). vedolizumab induces and maintains mucosal healing in both Crohn disease and UC (15, 16,17). To the best of our knowledge, there is no data on the performance of vedolizumab trough levels value in predicting mucosal healing in IBD patients.

We therefore conducted a multicenter, prospective, observational study to assess for the first time the association between vedolizumab trough levels and mucosal healing in IBD and the predictive value of vedolizumab trough levels during induction therapy that are able to predict mucosal healing up to one year of vedolizumab treatment.

METHODS

Study population

All patients with Crohn's disease or UC consecutively treated with vedolizumab between June 2014 and March 2017 in three French referral centers (Nancy, Saint-Etienne, Lyon), were prospectively included in an observational study. All included patients had failed or had contraindication to anti-TNF therapy. The use of corticosteroids during the induction treatment was allowed, and ongoing immunosuppressive treatment was stable for at least 3 months for all patients on concomitant immunosuppressor at time of vedolizumab initiation, which was the case for ten patients. Vedolizumab infusions (300 mg) were administered at W0, W2, W6 (induction phase), and then once every 8 weeks (maintenance phase). If there was no clinical response at W6 (as judged by the physician), patients received an additional vedolizumab infusion at W10 and then once every 4 weeks (optimization of the treatment) according to routine practice. Patients with no mucosal healing on MRI/endoscopy, were optimized (one vedolizumab infusion every 4 weeks) even if they had a clinical response.

The exclusion criteria were a follow-up period less than 10 weeks, due to a loss of follow-up, adverse event such as infection, lack of efficacy leading to a switch of treatment or surgery. Patients without a mucosal examination within the first year of the treatment, or under 18 years old were excluded from our study. Patients with lacking vedolizumab trough levels at W2, W6 and W52 were also excluded from our study.

Definitions and management of patients

Measurements of vedolizumab were performed at time of every drug infusion, but all patients were managed based exclusively on clinical and biological data such as C-reactive protein (CRP). All the clinicians who took care of the enrolled IBD patients were blinded to the results of the vedolizumab trough levels during the whole period of the study and biologists carrying out the analysis of vedolizumab trough levels were blinded to the clinical and endoscopic outcomes of the disease under vedolizumab.

All patients had endoscopic evaluation (colonoscopy or proctosigmoidoscopy) and/or magnetic resonance imaging (MRI) within the first year of treatment (before W52). Mucosal healing was defined as an endoscopic Mayo score ≤ 1 for UC, or as the absence of mucosal inflammation on MRI or endoscopy for Crohn's disease. For MRI, mucosal healing was defined as the absence of significant intestinal inflammation, as judged by the radiologist, as a MRI score is not routinely used in all participating centers. For Crohn's patients' endoscopy, mucosal healing was defined as the absence of ulcerations.

Measurements of vedolizumab

Vedolizumab was measured by a biotinylated antibody anti- the idotype of vedolizumab in a ELISA assay following the manufacturer's protocol (Theradiag®). This assay can measure vedolizumab trough levels ranging from 2 to 60 μ g/mL. Bridging drug-sensitive ELISA assay was used to quantify anti-drug antibody (Theradiag®). This assay ranges from 35 to 500ng/mL. All samples and results were collected and analysed in a blinded fashion, until the end of the study.

Statistical analysis

Primary objective was to the value of vedolizumab trough level during induction phase of the treatment for the prediction of mucosal healing within the first year, through a longitudinal study. The best cut-off of vedolizumab trough levels at W2, W6 and W10 and their

corresponding performances for the prediction of mucosal healing within the first year of treatment were determined by using ROC analyses. Then, these continuous variables were converted as binary variables (under or above the determined thresholds) to perform uni- and multivariate analyses by logistic regression and therefore identify the corresponding Odds Ratio (ORs) with its 95% confidence intervals (95%CI). Qualitative variables were reported as numbers and percentages. All quantitative variables were reported as median value with its interquartile range from 25% to 75% (IQR₂₅₋₇₅) and also as mean value with its standard deviation for vedolizumab trough levels. All statistical analyses were performed using R, version 3.2.2 (18). The significance level was defined as $p \leq 0.05$.

RESULTS

Baseline characteristics of the 82 patients included in the longitudinal follow-up study

A flowchart of the study design is depicted in **Figure 1**. The baseline characteristics of the 82 patients included in the longitudinal study are depicted in **Table 1**. Eighty-two patients were included in the longitudinal study (female: 56.3%, median age 45 years (yrs) [IQR₂₅₋₇₅: 32-56], Crohn's disease: 51.5%, median disease duration: 10 yrs [IQR₂₅₋₇₅: 6.0-16.2]). They had been heavily pretreated whether in terms of medication (anti-TNF: 79.4%, immunosuppressors: 58.3%, steroids: 75.2% and 5-aminosalicylate (5-ASA): 24.5%), or surgery (ileocaecal resection: 9.7%, intestinal resection: 7.8% and colectomy: 5.8%). At baseline, a minority of the population had concomitant medications, such as steroids (12.1%), 5-ASA (13.6%) and immunosuppressors (16.5%). There was no difference at baseline between patients who achieved mucosal healing (group mucosal healing) and those who did not (group without mucosal healing). A total of 75 colonoscopies were performed, 30 MRI, and 15 patients underwent both evaluations during the first year of treatment.

Trough levels of vedolizumab and management of the 82 patients within first year of treatment

Median values of vedolizumab trough levels at W2, W6, W14 and W52 were 27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [IQR₂₅₋₇₅: 21.2 - 33.8], 23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [IQR₂₅₋₇₅: 15.0 - 34.5], 10.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [IQR₂₅₋₇₅: 4.6 - 20.4], and 17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [IQR₂₅₋₇₅: 10.8 - 42.7], respectively. Median values of vedolizumab trough levels at W6 were statistically different ($p=0.035$) between mucosal healing group (26.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [21.4 - 40.4]) and controls (15.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [13.4 - 23.5]). Similarly, we observed higher median vedolizumab trough levels at W52 in mucosal healing group (43.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [22.0 - 60.0]) compared to controls (11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [9.0 - 13.6]) ($p=0.01$). Median vedolizumab trough levels were not different at W2 and W14 between patients achieving mucosal healing and those not achieving mucosal healing.

Of 82 patients, 44 (54.4%) had additional dose of vedolizumab as treatment optimization, at a median time of 14 weeks [IQR₂₅₋₇₅: 14-30] without statistical difference ($p=0.086$) between patients who achieved mucosal healing within the first year (median: 22 weeks [14-35]) and those who did not (median: 14 weeks [10-22]). Only two patients (2.4%) had detectable antibodies against vedolizumab (**Table 2**).

Performances of trough levels of vedolizumab during induction therapy for the prediction of mucosal healing within the first year of treatment

Best performances of vedolizumab trough levels at W6 (**Figure 2**) for the prediction of mucosal healing achievement within the first year were reached with a threshold of 18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ above which sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV were 88.2%, 66.7%, 0.79, 78.9% and 80.0%, with AUROC of 73.5 (95%CI: 53.1-93.9). These outcomes were similar for subgroups

of Crohn's disease (80%, 62.5%, 0.72, 72.7%, 71.4%, AUROC: 70.0%, 95%CI: 43.2-96.8), and UC (100%, 75%, 0.91, 87.5%, 100%, AUROC: 75%, 95%CI: 26-100).

Results of uni- and multivariate analyses are reported in **Table 3**. By univariate analysis, factors associated with mucosal healing within the first year of the treatment were women ($p=0.05$) and vedolizumab trough levels at W6 ($p=0.005$). IBD type ($p=0.38$), previous anti-TNF therapy ($p=0.62$) or surgery ($p=0.88$), optimization of vedolizumab treatment ($p=0.12$), age at baseline, and disease duration (as a continuous variable) were not associated with mucosal healing. By multivariate analyses, only vedolizumab trough levels >18 at W6 remained statistically significant with an Odds Ratio of 15.7 (95%CI: 2.4-173.0; $p=0.01$).

Association of CRP and weight with vedolizumab trough level

We analyzed our data to determine if there was a relation between vedolizumab trough level and CRP. CRP is usually considered normal when under 5mg/ml. We performed a univariate analysis between vedolizumab trough level and CRP <5 mg/ml. Every increase of one vedolizumab trough level point, there was a statistically significant decrease by 3% of the risk of finding a CRP >5 mg/L (OR= 0.97 ; $p=0.02$;95%IC : 0.94 - 0.99). Every increase of one CRP point significantly increases by 9% the risk of finding a vedolizumab trough level $<16\mu\text{g/mL}$ (OR= 1.09 ; $p=0,0013$; 95%IC : 1.04 – 1.15) (this threshold of 16 $\mu\text{g/ml}$ was determined by using a ROC analysis to predict CRP >5 mg/L).

Best performances of vedolizumab trough levels at W6 for the prediction of deep remission (mucosal healing+ CRP <5 mg/l) achievement within the first year were reached with a threshold of 15.9 $\mu\text{g/ml}$ above which sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV were of 66.7%, 53%, 0.57, 33,9%, and 81.5% respectively.

We did not find a linear relationship between vedolizumab trough level and body weight.

DISCUSSION

Accumulating evidences indicates an association between vedolizumab trough levels and therapeutic response in vedolizumab-treated patients. High vedolizumab trough levels are associated with higher clinical remission rates, with a threshold of 17 μ g/ml for UC and 16 μ g/mL for Crohn's disease under which drug efficacy was similar to placebo (13). It has been shown that anti-TNF and anti-integrin biological agents are effective in inducing and maintaining mucosal healing in IBD patients (15). It is now clearly established that anti-TNF trough levels are correlated with mucosal healing rates in IBD patients (13, 5), while such data are lacking for vedolizumab.

In this prospective, observational study, we analyzed a multi-center cohort of vedolizumab - treated patients with UC and Crohn's disease, from three referral centers in France. This is the first study investigating the vedolizumab trough levels value at W6 in predicting mucosal healing during maintenance therapy. Two recent studies found similar mucosal healing rates at 52 weeks, approximately 58% for both UC and Crohn's disease (16, 17). In line with these reports, we observed mucosal healing rate of 51% within the first year.

Interestingly, vedolizumab trough levels of 18 μ g/mL at W6 was found to be predictive of mucosal healing within the first year of treatment and vedolizumab trough levels at W6 was the only factor associated with mucosal healing in both uni- and multivariate analyses, with an OR of 15.7 (95%CI: 2.4-173.0; p=0.01). Consistently, in a recent prospective study of patients with Crohn's disease or UC receiving induction therapy with vedolizumab, we found that vedolizumab trough levels at W6 <19.0 μ g/mL were associated with the need for additional doses (14). According to pharmacokinetics of vedolizumab, week 6 trough level depends on week 2 and week 0 infusions, whereas W14 trough level depends on week 6 infusion only.

Therefore it is more likely to show a positive association at week 6 than at week 14, which was the case for us in this study, and in a previous study (14).

We found a nonlinear relationship between vedolizumab trough level and CRP. An increase of CRP was associated with a higher risk of finding a vedolizumab trough level $<16\mu\text{g/ml}$, which is in adequacy with our understandings of the IBD pathophysiology. We did not find an association between body weight and vedolizumab trough level, as it is the case with infliximab. Exploring the concept of deep remission, we analyzed our data to determine the best threshold of vedolizumab trough level at W6 for the prediction of deep remission (mucosal healing + $\text{CRP}<5\text{mg/l}$) achievement within the first year of treatment. We found that a vedolizumab trough level $>15.9\mu\text{g/ml}$ was predictive of deep remission achievement within the first year of treatment, which is interestingly close to the mucosal healing threshold that we found.

It is noteworthy that IBD type did not influence our findings. Analyses from 5 randomized, placebo-controlled clinical studies also showed that population pharmacokinetic parameters were similar in patients with moderately to severely active UC and Crohn's disease (19). We and others observed similar results with trough levels of anti-TNF (6, 20), thus indicating that the same cutoff can be used in clinical practice for therapeutic drug monitoring of biologics (anti-TNF, vedolizumab) for UC and Crohn's disease patients.

Compared to previous studies, we used a biotinylated antibody anti- the idio type of vedolizumab (Theradiag®), that can measure vedolizumab trough levels ranging from 2 to $60\mu\text{g/mL}$. Others used an ELISA assay, with a lower limit of quantification of $1.25\mu\text{g/mL}$ at a 1:100 dilution, and an upper limit of $8\mu\text{g/mL}$ in undiluted serum; serums with vedolizumab concentrations greater than $8\mu\text{g/mL}$ had to be diluted to within the assay range (9, 12). This may partly explain discrepancy regarding cutoff of vedolizumab trough levels that was

identified across studies. The impact of antibodies against vedolizumab could not be analyzed in our study as only two patients (2.4%) had detectable antibodies against this molecule. In comparison, in the GEMINI 1 study (for ulcerative colitis), 23 of 620 (3.7%) patients with available blood samples had samples that were positive for anti-vedolizumab antibodies at any time, and only 6 (1%) that were persistently positive. Similarly, in the GEMINI 2 study (for Crohn's disease), 33 of 814 (4.1%) patients had at least one sample with positive test results and 3 (0.4%) had two or more consecutive samples with positive results. These results do not differ much from the numbers we found in our study, considering the difference in the quantification method.

There are some limitations to our study. First, endoscopists were not blinded to the treatment regimen received, and there was no central reading. Second, all included patients were refractory to anti-TNF therapy, while remission rates are approximately 10% higher in TNF α antagonist-naïve patients (13). Also, we pooled UC and Crohn's disease patients in the same analysis, even though IBD type had no impact on our results, as shown in the additional content. It would have been interesting to plan systematic mucosal evaluations, one during the early phase of the treatment, and one near W52, to differentiate a potential group of "early responders", and therefore analyze the different factors associated with this outcome. But as we know, vedolizumab is a slow acting drug, and objective signs of inflammation such as MRI and endoscopy are not evaluated during the induction period in routine practice, and for this reason we did not differ from the usual routine practice. Calprotectine is not systematically collected in routine practice, explaining why we could not analyze these data.

The main strengths are its prospective study design with short- and long-term follow-up, the systematic assessment of mucosal healing during the first year, and its multicenter nature.

The utility of therapeutic drug monitoring on a financial level requires to be evaluated as biologics are a growing part of medical expenses. Recent studies also started to evaluate the effects of vedolizumab on health-related quality of life, showing a clear improvement compared to placebo (21).

In conclusion, this is the first study investigating the vedolizumab trough levels value in predicting mucosal healing during maintenance therapy. We found in a longitudinal study that a vedolizumab trough levels cutoff of $18\mu\text{g/mL}$ was the best to predict mucosal healing within the first year of treatment, indicating that patients with a vedolizumab trough levels lower than $18\mu\text{g/mL}$ at week 6 may require early drug optimization and additional infusion at week 10. Interestingly, the threshold is identical to predict mucosal healing and clinical remission (14), whereas for anti-TNF agents better target requires higher doses (22, 23). Our findings need to be confirmed in further large independent studies. Also, randomized controlled trials are required to further explore the clinical utility of therapeutic drug monitoring of vedolizumab -treated patients.

Grant support: None

Financial disclosures: XR was speaker for MSD, Abbvie, Takeda, Theradiag and participated in an advisory board member for MSD, Takeda, Janssen, Pfizer. SN received consulting and lecture fees from MSD, Abbvie, Takeda, Janssen, Pfizer, Norgine, Tillots. LPB received consulting and lecture fees from TAKEDA; the other authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations:

IBD Inflammatory bowel disease

MRI Magnetic resonance imaging

UC Ulcerative colitis

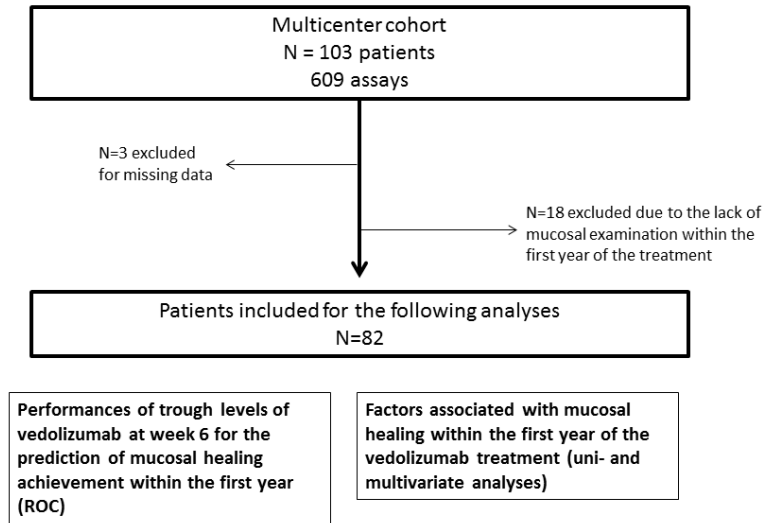
TNF Tumor necrosis factor

OR Odds ratio

CRP C-reactive protein;

ROC Receiver operating characteristic.

• Figure 1.



• Figure 2

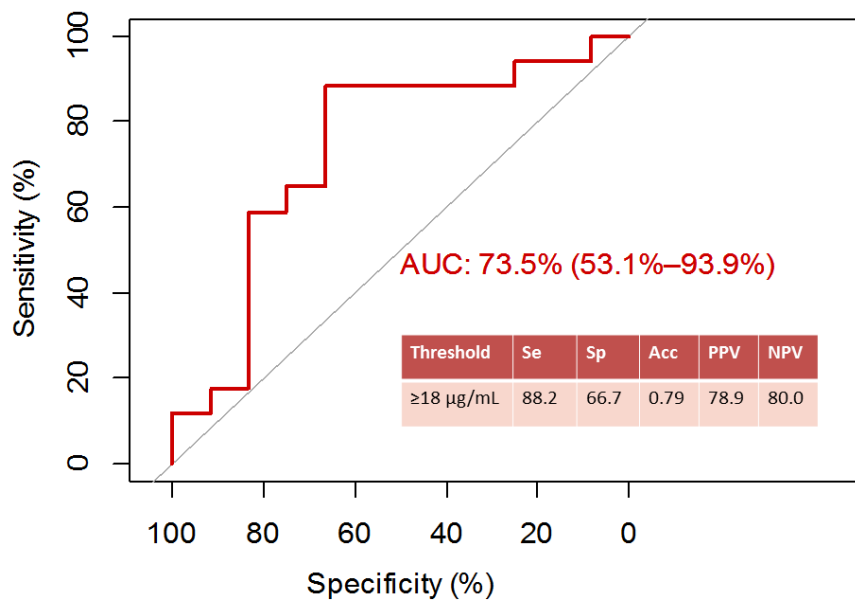


Table 1. Baseline characteristics of the 82 patients included in the longitudinal study.

	Group MH N=42	Group without MH N=40	P value
Women, n (%)	27 (64.3)	17 (42.5)	0.08
Age, median [IQR25-75]	45 [32 - 57.8]	44 [32.5 - 54.2]	0.67
Crohn's disease, n (%)	18 (42.9)	21 (52.5)	0.51
Age at diagnosis, n (%)*			
< 17 yrs (A1)	3 (7.1)	1 (2.5)	0.57
17-40 yrs (A2)	12 (28.6)	17 (42.5)	
above 40 yrs (A3)	3 (7.1)	3 (7.5)	
Location*			
Ileal disease (L1)	7 (16.7)	7 (17.5)	0.74
Colonic (L2)	2 (4.8)	4 (10)	
Ileocolonic (L3)	9 (21.4)	10 (25)	
Behavior*			
Non stricturing (B1)	13 (31)	8 (20)	0.051
Stricturing (B2)	5 (11.9)	6 (15)	
Penetrating (B3)	0	6 (15)	
Perianal disease, n (%)	3 (7.1)	5 (12.5)	0.55
Ulcerative colitis, n (%)*	24 (57.1)	19 (47.5)	0.514
Proctitis (E1)	1 (2.4)	0	0.42
Left sided UC (E2)	10 (23.8)	5 (12.5)	
Extensive UC (E3)	13 (31)	14 (35)	
Disease history			
Disease duration (yrs), median [IQR25-75]	9.5 [6.5 - 14.5]	10 [6 - 17.2]	0.651
Previous medication, n (%)			
Steroids	31 (73.8)	31 (77.5)	0.88
5-Amino Salicylate	11 (26.2)	12 (30)	0.94
Immunosuppressors	23 (54.8)	25 (62.5)	0.63
anti-TNF	32 (76.2)	35 (87.5)	0.26
History of surgery, n (%)	12 (28.6)	12 (30)	1.00
Colectomy	2 (4.8)	2 (5)	1.00
Ileocaecal resection	4 (9.5)	4 (10)	1.00
Intestinal resection	4 (9.5)	2 (5)	0.68
Current medications, n (%)			
steroids	4 (9.5)	2 (5)	NA
5-Amino Salicylate	7 (16.7)	7 (17.5)	1.00
Immunosuppressors	7 (16.7)	6 (15)	1.00

Abbreviations: IQR : interquartile range , MH : mucosal healing within the first year , TNF : tumor necrosis factor , yrs : years

* according the Montreal Classification

Table 2. Comparison of characteristics of the 82 patients with or without mucosal healing.

	Group MH N=42	Group without MH N=40	P value
Optimization of the VDZ treatment, n (%)	19 (45.2)	25 (62.5)	0.19
Frequency of administration of VDZ (weeks), median [IQR25-75]	8 [4 - 8]	4 [4 - 8]	0.069
Time to optimization (weeks), median, [IQR25-75]	22 [14-35]	14 [10-22]	0.086
Detectable antibodies against VDZ, n (%)	1 (2.4)	1 (2.5)	0.74
VTL at W2 , median [IQR25-75] mean (sd)	27 [23.6 - 33.8] 28.8 (10.99)	27.8 [18.1 - 34.5] 27.9 (12.82)	0.845 0.850
VTL at W6 , median [IQR25-75] mean (sd)	26.8 [21.4 - 40.4] 29.9 (13.94)	15.1 [13.4 - 23.5] 20.9 (14.37)	0.035 0.110
VTL at W14 , median [IQR25-75] mean (sd)	16 [8 - 21] 14.3 (8.2)	6.3 [4.5 - 15] 10.6 (8.9)	0.241
VTL at W52 , median [IQR25-75] mean (sd)	43.3 [22 - 60] 40.6 (11.68)	11.6 [9 - 13.6] 14.9 (20.25)	0.010 0.010

Abbreviations: IQR : interquartile ranges, MH : mucosal healing within the first year, VTL : Vedolizumab trough levels, W : week; VDZ: vedolizumab; sd: standard deviation

Table 3. Factors associated with mucosal healing within the first year of the vedolizumab treatment.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	P value	OR	95%CI	P value	OR	95%CI
Women vs men	0.050	2.43	1.01-6.04	0,53	0,52	0.06-3.61
Age at baseline	0.62	–	–	–	–	–
Duration disease	0.68	–	–	–	–	–
Ulcerative colitis vs crohn’s disease	0.38	–	–	–	–	–
History of surgery (yes vs no)	0.88	–	–	–	–	–
Non naive of anti-TNF (yes vs no)	0.62	–	–	–	–	–
Optimization of the Vedolizumab treatment (yes vs no)	0.12	0.49	0.20-1.19	0,93	0,91	0.12-8.09
VTL at W6	0.11	1.05	0.99-1.13			
VTL at W6 \geq 18 vs $<$ 18 μ g/mL	0.005	15	2.60-131.6	0,01	15,67	2.43-173.0

Abbreviations: CI : confidence interval, OR : Odds ratio, VTL : Vedolizumab trough level, TNF : Tumor necrosis factor

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1. Flowchart of the study

Figure 2. Performance of trough levels of vedolizumab at week 6 for the prediction of mucosal healing achievement within first year of treatment in the longitudinal study

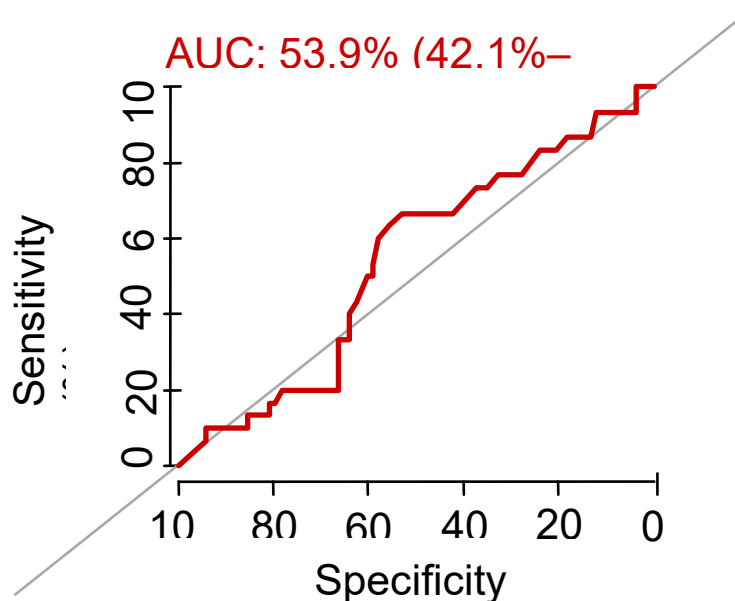
Additional content:

1. Comparison of characteristics of the 82 patients with Crohn’s disease or UC.

	CD group (n= 39)	UC group (n= 43)	Pvalue
Women	27 (69.2)	17 (39.5)	0.013
History of Surgery	16 (43.2)	8 (18.6)	0.031
Previous antiTNF	31 (81.6)	36 (83.7)	0.142
Previous IS ttt	23 (59)	25 (58.1)	1
Previous CC ttt	31 (79.5)	31 (75.6)	0.883
Optimisation	22 (56.4)	22 (51.2)	0.799
Ab Anti VDZ	1 (2.6)	1 (2.3)	0.735
MH before W52	18 (46.2)	24 (55.8)	0.514
Disease duration	12 [8 - 21.25]	8.5 [5 - 13]	0.035
Age at diagnosis	30.5 [20.75 - 39.25]	38 [19 - 50]	0.208
Age at W0	45 [32.5 - 53]	43 [31 - 63.5]	0.422
W2	23.55 [19.05 - 38.1]	30 [24.5 - 33]	0.660
W6	23.4 [15.025 - 30]	21.4 [16.5 - 37.75]	1
W8	4.9 [4.9 - 4.9]	17 [17 - 17]	1
W10	24 [19 - 55]	31.15 [24.075 - 38.225]	0.857

Abbreviations: IQR : interquartile ranges, MH : mucosal healing within the first year, VTL : Vedolizumab trough levels, W : week; VDZ: vedolizumab; Ab : antibodies; IS immunosuppressor; CC: Corticoids; CD: Crohn’s disease; UC : Ulcerative colitis

2. VTL at W6 predictive of deep remission (MH + CRP<5)



VTL at W6 predictive of deep remission (MH + CRP<5)	
threshold	>15,9
sensitivity	66,7%
specificity	53%
accuracy	0,57
ppv	33,9%
Npv	81,5%

3. Univariate analysis between CRP and TLV<16

Univariate analysis between CRP and TLV<16				
	pAUV	OR	2.5 %	97.5 %
Crp	0,0013	1,09	1,04	1,15

4. Univariate analysis between VTL and CRP> 5 mg

Univariate analysis between VTL and CRP> 5 mg				
	pAUV	OR	2.5 %	97.5 %
VDZ	0,02	0,97	0,94	0,99

III. Conclusion

De nombreuses études ont démontré le lien entre le taux sanguin d'anti-TNF α et l'efficacité clinique, mais aussi avec la cicatrisation muqueuse. Le rôle central de ces dosages dans la gestion du traitement par anti-TNF α est aujourd'hui établi, aboutissant à la réalisation d'arbres décisionnels qui placent ces dosages à la base des décisions thérapeutiques.

Bien que de plus en plus de données existent pour appuyer le lien entre le taux sanguin de vedolizumab et l'efficacité clinique, il semble n'exister à ce jour aucune étude explorant la relation entre la vedolizumabémie et la cicatrisation muqueuse.

Dans cette étude prospective, observationnelle, multicentrique, nous avons analysé une cohorte de patients provenant de trois centres de référence français, atteints de MC ou de RCH, et traités par vedolizumab. Il s'agit de la première étude recherchant un lien entre le taux sanguin de vedolizumab et la cicatrisation muqueuse, et étudiant la valeur de la vedolizumabémie à S6 permettant de prédire l'obtention d'une cicatrisation muqueuse durant la première année de traitement. La nature prospective de l'étude explique la longueur nécessaire à la récolte des données, la plupart des patients ayant été réévalués après 6 mois de traitement, sachant que les études ont tendance à montrer que le vedolizumab agit plus lentement que les anti-TNF α , et ce de façon plus marquée pour les patients atteints de MC par rapport aux patients atteints de RCH. Nous avons mis en évidence qu'une vedolizumabémie $>26.1\mu\text{g/mL}$ pouvait diagnostiquer une cicatrisation muqueuse avec une sensibilité de 40.6%, une spécificité de 81.1%, une valeur prédictive positive (VPP) de 72.2% et une valeur prédictive négative (VPN) de 53.1%. Nous avons surtout montré qu'une vedolizumabémie à S6 $> 18\mu\text{g/mL}$ était prédictive de l'obtention d'une cicatrisation muqueuse lors de la première année de traitement, avec une sensibilité de 88.2%, une

spécificité de 66.7%, une précision de 0.79 , Une VPP de 78.9% et une VPN de 80%. L'aire sous la courbe (AUROC) était de 73,5 (IC 95 % 53,1-93,9). Par ailleurs le taux de cicatrisation muqueuse à S52 dans notre étude était de 51%, ce qui est en adéquation avec les taux trouvés dans la littérature (qui oscillent plutôt aux alentours de 56-57%) [26, 27]. Notre analyse des données a également montré une relation entre la CRP (ajustée au poids) et la cicatrisation muqueuse, de telle sorte que plus la CRP est augmentée, plus la probabilité de décrire une cicatrisation muqueuse dans les +/- 4 semaines est faible, ce qui est un résultat attendu compte tenu des connaissances actuelles, mais qui est maintenant démontré. À noter que la CRP est à pondérer au poids dans l'analyse multivariée, car celui-ci intervient de façon évidente sur la pharmacocinétique des médicaments, notamment de l'infliximab pour lequel il est un facteur de variation des taux sanguins. Nous avons réalisé d'autres analyses entre la CRP et le taux sanguin de vedolizumab, mettant en évidence une relation non linéaire. En effet, à chaque augmentation d'un point du TSV, il y a une diminution statistiquement significative de 3% du risque d'être associé à une CRP>5mg (p= 0,02 ; OR=0,97 ; IC 95% [0,94-0,99]). À chaque augmentation d'un point de la CRP, il y a une augmentation statistiquement significative de 9% du risque d'être associé à un TSV< 16 (p= 0,0013 ; OR= 1,09 ; IC 95% [1,04-1,15]) (ce seuil de 16µg/ml a été déterminé en utilisant une courbe de ROC pour prédire une CRP<5mg/l). Le fait que la CRP doive être ajustée sur le poids pour ressortir en analyse multivariée, montre que celui-ci joue probablement un rôle dans la pharmacodynamique du vedolizumab également. Néanmoins, l'analyse entre le poids et le taux sanguin de vedolizumab n'a pas retrouvé de relation linéaire entre ces deux éléments, et on ne peut donc pas affirmer sur ces données qu'une telle relation existe. Pour aller plus loin, nous avons cherché à savoir si l'obtention d'une rémission profonde (défini ici comme l'obtention d'une cicatrisation muqueuse et d'une CRP<5mg/l) nécessitait un taux sanguin de vedolizumab plus élevé que la simple

cicatrisation muqueuse. Le meilleur seuil de vedolizumabémie prédictif de rémission profonde durant la première année de traitement est de 15,9 μ g/ml , avec une sensibilité de 66,7 % , spécificité de 53 % , précision de 0,57 , VPP de 33,9 % et une VPN de 81,5 % , avec une AUROC de 53.9 % (42.1%–65.7%).

Il est intéressant de noter que le type de MICI n'a pas eu d'influence sur ces résultats, comme cela a été suggéré par les études réalisées pour les anti-TNF α , et comme pouvaient le laisser penser les études de pharmacocinétique réalisées avec le vedolizumab, ne montrant pas de différence de ce point de vue entre les deux maladies [38], confirmant que les mêmes seuils biologiques peuvent être utilisés pour la MC et pour la RCH. Il est par ailleurs intéressant de noter que le seuil trouvé dans notre étude pour prédire la réponse endoscopique (et la rémission profonde) était le même seuil que celui décrit dans d'autres études pour prédire la réponse clinique au vedolizumab, à savoir 18 μ g/mL [40]. En effet, il aurait été logique de penser que le seuil utilisé pour prédire la cicatrisation muqueuse soit plus élevé que celui pour prédire la réponse clinique, ce premier objectif étant « plus difficile » à atteindre que le second. Pour les anti-TNF α , par exemple, plus l'objectif recherché est ambitieux, plus la dose nécessaire est élevée [30, 41]. De plus, chez les patients développant un échec secondaire aux anti-TNF α , une augmentation du taux sanguin d'infliximab (par le biais d'une optimisation des doses du traitement) est associée à l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, à la fois dans la maladie de Crohn et dans la RCH, confirmant le rôle du dosage sanguin des biothérapies dans la prédiction de la cicatrisation muqueuse [36].

Notre étude présente certaines limites. Premièrement, la population étudiée est essentiellement constituée de patients réfractaires aux anti-TNF α en raison de l'AMM du vedolizumab en France, qui ne peut être prescrit qu'aux patients qui présentent une contre-

indication aux anti-TNF α , ou un échec de ceux-ci. Or il a été clairement établi que les patients naïfs d'anti-TNF α ont un taux de rémission de 10% supérieur à ceux prétraités par anti-TNF α [26]. De plus, les endoscopistes n'ont pas été mis dans des conditions d'aveugle, et savaient donc quel traitement prenaient les patients, et à quelle fréquence, de même que l'efficacité clinique de celui-ci, ce qui a pu influencer leur jugement. Il n'y avait pas de lecture centralisée des examens endoscopiques ou d'imagerie, bien que ceux-ci aient été interprétés par des spécialistes des MICI.

Sa nature multicentrique et son caractère prospectif sont en revanche des points forts de cette étude. On notera également parmi les forces de cette étude, la présence d'un suivi au long court, ainsi que l'évaluation systématique de la cicatrisation muqueuse au cours de la première année de traitement.

En conclusion, notre étude a démontré l'existence d'un lien entre le taux sanguin de vedolizumab et la cicatrisation muqueuse, et surtout nous avons pu déterminer le seuil à S6 (18 μ g/ml) au-dessus duquel nous pouvions prédire l'obtention d'une cicatrisation muqueuse durant la première année de traitement. Il s'agit de la première étape à l'établissement d'arbres décisionnels pour le vedolizumab. En effet, d'autres études ont montré que si la vedolizumabémie est <18 μ g/ml à S6, le patient nécessitera une optimisation de son traitement par des doses additionnelles au cours des 6 prochains mois pour atteindre/maintenir une rémission clinique, et ce dans 100% des cas [40]. A partir de ces données, il serait envisageable d'effectuer un dosage de la vedolizumabémie à la 6^{ème} semaine pour tout patient traité par vedolizumab, et décider de la conduite à tenir en fonction de la valeur obtenue. En cas de valeur inférieure à 18 μ g/ml, le patient devrait être optimisé, et ce malgré une réponse clinique à ce moment, en raison du risque de mauvaise évolution et de la quasi-certitude de devoir optimiser le traitement dans les 6 mois. Si la valeur est >18 μ g/ml, alors

nous pourrions prédire de façon assez fiable la bonne évolution clinique et endoscopique du patient dans l'année qui suit.

Ces résultats devront bien sur être confirmés par d'autres études larges et indépendantes, avant de pouvoir être utilisés de façon fiable. Il serait également intéressant de disposer d'études contrôlées randomisées pour explorer de façon plus poussée l'utilité de ces dosages dans la gestion du traitement par vedolizumab dans la pratique clinique. En effet, il est indispensable d'évaluer l'intérêt d'une telle approche sur le plan clinique, à savoir si elle permet un meilleur contrôle clinique et endoscopique des patients, comparé à un groupe de patients géré selon les signes cliniques et biologiques. Il est également nécessaire d'évaluer l'impact médico-économique de cette approche par des études dédiées. Celles-ci sont en cours de réalisation avec les anti-TNF, afin de déterminer si la meilleure gestion de ces médicaments onéreux permet de diminuer le coût pour la société, par exemple en ne poursuivant pas des injections inefficaces, ou en optimisant certains patients, leur permettant d'éviter des complications voire des hospitalisations. Un des autres avantages à déterminer l'inefficacité d'un traitement de façon précoce est de pouvoir amener certains patients à la chirurgie avant la survenue de complications, ou d'un état qui rendrait les suites chirurgicales plus difficiles (comme une dénutrition sévère par exemple). C'est la synthèse de l'ensemble de ces données qui permettra, *in fine*, de déterminer le cadre dans lequel il est bénéfique d'utiliser les dosages sanguins de vedolizumab avec pour but d'améliorer son efficacité clinique, endoscopique et économique, ainsi que la qualité de vie des patients atteints de MICI.

IV. Bibliographie

- Manuscrit [...]

1] Crohn's Disease and Ulcerative Colitis—From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Baumgart DC eS, New York, 2012, ISBN 1461409977.

2] Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120(4):827-33.

3] Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2410-22

4] Panes J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(2):125-45.

5] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.

6] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54

- 7] Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(3):218-26.
- 8] Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–7.
- 9] Dror S. S, Paul A, et al. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *JAMA Pediatr* 2017; 171 (10): 999-1005.
- 10] Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(12):1118-25
- 11] Gena M. Cobrin and Maria T. Abreu. Defects in Mucosal Immunity Leading to Crohn's Disease. *Immunological Reviews* 2005; 206: 277–95.
- 12] Stephan R. Targan and Loren C. Karp. Defects in Mucosal Immunity Leading to Ulcerative Colitis. *Immunological Reviews* 2005; 206: 296–305.
- 13] Velayos FS, Sandborn WJ, et al. Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 521-527
- 14] Asher Kornbluth, David B, Sachar, and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(3): 501–523.
- 15] Bálint A, Farkas K, Palatkas K, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *Journal of Crohn's & Colitis* 2016; 10(1): 26–30.

- 16] Fernando Gomollón et al. 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & Colitis* 2017; 11(1): 3–25.
- 17] Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):650-6.
- 18] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the alpha4beta7 Integrin. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(24): 2499–2507.
- 19] Soler D, Chapman T, Yang L, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti-alpha4beta7 Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 330, no. 3 (September 2009): 864–75.
- 20] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. And Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 : 699–721.
- 21] Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14 (11): 1593–1601.e2.
- 22] Danese S et al. Mechanisms of Action of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Anti-Inflammatory Multitasker. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 40 Suppl 2 (July 2008): S225-228.

- 23] Cornillie F, Hanauer S, Diamond R, et al. Postinduction Serum Infliximab Trough Level and Decrease of C-Reactive Protein Level Are Associated with Durable Sustained Response to Infliximab: A Retrospective Analysis of the ACCENT I Trial. *Gut* 2014; 63(11): 1721–27.
- 24] D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667
- 25] Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of Mucosal Healing on the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2011; 5(5): 477–83.
- 26] Kochhar G, Parikh M, Chaudrey K, et al. PD-002 Mucosal Healing with Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Outcomes from the VICTORY Consortium. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23, http://journals.lww.com/ibdjournal/Fulltext/2017/02001/PD_002_Mucosal_Healing_with_Vedolizumab_in.16.aspx.
- 27] Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, et al. Effect of Vedolizumab (Anti- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin) Therapy on Histological Healing and Mucosal Gene Expression in Patients with UC. *Gut* 2016.
- 28] Noman M, Ferrante M, Bisschops R, et al. Vedolizumab Induces Long Term Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2017.
- 29] Maser E, Vilella R, Silverberg M, et al. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome after Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2006; 4 (10): 1248–54.

- 30] Adedokun O, Sandborn W, Feagan B, et al. Association between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; 147(6): 1296–1307.
- 31] Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab Trough Levels May Predict Sustained Response to Infliximab in Patients with Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013; 7(9): 736–43.
- 32] Vande Casteele N, Khanna R, Levesque B, et al. The Relationship between Infliximab Concentrations, Antibodies to Infliximab and Disease Activity in Crohn's Disease. *Gut* 2014; 64 (10): 1539–45.
- 33] Moore C, Corbett G, and Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2016; 10 (5): 619–25.
- 34] Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between Serum Infliximab Trough Levels and Endoscopic Activities in Patients with Crohn's Disease under Scheduled Maintenance Treatment. *Journal of Gastroenterology* 2014; 49 (4): 674–82.
- 35] Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013; 19 (12): 2568–76.
- 36] Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2016; 14 (4): 550–557
- 37] Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Golimumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. *Journal of Crohn's & Colitis* 2017 11 (1): 35–46.

38] Rosario M, Dirks NL, Gastonguay M, et al. Population Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015; 42 (2): 188–202.

39] Rosario M, French JL, Dirks NL, et al. Exposure-Efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2017; 11 (8): 921–29.

40] Williet N, Boschetti G, Fovet M, et al. Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2016.

41] Roblin X, Boschetti G, Duru G, et al. Distinct Thresholds of Infliximab Trough Level Are Associated with Different Therapeutic Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23 (11): 2048–53.

- **Article (...)**

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324–38.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, et al. Crohn's disease. *Lancet.* 2017; 389:1741–55.
3. Ryan U, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017; 389:1756–70.
4. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd scientific workshop of the ECCO: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011; 5:477–83.
5. Hirotsugu I, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014; 49:674–82.
6. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-gaujous M, Moreau A, Phelip JM, Genin C, Peyrin-biroulet L, Roblin X, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 2568–76.
7. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing anti-TNF- α therapy: serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Association.* 2016; 14: 550–557.
8. FDA Approved Drug Products. Accessed August 18, 2017, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=125476>.
9. European Medicines Agency - Find Medicine - Entyvio. accessed August 18, 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 48(3): 310-321.

11. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 ; 46(1): 3-15.
12. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):3-13.
13. Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017.
14. Williet N, Boschetti V, Fauvet M, Di Bernardo T, Claudez P, Del Tedesco E, et al. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016.
15. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291-1302
16. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K, et al. Vedolizumab induces long term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2017.
17. Kochhar G, Parikh M, Chaudrey K, Shmidt E, Luo M, Barocas M, et al. Mucosal healing with vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: outcomes from the VICTORY consortium. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23.
http://journals.lww.com/ibdjournal/Fulltext/2017/02001/PD_002_Mucosal_Healing_with_Vedolizumab_in.16.aspx.
18. R: The R Project for Statistical Computing. Accessed August 18, 2017, <https://www.r-project.org/>.
19. Moore C, Corbett G, Moss AC, et al. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10: 619–25.

20. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015; 64:1539–45.
21. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, Lasch K. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264-275.
22. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 674-682.
23. Roblin X, Boschetti G, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Flourié B, and Paul S. Distinct thresholds of infliximab trough level are associated with different therapeutic outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* (In Press).

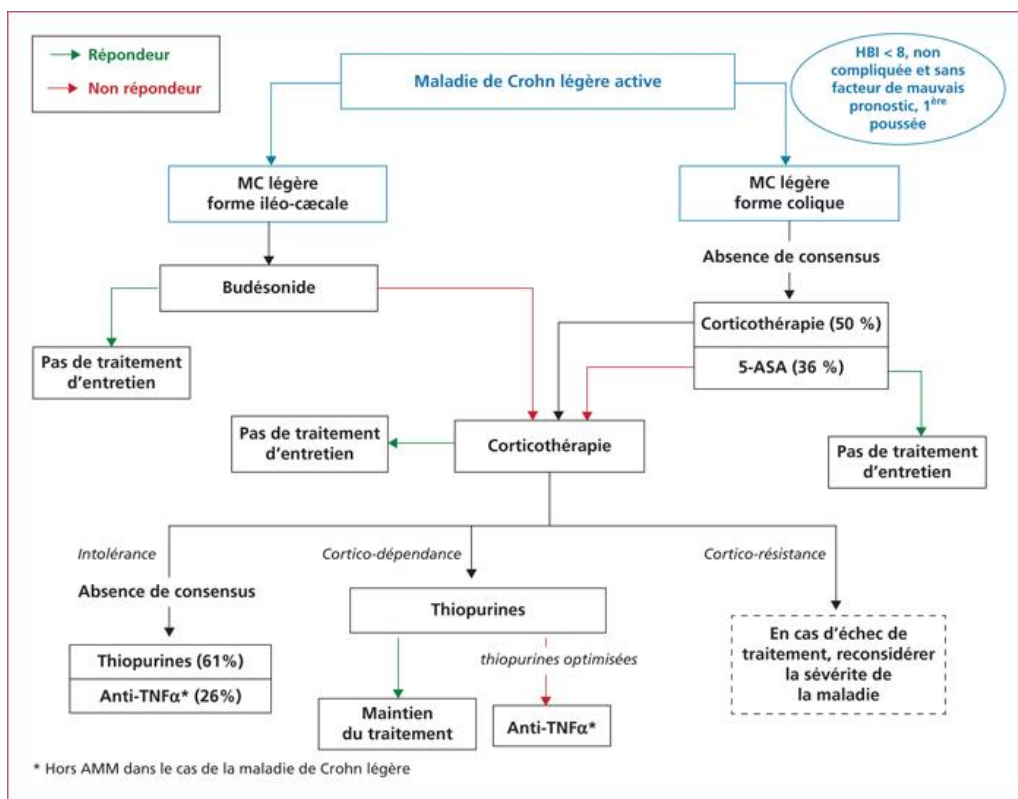
V. Annexes

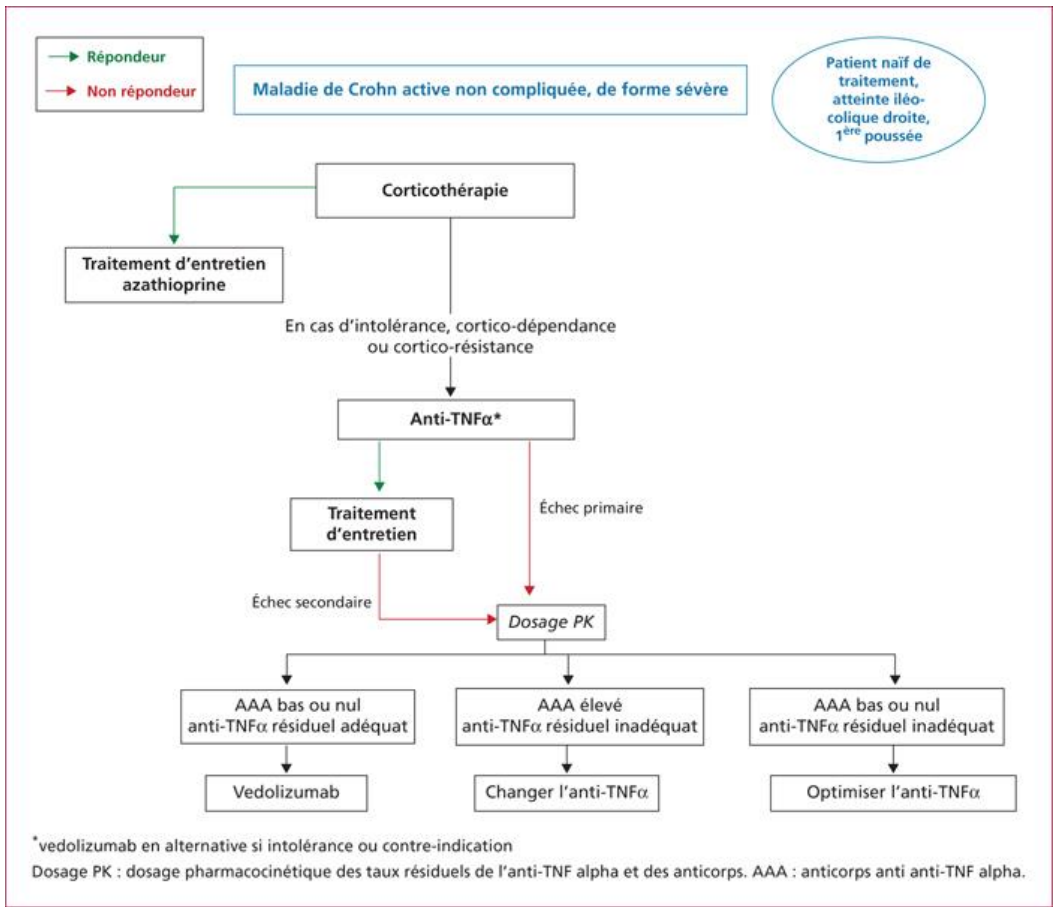
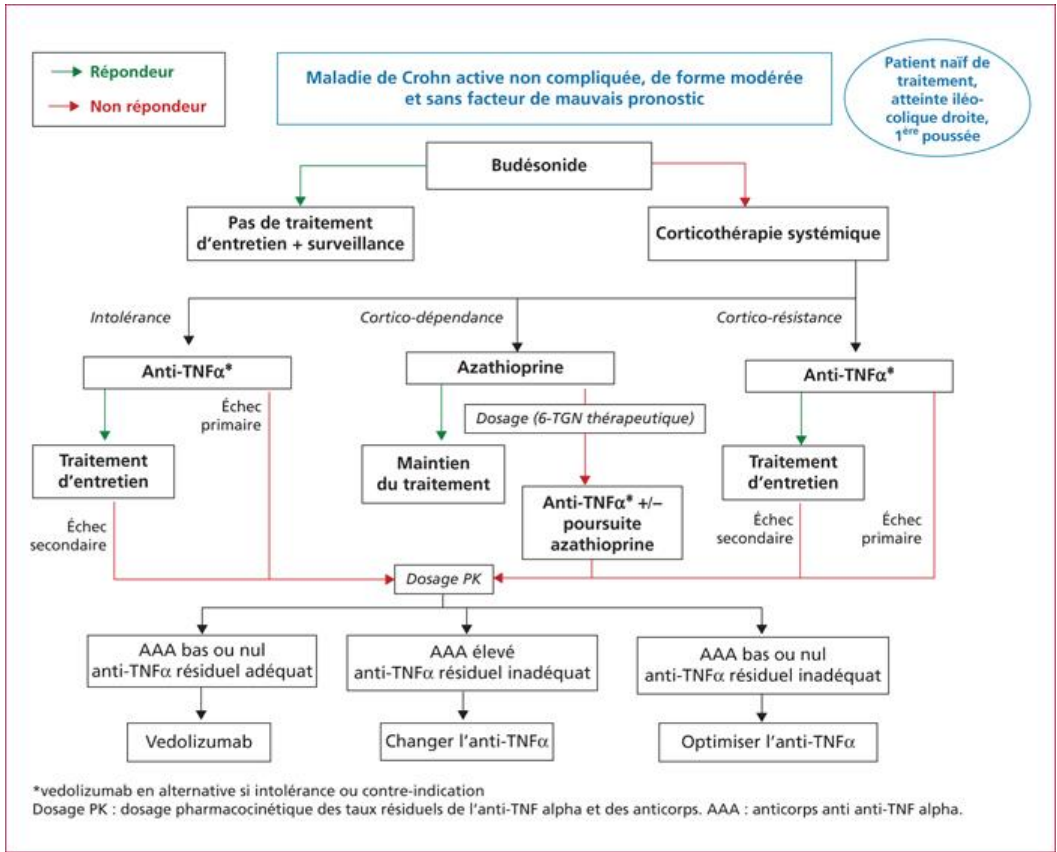
a. Algorithmes de prise en charge des MICI

- *Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus*

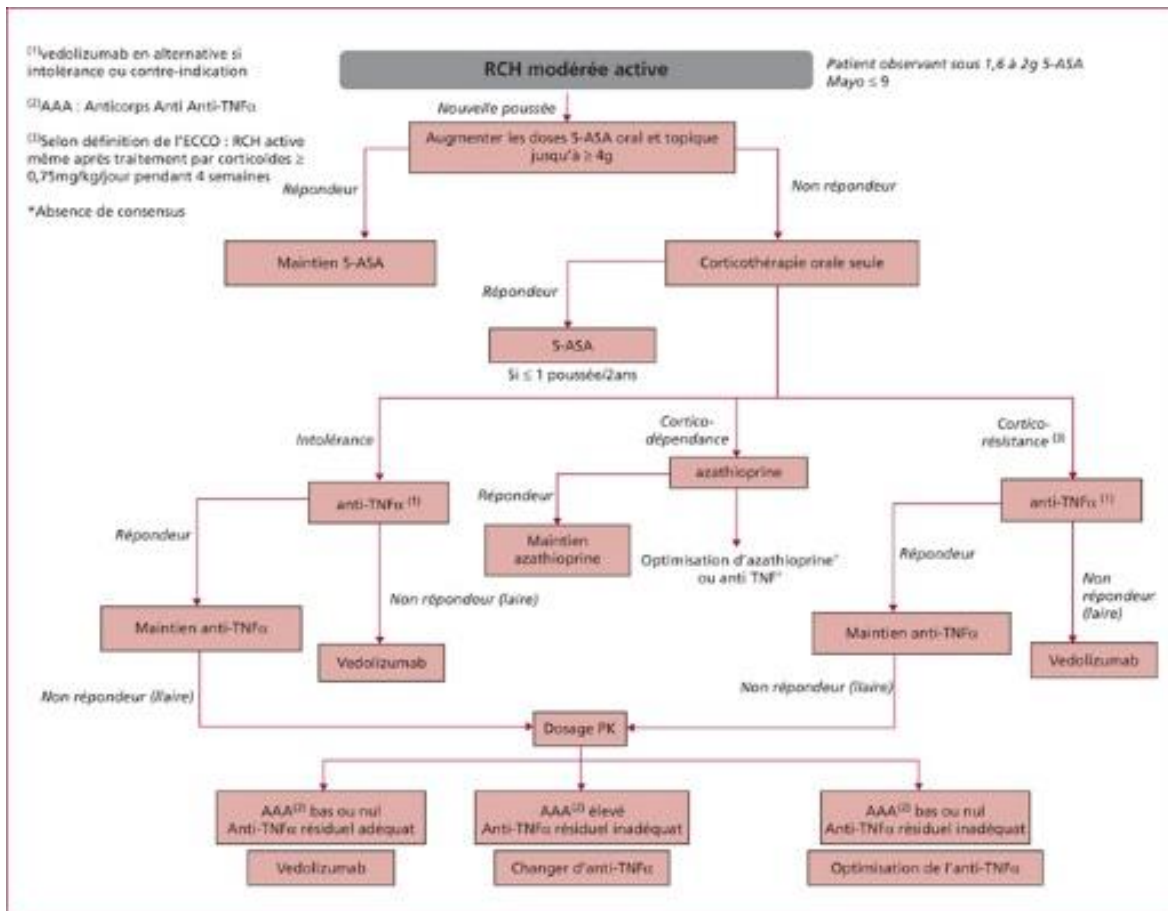
National Français Laurent Peyrin-Biroulet Yoram Bouhnik Xavier Roblin Guillaume

Bonnaud Hervé Hagège Xavier Hébuterne





- Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 :**
Consensus National Français Laurent Peyrin-Biroulet Yoram Bouhnik Xavier
 Roblin Guillaume Bonnaud Hervé Hagège Xavier Hébuterne et le Groupe Nominal des
 gastro-entérologues.



RESUME DE LA THESE

Introduction : Nous avons étudié l'association entre le taux sanguin de vedolizumab (TSV) et la cicatrisation muqueuse (CM) dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et la valeur de TSV durant l'induction permettant de prédire l'obtention d'une CM pendant la phase de maintenance.

Méthode : Les TSV étaient mesurés avant chaque perfusion de vedolizumab. La cicatrisation muqueuse était évaluée par endoscopie (coloscopie ou recto-sigmoidoscopie) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM)

Résultats : Soixante-deux patients ont bénéficié d'une évaluation muqueuse 4 semaines avant ou après la perfusion de vedolizumab, et un total de 117 échantillons ont pu être analysés dans l'étude transversale

Quatre-vingt-deux patients ont bénéficié d'une évaluation muqueuse durant la première année de traitement par vedolizumab, et 322 échantillons ont pu être analysés dans cette étude longitudinale.

Conclusion : Le seuil de TSV le plus performant pour le diagnostic de la CM était de 26,1µg/mL. Un TSV de 18µg/mL à S6 était prédictif d'une CM durant la première année de traitement, et le TSV à S6>18µg/mL était le seul facteur associé de façon indépendante à la CM. Le type de MICI ne modifiait pas ces résultats.

TITRE EN ANGLAIS :

Vedolizumab trough levels and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicenter prospective study

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017-2018

DES D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE

MOTS CLES :

Cicatrisation muqueuse ; Vedolizumab ; Maladies chroniques inflammatoires de l'intestin ; Monitoring biologique des traitement médicamenteux ; biothérapie ; Anti-intégrine ;

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex