



HAL
open science

L'optimisation du vedolizumab dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Célia Gouynou

► **To cite this version:**

Célia Gouynou. L'optimisation du vedolizumab dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932297

HAL Id: hal-01932297

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932297v1>

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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Célia GOYNOU

le 25 mai 2018

**L'OPTIMISATION DU VEDOLIZUMAB DANS LES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Pierre GILLET	Professeur	Juge
Monsieur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT	Professeur	Juge
Monsieur Anthony LOPEZ	Docteur en Médecine	Juge



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

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

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 Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - 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 François SIRVEAUX

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

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

2^{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 Héléne 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 BURSZEJN

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 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)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

**A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur PEYRIN - BIROULET,
Professeur d'Hépatogastro-entérologie,**

Pour me faire l'honneur de présider ma thèse et de juger mon travail, pour m'avoir donné la chance de travailler à vos côtés, pour votre recherche permanente de nouvelles stratégies médicales permettant une meilleure prise en charge de nos patients atteints de MICI. Je vous remercie d'être si disponible avec chacun d'entre nous, d'être si investi localement. C'est une réelle fierté d'avoir réalisé mon internat à vos côtés. Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, mon profond respect et mes sincères considérations.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur GILLET,
Professeur de Pharmacologie,**

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre pédagogie et votre implication dans la formation médicale. Veuillez accepter, Monsieur et cher Maître, le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

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. Je vous remercie pour votre disponibilité. Je remercie également votre service pour son professionnalisme qui a rendu ce travail possible. Veuillez accepter, Monsieur et cher Maître, le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur LOPEZ,

Docteur en Hépatogastro-entérologie,

Pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger mon travail. J'admire ta rigueur, ton sérieux et ton implication dans la formation des internes. Je te remercie pour tous tes conseils précieux, à chaque moment de l'internat et ta disponibilité sans faille.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI,

Professeur d'Hépatogastro-entérologie,

Chef de service d'Hépatogastro-entérologie au CHRU de Nancy,

Pour votre grande connaissance de l'hépatologie. Je vous remercie d'être à notre écoute, et toujours disponible. Merci pour votre implication dans notre formation et votre accompagnement dans notre cursus. Je suis très honorée d'avoir travaillé à vos côtés. Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Marc André BIGARD,

Professeur d'Hépatogastro-entérologie,

Ancien chef de service d'Hépatogastro-entérologie au CHRU de Nancy,

Pour votre implication dans le service, votre gentillesse, vos connaissances médicales et votre singularité. Ce fut une chance de travailler à vos côtés au début de mon internat. Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, mon immense respect et ma sincère reconnaissance.

Au docteur Anthony LOPEZ,

**Praticien Hospitalier, Maître de Conférence Universitaire en Hépatogastro-Entérologie au
CHRU de Nancy,**

Ces quelques mots ne suffiront jamais à exprimer tout ce que tu représentes pour moi. Tu es un modèle d'excellence, de rigueur et d'humanisme. Je te remercie du fond du cœur d'être comme tu es, d'avoir été présent à chaque instant de notre premier semestre (il faut avouer que nous n'étions pas un cadeau !). Au-delà d'un chef, tu es devenu un ami.

Au docteur Laurence CHONE,

Praticien Hospitalier au CHRU de Nancy lors de mon passage,

Pour votre transmission du savoir, votre envie d'enseigner, votre rigueur et vos grandes connaissances sur la cancérologie digestive. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Les visites de lundi après-midi resteront associées à un grand moment d'apprentissage, de partage et d'humanisme.

**Aux docteurs Eric KULL, Marie-Caroline D'HUART, Olivianne RIVALS-LEREBOURS, Claire GEIST,
Laurence DELIQUE, Benjamin COLLET-FENETRIER, Virginie FILIPPE, Praticiens Hospitaliers dans le
service d' Hépatogastro-Entérologie au CHR de Metz,**

Pour votre encadrement, votre sérieux et votre pédagogie. L'entraide est votre marque de fabrique !
Merci de m'avoir initiée à l'endoscopie et de m'avoir accueillie dans cette ambiance chaleureuse qui vous caractérise tant.

Aux docteurs Mouni BENSENANE et Abdelbasset NANI,

Praticiens Hospitaliers dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHRU de Nancy,

Vous êtes, tous les deux, un modèle de rigueur, d'humanisme et d'excellence. Je vous remercie pour votre disponibilité à chaque instant, votre encadrement, et vos connaissances sur l'hépatologie. Merci de m'avoir transmis tant de connaissances sur le sujet.

Au docteur Arthur BELLE,

Praticien Hospitalier dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHRU de Nancy,

Merci pour tout. Je ne te remercierai jamais assez pour ta présence et ton implication dans la formation des internes. Tu es un pilier et un repère pour nous. Ta disponibilité à chaque instant, tes connaissances médicales impressionnantes, ton humour, font de toi un chef exceptionnel.

Au docteur Jean-Baptiste CHEVAUX,

Praticien hospitalier dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHRU de Nancy,

Pour ta disponibilité, ton savoir-faire et ton excellence en endoscopie. Je te remercie pour ton implication dans le développement de cette activité au sein du CHRU de Nancy ; et de former ainsi les internes.

Au docteur Camille ZALLOT,

Praticien Hospitalier dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHRU de Nancy,

Merci de m'avoir appris tant de choses sur les MICI, et d'avoir toujours été présente quand nous en avons besoin. J'ai découvert une chef remarquable : rigoureuse, sérieuse, drôle, compétente et impliquée dans la formation des internes. Merci pour tout Camille.

Aux docteurs Chloé MARECHAL et Bastien DIRRENBARGER,

Chefs de clinique assistants dans le service d'Hépatogastro-Entérologie au CHRU de Nancy,

Pour votre disponibilité de chaque instant. Merci d'avoir toujours été présents. Je vous souhaite le meilleur pour la suite. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux docteurs Anne DIETEMANN, Aurélie LAMBERT et Stéphane RUCK

Praticiens Hospitaliers dans le service d'oncologie médicale au CH Emile Durkheim à Epinal,

Pour votre accueil chaleureux dans les Vosges. Ce semestre restera le plus surprenant : j'ai découvert une équipe médicale et paramédicale extraordinaire, un humanisme incroyable et une prise en charge de l'oncologie exemplaire. Je vous remercie pour tout.

Au docteur Isaac FASSLER,

Praticien libéral à la clinique Louis Pasteur à Essey-Les-Nancy,

Je ne te remercierai jamais assez pour ton implication dans ma formation en endoscopie. Merci pour ta patience, ton dévouement, et ta technicité. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'évoluer ainsi. Merci également pour l'accueil chaleureux et de m'avoir intégrée si gentiment dans ton équipe.

Aux docteurs Serge COSMIDIS, Philippe DENJEAN, Paul DIETERLING, Catherine GOUDOT, Laura STANCU,

Praticiens libéraux à Nancy,

Merci à chacun d'entre vous de m'avoir transmis chaque spécificité du métier. J'ai été ravie de travailler avec vous tous, et je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A tous les Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de Clinique Assistants rencontrés lors de mon externat au sein de la Faculté Paris Descartes,

Pour votre encadrement exemplaire, votre transmission du savoir et votre rigueur.

A tous mes anciens et nouveaux co-internes d'Hépatogastro-entérologie, Linda, Sébastien N, Guillaume, Charlotte, Mathilde M, Marie-Lise, Jean, Marion, Anne, Simon V, Sarah H, Raphaëlle, Lucie, Marie, Vincent, Pierre-Antoine, Youssra, Margaux, Mathilde, Rémy, Olivier, Simon, Mathilde : merci à tous d'avoir rendu cet internat d'Hépatogastro-entérologie si singulier. Merci pour l'entraide que vous avez chacun démontrée. Que cette ambiance incroyable perpétue au fil des années.

A toutes les équipes paramédicales rencontrées durant les différents stages, vous m'avez tant appris. J'admire votre dévouement, votre patience et votre expérience.

Aux patients et à leur famille,

Pour m'avoir tant apporté humainement. J'admire votre patience, votre courage, et votre implication.

A Sarah,

Que dire sur toi, notre rencontre, notre amitié ? Il paraît que tout est opposé entre Marseille et Paris : l'une blonde, l'autre brune. L'une sanguine, l'autre calme. Et pourtant, tu es ma plus belle amitié. Merci pour tout : ta « joie de vivre » (Hein Anthony ?), ta folie, nos heures à rire et travailler ensemble. Les 2 ans à se voir quotidiennement, sans interruption, auront été les plus incroyables ; merci d'avoir rendu cet internat si exceptionnel. Le temps nous séparera peut-être, mais une chose est sûre : notre amitié fusionnelle ne changera pas.

A Wissam,

Merci d'avoir supporté notre trio infernal, composé de Sarah, toi et moi-même. Merci d'avoir ri à nos blagues, de nous avoir supportées, d'avoir été présent à chaque instant de cet internat. Le premier semestre restera le plus riche, tant sur le plan de l'apprentissage que sur le plan relationnel.

A Julien,

Merci d'avoir toujours été présent, dans les moments les plus importants, comme les moments les plus difficiles. Merci de nous avoir fait tant rire, à la pause déjeuner, avec ton humour si exceptionnel. La complicité que l'on a développée tous les quatre a permis de construire une amitié si belle et sincère.

A Isabela et Sébastien,

Merci pour ces moments partagés au CHRU ou ailleurs. Gardez cette bonne humeur qui vous caractérise tant !

A Marine, David, Jean Hugues,

Vous êtes mes plus belles rencontres nancéiennes ! Cette ville aurait été différente sans vous. Merci surtout pour les moments partagés ensemble, à refaire le monde, et à rire sans faille.

A Emma,

Pour ton écoute, ta patience, et ta présence depuis plus de 20 ans. Merci pour ton soutien infaillible, à tout moment, durant ces longues années d'étude.

A Gautier et Alexandre Chamoulaud,

Mes deux meilleurs amis buxangeorgiens. Je suis fière de voir ce que vous êtes devenus, l'un à New York et l'autre à Paris. Cette jeunesse passée ensemble a été incroyable et m'a permis de devenir celle que je suis désormais.

A Adeline,

Mon binome de l'externat. Merci de m'avoir tant apporté, tant écouté, tant supporté dans les épreuves les plus difficiles. Six longues années à se découvrir, se connaître pour devenir les inséparables de la fac puis réaliser des voyages à l'autre bout du monde. Merci pour tous ces moments partagés ensemble, et cette complicité qui persiste au-delà des années et la distance. Je suis très fière de ce que tu es !

A Amarande, Diane, Jeanne, Laurène, Lucille, Mathilde, Pauline D, Pauline L,

Mes meilleures amies ! Quelle amitié ! La plus belle de toute ma vie. Grandir avec vous a été incroyable. Les mots ne suffisent pas pour démontrer l'amour que j'ai pour vous toutes. Merci d'être comme vous êtes : intelligentes, drôles, sincères, et folles. Vous êtes mon pilier et mon bonheur quotidien.

A mes parents,

Les personnes les plus importantes à mes yeux. Je n'ai pas de mots pour décrire tout l'amour que j'ai pour vous. Vous êtes mon trésor, ma richesse. Je vous remercie de plus profond de mon cœur d'avoir toujours été présents durant ces longues et difficiles années. Je vous en serai éternellement reconnaissante car rien n'aurait été possible sans vous. Je vous aime.

A mon frère, Sébastien,

Merci d'être comme tu es, si drôle, si étonnant. A partager les mêmes bêtises, les mêmes souvenirs. Merci d'être toujours présent à mes côtés. Je suis très fière de ce que tu es, de ce que tu construis avec ta compagne **Lucie**, que je remercie également. Que la vie soit la plus longue possible, ensemble, à tes côtés, en conservant ce lien fraternel si spécial.

A mon grand-père, Claude,

Toi qui me regardes de là-haut. Je pense tous les jours à toi. Même si tu es parti trop tôt, je sais que tu es présent, chaque jour, à mes côtés, à nos côtés. J'espère que tu es fier de ce que je suis devenue. Je le fais pour toi, et grâce à toi. Merci pour tous les souvenirs inqualifiables, et merci d'avoir été le meilleur papi possible.

A ma grand-mère, Louise,

Je te remercie du fond du cœur pour ta générosité, ton amour, ta présence depuis 27 ans. Merci pour tout. Les mots me manquent pour te montrer à quel point tu es importante pour moi. Je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents, Trinidad et Pascal,

Je vous remercie pour votre soutien et votre amour. Je n'oublierai jamais tous ces moments passés ensemble à Argelès ou ailleurs. Merci pour tout et restez comme vous êtes, vous êtes merveilleux.

A Carole, ma tante, Rodolphe, Satya et Kim,

Merci d'être toujours présents. C'est toujours avec bonheur et joie que l'on se retrouve.

A Alexis, mon compagnon.

Merci pour tout. Merci pour ton soutien sans faille durant toutes ces années, ton amour, ta présence, ton humour. Merci également à notre bonne étoile qui nous a permis de nous rencontrer à l'autre bout du monde, sans quoi, rien n'aurait été pareil. Ma vie a changé grâce à ça, et grâce à toi.

A mes beaux-parents et à ma belle famille,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille. Merci pour toutes les attentions que vous portez à tous vos enfants sans distinction.

SERMENT

« *Au moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque »*

Table des matières

1. Introduction	23
2. Généralités	24
2.1. Épidémiologie.....	24
2.2. Facteurs environnementaux	24
2.3. Physiopathologie	25
2.4. Diagnostic	28
2.4.1. <i>La Maladie de Crohn</i>	28
2.4.2. <i>La RectoColite Héorragique</i>	30
3. Prise en charge thérapeutique des MICI	33
3.1. Les anti-TNF α	33
3.1.1 <i>Généralités sur les anti TNF α</i>	33
3.1.2 <i>Stratégie thérapeutique des anti-TNF α</i>	34
3.1.3 <i>Que faire lorsque les patients sont non répondeurs ?</i>	40
3.2. L'anti-intégrine : le Vedolizumab.....	43
3.2.1. <i>Généralités du vedolizumab</i>	43
3.2.2. <i>Indication du vedolizumab</i>	45
3.2.3. <i>Stratégie thérapeutique avec le vedolizumab</i>	46
3.2.4. <i>Que faire lorsque les patients sont non répondeurs?</i>	47
3.2.4.1. Optimisation par ajout d'un immunosuppresseur	48
3.2.4.2. Optimisation par diminution de l'intervalle à 4 semaines	52
4. Article scientifique	54
5. Conclusion	61
6. Annexes	66
7. Bibliographie	70

1. Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) représentées par la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH) sont des maladies émergentes du XXI^{ème} siècle dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. Elles évoluent par poussées, entrecoupées de période de rémission.

La meilleure connaissance de leur physiopathologie est à l'origine d'un bouleversement thérapeutique illustré par la multitude de thérapies désormais disponibles. La diversité de ces dernières représente un enjeu thérapeutique et stratégique pour le clinicien qui doit alors choisir le traitement le plus adapté au patient au moment *t*. Pour ce faire, la connaissance profonde de la physiopathologie, des facteurs pronostiques et des mécanismes de résistance est essentielle pour comprendre et cibler les patients en échappement thérapeutique, pour lesquels une modification thérapeutique est à proposer.

C'est dans cette optique que nous avons souhaité mener une étude sur l'optimisation du vedolizumab, disponible depuis quelques années, afin d'améliorer la stratégie médicale de cette molécule dans la prise en charge des patients atteints de MICI.

2. Généralités

2.1. Épidémiologie

On estime que plus de 210 000 personnes sont suivies en France pour ces affections et plus de 3 millions en Europe (1). A partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, les pays occidentaux comme l’Australie, l’Amérique du Nord ou l’Europe présentaient une incidence sans cesse en augmentation (2). Aujourd’hui, la prévalence de ces pays est estimée à 0.5 % (2) ; celle des pays en voie d’industrialisation (Amérique du Sud, Asie, Pays de l’Est) augmente depuis seulement quelques années (1). On estime que l’incidence et la prévalence de ces derniers pays seront les mêmes que celles des pays occidentaux en 2025 compte tenu d’une augmentation exponentielle (1).

2.2. Facteurs environnementaux

Ces variations épidémiologiques sont le reflet de l’impact des facteurs environnementaux chez un patient prédisposé génétiquement. La concordance imparfaite chez les jumeaux homozygotes (de 6 % à 18.8 % pour la RCH et de 44.4 % à 50 % pour la MC) ainsi qu’ un antécédent de MICI retrouvé chez seulement 1 à 14 % des cas illustrent ces propos (3)(4)(5). Parmi ces facteurs environnementaux, seuls le tabagisme actif et l’appendicectomie sont reconnus comme étant des facteurs de risque. Le risque relatif de développer une MC chez les fumeurs est deux fois plus élevé, et le tabac augmente le risque de chirurgie précoce, de recours à la corticothérapie et de récurrence post opératoire (6) (7). A contrario, le tabagisme actif a un effet protecteur sur la RCH : le risque relatif de survenue est 2,5 fois moins élevé que chez les non fumeurs (6). Le mécanisme de cet effet contradictoire est encore peu connu mais plusieurs pistes sont évoquées : le tabac modifierait la flore intestinale entraînant un déséquilibre des bactéries pro/anti inflammatoires et serait

responsable d'un stress oxydatif des cellules mononucléées (8)(9). En revanche, aucun lien statistique n'a été retrouvé entre le tabagisme passif et les MICI (10).

De même, l'appendicectomie a un effet protecteur contre la RCH, d'autant plus si celle-ci est réalisée avant l'âge de 20 ans mais a peu d'effets sur la MC (11). Le rôle bactériologique de l'appendice est évoqué par certains (12). D'autres facteurs tels que la contraception orale, la pollution et l'alimentation sont évoqués mais des études complémentaires sont nécessaires afin de le confirmer.

2.3. Physiopathologie

Même si des avancées considérables ont été réalisées concernant la compréhension des MICI, le mécanisme précis de la physiopathologie reste en partie inconnu. Il semblerait qu'il y ait, sous l'influence de facteurs environnementaux, une activation inappropriée du système immunitaire gastro-intestinal vis-à-vis du microbiote chez des sujets prédisposés génétiquement.

Pour la MC, plusieurs mécanismes sont responsables d'une boucle inflammatoire.

Une augmentation de la perméabilité épithéliale, par des jonctions intercellulaires plus fragiles, est connue depuis de nombreuses années dans la MC. Cela serait à l'origine d'une pénétration plus importante des antigènes dans la lamina propria, qui sont reconnus par différents récepteurs comme les toll-like receptors (TLR) ou les nucleotide binding domains like receptors (NOD) dont l'expression est augmentée chez les patients atteints de MC. Cela a pour conséquence une réponse immunitaire excessive (13).

A cela, s'ajoute une diminution de l'autophagie secondaire à des mutations de gènes spécifiques de cette fonction. Citons, par exemple, le gène NOD2 qui est associé significativement à la MC (14). Cela réduit alors la destruction des antigènes locaux (15).

De plus, il existe une rupture de la balance des lymphocytes T helper/regulateur.

Physiologiquement, il existe une balance entre les lymphocytes T helper (Th17) qui défendent la muqueuse contre les micro-organismes par la sécrétion de cytokines (IL6, TNF α , IL12, IFN γ , etc) et les lymphocytes T régulateurs (IL-10, IL-35, etc).

Dans la MC, on observe une rupture de cette balance au profit des LT CD4 + Th1 Th17 qui est responsable d'une augmentation de la concentration des cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF α , IL12, IFN γ , etc) (16).

Dans la RCH, l'anomalie épithéliale la plus reconnue est la perte précoce de la mucosécrétion initiant alors le mécanisme de l'inflammation précédemment décrit. Bien que le gène NOD 2 ne semble jouer aucun rôle dans la RCH, il existe également une rupture de la balance des lymphocytes T au profit des LT CD4 + Th2 Th17, augmentant la sécrétion des cytokines proinflammatoires (17). Le TNF α est produit par les cellules dendritiques, les macrophages, les adipocytes et les lymphocytes. Il entraîne une angiogénèse, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de la perméabilité intestinale et la survie des cellules T activées (17) (18).

La mise en évidence de mécanismes différents à l'origine de l'induction ou de la perpétuation de l'inflammation a permis d'aboutir à des traitements différents ciblant chaque étape du processus inflammatoire.

Parallèlement, on observe une modification du microbiote intestinal chez les patients présentant une MICI, appelé « dysbiose ».

Le microbiote intestinal humain est un écosystème contenant plus de 10^{11} bactéries par gramme de selles représentées majoritairement par 4 familles : *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria* (19). Il est propre à chacun et peut être modifié par l'alimentation et la prise d'antibiotiques (20) (21).

Chez un patient présentant une MICI, nous retrouvons une diminution globale de la biodiversité avec une diminution des bactéries *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (19), ayant une activité anti-inflammatoire et une augmentation des bactéries pro-inflammatoires. Ce mécanisme favoriserait la détérioration et l'amplification de la boucle inflammatoire à l'origine des MICI. Citons l'exemple de *E. Coli adhérent-invasif* (AIEC) qui a la particularité d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales de l'iléon, par un récepteur spécifique (CEACAM6) qui est anormalement exprimé chez les patients présentant une MC, retrouvé dans un tiers des cas (22).

Parallèlement au microbiote bactérien, les scientifiques se sont intéressés aux autres types de micro-organismes présents dans la flore intestinale. Sokol *et al*, ont démontré qu'il y avait également une diminution de la biodiversité fongique chez les patients atteints d'une RCH et l'apparition d'un déséquilibre entre les *Basidiomycota* et les *Ascomycota* (23).

Ces constatations pourraient constituer de nouvelles approches thérapeutiques comme la transplantation du microbiote fécal (TMF) qui a été récemment étudiée par l'équipe de Paramsothy (24). Cet essai, contrôlé et randomisé, a étudié la TMF provenant de multiples donneurs dans la RCH : 27 % des patients présentaient une rémission clinique et endoscopique à la semaine 8 contre 8 %

dans le bras placebo ($p=0.021$) (24). Cette approche pourrait ainsi devenir une option thérapeutique supplémentaire, dont la place et les modalités restent à définir.

2.4. Diagnostic

2.4.1. *La Maladie de Crohn*

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus), de façon discontinue. L'atteinte la plus fréquente est la partie terminale de l'intestin grêle (l'iléon) (25). Cette atteinte est transmurale, c'est-à-dire que l'inflammation peut s'étendre sur toute l'épaisseur de la paroi colique. Elle est habituellement découverte entre 20 et 30 ans lors d'une poussée inaugurale ou d'une complication, mais elle n'est pas exceptionnelle chez l'enfant ni chez la personne âgée (25).

La symptomatologie digestive peut être hétérogène et insidieuse car elle dépend de la localisation, de la sévérité de l'inflammation et du type de maladie. En général, il faut évoquer une MC devant une diarrhée prolongée, parfois glairo sanglante, des douleurs abdominales répétées, et une altération de l'état général avec perte de poids (26). Une atteinte proctologique est également rencontrée dans un tiers des cas sous forme de fissures, d'abcès récidivants ou de fistules complexes (27).

Sur le plan biologique, on retrouve principalement un syndrome inflammatoire, une anémie multifactorielle, et une malabsorption. D'un point de vue immunologique, on retrouve dans plus de 60 % des cas, des ASCA positifs (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody IgA*) ayant une sensibilité de

54.6 % et une spécificité de 92.8 % (28) (29) (30). La calprotectine fécale est un marqueur supplémentaire de l'activité inflammatoire intestinale (31) : une concentration inférieure à 40 µg/L chez des patients présentant une symptomatologie digestive écarte le diagnostic d'une MC et peut suggérer un syndrome du colon irritable (25). Bien que ce seuil varie d'une étude à l'autre (entre 50 et 250 µg/L), celui de 250 µg/L est utilisé en pratique (32) (33). Ces marqueurs ne sont donc ni suffisants ni nécessaires pour confirmer le diagnostic de MC mais s'ajoutent aux arguments précédemment décrits.

L'iléo-coloscopie reste l'examen de référence qui permet d'identifier des lésions endoscopiques à type d'ulcérations (aphtoïdes, linéaires ou en carte de géographie), superficielles ou profondes, de sténoses, de fistules, ou de pseudopolypes. Aucune lésion endoscopique n'est spécifique d'une MICI mais leur topographie est évocatrice : ces lésions sont séparées d'intervalle de muqueuse saine et une atteinte iléale endoscopique et histologique écarte le diagnostic d'une RCH, en dehors de l'exceptionnelle « iléite de reflux ».

Les biopsies confirment l'atteinte histologique avec la perte de substance muqueuse, la présence de distorsions glandulaires, de nodules lymphoïdes, d'une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion et, dans 20 % des cas, de granulomes épithélioïdes gigantomitotiques sans nécrose caséuse (26) (34).

L'échographie abdominale, le scanner ou encore l'entéro IRM sont utilisés plus fréquemment dans le suivi de la maladie de Crohn permettant de diagnostiquer les complications telles que les fistules (et étudier leur trajet), le retentissement des sténoses et les abcès (35) (36) (37). Le dépistage du cancer colorectal, des atteintes extra digestives (cholangite sclérosante primitive, arthralgies, uvéite, psoriasis), et l'impact sur la qualité de vie sont également essentiels. (38)

La localisation de l'atteinte a tendance à être stable au cours du temps alors que le phénotype de la maladie peut évoluer (39). Après 20 ans d'évolution, 50 % des patients atteints de MC ont une complication intestinale et 50 % développent une fistule (37) (40). Il est donc primordial d'identifier les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic : un âge jeune au diagnostic, le tabagisme actif, une atteinte iléale ou iléocolique, digestive haute, l'apparition de lésions anopérinéales ou l'apparition précoce d'une sténose ou d'une fistule (41). Quelques-uns de ces facteurs ont permis d'établir la classification de Montréal, couramment utilisée dans la pratique clinique (42) (43).

Age au diagnostic	A1 < 17 ans A2 entre 17 ans et 40 ans A3 > 40 ans
Localisation	L1 Iléon +/- caecum L2 Colon seul L3 Iléon et colon L4 Tube digestif haut (avec ou sans atteinte L1/L2/L3)
Evolution	B1 Inflammatoire B2 Sténosante B3 Fistulisante P Atteinte périnéale

Classification de Montréal de la Maladie de Crohn

2.4.2. La RectoColite Hémorragique

Contrairement à la MC, la RCH se caractérise par une atteinte de la muqueuse, pouvant s'étendre du rectum au caecum, de façon rétrograde et continue. Par définition, il n'y a pas d'atteinte du grêle sauf dans « l'iléite de reflux », par diffusion de l'inflammation, retrouvée chez les patients présentant une atteinte pancolique. Cette atteinte pancolique est, par ailleurs, rencontrée dans 25 % des cas au

diagnostic, et dans 50 % après 20 ans d'évolution (44). L'âge d'apparition est plus tardif que la MC, en moyenne entre 30 et 40 ans.

Il faut évoquer une RCH devant une diarrhée glairo sanglante, un syndrome dysentérique, ou un syndrome rectal (ténesme, épreinte, faux besoins), après avoir éliminé les colites infectieuses (*E. Coli*, *Clostridium Difficile*, *Campylobacter J*, ...) qui constituent le principal diagnostic différentiel (45).

Les arguments biologiques sont les mêmes que ceux de la MC : la CRP n'étant, cette fois-ci, pas corrélée à l'activité inflammatoire de la maladie (46) (47). De même, les p-ANCA (*periNuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*) sont positifs dans 50 à 60 % des cas avec une spécificité de 88.5% et une sensibilité de 55.3% (30).

Les caractéristiques retrouvées à l'iléocoloscopie sont un érythème avec un aspect granité, une friabilité de la muqueuse, une diminution de la trame vasculaire et des ulcérations (25). L'inflammation est continue, sans intervalle de muqueuse saine et la limite supérieure est généralement nette.

Histologiquement, on retrouve des anomalies architecturales (distorsions ou atrophies cryptiques), des anomalies de la muqueuse (métaplasie des cellules de Paneth) et un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria (45). A noter, la destruction des cryptes est le facteur histologique le plus prédictif d'une rechute clinique(45) (48).

Il n'est pas recommandé de réaliser une oesogastroduodéoscopie en l'absence de signe digestif haut. Les autres examens d'imagerie tels que l'échographie abdominale, le scanner abdomino-pelvien ou l'IRM (entéro IRM ou colo IRM) ont également une place limitée au diagnostic ; ils peuvent être toutefois utiles lors du suivi pour le diagnostic de complications telles qu'une colite aiguë grave ou une sténose infranchissable (45).

LA RCH évolue par poussées entrecoupées de période de rémission avec un risque d'extension de la maladie au cours du temps : parmi les patients avec une atteinte distale initiale, 25 à 50 % auront une extension de la maladie au cours du temps (49). Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge jeune au diagnostic (< 40 ans) et une cholangite sclérosante primitive associée (49).

En pratique, une fois le diagnostic de RCH établi, on caractérise son phénotype et son activité à l'aide de la classification de Montréal (42) permettant alors d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Extension	E1 Proctite E2 Colite gauche E3 Colite étendue
Sévérité	S0 Rémission S1 Légère S2 Modérée S3 Sévère

S1 : ≤ 4 selles / jour, pas de symptôme extra-digestif, marqueurs inflammatoires normaux

S2 : 4 à 6 selles / jour, signes généraux minimes

S3 : ≥ 6 selles / jour, fréquence cardiaque ≥ 90/min, T° ≥ 37,5 °C, hémoglobine < 10,5 g/dL, vitesse de sédimentation [VS] > 30 mm/h

Classification de Montréal pour la RCH

3. Prise en charge thérapeutique des MICI

La meilleure connaissance de la physiopathologie des MICI est à l'origine du développement de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, depuis vingt ans, l'arsenal thérapeutique dans le domaine des MICI est passé de 5 classes médicamenteuses comprenant les aminosalicylés, les corticoïdes, l'azathioprine, le méthotrexate et la ciclosporine à plus d'une dizaine de molécules en développement. Cette progression spectaculaire est le fruit d'une meilleure connaissance des facteurs clefs de la réaction inflammatoire intestinale représentant de nouvelles cibles thérapeutiques, mais également du développement de nouvelles formulations et de l'ingénierie des médicaments.

3.1. Les anti-TNF α

3.1.1 Généralités sur les anti-TNF α

Comme énoncé précédemment, le tumor-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle primordial dans la physiopathologie des MICI. Les anticorps monoclonaux développés (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) permettent de neutraliser le TNF α et de diminuer l'inflammation locale ainsi que les dommages tissulaires constatés dans les MICI (50).

L'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA) ont obtenu l'AMM en Europe pour la MC et la RCH résistantes aux traitements conventionnels (51) (52) (53). Plus récemment, ce sont les essais PURSUIT qui ont démontré l'efficacité du golimumab dans la RCH modérée à sévère, permettant ainsi d'obtenir son AMM (54). Le certolizumab pegol n'a pas d'AMM en France pour la MC.

Selon une méta-analyse de 21 essais randomisés, le profil de tolérance est satisfaisant hormis un risque augmenté de cancers cutanés non mélanocytaires et de mélanomes (55). Toutefois, le risque d'infections sévères et opportunistes est augmenté chez ces patients selon le registre TREAT (56). On estime que le risque d'infections opportunistes est multiplié par deux selon la méta-analyse de Ford *et al* (57).

3.1.2 Stratégie thérapeutique des anti-TNF α

Concernant la RCH, les experts nationaux ont établi un algorithme de prise en charge fondé sur le modèle « step-up » qui vise à augmenter progressivement l'agressivité des thérapeutiques afin de limiter leurs effets indésirables. Ainsi, l'utilisation des anti-TNF α est indiquée chez les patients cortico-résistants ou en échec des thiopurines. En cas de cortico-dépendance, il faut systématiquement utiliser les thiopurines avant de discuter les anti-TNF α (45).

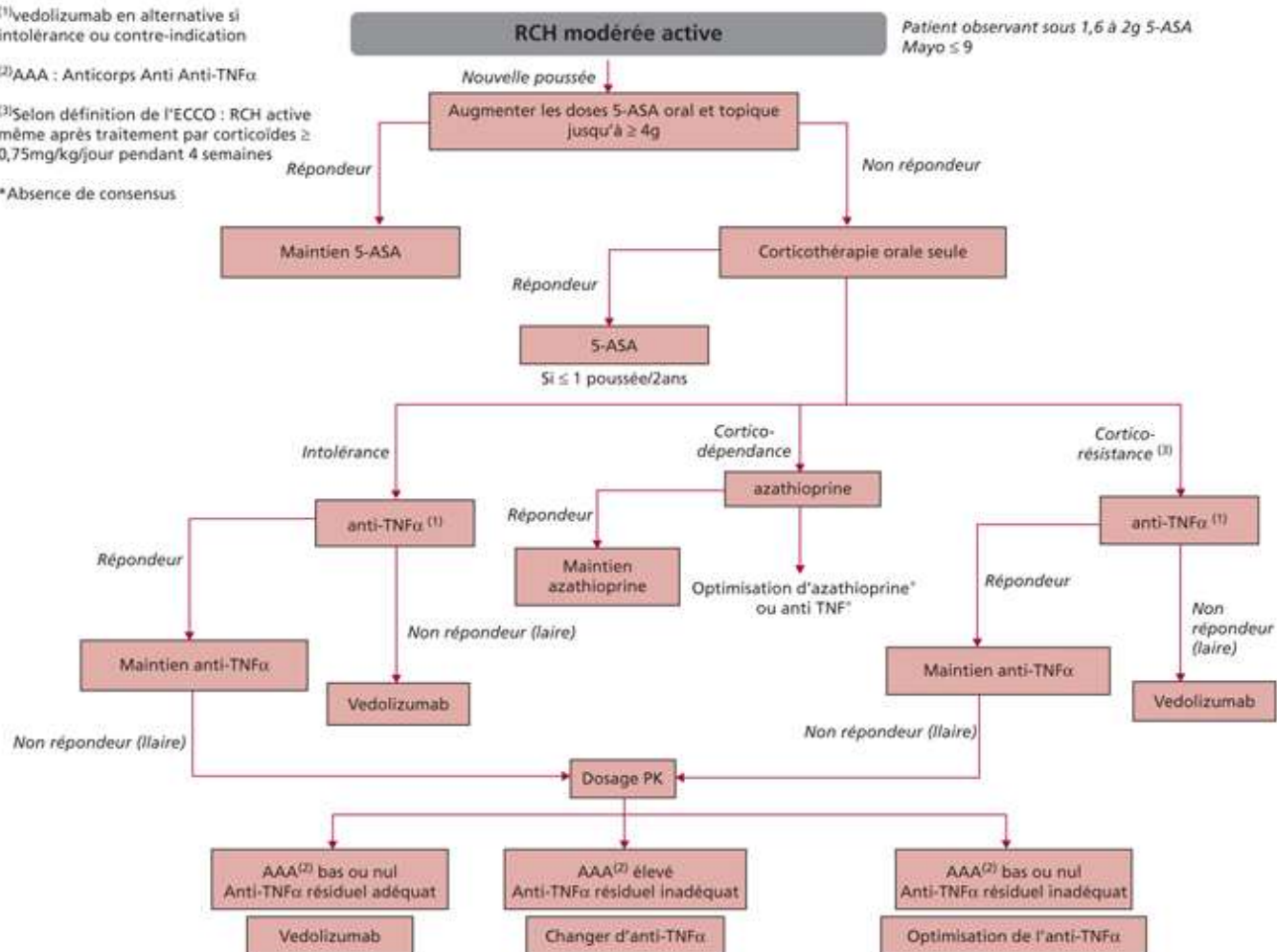
Cette stratégie « step-up » reste la stratégie dominante dans la prise en charge des MICI (58).

⁽¹⁾vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication

⁽²⁾AAA : Anticorps Anti Anti-TNF α

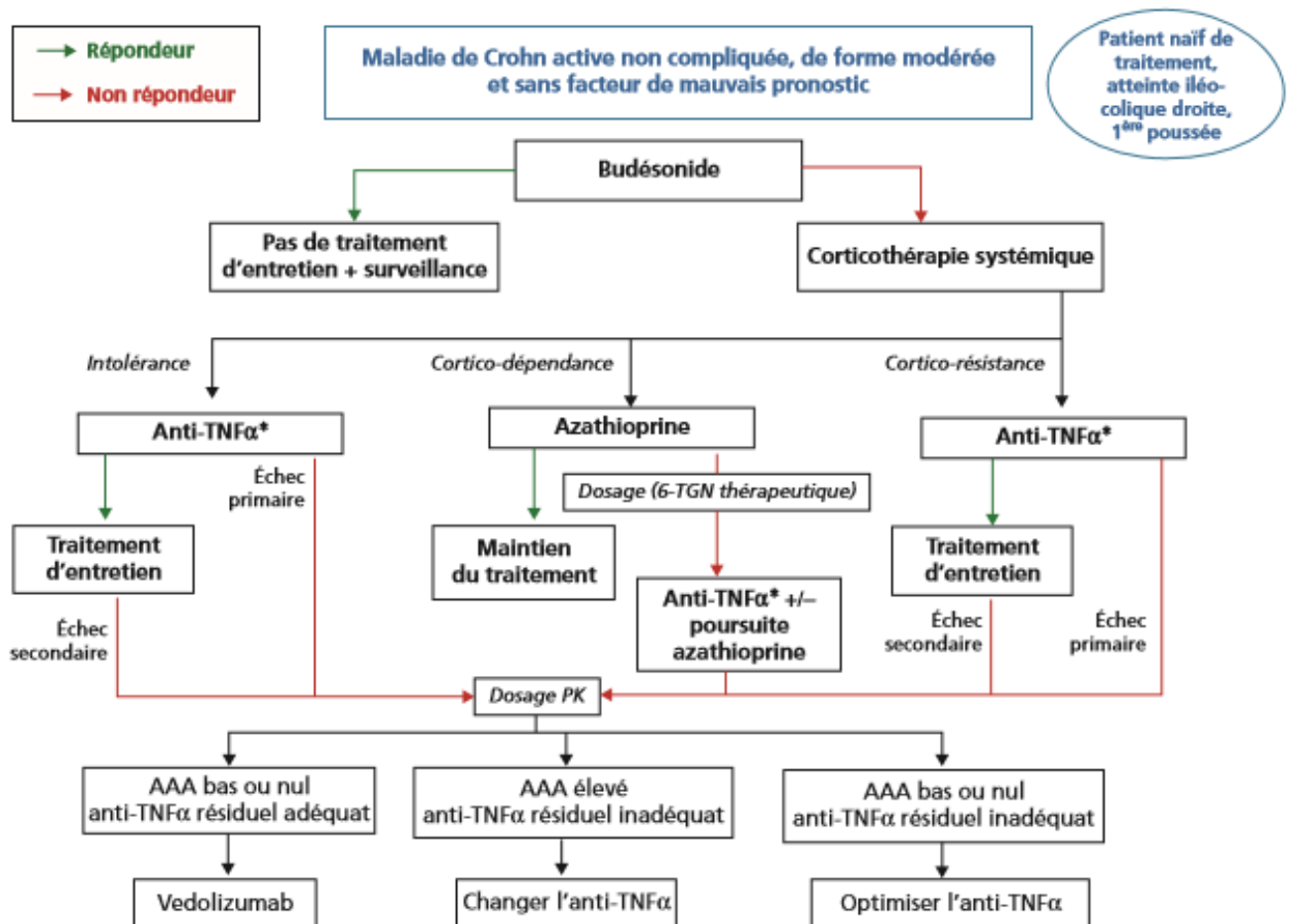
⁽³⁾Selon définition de l'ECCO : RCH active même après traitement par corticoïdes \geq 0,75mg/kg/jour pendant 4 semaines

*Absence de consensus



Algorithme de prise en charge de la RCH 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 (59)

Pour la MC, les experts européens recommandent de débiter les anti TNF α dans la MC modérée, sans facteurs de mauvais pronostic, sans destruction de la paroi intestinale, après échec des immunosuppresseurs (25).



*vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication

Dosage PK : dosage pharmacocinétique des taux résiduels de l'anti-TNF alpha et des anticorps. AAA : anticorps anti anti-TNF alpha.

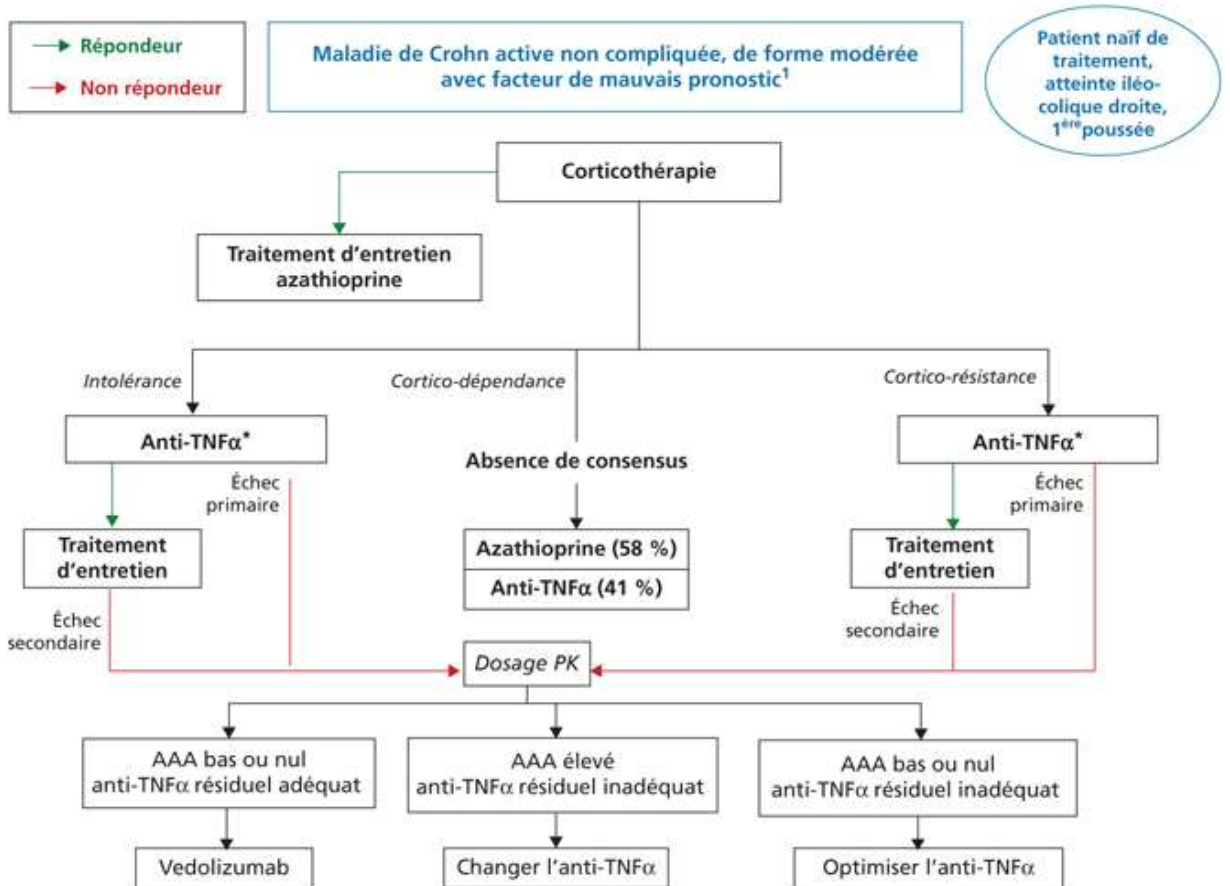
Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français, Laurent Peyrin-Biroulet, Yoram Bouhnik, Xavier Roblin, Guillaume Bonnaud, Hervé Hagège, Xavier Hébuterne (60)

Toutefois, en pratique, les stratégies évoluent peu à peu. Alors qu'on établissait un modèle de « step-up », le modèle « top-down » (utilisation de traitements puissants d'emblée pour mise en rémission rapide, puis désescalade) s'est avéré plus efficace (61).

Cette dernière stratégie est utilisée quand il s'agit d'une MC sévère.

Deux options sont alors possibles cas de maladie sévère ou de facteurs de mauvais pronostic :

- L'association initiale anti-TNF α / immunosuppresseur. L'essai international SONIC a montré que l'association azathioprine-infliximab était significativement plus efficace que l'azathioprine seule et que l'infliximab seul pour le maintien d'une rémission clinique sans corticoïdes à 6 mois et à un an chez les sujets naïfs pour les immunosuppresseurs et les anti-TNF (62). Cette association est toutefois associée à un sur-risque de lymphome T hépato-splénique (63).
- Les anti-TNF α seuls qui sont à privilégier chez le sujet jeune (<35 ans) et le sujet âgé (> 65 ans) pour des raisons de tolérance (risques d'infections et de lymphome) (26).



¹ Facteur de mauvais pronostic : atteinte digestive haute, atteinte étendue du grêle, atteinte iléale sévère, atteinte rectale sévère, atteinte ano-périnéale, lésions endoscopiques sévères (= ulcère large et/ou profond), âge jeune au diagnostic.
 * vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication
 Dosage PK : dosage pharmacocinétique des taux résiduels de l'anti-TNF alpha et des anticorps. AAA : anticorps anti anti-TNF alpha.

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 (59)

Les experts scientifiques de l'IOIBD (International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease) ont établi les objectifs thérapeutiques actuels, à savoir une rémission clinique et endoscopique pour tous les patients atteints de MICI (64).

La rémission endoscopique est devenue un objectif primaire car la cicatrisation muqueuse est associée à un meilleur pronostic à court et moyen terme (65). L'étude ACCENT 1 a montré que cela diminuait le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie sur le long terme (52).

Pour la RCH, la rémission clinique est définie par un score SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*) inférieur ou égal à 2, correspondant à l'absence de saignement et la normalisation du transit intestinal (64). La rémission endoscopique est, quant à elle, définie par un score Mayo endoscopique de 0 ou 1 (64).

Pour la MC, la rémission clinique est définie par un score CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) inférieur à 150, correspondant à l'absence de douleur abdominale et de diarrhée. La rémission endoscopique est cette fois-ci définie par la disparition des ulcérations ou la résolution des signes inflammatoires à l'imagerie (64).

La normalisation des biomarqueurs et de l'histologie était initialement considérée comme un objectif secondaire.

Néanmoins, depuis plus de deux ans, une stratégie de « treat to target » (T2T) chez les patients atteints d'une MC semble se dessiner : elle consiste en une optimisation du traitement en fonction de marqueurs cliniques et des biomarqueurs tels que la CRP et la calprotectine fécale. L'étude CALM a permis de montrer que le taux de rémission endoscopique est plus élevé avec une stratégie T2T (45.9 % vs 30,3 %, $p=0,01$) qu'une stratégie s'appuyant sur une surveillance simple des symptômes (66). D'après les auteurs, la stratégie du T2T est également associée à une réduction significative du nombre d'hospitalisations. Cette stratégie est à l'origine d'un recours précoce aux anti- TNF α , d'une désescalade rapide en cas de rémission profonde obtenue et d'un coût-efficacité prometteur d'après le dernier rapport de l'UEGW (United European Gastroenterology Week) (67).

3.1.3 Que faire lorsque les patients sont non répondeurs ?

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des anti-TNF α permettant le maintien de la rémission chez des patients atteints de RCH et de MC (52) (53) (55) . Toutefois, de nombreux patients développent des résistances à ces traitements.

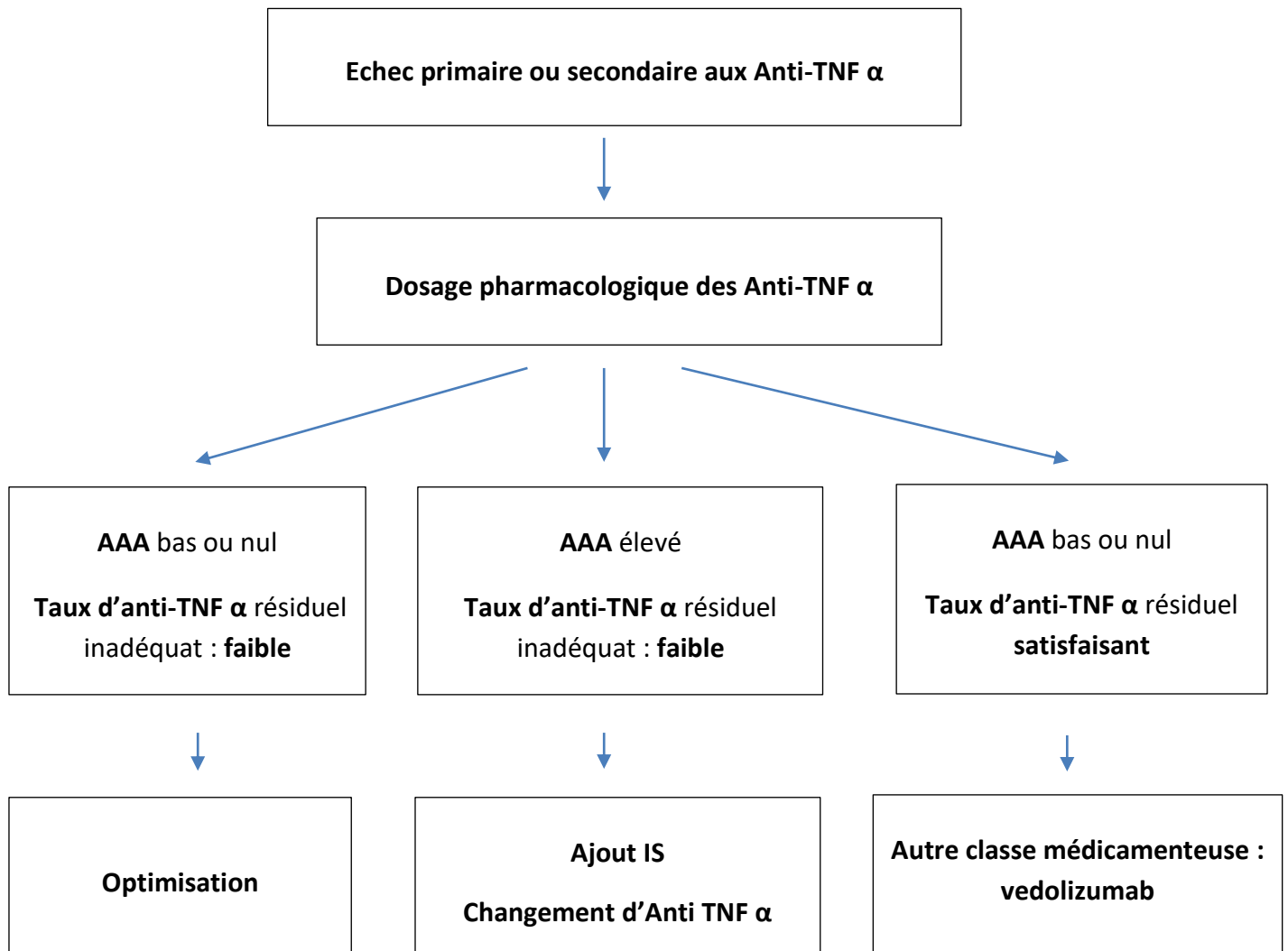
On définit ainsi deux catégories d'échappement thérapeutique : les non répondeurs primaires et les non répondeurs secondaires.

Une non réponse primaire est définie comme une absence de rémission clinique après le traitement d'induction, à savoir entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine. L'incidence de cette non réponse primaire représente un enjeu majeur pour la stratégie thérapeutique car elle apparaît dans 20 % à 40 % des cas (68).

On définit la perte de réponse secondaire comme une récurrence de la symptomatologie digestive chez un patient initialement répondeur au traitement d'induction ; à savoir à partir de la 14^{ème} semaine pour l'IFX et à partir de la 12^{ème} semaine pour l'ADA (68) (69). Cette perte de réponse est fréquente puisque l'on estime que le risque annuel par patient est de 13 % pour l'IFX et de 20,3 % pour l'ADA (70) (71). Nous pouvons citer comme facteurs prédictifs le genre masculin, le tabagisme actif ou une longue durée d'évolution de la maladie (> 2 ans) (71).

Après s'être assuré de la récurrence de la MICI (par les marqueurs inflammatoires objectifs cités précédemment), et d'une observance satisfaisante (on estime à 15 % le taux d'inobservance pour l'ADA (72)), il convient d'identifier le mécanisme à l'origine de cet échappement thérapeutique.

Pour ce faire, le dosage sanguin des anti-TNF α peut être utile car il est corrélé à la réponse clinique et à la cicatrisation muqueuse (73) (74). Ces données ont conduit à la proposition d'algorithme thérapeutique personnalisé prenant en compte ces marqueurs (75) (76) (77) (78) .



*IS : immunosuppresseur

*AAA : anticorps anti anti-TNF α

Plusieurs situations sont envisageables en cas de perte de réponse primaire ou secondaire :

- **Le patient présente un taux d'anti-TNF α faible sans anticorps anti anti-TNF α :**

L'optimisation est alors la règle en augmentant la posologie de l'anti TNF α (5mg/kg à 10 mg/kg pour l'IFX) ou en réduisant l'intervalle du traitement (toutes les 4 à 6 semaines pour l'IFX ou toutes les semaines pour l'ADA) permettant d'obtenir une réponse dans 60 à 90 % des cas selon les études (52) (79) (80) (81) (82) (71).

Toutefois, le dosage sanguin de l'infliximab ne prédit pas le résultat d'une optimisation : aucune différence significative n'a été observée entre le taux sanguin d'infliximab des répondeurs à l'optimisation et celui des non répondeurs ($p=0.85$) (83).

- **Le patient présente un taux d'anti TNF α faible et des anticorps anti anti-TNF α élevés :**

Cette perte de réponse est associée à une infliximabémie nulle secondaire au développement d'anticorps anti anti-TNF α retrouvés dans 61 % des cas dans l'étude de Baert *et al* (84). C'est la présence permanente de ces anticorps qui conduit à une perte de réponse ; apparaissant généralement lors de la première année de traitement (85). A l'inverse, il a été montré que ces anticorps pouvaient être transitoires et disparaître avec le temps. Dans ce cas, ils sont rarement associés à un perte de réponse (86). Leur présence augmente également le risque de réactions d'intolérance à l'administration du produit (87).

L'équipe de Strik a démontré que l'ajout d'un immunomodulateur restaurait une réponse clinique en éliminant les anticorps anti anti-TNF α chez ces patients (88). D'autres études ont appuyé ces résultats pour l'IFX et l'ADA restaurant une réponse clinique dans 54 % à 78,5 % des cas en ajoutant un immunosuppresseur tel que le methotrexate ou l'azathioprine/6-mercaptopurine (thiopurines),

permettant alors de diminuer le taux d'anticorps, d'augmenter le taux sanguin d'anti-TNF α et donc de réduire l'immunogénicité (89) (90) (91).

La deuxième option est celle du changement de molécule tout en conservant la classe thérapeutique d'anti TNF α (79) permettant, par exemple, une réponse clinique dans 41 à 83 % des cas à court terme pour l'ADA en relai de l'IFX (92). Des taux légèrement plus bas ont été constatés à un an (92).

- **Le patient présente un taux d'anti TNF α satisfaisant sans développer d'anticorps anti anti-TNF α :**

On assiste alors à une vraie perte de réponse, justifiant l'arrêt des anti-TNF α et le recours à de nouvelles thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent.

Ces dosages de médicaments et d'anticorps constituent ainsi une aide à la décision thérapeutique.

3.2. L'anti-intégrine : le Vedolizumab

3.2.1. Généralités du vedolizumab

Suite à ces constatations, de nouvelles molécules ont été développées afin de cibler une autre étape du processus inflammatoire.

Nous avons vu précédemment que le recrutement des lymphocytes T-CD4 est une étape essentielle dans le développement et l'entretien de l'infiltrat inflammatoire de la MC et de la RCH. Ce recrutement se fait par l'intermédiaire d'une intégrine $\alpha 4\beta 7$ via une interaction avec la molécule d'adhésion MadCAM-1 (93). Bien que MadCAM-1 soit également exprimée au sein des muqueuses

ORL, bronchique et biliaire, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ présente une grande spécificité pour le tractus gastro-intestinal (94).

C'est ainsi que l'anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) a été développé. Il se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine et entraîne l'inhibition de sa liaison à la molécule d'adhérence MadCAM-1 bloquant ainsi l'infiltration des lymphocytes dans la muqueuse intestinale, et l'inflammation intestinale.

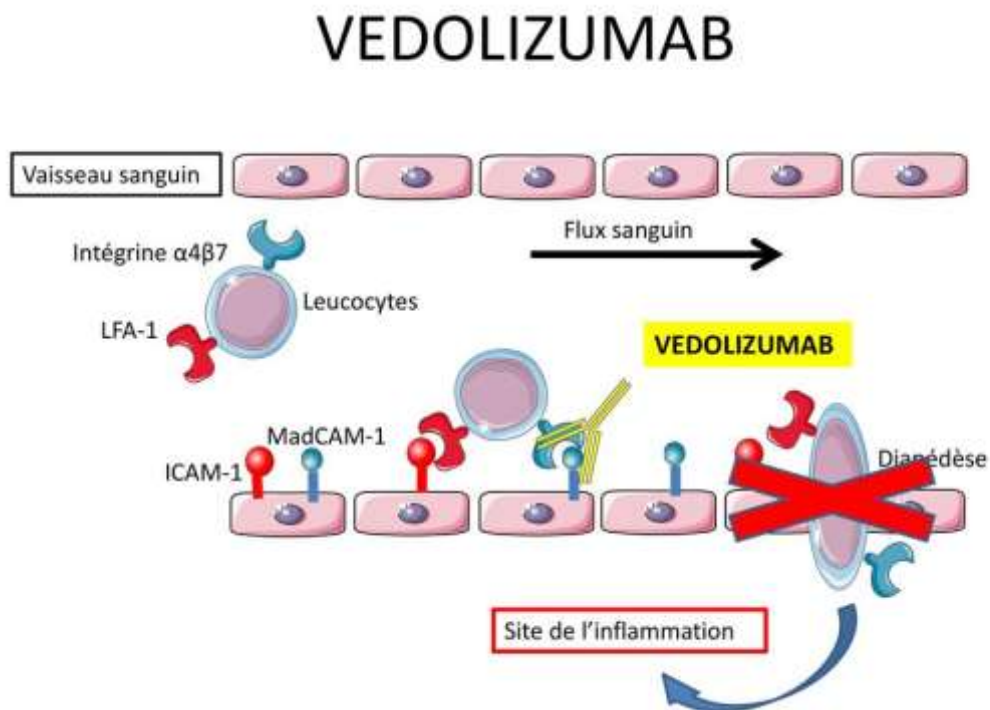


Schéma du mécanisme d'action du vedolizumab dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (92).

3.2.2. Indication du vedolizumab

A la suite d'études prospectives randomisées, le vedolizumab a obtenu l'AMM en France en 2014, pour le traitement de la MC et de la RCH modérée à sévère, présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel (corticoïdes et immunosuppresseurs) ou aux anti-TNF α (95) (96).

Bien que l'efficacité du vedolizumab soit meilleure chez les patients naïfs d'anti-TNF α , il ne peut être prescrit, en vue d'un remboursement, qu'après échec d'au moins un anti-TNF α (95) (96). L'étude GEMINI III a permis de démontrer que, chez ces patients en échec de traitement anti-TNF α , le délai d'action du vedolizumab était plus long. Ainsi, le taux de réponse et de rémission étaient plus élevés à la semaine 10 alors qu'aucune différence n'était observée à la 6^{ème} semaine (97).

Cette efficacité a été appuyée par la cohorte du GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) montrant un taux de réponse clinique, à la semaine 14, de 51 % et 50 % pour la MC et la RCH respectivement.

De même, la rémission endoscopique a été démontrée avec un taux de cicatrisation muqueuse équivalent entre la MC et la RCH et prouvée au long cours (98) (99).

La tolérance de cette anti-intégrine est bonne. Selon la cohorte du GETAID, seuls 8,2 % des patients ont présenté des effets indésirables notables (100). Les principales complications rapportées sont des infections des voies aériennes supérieures, ORL et intestinales (95) (96). Il n'y pas eu de cas rapporté de LEMP (Leucoencéphalite multifocale progressive), contrairement au natalizumab, un autre inhibiteur d'adhésion moléculaire, prescrit dans la sclérose en plaque (101).

Ce bon profil de tolérance a été récemment confirmé par l'équipe de Colombel montrant un faible taux d'infections graves, de réactions aux perfusions et de cancers chez les patients traités par vedolizumab de façon prolongée (102).

3.2.3. Stratégie thérapeutique avec le vedolizumab

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du vedolizumab maintenant la rémission chez des patients atteints de RCH et de MC (103) (104). Malheureusement, on assiste, tout comme pour les anti TNF α , à une non réponse primaire ou à une perte de réponse secondaire dans 30 % des cas pour la RCH et à plus de 40 % pour la MC (103) (104).

Afin de définir de nouvelles stratégies pour ces patients, les scientifiques se sont intéressés à la place des dosages sanguins qui peuvent être utilisés indépendamment dans la RCH ou la MC car le profil pharmacocinétique du vedolizumab est le même dans ces deux pathologies (105).

Il a été démontré une relation positive entre le taux de vedolizumab et la réponse clinique (96) (95), d'autant plus forte pour la RCH (106) : ainsi la vedolizumabémie est plus élevée à la 6^{ème} semaine chez les répondeurs que chez les non répondeurs. Par exemple, Rosario *et al* ont montré qu'une vedolizumabémie inférieure à 17 $\mu\text{g/mL}$ pour la RCH et inférieure à 16 $\mu\text{g/mL}$ pour la MC était associée à une efficacité semblable à celle d'un placebo (106).

De cette constatation, est née une étude française déterminant le taux sanguin en dessous duquel une optimisation était nécessaire afin d'obtenir une rémission clinique. Williet *et al* ont démontré qu'une vedolizumabémie inférieure à 18.5 $\mu\text{g/mL}$ (VPP 100%, VPN 46,2 %) à la semaine 6 nécessitait la diminution des intervalles d'injection, permettant une rémission clinique quatre semaines plus tard pour tous les patients (107).

Parallèlement, ce même taux (à la 6^{ème} semaine) a été retrouvé comme seul facteur prédictif d'une cicatrisation muqueuse à un an par Yacoub *et al* (sensibilité de 88,2 % et spécificité de 66,7 %) (108).

Ainsi, les objectifs primaires de l'IOIBD à savoir la rémission clinique et endoscopique peuvent être subordonnés aux dosages sanguins du vedolizumab, déterminant alors une stratégie spécifique de prise en charge où l'optimisation occupe une place centrale.

3.2.4. Que faire lorsque les patients sont non répondeurs?

Ces études récentes soulignent l'importance de l'optimisation chez des patients potentiellement non répondeurs. Toutefois, à l'heure actuelle, les données sur l'optimisation du vedolizumab sont peu développées.

C'est dans cette optique que nous avons souhaité analyser l'optimisation de cette anti-intégrine en répondant à plusieurs questions : De quelle manière peut-on optimiser un patient traité par Vedolizumab ? Quelle est la place du dosage sanguin du vedolizumab une fois l'optimisation réalisée ?

Par analogie avec le modèle d'optimisation des anti-TNF α , deux méthodes se distinguent :

- L'ajout d'un immunosuppresseur.
- La diminution de l'intervalle entre deux perfusions étant donné que la demi-vie du vedolizumab est de 25.5 jours (105).

3.2.4.1. Optimisation par ajout d'un immunosuppresseur

A ce jour, il n'existe aucune donnée sur la réponse clinique, biologique et endoscopique à l'optimisation par ajout d'un immunosuppresseur. Nous avons donc souhaité rapporter notre propre expérience au sein du CHRU de Nancy, de 4 patients en perte de réponse secondaire avec le vedolizumab.

Letter: Addition of methotrexate neither restores clinical response nor improve the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients

Célia Gouynou and Laurent Peyrin-Biroulet

Department of Gastroenterology and Hepatology and Inserm U954, Nancy University Hospital, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Correspondence:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet MD, PhD,

Department of Gastroenterology and Hepatology and Inserm U954, Nancy University Hospital, Lorraine University, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Email: peyrinbiroulet@gmail.com

Phone: +33 3 83 15 36 61 Fax: +33 3 83 15 36 33

Conflicts of interest : LPB, MSD, Biogaran, Pfizer, Celltrion, Abbvie ; CG, none.

Text word count : 360 words.

Dear Editor,

We read with great interest the article by Strik et al.¹ showing that introducing an immunomodulator of infliximab restores clinical response by eliminating antidrug antibodies in patients who had a loss of response. Other reports^{2,3,4} confirmed these results with the addition of an immunomodulator to infliximab or adalimumab; clinical response was restored in 36 out of 49 (73.4%) patients (13/17 patients¹ (76%), 7/13 patients² (54%), 5/5 patients³ (100%), 11/14 patients⁴ (78.5%)). Interestingly, both thiopurine and methotrexate were effective in re-setting immunogenicity.

Whether these findings can be extrapolated to vedolizumab is yet to be determined. Here, we report our single-center experience with 4 patients who presented a loss of response to vedolizumab, a humanized monoclonal antibody against integrin alpha 4 beta 7. All patients were treated with methotrexate 25mg/week subcutaneous injection for 3 months and 15 mg/week at the long term.

Before the addition of methotrexate, median vedolizumab trough level for Crohn's disease (CD)^α was 17 µg/L [2.5-18], and decreased to 3 µg/L [2-17] 12 weeks after the introduction of methotrexate. For the only ulcerative colitis (UC)^β patient, the corresponding figures were respectively 18 µg/L and 7 µg/L.

The Harvey Bradshaw index (HBI) before the addition of methotrexate was 11 [4-11.5] and remained stable at 12 [7-13]. For the UC patient, the corresponding figures for the Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) were respectively 6 and 5. Hence, the addition of methotrexate could not restore clinical response in none of the 4 patients.

Median C-reactive protein (CRP) level before the addition of methotrexate was 17.5 mg/L [12.5-44.5] for CD^α and increased to 20 mg/L [18-43]. For UC^β, median CRP level was 3 mg/L and remained stable after adding methotrexate. Therefore, no biomarker response was observed in these patients.

Our results could be explained by the low immunogenicity of vedolizumab, as demonstrated in the GEMINI trials⁵; only 33 patients out of 841 (4.1 %) developed antibodies against vedolizumab.

The main strength of our case series is that we could assess clinical and biomarker response as well as vedolizumab trough levels. However, our results should be interpreted cautiously due to the small number of patients (n=4). Larger prospective studies should address this issue and explore whether our findings can be extrapolated to thiopurine in vedolizumab-treated patients.

TABLE 1 Characteristics of the 4 patients

#	Sex	Age	Disease	Duration between start of MTX and vedolizumab initiation	Median vedolizumab trough level before MTX ^γ initiation	Median vedolizumab trough level after MTX ^γ initiation	CRP ^δ before MTX	CRP ^δ after MTX	Clinical score ^ε before MTX	Clinical score ^ε after MTX	Outcome at last news
1	M	50	CD ^α	16 wk	17	2	17.5	18	11	13	Lost to follow-up
2	F	26	CD ^α	20 wk	2.5	3	44.5	43	11.5	12	Vedolizumab every 4 wk
3	M	53	UC ^β	34 wk	18	7	3	3	6	5	Vedolizumab every 4 wk
4	M	34	CD ^α	30 wk	18	17	12.5	20	4	7	Vedolizumab + steroids

^αCrohn's Disease (CD)

^βUlcerative Colitis (UC)

^γMethotrexate (MTX)

^δC-reactive protein in mg/L (CRP)

^εHarvey Bradshaw index and simple clinical colitis activity index

L'ajout d'un immunosuppresseur a donc été inefficace pour nos 4 patients en perte de réponse secondaire, tant sur le plan clinique, biologique que pharmacologique.

Sur le modèle des anti-TNF α , certains scientifiques ont analysé la clairance du vedolizumab après ajout d'un immunosuppresseur. D'après Earp *et al*, la clairance du vedolizumab n'est pas modifiée après l'utilisation concomitante d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, ou de methotrexate (109). La présence d'anticorps augmenterait la clairance du vedolizumab de seulement 12 % (105).

Ces résultats peuvent s'expliquer par la faible immunogénicité du vedolizumab puisque moins de 5 % des patients développent des anticorps d'après les essais GEMINI (95). La nature totalement "humanisée" de cet anticorps monoclonal pourrait être à l'origine de ces résultats.

Les données de notre étude doivent être cependant interprétées avec précaution compte tenu du faible nombre de patients inclus et du seul type d'immunosuppresseur utilisé.

Dans la littérature, une seule étude américaine va à l'encontre de ces résultats : l'administration concomitante d'un immunomodulateur permettrait d'augmenter le taux de rémission clinique pour la MC et le taux de rémission sans corticoïde pour la RCH à 12 mois (110).

Ces données contradictoires soulignent l'importance de réaliser des études supplémentaires contrôlées et randomisées sur le sujet afin de confirmer ou d'infirmer nos résultats.

3.2.4.2. Optimisation par diminution de l'intervalle à 4 semaines

L'option validée actuellement est le rapprochement des cures de vedolizumab à 4 semaines permettant d'obtenir une réponse clinique de 47 % et une rémission de 32 % pour la MC à un an. Pour la RCH, les taux respectifs sont de 41 % et 28 % (104) (103). Il y a donc encore une grande partie des patients pour laquelle cette stratégie d'optimisation sera inefficace. Il est alors essentiel de

les dépister afin de leur proposer les thérapeutiques de 3^{ème} ligne permettant un contrôle de la maladie plus rapide, et de diminuer les coûts induits.

Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué le profil pharmacologique du vedolizumab optimisé chez les patients répondeurs/non répondeurs.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective de tous nos patients atteints de RCH ou de MC traités par vedolizumab et optimisés à 4 semaines.

4. Article scientifique

Early changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients with inflammatory bowel disease may predict response after dose optimization

Gouynou C^{1*}, Pouillon L^{1,2*}, Rousseau H³, Zallot C¹, Baumann C³, Peyrin-Biroulet L¹

¹ Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Nancy 1, Allée du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

² Imelda GI Clinical Research Centre, Imeldaziekenhuis Bonheiden, Imeldalaan 9, 2820 Bonheiden, Belgium

³ Clinical Research Support Facility PARC, UMDS Nancy University Hospital Université de Lorraine, Nancy 1, Allée du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

* Gouynou C and Pouillon L contributed equally to the manuscript.

Corresponding author :

Prof. Peyrin-Biroulet

Inserm U954 and Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital

Université de Lorraine, Nancy 1, Allée du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 3 83 15 33 61 / Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Conflicts of interest

CG, LP, HR, CZ and CB have nothing to disclose. LPB received consulting fees from Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Pharmacosmos, BMS, UCB-pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, HAC-Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis, and lecture fees from Merck, Abbvie, Takeda, Janssen, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Mitsubishi, HAC-pharma.

Author contribution

CG and LP collected data, interpreted data and drafted the manuscript. HR performed statistical analysis, interpreted data and critically revised the manuscript. CZ collected data and critically revised the manuscript. CB performed statistical analysis, interpreted data and critically revised the manuscript. LPB designed the study, interpreted data and critically revised the manuscript

We read with interest the recent paper by Colombel *et al* [1] showing that vedolizumab is frequently used for patients with inflammatory bowel disease (IBD). There is evidence for an exposure-efficacy relationship for vedolizumab induction therapy [2]. Increasing dosing frequency of vedolizumab to every 4 weeks leads to an improvement in clinical response in both ulcerative colitis (UC) [3] and Crohn's disease (CD) [4]. In contrast to anti-tumor necrosis factor (TNF) agents, the correlation between the response to dose optimization and changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients remains unknown.

We performed a retrospective analysis of all vedolizumab-treated patients that increased dosing frequency because of primary non-response (\leq week 14 after treatment initiation) or secondary loss of response ($>$ week 14 after treatment initiation) in our tertiary referral IBD center (Nancy University Hospital) between April 1st, 2016 and May 31st, 2017. Treatment response, defined as an improvement in clinical symptoms and objective signs of inflammation at the end of follow-up, was correlated with early changes from baseline of vedolizumab trough concentrations after dose optimization.

Our cohort included 23 patients, of whom 7 (one UC, six CD) had primary non-response to vedolizumab and 16 (seven UC, nine CD) had secondary loss of response to vedolizumab. The median time since the start of vedolizumab was 6 months (interquartile range (IQR) 3-9.5 months). The majority of patients (19/23) was anti-TNF experienced. After complete follow up, with a median time of 9 months (IQR 5-13 months), treatment response was restored in 12 out of 23 (52.2%) patients (4/8 UC, 8/15 CD). In three out of five patients systemic steroid use at baseline could be stopped after dose optimization. Vedolizumab trough levels at baseline were low in all patients regardless of treatment response. The mean change from baseline of vedolizumab trough levels at month 3 after dose optimization was numerically higher in the group of responders vs. the group of non-responders (table 1).

Table 1 The mean vedolizumab trough concentrations and change from baseline after dose optimisation in the group of responders versus the group of non-responders

	Responders (n=12)	Non-responders (n=11)	P value
Baseline			
Vedolizumab TC, µg/mL, mean (SD)	11.4 (9.0)	10.5 (11.1)	0.85
Month 3			
Vedolizumab TC, µg/mL, mean (SD)	34.3 (21.8)	21.5 (14.9)	0.13
Vedolizumab TC compared with baseline, Δ, µg/mL, mean (SD)	22.9 (19.3)	11 (7.3)	0.07

TC, trough concentration.

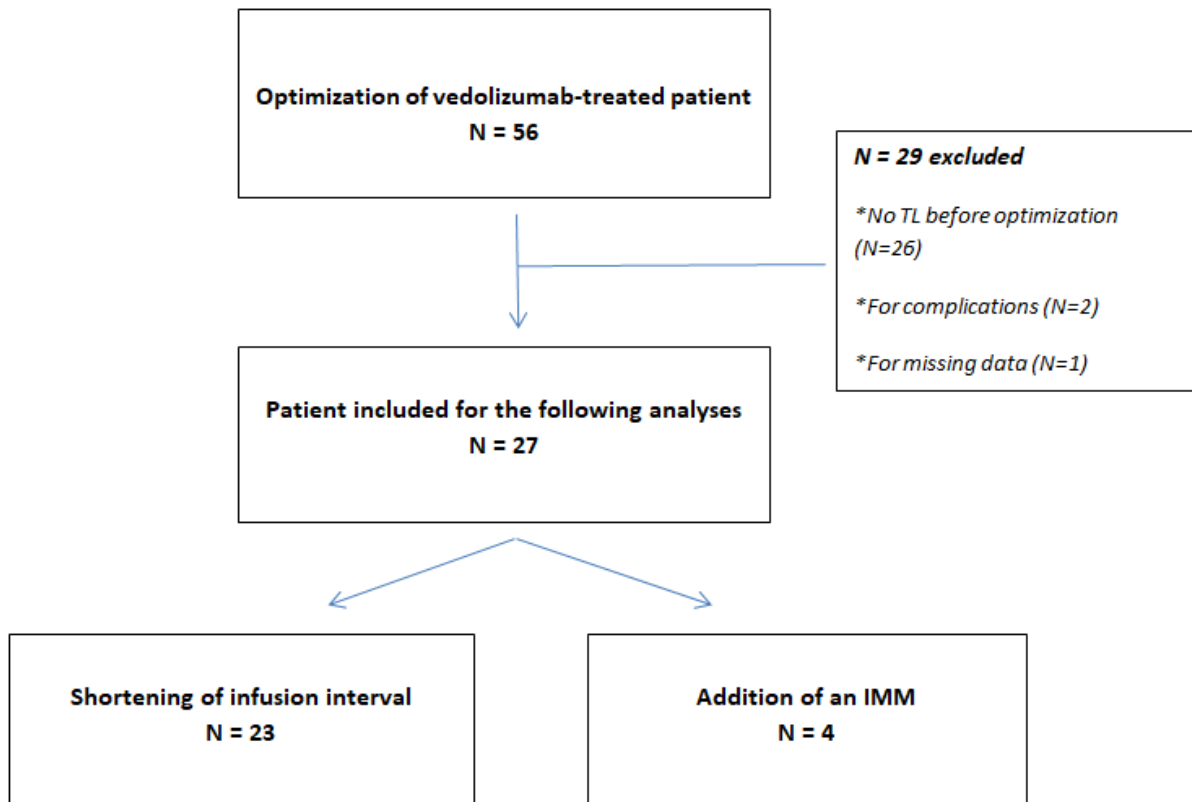
Early therapeutic drug monitoring after dose optimization might improve timely detection of vedolizumab-treated IBD patients in need for an altered treatment regimen, but more prospectively collected data are needed.

Additional content :**Table 2 : Baseline patient characteristics at time of dose optimization**

Characteristics	Total (n=23)	UC (n=8)	CD (n=15)
Female, <i>n</i> (%)	11 (47,8 %)	2 (25 %)	9 (60 %)
Age, years, median (IQR)	43 (34-54)	50 (42.8-58.3)	36 (32.5-51.5)
Disease duration, years, median (IQR)	11 (7.5-16)	8.5 (4.75-12.5)	13 (9.5-19.5)
UC location			
E1, proctitis, <i>n</i> (%)	-	0 (0 %)	-
E2, left-sided, <i>n</i> (%)	-	3 (37.5 %)	-
E3, extensive, <i>n</i> (%)	-	5 (62.5 %)	-
CD location			
L1, terminal ileum, <i>n</i> (%)	-	-	4 (26.7 %)
L2, isolated colon, <i>n</i> (%)	-	-	7 (46.6 %)
L3, ileocolon, <i>n</i> (%)	-	-	4 (26.7 %)
P, perianal involvement, <i>n</i> (%)	-	-	6 (40 %)
CD behavior			
B1, non-stricturing non-penetrating, <i>n</i> (%)	-	-	4 (26.7 %)

B2, stricturing, <i>n</i> (%)	-	-	4 (26.7 %)
B3, penetrating, <i>n</i> (%)	-	-	7 (46.6 %)
Prior IBD-related surgery, <i>n</i> (%)	9 (39.1 %)	0 (0 %)	9 (60 %)
Prior TNF antagonist therapy, <i>n</i> (%)	19 (82.6 %)	7 (87.5%)	12 (80 %)
Prior TNF antagonist failure, <i>n</i> (%)	19 (82.6 %)	7 (87.5 %)	12 (80 %)
Time since start vedolizumab, <i>months</i>, median (IQR)	6 (3-9.5)	8.5 (5-14)	5 (3-9)
Type of treatment failure			
Primary non-response, <i>n</i> (%)	7 (30.4 %)	1 (12.5 %)	6 (40 %)
Secondary loss of response, <i>n</i> (%)	16 (69.6 %)	7 (87.5 %)	9 (60 %)
Concomittant immunomodulation therapy at baseline, <i>n</i> (%)	7 (30.4 %)	0 (0 %)	7 (46.7 %)
Concomittant steroid use at baseline, <i>n</i> (%)	5 (21.7 %)	1 (12.5 %)	4 (26.7 %)
Clinical activity index			
SCCAI, median (IQR)	-	7.5 (5-10)	-
HBI, median (IQR)	-	-	10 (6.5-13.5)
CRP concentration, <i>mg/L</i>, median (IQR)	10 (4-21.5)	11 (5.25-20.75)	10 (4-28)

Table 3 : Flow-chart



TL : trough level

IMM : immunomodulator

5. Conclusion

Compte tenu des avancées scientifiques, la prise en charge des MICI a été révolutionnée ces dernières années tant sur le plan thérapeutique que stratégique. C'est grâce à l'avènement des anti-TNF α que les scientifiques ont pu établir des stratégies thérapeutiques en fonction des objectifs établis. C'est ainsi que le taux sanguin de l'anti-TNF α est devenu la pierre angulaire des algorithmes de prise en charge compte tenu de sa corrélation à la réponse clinique et endoscopique.

Parallèlement à ces recherches, l'amélioration des connaissances de la physiopathologie des MICI a permis de développer d'autres molécules efficaces, ayant un mécanisme d'action différent. C'est ainsi que le vedolizumab est devenu le traitement de première ligne des patients atteints de MICI, résistants aux anti-TNF α . La stratégie thérapeutique pour cette molécule n'est pas encore clairement établie mais se dessine peu à peu, au fur et à mesure que les études se développent. C'est ainsi que le taux sanguin du vedolizumab occupe une place plus importante. A partir des dernières études (107) (108), nous pourrions établir une stratégie selon laquelle un seuil inférieur à 18 $\mu\text{g/mL}$ à la 6^{ème} semaine nécessite une optimisation afin d'obtenir une réponse clinique et une cicatrisation muqueuse dans l'année suivante. Toutefois, à l'heure actuelle, cette optimisation reste encore peu documentée. C'est pour cela que nous avons souhaité mener une analyse fine de tous nos patients optimisés à 4 semaines.

Dans notre étude rétrospective, nous avons pu répondre à plusieurs interrogations sur l'optimisation du vedolizumab :

- L'optimisation a permis une rémission clinique, biologique et endoscopique dans plus de la moitié des cas (52.2%) au cours du suivi ; confirmant les résultats retrouvés dans les précédentes études (103) (104).

- Aucune différence n'a été observée sur le taux sanguin du vedolizumab des répondeurs et des non répondeurs avant l'optimisation. Ce résultat était attendu compte tenu des études récemment publiées sur la nécessité d'optimiser les patients si le taux est inférieur à 18 µg/mL (107).
- Cette étude a surtout permis de démontrer que la surveillance précoce du taux sanguin après optimisation était essentielle pour détecter les patients non répondeurs. En effet, le changement précoce de la vedolizumabémie tend à prédire la réponse à l'optimisation : ainsi les patients répondeurs ont une variation du taux sanguin de vedolizumab plus élevée au 3^{ème} mois que les patients non répondeurs (22.9 vs 11 Δ, µg/mL, p= 0.07).

Il s'agit donc de la première étude à évaluer le profil pharmacologique des patients répondeurs/non répondeurs à l'optimisation du vedolizumab, permettant ainsi d'identifier les patients à risque de non réponse.

L'interprétation et l'application de ces résultats doivent être subordonnées aux points positifs et négatifs de l'étude.

La classification stricte des patients répondeurs et non répondeurs à l'optimisation est un point fort à souligner. Cette dernière a été faite sur des éléments de réponse clinique, biologique et endoscopique. Ainsi, nous avons repris les objectifs de l'IOIBD et ceux de l'étude CALM ; à savoir, une réponse clinique selon les scores de Harvey Bradshaw et du SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) pour la MC et la RCH respectivement ; une réponse biologique avec la normalisation de la CRP; et une réponse endoscopique (avec la disparition des ulcérations pour la MC et un score Mayo entre

0 et 1 pour la RCH). Cette analyse a été réalisée avant chaque perfusion de vedolizumab jusqu'à la fin du suivi, définie par l'arrêt du vedolizumab, la fin de l'étude (15 octobre 2017) ou par l'allongement de l'intercure toutes les huit semaines en fonction des cas. Le temps médian de suivi de neuf mois apporte une valeur supplémentaire à cette classification qui a, par ailleurs, été réalisée par deux opérateurs.

Toutefois, notre étude présente des limites.

En premier lieu, nous pouvons noter l'absence de différence statistique s'expliquant par la faible puissance de l'étude. L'inclusion a été difficile car le dosage du taux sanguin n'a été réalisé qu'à partir du printemps 2016 dans notre centre. Tous les patients optimisés avant cette date n'ont donc pas pu être inclus, compte tenu de l'absence de données sur la vedolizumabémie.

De plus, le caractère monocentrique est responsable d'un biais de sélection rendant nos résultats difficilement applicables à grande échelle.

Dans la majorité des cas, l'analyse a été faite sur des données provenant de patients traités au préalable par les anti-TNF α . Or, il a été clairement démontré qu'il y avait un risque plus élevé d'échec chez ces patients (96) (95). Ces données ne sont donc pas applicables aux patients naïfs d'anti-TNF α .

Des études complémentaires ciblant ces points faibles doivent donc être développées afin d'utiliser ces résultats en pratique courante.

Par ailleurs, ces études devront mettre l'accent sur un mécanisme de physiopathologie encore peu connu. Récemment, il a été démontré que les récepteurs $\alpha 4\beta 7$ étaient rapidement saturés en présence du vedolizumab (111) (112), indépendamment du taux sanguin de ce dernier : la saturation complète était atteinte à une concentration sérique de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (105). Cela soulève la question de la place de la saturation du récepteur : elle est probablement nécessaire mais non suffisante pour induire une réponse clinique. Des études évaluant la pharmacodynamie relative au blocage des récepteurs $\alpha 4\beta 7$ sont donc nécessaires.

En conclusion, cette étude s'inscrit dans le développement de l'algorithme de prise en charge des patients atteints de MICI traités par vedolizumab et optimisés à quatre semaines, permettant dans notre cas d'identifier les patients à risque de non réponse.

D'une part, l'identification de ces patients permettrait un meilleur contrôle de la maladie en évitant une aggravation des lésions et diminuant ainsi le nombre d'hospitalisations et le risque de chirurgie (37) (45). Par ailleurs, l'identification précoce de l'inefficacité de la stratégie employée permet d'éviter les complications telles que la dénutrition ou le recours à la corticothérapie qui augmentent la morbi-mortalité. En plus du préjudice causé au patient, ces complications représentent un enjeu socio-économique important puisque le coût annuel par patient est estimé à 900 € (113).

D'autre part, à ces coûts, s'ajoute celui de l'utilisation des biothérapies, qui représente désormais la dépense principale de la prise en charge des MICI (114), démontrée dans l'étude COIN (Costs of inflammatory bowel disease in Netherlands) (115). Bien que les études sur le rapport coût-efficacité du vedolizumab par rapport aux anti-TNF α soient contradictoires (116) (117), cela reste un traitement onéreux (116).

L'identification de ces patients semble donc être un enjeu majeur puisqu'il existe désormais de nouvelles lignes thérapeutiques efficaces ciblant d'autres mécanismes d'action que celui du vedolizumab. L'inhibition de l'interleukine IL-23 par l'ustekinumab ou les inhibiteurs de JAK (Janus kinases) par tofacitinib ont prouvé leur efficacité chez les patients atteints de MC ou de RCH (118) (119) (120). Leur bon profil de tolérance et leur prise orale assurent une perspective thérapeutique particulièrement intéressante.

Bien que la stratégie thérapeutique optimisée des anti-TNF α soit établie, il n'existe actuellement aucune étude sur celle du vedolizumab. Les résultats de notre étude doivent être approfondis grâce à des essais dédiés, contrôlés et randomisés afin d'établir un algorithme de prise en charge précis des patients traités par le vedolizumab dans lequel le taux sanguin de ce traitement aura très probablement un rôle prépondérant.

6. Annexes

DOI: 10.1111/apt.14320

LETTER TO THE EDITORS

WILEY AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Letter: addition of methotrexate neither restores clinical response nor improve the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients

EDITORS,

We read with great interest the article by Strik et al¹ showing that introducing an immunomodulator of infliximab restores clinical response by eliminating antidrug antibodies in patients who had a loss of response. Other reports²⁻⁴ confirmed these results with the addition of an immunomodulator to infliximab or adalimumab; clinical response was restored in 36 out of 49 (73.4%) patients (13/17 patients¹ [76%], 7/13 patients² [54%], 5/5 patients³ [100%] and 11/14 patients⁴ [78.5%]). Interestingly, both thiopurine and methotrexate was effective in re-setting immunogenicity.

Whether these findings can be extrapolated to vedolizumab is yet to be determined. Here, we report our single-centre experience with 4 patients who still had active disease following induction with vedolizumab, a humanised monoclonal antibody against integrin alpha 4 beta 7. All patients were treated with methotrexate subcutaneously 25 mg per week for 3 months and then 15 mg per week (Table 1).

Before the addition of methotrexate, median vedolizumab trough level for Crohn's disease (CD)^a was 17 µg/L (2.5-18), and decreased to 3 µg/L (2-17) 12 weeks after the introduction of methotrexate. For the only ulcerative colitis (UC)^b patient, the corresponding figures were respectively 18 µg/L and 7 µg/L.

The Harvey Bradshaw index (HBI) before the addition of methotrexate was 11 (4-11.5) and remained stable at 12 (7-13). For the UC patient, the corresponding figures for the simple clinical colitis activity index (SCCAI) were respectively 6 and 5. Hence, the addition of methotrexate could not restore clinical response in none of the 4 patients.

Median C-reactive protein (CRP) level before the addition of methotrexate was 17.5 mg/L (12.5-44.5) for CD^a and increased to 20 mg/L (18-43). For UC^b, median CRP level was 3 mg/L and remained stable after adding methotrexate. Therefore, no biomarker response was observed in these patients.

Our results could be explained by the low immunogenicity of vedolizumab, as demonstrated in the GEMINI trials;⁵ only 33 patients out of 841 (4.1%) developed antibodies against vedolizumab.

The main strength of our case series is that we could assess clinical and biomarker response as well as vedolizumab trough levels. However, our results should be interpreted cautiously due to the small number of patients (n = 4). Larger prospective studies should address this issue and explore whether our findings can be extrapolated to thiopurine in vedolizumab-treated patients.

TABLE 1 Characteristics of the 4 patients

#	Sex	Age	Disease	Duration between start of MTX and vedolizumab initiation	Median vedolizumab trough level before MTX [†] initiation	Median vedolizumab trough level after MTX [†] initiation	CRP [§] before MTX	CRP [§] after MTX	Clinical score [¶] before MTX	Clinical score [¶] after MTX	Outcome at last news
1	M	50	CD ^a	16 wk	17	2	17.5	18	11	13	Lost to follow-up
2	F	26	CD ^a	20 wk	2.5	3	44.5	43	11.5	12	Vedolizumab every 4 wk
3	M	53	UC ^b	34 wk	18	7	3	3	6	5	Vedolizumab every 4 wk
4	M	34	CD ^a	30 wk	18	17	12.5	20	4	7	Vedolizumab + steroids

^aCrohn's Disease (CD)

^bUlcerative Colitis (UC)

[†]Methotrexate (MTX)

[§]C-reactive protein in mg/L (CRP)

[¶]Harvey Bradshaw index and simple clinical colitis activity index

AP&T correspondence columns are restricted to letters discussing papers that have been published in the journal. A letter must have a maximum of 500 words, may contain one table or figure, and should have no more than 10 references. It should be submitted electronically to the Editors via <http://mc.manuscriptcentral.com/apt>.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal interests: LPB, Takeda; CG, none.

FUNDING INFORMATION

None.

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: L. Peyrin-Biroulet.

Author contributions: CG: data collection and editing of the article; LPB: editing of the article and study supervision.

ORCID

L. Peyrin-Biroulet  <http://orcid.org/0000-0003-2536-6618>

C. Gouynou

L. Peyrin-Biroulet 

Department of Gastroenterology and Hepatology and Inserm U954,
Nancy University Hospital, Lorraine University,
Vandœuvre-lès-Nancy, France
Email: peyrinbiroulet@gmail.com

REFERENCES

1. Strik AS, Van den Brink GR, Ponsioen C, et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1128-1134.
2. Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, et al. Anti TNF monotherapy for Crohn's disease: a 13-year multicentre experience. *J Crohns Colitis.* 2016;10:516-524.
3. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:444-447.
4. Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ, et al. Addition of an immunomodulator as a rescue therapy for loss of response to adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;10:589-590.
5. Sandborn W, Brian G. Feagan, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-721.

Early changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients with IBD may predict response after dose optimisation

We read with interest the recent paper by Colombel *et al*¹ showing that vedolizumab is frequently used for patients with inflammatory bowel disease (IBD). There is evidence for an exposure–efficacy relationship for vedolizumab induction therapy.² Increasing dosing frequency of vedolizumab to every 4 weeks leads to an improvement in clinical response in both ulcerative colitis (UC)³ and Crohn's disease (CD).⁴ In contrast to anti-tumour necrosis factor (TNF) agents, the correlation between the response to dose optimisation and changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients remains unknown. We performed a retrospective analysis of all vedolizumab-treated patients that increased dosing frequency because of primary non-response (\leq week 14 after treatment initiation) or secondary loss of response ($>$ week 14 after treatment initiation) in our tertiary referral IBD centre (Nancy University Hospital) between 1 April 2016 and 31 May 2017. Treatment response, defined as an improvement in clinical symptoms and objective signs of inflammation at the end of follow-up, was correlated with early changes from baseline of vedolizumab trough concentrations after dose optimisation.

Our cohort included 23 patients, of whom 7 (one UC, six CD) had primary non-response to vedolizumab and 16 (seven UC, nine CD) had secondary loss of response to vedolizumab. The median time since the start of vedolizumab was 6 months (IQR 3–9.5 months). The majority of patients (19/23) was anti-TNF experienced. After complete follow-up, with a median time of 9 months (IQR 5–13 months), the treatment response was restored in 12 out of 23 (52.2%)

Table 1 The mean vedolizumab trough concentrations and change from baseline after dose optimisation in the group of responders versus the group of non-responders

	Responders (n=12)	Non-responders (n=11)	P value
Baseline			
Vedolizumab TC, $\mu\text{g/mL}$, mean (SD)	11.4 (9.0)	10.5 (11.1)	0.85
Month 3			
Vedolizumab TC, $\mu\text{g/mL}$, mean (SD)	34.3 (21.8)	21.5 (14.9)	0.13
Vedolizumab TC compared with baseline, Δ , $\mu\text{g/mL}$, mean (SD)	22.9 (19.3)	11 (7.3)	0.07

TC, trough concentration.

patients (4/8 UC, 8/15 CD). In three out of five patients, systemic steroid use at baseline could be stopped after dose optimisation. Vedolizumab trough levels at baseline were low in all patients regardless of treatment response. The mean change from baseline of vedolizumab trough levels at month 3 after dose optimisation was numerically higher in the group of responders versus the group of non-responders (table 1).

Early therapeutic drug monitoring after dose optimisation might improve timely detection of vedolizumab-treated patients with IBD in need for an altered treatment regimen, but more prospectively collected data are needed.

Célia Gouynou,¹ Lieven Pouillon,^{1,2} H el ene Rousseau,³ Camille Zallot,¹ Cédric Baumann,³ Laurent Peyrin-Biroulet¹

¹Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Vand oeuvre-l es-Nancy, France

²Imelda GI Clinical Research Centre, Imeldaziekenhuis Bonheiden, Bonheiden, Belgium

³Clinical Research Support Facility PARC, UMDS Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Vand oeuvre-l es-Nancy, France

Correspondence to Prof Laurent Peyrin-Biroulet, Inserm U954 and Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Lorraine 54 511, France; peyrinbiroulet@gmail.com

Contributors CG and LP collected data, interpreted data and drafted the manuscript. HR and CB performed statistical analysis, interpreted data and critically revised the manuscript. CZ collected data and critically revised the manuscript. LP-B designed the study, interpreted data and critically revised the manuscript.

Competing interests CG, LP, HR, CZ and CB have nothing to disclose. LP-B received consulting fees from Merck, AbbVie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillotts, Vifor, Pharmacosmos, BMS, UCB-Pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, HAC-Pharma, Index

Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera and Samsung Bioepis and received lecture fees from Merck, AbbVie, Takeda, Janssen, Ferring, Norgine, Tillotts, Vifor, Mitsubishi and HAC-Pharma.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

Data sharing statement There are no additional unpublished data from the study available.

  Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

CG and LP contributed equally.



CrossMark

To cite Gouynou C, Pouillon L, Rousseau H, *et al*. Gut Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/gutjnl-2017-315766

Received 29 November 2017

Revised 23 December 2017

Accepted 29 December 2017



► <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079>

Gut 2018;0:1. doi:10.1136/gutjnl-2017-315766

REFERENCES

- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, *et al*. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–51.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, *et al*. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:921–9.
- Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, *et al*. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400–11.
- Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, *et al*. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.



Early changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients with IBD may predict response after dose optimisation

Célia Gouynou, Lieven Pouillon, H el ene Rousseau, Camille Zallot, Cédric Baumann and Laurent Peyrin-Biroulet

Gut published online January 13, 2018

Updated information and services can be found at:
<http://gut.bmj.com/content/early/2018/01/12/gutjnl-2017-315766>

These include:

References

This article cites 4 articles, 1 of which you can access for free at:
<http://gut.bmj.com/content/early/2018/01/12/gutjnl-2017-315766#ref-list-1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

7. Bibliographie

- **Manuscrit**

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2015;12(12):720-7.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
3. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):95-6.
4. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. juin 2003;124(7):1767-73.
5. Monsén U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. mars 1991;26(3):302-6.
6. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. août 2014;8(8):717-25.
7. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. déc 1989;34(12):1841-54.
8. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2012;18(6):1092-100.
9. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert M-A, Pigneur B, Thomas G, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2012;18(6):1101-11.
10. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. sept 2008;103(9):2382-93.
11. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 15 mars 2001;344(11):808-14.
12. Jackson HT, Mongodin EF, Davenport KP, Fraser CM, Sandler AD, Zeichner SL. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95414.

13. Baumgart DC, Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, Bielecki C, Lehmann SM, et al. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. sept 2009;157(3):423-36.
14. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. déc 2010;42(12):1118-25.
15. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. janv 2010;16(1):90-7.
16. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. août 2005;206:277-95.
17. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev*. août 2005;206:296-305.
18. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. mai 2004;113(10):1490-7.
19. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol*. juill 2010;26(4):327-31.
20. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 20 mai 2011;332(6032):970-4.
21. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1:4554-61.
22. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. déc 1998;115(6):1405-13.
23. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham H-P, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. juin 2017;66(6):1039-48.
24. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 mars 2017;389(10075):1218-28.
25. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):7-27.
26. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 29 avr 2017;389(10080):1741-55.

27. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. juill 2012;55(7):773-7.
28. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2001;7(1):8-15.
29. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. mars 2001;120(4):827-33.
30. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. oct 2006;101(10):2410-22.
31. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. mars 2015;110(3):444-54.
32. Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(9):1183-4.
33. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2012;18(12):2218-24.
34. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol*. nov 2007;60(11):1268-72.
35. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, 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*. juill 2011;34(2):125-45.
36. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2002;8(4):244-50.
37. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):289-97.
38. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*. sept 2007;1(1):10-20.
39. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. déc 2001;49(6):777-82.

40. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):875-80.
41. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis Basel Switz*. 2012;30 Suppl 3:67-72.
42. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. juin 2006;55(6):749-53.
43. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
44. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.
45. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):965-90.
46. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. déc 2005;2(12):580-6.
47. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. févr 1988;10(1):41-5.
48. Gonzalez Suarez B et al, Histological predictors of relapse in ulcerative colitis, Abstract OP056, UEGW 2017.
49. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2009;15(9):1320-5.
50. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. août 2016;10(8):989-97.
51. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 9 oct 1997;337(15):1029-35.
52. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
53. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2462-76.

54. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanss J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):85-95; quiz e14-15.
55. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juin 2008;6(6):644-53.
56. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. sept 2012;107(9):1409-22.
57. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. août 2013;108(8):1268-76.
58. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):37-49.
59. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagege H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique 2015 : Consensus National Français. *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 33-42.
60. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagege H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 619-633
61. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 23 févr 2008;371(9613):660-7.
62. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 15 avr 2010;362(15):1383-95.
63. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):195.
64. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. sept 2015;110(9):1324-38.
65. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. oct 2011;5(5):477-83.

66. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 23 2018;390(10114):2779-89.
67. Panaccione R, Colombel J-F, Bossuyt P, Baert F, Vanasek T, et al. Long-term cost-effectiveness of tight control for Crohn, Abstract DOP065, ECCO 2018.
68. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis.* oct 2010;4(4):355-66.
69. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* janv 2014;13(1):24-30.
70. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* mars 2009;104(3):760-7.
71. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):674-84.
72. Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux J-B, et al. Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a French multicenter experience. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2011;17(1):152-9.
73. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2006;4(10):1248-54.
74. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* déc 2014;147(6):1296-1307.e5.
75. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* août 2014;109(8):1250-6.
76. 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.* oct 2015;64(10):1539-45.
77. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2012;10(10):1079-87; quiz e85-86.
78. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2014;12(1):80-84.e2.

79. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. mai 2010;105(5):1133-9.
80. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. févr 2008;46(2):226-7.
81. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(9):987-95.
82. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2007;13(9):1093-9.
83. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2012;18(7):1199-206.
84. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):601-8.
85. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. juin 2013;108(6):962-71.
86. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. août 2014;63(8):1258-64.
87. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):601-8.
88. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1128-34.
89. Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes O, Filipe V, et al. Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. *J Crohns Colitis*. mai 2016;10(5):516-24.
90. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2013;11(4):444-7.

91. Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. Addition of an immunomodulator as a rescue therapy for loss of response to adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. juill 2015;9(7):589-90.
92. Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 nov 2009;30(10):977-86.
93. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 16 juin 2005;352(24):2499-507.
94. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. juill 1997;151(1):97-110.
95. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):711-21.
96. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):699-710.
97. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. sept 2014;147(3):618-627.e3.
98. Danese S, Feagan B, Sandborn W, Colombel J-F, Vermeire S, Jones S, Brennan K, Bornstein J, et al. A phase 3b open-label multicentre study (VERSIFY) of the efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in moderately to severely active Crohn. Abstract OP023, ECCO 2018.
99. 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*. 1 sept 2017;11(9):1085-9.
100. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2016;14(11):1593-1601.e2.
101. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 3 nov 2005;353(18):1912-25.
102. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. mai 2017;66(5):839-51.
103. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 1 avr 2017;11(4):400-11.

104. Vermeire S, Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 1 avr 2017;11(4):412-24.
105. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2015;42(2):188-202.
106. 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*. 1 août 2017;11(8):921-9.
107. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2017;15(11):1750-1757.e3.
108. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 31 janv 2018;
109. Earp J, Fang L, Ma L, Wang Y-M, Rosario M, et al. Assessing Labeling Claims for Drug Interactions using a Population PK Approach: Vedolizumab. ACOP5 Abstract, ACOP 2017
110. Hudesman D, Chang S, Shashi P, Winters A, Chablaney S, et al. Impact of concomitant immunomodulator use on vedolizumab effectiveness: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. DOP053 Abstract, ECCO 2018
111. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. août 2012;18(8):1470-9.
112. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of Vedolizumab Level, Anti-drug Antibodies, and $\alpha 4\beta 7$ Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 6 déc 2017;
113. Buchanan J, Wordsworth S, Ahmad T, Perrin A, Vermeire S, Sans M, et al. Managing the long term care of inflammatory bowel disease patients: The cost to European health care providers. *J Crohns Colitis*. août 2011;5(4):301-16.
114. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2015;12(9):537-45.
115. van der Valk ME, Mangen M-JJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. janv 2014;63(1):72-9.
116. Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth M, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients

with ulcerative colitis in the United Kingdom. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 8 mars 2017;

117. Yokomizo L, Limketkai B, Park KT. Cost-effectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3(1):e000093.

118. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 18 oct 2012;367(16):1519-28.

119. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 17 2016;375(20):1946-60.

120. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 04 2017;376(18):1723-36.

- **« Letter: addition of methotrexate neither restores clinical response nor improve the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients »**

1. Strik AS, Van den Brink GR, Ponsioen C, and al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 1128-1134

2. Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, and al. Anti TNF monotherapy for Crohn's disease : a 13-year Multicentre Experience. J Crohns Colitis 2016; 10: 516-24

3. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, and al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11 : 444-447

4. Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ and al. Addition of an immunomodulator as a rescue therapy for loss of response to adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease. J Crohn's Colitis, 2015;10: 589-590

5. Sandborn W, Brian G. Feagan, Rutgeerts P and al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369:711-21

- **« Early changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients with inflammatory bowel disease may predict response after dose optimization »**

1. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–51.
2. Rosario M, French JL, Dirks NL, et al. Exposure–efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:921–9.
3. Loftus E V, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400–11.
4. Vermeire S, Loftus E V, Colombel J-F, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.

VU

NANCY, le **09 avril 2018**
Le Président de Thèse

NANCY, le **16 avril 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10244

NANCY, le **24 avril 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Une relation positive a été démontrée entre le taux sanguin de vedolizumab et son efficacité chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI). A l'inverse des anti-TNF α , la corrélation entre la réponse à l'optimisation et le profil pharmacocinétique du vedolizumab n'a pas encore été étudiée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Nancy entre le 1^{er} avril 2016 et le 31 mai 2017. Tous les patients âgés de plus de 18 ans atteints de MICI, traités par vedolizumab et optimisés à 4 semaines pour non réponse primaire ou perte de réponse secondaire ont été inclus. La réponse au traitement définie par l'amélioration des symptômes cliniques et des signes inflammatoires biologiques et endoscopiques, à la fin du suivi, a été corrélée à la variation précoce de la vedolizumabémie par un t test et une approximation de Cochrane.

Résultats : Sur 23 patients inclus, 7 patients (1 RCH et 6 MC) présentaient une non réponse primaire et 16 patients (7 RCH et 9 MC) une perte de réponse secondaire. La majorité des patients était en échec des anti-TNF α (19/23). Après un suivi median de 9 mois (IQR 5-13 mois), la réponse à l'optimisation a été obtenue dans 52,2 % des cas (12/23 patients) (4/8 RCH et 8/15 MC).

Le taux sanguin de vedolizumab initial était faible chez tous les patients quelque soit la réponse à l'optimisation (11,4 $\mu\text{g/mL}$ vs 10,5 $\mu\text{g/mL}$ $p=0,85$). Le changement moyen, à 3 mois de l'optimisation, de la vedolizumabémie par rapport aux valeurs initiales était plus élevé dans le groupe des répondeurs que dans le groupe des non répondeurs (22,9 $\mu\text{g/mL}$ vs 11 $\mu\text{g/mL}$ $p=0,07$).

Conclusion : Le changement précoce, au 3ème mois de l'optimisation, du profil pharmacocinétique du vedolizumab a tendance à prédire la réponse à l'optimisation ; permettant ainsi de détecter rapidement les patients à risque de non réponse.

TITRE EN ANGLAIS : Early changes in the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients with inflammatory bowel disease may predict response after dose optimization

MOTS CLEFS : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale ; Vedolizumab ; Optimisation ; Monitoring biologique des traitements médicamenteux ; Anti-intégrine

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017-2018

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
