



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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du Troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jean LAWTON

Le 18 octobre 2018

**ETUDE DES COUTS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
INTESTINALES SOUS ANTI-TNF ALPHA DANS UN CHU EN FRANCE**

Membres du jury :

M. le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET	Président
M. le Professeur Francis GUILLEMIN	Jury
M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ	Jury
Mme le Docteur Camille ZALLOT	Jury

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 CHENUÉL

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 - 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 - 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 - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis
REGENT - 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⁽¹⁷⁾ - 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 LOZNIÉWSKI – 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)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

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

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 Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

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

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

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

Docteure Elisabeth STEYER

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

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

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

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur 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)

À notre Maître, Président de Jury et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée à travers ce sujet.

Travailler à vos côtés durant mon internat aura été un grand honneur ; votre expertise et votre implication dans la recherche et l'enseignement sont un exemple à suivre. Je suis fier de pouvoir continuer à travailler avec vous pour les années à venir.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

À notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN,
Professeur d'épidémiologie et de santé publique,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre implication et votre expertise dans l'élaboration et la mise en œuvre de ce travail, pour vos relectures attentives, votre apport constructif et votre écoute à mon égard.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma profonde estime.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
Professeur de Dermatologie

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce 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.

À notre maître et juge,

Madame le Dr Camille ZALLOT

Docteur en Hépatogastro-Entérologie

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Merci pour ton implication au sein du service d'HGE, pour ton travail exemplaire et ton expertise grandissante. Travailler et apprendre avec toi durant l'internat aura été très enrichissant sur le plan professionnel et personnel et je suis ravi de continuer à travailler à tes côtés.

À notre Maître,

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie et
Chef du Service d'Hépatologie et Gastroentérologie du CHU de Nancy

Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Je vous suis également reconnaissant pour la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À notre Maître,

M. le Professeur Marc-André BIGARD
Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie et ancien Chef du
Service d'Hépatologie et Gastroentérologie du CHU de Nancy

Je suis heureux d'avoir pu travailler avec vous pendant mes premières années d'internat. Je n'oublierai pas votre bonne humeur et vos grandes qualités humaines avec les patients. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À mes maîtres d'internat,

Aux docteurs Jean-Baptiste Chevaux, Arthur Belle et Anthony Lopez:

Pour vos compétences, votre implication sans faille dans la formation des internes et la bonne ambiance que vous apportez dans le service. Grâce à vous j'ai pu suivre une formation de qualité et m'épanouir dans cette belle spécialité, merci.

Aux docteurs Mouni Bensenane, Abdelbasset Nani et Laurence Chone, pour vos enseignements et votre gentillesse tout au long de mon internat, je vous remercie.

Aux docteurs Éric Kull, Marie Caroline d'Huart, Benjamin Collet, Virginie Filipe, Claire Geist et Laurence Delique, ce semestre à Mercy aura été riche en enseignements et plein de bonne humeur, je garderai un excellent souvenir du travail d'équipe que vous fournissez.

Aux docteurs Jean-Louis Mouganel, Marc Reville et Simon Zirabe, pour ce semestre à l'hôpital Robert Schumann, où la bonne humeur, les rires et l'amitié ont cohabité avec le travail et la transmission du savoir, un grand merci.

Au docteur Murielle Frederic, pour votre grande capacité de formation et d'autonomisation des internes à la pratique de l'hépatogastro-entérologie, pour votre gentillesse et votre attitude attentive à notre égard.

Aux docteurs Céline Gavaille, Lionel Geoffrois, Anne Kieffer, Vincent Massard, Aurélien Lambert, Aline Henry, Nathalie Créteineau et Timothée Marchal, pour m'avoir accueilli, moi, DESC étiqueté CHU dans la famille ICL, pour votre investissement auprès des internes et des patients, vos compétences humaines et médicales, j'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en remercie.

Au professeur Didier Peiffert ainsi qu'aux docteurs Anne-Sophie Baumann, Philippe Royer et Jean-Christophe Faivre, pour m'avoir fait découvrir le monde mystérieux de la radiothérapie, pour la bonne ambiance qui règne dans le service et l'amitié que vous m'avez témoignée malgré mon handicap, je vous remercie.

À mes co-internes,

À la team 2014, Marion, Anne et Wissam, merci de m'avoir supporté, moi le parisien sorti de nulle part et de m'avoir vite fait une place dans la grande famille des Lorrains.

Aux plus jeunes et plus anciens, **Sébastien, Linda, Oliviane, Chloé, Guillaume, Marie-Lise, Sarah H, Sarah H-R., Célia, Julien, Raphaëlle, Simon V., Marie, Sébastien, Isabella, Vincent, Pierre-Antoine, Simon K., Olivier, Mathilde S, Mathilde V. Margaux et Rémy,** grâce à vous l'HGE est et reste la meilleure spécialité, tout le monde nous envie et on les comprend !

À Charlotte, pour avoir supporté mes congés paternités passés et futurs, les trajets pour Mercy et les vomis d'Aristide !

À Mathilde et Wandrille, se marier le même jour ce n'est pas rien mais si en plus ils deviennent des amis alors c'est plus qu'une coïncidence ! Merci pour votre amitié qui j'en suis sûr saura suivre les différents déménagements.

À Bastien, 1^{er} co-interne et vite ami, merci pour ta patience à mon égard durant ce premier semestre et pour tes conseils toujours avisés.

À Hubert et Hortense, votre rencontre a marqué un tournant dans notre vie nancéenne, votre amitié nous est très précieuse, nous ne désespérons pas de vous attirer sur les côtes bretonnes !

Aux internes rencontrés à l'ICL, radiothérapie ou oncologie mon cœur balance mais finalement vous n'êtes pas si différents ! Une attention particulière pour **Charlotte, Jean-Baptiste, Simon V et Camille J** pour avoir survécu à mon humour si fin et raffiné durant ces stages.

À ma famille

À ma femme, Mathilde

Merci pour l'amour que tu me donnes, essence indispensable qui m'a permis d'avancer aussi sereinement sur le long parcours des études médicales. Merci d'avoir su me laisser avancer à mon rythme, de m'avoir soutenu quand il le fallait, accompagné et supporté durant mes convalescences.

Merci pour la famille que tu nous as donnée, pour la gentillesse et la patience dont tu fais preuve avec nos enfants, tu sais les écouter et les aider à s'épanouir dans les meilleures conditions qui soient.

À mes enfants,

Vous êtes une source de bonheur intarissable, je serais prêt à tous les sacrifices pour vous retrouver chaque jour et vivre avec vous la grande aventure de la vie.

Aristide, mon fils, ton énergie débordante, ton goût pour les bonnes choses et ton intelligence me font penser qu'il te sera difficile de renier tes parents plus tard.

Emmanuelle, ton sourire et ta tendresse sont la plus grande des récompenses à chaque fois que l'on te prend dans les bras.

À ma mère, merci pour ta patience avec moi, malgré le mauvais élève que j'ai pu être une bonne partie de ma scolarité, tu n'as pas désespéré. Toujours derrière pour moi pour me booster avec les vitamines Solgar et des petits plats débordants d'amour, le résultat n'est quand même pas si mal, tu peux être fière de toi !

À mon père, pour son soutien sans faille (pas que financier !), pour m'avoir transmis l'amour de la nature, des bonnes choses et ce don précieux d'optimisme.

À mon frère et mes sœurs, de supporter mon humour maladroit et léger ; pour participer à la joie et l'unité de notre famille.

À mes cousins, Nicolas et Pierre-François, j'espère qu'on ne se lassera jamais de se retrouver tous les 3, et qu'on gardera notre âme d'enfant encore de longues années.

Serment d'Hippocrate

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

Table des matières

1. Introduction	19
2. Généralités.....	20
2.1. Épidémiologie.....	20
2.1.1. Incidence.....	20
2.1.2. Prévalence	20
2.2. Physiopathologie.....	21
2.2.1. Les facteurs environnementaux	21
2.2.2. Microbiote intestinal	22
2.2.3. Cascade inflammatoire	22
2.3. Histoire naturelle	23
2.3.1. Maladie de Crohn.....	23
2.3.2. Rectocolite Hémorragique.....	23
2.3.3. Manifestations extra-digestives.....	24
2.4. Traitements	25
2.4.1. Anti-Inflammatoires	25
2.4.2. Immunosuppresseurs.....	25
2.4.3. Anti-TNF.....	26
2.4.4. Biosimilaires.....	28
3. Coûts.....	29
3.1. Données de l'assurance maladie	29
3.2. Distribution des coûts	29
3.2.1. Coûts directs	29
3.2.2. Coûts indirects	30
3.3. Études existantes.....	30

4. Article scientifique	32
5. Conclusion	52
6. Bibliographie	55

1. Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des pathologies fréquentes caractérisées par une atteinte inflammatoire et destructrice de la paroi intestinale.

Elles comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH).

Elles se manifestent par des symptômes variables non spécifiques comprenant douleurs abdominales, diarrhées et rectorragies. Ce sont des pathologies chroniques sans traitement curatif, évoluant par poussées.

En raison d'une prévalence élevée et d'une incidence en augmentation, de plus en plus de patients nécessitent des traitements de longue durée avec des molécules de plus en plus onéreuses, ce qui représente ainsi un coût important pour la société.

2. Généralités

2.1. Épidémiologie

L'épidémiologie des MICI est un sujet difficile à traiter : les données disponibles sont faibles et parfois anciennes.

Cela est en partie dû à une difficulté diagnostique : les critères n'étant pas les mêmes d'un pays à l'autre mais aussi à cause d'un recueil de données qui n'est pas systématique et diffère selon les pays.

Les pays Nordiques disposent d'une large base de données hospitalières via leurs registres nationaux (Pays-Bas Norvège...), ce qui n'est pas le cas des pays où le secteur privé participe majoritairement au diagnostic de ces pathologies (France, Royaume-Uni, États-Unis).

2.1.1. Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux cas par an, par nombre d'habitants.

En Europe l'incidence de la MC se situe entre 3,6 et 6,3 pour 100000 habitants et entre 8 et 11,4 pour la RCH.

Cela représente une estimation haute pour la population Européenne (731 millions de personnes) chaque année de 78 000 nouveaux cas de MC et 178 000 nouveaux cas de RCH, soit un total de 176 000 nouvelles MICI chaque année (1).

En France, les données du registre EPIMAD ont permis d'évaluer une incidence à 7,6 cas pour 100000 habitants pour la MC et 4,4 pour 100000 pour la RCH (2). Cette incidence est en nette augmentation depuis les années 1980 pour la MC mais plutôt stable pour la RCH.

2.1.2. Prévalence

On estime actuellement que 2,5 millions de personnes sont atteintes de MICI en Europe, avec 1 million de MC et 1,5 millions de RCH. En France les données de

l'assurance maladie indiquent un total de 220 000 patients pris en charge pour une MICI.

Les femmes ont un risque de 20 à 30% supérieur aux hommes d'avoir une MC, alors que la RCH touche plus fréquemment les hommes (60%). Ces rapports sont inversés dans la population pédiatrique (3).

Le pic de prévalence de la MC est de 20-30 ans alors qu'il est de 30-40 ans pour la RCH.

Les formes pédiatriques de MC (<20 ans) sont en forte augmentation, notamment dans les pays industrialisés, avec une incidence qui est passée en France de 3,4 à 5,9 pour 100000 habitants entre 1988 et 2007 (4).

2.2. Physiopathologie

La compréhension de la physiopathologie des MICI a considérablement évolué ces dernières années avec des découvertes en génétique et dans le fonctionnement du microbiote intestinal, mais les mécanismes précis sont encore à découvrir.

L'hypothèse dominante est la survenue chez des patients génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux, d'une activation excessive du système immunitaire contre le microbiote intestinal.

2.2.1. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle certain dans cette atteinte. Ils sont une des hypothèses pouvant expliquer les gradients d'incidence Nord/Sud et l'augmentation des incidences dans les pays en voie d'industrialisation.

Le tabac est un bon exemple montrant la complexité des mécanismes impliqués et les différences importantes entre la MC et la RCH.

Dans la RCH le risque relatif de développer une RCH est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Cet effet est uniquement suspensif et à l'arrêt du tabac le risque se rapproche de la population générale. Une fois déclarée la RCH

est moins sévère chez les fumeurs : il y a moins de poussées et le recours aux corticoïdes et à la colectomie est moins fréquent (5).

Dans la MC l'effet est inverse avec un risque relatif de développer la pathologie de 2 chez les fumeurs *versus* la population générale (5,6).

Les fumeurs ont un début de maladie plus précoce et une évolution plus rapide vers des formes compliquées (7) avec un recours à la chirurgie plus fréquent (8) et la nécessité plus fréquente d'utilisation d'immunosuppresseurs ou anti-TNF alpha (9).

2.2.2. Microbiote intestinal

Il existe dans l'intestin un écosystème de 10^{11} bactéries par gramme de selles.

4 familles de bactéries prédominent largement : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria* (10).

Chez les patients atteints de MICI on observe une dysbiose (déséquilibre de la flore intestinale), avec une diminution de la biodiversité du microbiote ainsi qu'une instabilité de ce dernier.

La famille des *Firmicutes*, connue pour ses activités anti-inflammatoires, est sous-représentée alors que les entérobactéries, avec une activité pro-inflammatoire, sont en plus grand nombre (11).

2.2.3. Cascade inflammatoire

Le premier mécanisme de la cascade inflammatoire est celui d'une stimulation anormale des cellules résidentes dans la paroi de la muqueuse intestinale, à l'origine de l'activation de voies de transduction (voies de NF κ B et des kinases de stress), qui entraîne la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines), elles-mêmes responsables d'une surexpression de molécules d'adhésion par le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale (12).

Y sont associés une diminution de l'apoptose de ces cellules inflammatoires et une rupture de tolérance du système immunitaire contre sa propre flore intestinale avec une augmentation de la perméabilité intestinale.

Au sein des cytokines inflammatoires, TNF- α IL-6 et IL-1 β sont impliquées dans les lésions inflammatoires chroniques intestinales des patients atteints de MC et RCH(13,14).

2.3. Histoire naturelle

2.3.1. Maladie de Crohn

La MC peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la sphère orale à la région ano-périnéale, avec une prédominance sur le grêle distal et le côlon (15). La lésion élémentaire est l'ulcération aphtoïde qui peut ensuite s'étendre en ulcération plus large.

Ces ulcérations peuvent ensuite laisser place à des sténoses qui seront plus ou moins symptomatiques selon leur localisation et leur taille.

Des fistules peuvent apparaître en amont de ces sténoses ou dans les zones les plus inflammatoires.

Les lésions ano-périnéales représentent une atteinte bien spécifique de la maladie de Crohn et peuvent toucher jusqu'à 45% des patients au cours de la maladie selon les séries(16,17) dont 26% de fistules ano-périnéales (18).

Les ulcérations restent les lésions élémentaires mais la survenue de fistules ano-périnéales simples ou complexes entraînent un enjeu thérapeutique majeur avec des séquelles fonctionnelles et esthétiques importantes.

La présence de lésions ano-périnéales est prédictive d'une évolution plus péjorative de la maladie (19).

La probabilité de subir une chirurgie 10 ans après le diagnostic de MC est située entre 40 et 55% selon les séries (20).

2.3.2. Rectocolite Hémorragique

La RCH touche exclusivement le rectum et le côlon, de façon rétrograde et continue. Les lésions élémentaires sont limitées à la muqueuse et sous-muqueuse avec un érythème et possibilité d'ulcérations plus ou moins larges et creusantes.

Le diagnostic est généralement plus rapide en raison de symptômes bruyants (rectorragies, diarrhées) menant à une consultation spécialisée.

Au diagnostic le côlon gauche est atteint dans 2/3 des cas et le côlon droit dans 1/3 des cas (21).

L'évolution se fait par phases de poussées avec intervalles de rémission. Les poussées peuvent être d'intensités différentes selon la proportion de côlon atteinte et le degré d'inflammation.

La forme la plus grave de poussée est la colite aiguë grave. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale qui menace le pronostic vital à court terme.

Le traitement médical a révolutionné sa prise en charge et sa mortalité (22). La colectomie reste nécessaire chez 29% des patients présentant une colite aiguë grave (23) alors que le taux général de colectomie pour RCH est aux alentours de 12% (24).

2.3.3. Manifestations extra-digestives

La MC et la RCH peuvent être associées à d'autres atteintes inflammatoires touchant d'autres organes. Ces atteintes peuvent évoluer pour leur propre compte indifféremment de la pathologie digestive ou en association avec cette dernière.

La prévalence de ces atteintes est de 30 à 43 % pour la MC et 21 à 31% pour la RCH (25,26).

Par ordre de fréquence les manifestations articulaires sont en premier plan avec les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial présents chez 16 à 33% des patients atteints d'une MICI (27).

Viennent ensuite les manifestations cutanées : érythème noueux, pyoderma gangrenosum et aphtes buccaux ; ainsi que les manifestations ophtalmologiques : uvéites, kératites.

Les manifestations hépatobiliaires sont également fréquentes au cours de la maladie (28).

2.4. Traitements

2.4.1. Anti-Inflammatoires

Qu'ils soient systémiques (corticoïdes) ou d'action locale (5-ASA pour RCH, budesonide pour MC), les anti-inflammatoires sont le traitement des poussées d'intensité faible et modérée (29,30). Les 5-ASA sont également utilisés en traitement d'entretien en prévention de nouvelles poussées dans la RCH.

L'utilisation des corticoïdes doit cependant être la plus courte possible avec une décroissance rapide en raison de leurs nombreux effets secondaires (insuffisance surrénalienne, ostéoporose, hypertension artérielle, diabète...) (31).

2.4.2. Immunosuppresseurs

2.4.2.1. Azathioprine et 6-mercaptopurine

L'effet bénéfique de l'azathioprine et du 6-mercaptopurine a été démontré pour la MC dans plusieurs essais randomisés contrôlés en permettant un sevrage en corticoïdes dans les formes actives et en réduisant le risque de rechute (32).

Ces essais ont également montré une efficacité dans les formes chroniques actives de RCH (33).

La posologie utilisée pour l'azathioprine (Imurel®) est de 2-2,5 mg/kg et l'efficacité du traitement est évaluée après 3 mois de traitement bien conduit.

Le profil de tolérance est globalement bon mais il faut souligner le risque de pancréatite aiguë au début du traitement ainsi qu'un sur-risque de lymphome et de mélanome cutané chez ces patients (34,35).

2.4.2.2. Méthotrexate

L'efficacité du Méthotrexate a été montrée dans la MC chronique active par des études randomisées (36) et confirmée par une récente méta-analyse (37).

Son efficacité dans la RCH est plus discutée et soumise à controverse. La dernière grande étude française randomisée contre placebo n'avait pas pu montrer de bénéfices sur la rémission sans corticoïdes (38).

L'administration se fait préférentiellement par voie parentérale (sous-cutanée) à une dose de 15 ou 25 mg par semaine ; une supplémentation en folates est indispensable. La principale toxicité est hépatique, il est contre-indiqué en cas de grossesse et doit être interrompu 3 mois avant le désir de conception chez l'homme.

2.4.2.3. Ciclosporine

La ciclosporine a montré son efficacité dans la colite aiguë grave corticorésistante (39). Ce traitement est alors utilisé par voie parentérale à la dose de 2mg/kg/24h avec relai par voie orale par Néoral® 5mg/kg/24h pour 3 mois en association avec un traitement par thiopurines.

Dans la MC active la cyclosporine n'a pas montré son efficacité malgré plusieurs études randomisées contre placebo et n'a donc pas de place dans cette indication (40).

La principale toxicité est rénale et une surveillance rapprochée de la créatinine est indispensable.

2.4.3. Anti-TNF

Comme vu précédemment, le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la pathogénie des MICI. Au début des années 1990 se sont développées les biothérapies (thérapies biologiques ciblées) avec au premier rang les molécules ciblant le TNF.

Ce sont des anticorps monoclonaux qui ciblent le TNF alpha soluble et transmembranaire (41).

Ils ont depuis démontré leur efficacité en termes de réduction du nombre d'hospitalisations et de chirurgies (42).

2.4.3.1. *Infliximab*

L'infliximab est le premier anti-TNF alpha à avoir été développé dans les années 1990. C'est un anticorps monoclonal chimérique avec une chaîne constante humaine (75%) et des régions variables murines (25%).

Il a montré une efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère résistante aux traitements classiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) (43–45) et obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication en 1999.

Les études ACT 1 et ACT 2 ont permis de montrer son efficacité dans la RCH active modérée à sévère en cas d'échec des traitements classiques (46) et obtenu l'AMM dans cette indication en 2006.

L'administration se fait par voie intraveineuse, à la posologie de 5mg/kg, et des perfusions espacées de 8 semaines après un schéma d'induction comprenant des perfusions rapprochées (1 perfusion à la semaine 0 (S0) puis S2 et S6).

2.4.3.2. *Adalimumab*

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain de type IgG1. L'essai d'induction CLASSIC-I (47) et l'essai d'entretien CHARM (48) ont validé son indication dans la maladie de Crohn active luminale et l'AMM dans cette indication a été obtenue en 2007.

Pour la RCH il a fallu attendre 2011 avec un essai international Américain et Européen pour montrer son efficacité en première ligne après échec des traitements par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, confirmée par un second essai randomisé en 2012 (49,50). L'AMM a suivi en 2012 pour cette indication.

L'administration se fait par voie sous-cutanée, la phase d'induction initiale comporte une injection de 160mg à la semaine 0 (S0) puis 80mg à S2 suivi d'un traitement d'entretien par 40mg toutes les 2 semaines.

2.4.3.3. Golimumab

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain IgG1k produit par la technique d'ADN recombinant ; il forme des complexes stables de forte affinité avec deux formes bioactives transmembranaires et solubles du TNF alpha humain.

Il est uniquement validé dans la RCH par l'essai POURSUIT (51,52).

L'administration se fait également par voie sous-cutanée. Le traitement d'attaque comporte des injections sous-cutanées aux semaines 0 (200 mg) et 2 (100 mg), puis des injections de 50 mg toutes les 4 semaines en traitement d'entretien chez les patients avec un poids < 80 kg, ou de 100 mg toutes les 4 semaines chez les sujets avec un poids > 80 kg.

2.4.4. Biosimilaires

Ils sont définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme un médicament biologique (produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci) mis au point de façon hautement similaire à un médicament biologique existant de référence. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence.

L'infliximab est la première biothérapie dont les biosimilaires sont arrivés sur le marché en 2015 (Flixabi®, Inflectra®, Remsima®).

Les études de bioéquivalence et de non-infériorité ont été menées dans la polyarthrite rhumatoïde et cela a suffi pour obtenir par extrapolation l'ensemble de l'AMM du Remicade® dont celles pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Plusieurs travaux ont ensuite confirmé l'efficacité et la sécurité des biosimilaires de l'infliximab en gastro-entérologie (53).

Ils ont l'avantage d'être moins onéreux que le produit de référence et ont entraîné depuis leur mise sur le marché une baisse de 30 à 70% des prix initiaux du médicament.

3. Coûts

La prise en charge des patients atteints de MICI représente un coût important pour la société.

Ces patients bénéficient en France d'une prise en charge au titre d'une affection longue durée et sont donc pris en charge à 100% tout au long de leur maladie pour toutes les dépenses de santé en lien avec cette pathologie.

3.1. Données de l'assurance maladie

Selon les données de l'assurance maladie, en 2016, les dépenses totales affectées aux MICI représentaient 776 millions d'euros, pour un total de 220 000 patients soit une dépense moyenne de 3 500 € par an et par patient.

Cela représente une forte évolution depuis 2012, avec une augmentation de + 232 millions d'euros.

Toujours d'après les données 2016 de la sécurité sociale, près de 80% des dépenses sont concentrées sur 3 postes : médicaments (37% des dépenses), liste en sus (médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation) (26%) et séjours hospitaliers (15%).

On observe depuis 2012 une forte augmentation sur les 2 premiers postes qui s'explique par l'utilisation grandissante des biothérapies chez ces patients.

En effet, parmi les personnes ayant une MICI, la proportion ayant reçu au moins une fois une biothérapie dans l'année était de 11 % (21 700 personnes) en 2012 et 19 % (40 900 personnes) en 2016.

3.2. Distribution des coûts

3.2.1. Coûts directs

Les coûts directs sont toutes les dépenses engendrées ayant un lien direct avec la maladie : les consultations chez le spécialiste, le généraliste, le recours à une

infirmière ; les procédures diagnostiques, imagerie, endoscopie, prises de sang ; les prises médicamenteuses avec corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF alpha et les hospitalisations et chirurgies en lien avec la maladie.

Leur recueil objectif est réalisable via les bases de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ou du dossier patient informatisé.

Historiquement les coûts étaient majoritairement représentés par les hospitalisations et la chirurgie. La part liée aux médicaments était très faible.

Depuis l'arrivée des anti-TNF la balance semble s'être complètement inversée. D'une part ces thérapies sont très efficaces et entraînent une diminution certaine des hospitalisations et des chirurgies (42) mais d'un autre côté ces thérapies représentent un coût important.

C'est donc la part des médicaments qui aujourd'hui représentent la majorité des coûts, estimée à 40% des dépenses globales.

3.2.2. Coûts indirects

Peu présents dans les différentes études, les coûts indirects sont difficilement évaluable mais peuvent représenter une part importante des coûts totaux.

Il s'agit notamment de la perte de productivité : par des arrêts maladie répétés, jours d'absence pour se rendre à l'hôpital, arrêt longue durée ou incapacité au travail.

Selon les études ces coûts peuvent représenter 16 à 49% des coûts totaux (54,55).

3.3. Études existantes

La majorité des études disponibles ont été réalisées avant l'arrivée des biothérapies. Les coûts étaient alors représentés par la chirurgie et les hospitalisations.

Les médicaments ne représentaient qu'une petite partie des coûts globaux de ces patients.

Bassi et al 2004 (56): étude anglaise mono centrique rétrospective, 479 patients. Les hospitalisations et chirurgie représentaient 49% des coûts alors que les médicaments moins de 25%.

Le coût moyen par patient par an était estimé à 6 338 € pour la MC et 4 819€ pour la RCH.

Odes et al 2006 (57): Cohorte européenne de 1321 patients. La chirurgie et les hospitalisations représentaient 63% des coûts pour la MC et 45% pour la RCH. Les médicaments représentaient 30% des coûts.

Boschetti et al 2016 (58) : étude Française multicentrique qui a évalué de manière prospective entre 2004 et 2006 les coûts de prise en charge des patients naïfs d'anti-TNF.

Les périodes actives de la maladie représentaient un coût 4 à 6 fois plus important que chez les personnes en rémission. L'hospitalisation était le premier poste de dépense avec 56% des coûts.

Van der Valk et al 2014 (55): étude néerlandaise de grande ampleur et récente. 2252 patients ont été inclus. L'utilisation d'anti-TNF était le facteur le plus déterminant dans les coûts et représentait 64% des coûts pour la MC et 31% des coûts pour la RCH. Les hospitalisations et les chirurgies représentaient de leur côté respectivement 19% et <1% pour la MC, et respectivement 23% et 1% pour la RCH. Le coût annuel total était alors estimé à 6501€ pour la MC et 2380€ pour la RCH soit 3 fois moins que pour la MC.

Nous avons dans ce contexte initié une étude mono centrique qui permettrait d'évaluer les coûts directs ainsi que les facteurs expliquant les coûts de prise en charge des patients atteints de MICI traités par anti-TNF alpha.

4. Article scientifique

COST-OF-ILLNESS STUDY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS TREATED WITH ANTI-TNF THERAPY IN A FRENCH REFERRAL CENTRE.

Jean LAWTON¹, Hamza ACHIT², Lieven POUILLON^{1,3}, Emmanuelle BOSCHETTI⁴, Béatrice DEMORE⁴, Thierry MATTON⁵, Charlène TOURNIER⁶, Martin PRODEL⁶, Laurent PEYRIN-BIROULET^{1,7}, Francis GUILLEMIN²

¹Department of Hepato-Gastroenterology, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

²Inserm, CIC 1433 Clinical Epidemiology, Nancy University Hospital, France

³Imelda GI Clinical Research Centre, Imeldaziekenhuis Bonheiden, Bonheiden, Belgium

⁴Department of Pharmacy, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁵Departement d'information médicale, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁶HEVA, Lyon, France

⁷Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, Nancy University Hospital, France.

Correspondence:

Prof. Francis Guillemin MD, PhD
CIC-1433 Épidémiologie clinique,
CHRU de Nancy, 9 Allée du Morvan, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France.
E-mail: francis.guillemin@chru-nancy.fr

Keywords: Anti-TNF therapy; costs; Crohn's disease; inflammatory bowel disease; pharmacoeconomics; ulcerative colitis

Guarantor of the article: Francis Guillemin

Word count

Abstract: 189

Body of the text: 1932

Authors' contributions: JL: data collection, interpretation of data and drafting of the manuscript. HA: economic analysis design and interpretation. LP: correction of the manuscript EB: data collection BD: data collection TM: data collection CT: statistical analysis MP LPB: study conception and design, interpretation of data, drafting of the manuscript and study supervision. FG: study conception and design, interpretation of data, drafting of the manuscript and study supervision.

Conflicts of interest: Lieven Pouillon received travel fees from AbbVie Ferring and Takeda. Laurent Peyrin-Biroulet received honoraria from Merck, AbbVie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC-Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis. The other authors have nothing to disclose.

Funding

AbbVie

Abbreviations

CD: Crohn's disease

COIN: Costs of Inflammatory bowel disease in the Netherlands

IBD: inflammatory bowel disease

TNF: tumor necrosis factor

UC: ulcerative colitis

ABSTRACT

Background and Aims: Anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF) therapy represents a burden to healthcare costs and its utilisation in inflammatory bowel disease (IBD) population remains high. No study has evaluated the direct annual costs and the main cost drivers of IBD patients treated with anti-TNF.

Methods: All Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) patients from Nancy university hospital attending outpatient clinic or in-hospital stay were included in a consecutive way from November 2016 to February 2017. Direct cost and cost determinants associated with IBD, comprising hospitalisation, surgery, medication, consultation, investigation and transport were collected over one year.

Results: A total of 108 patients were included (83 with CD and 25 with UC). The mean annual cost per patient was €15 775 (SD €7 221). The main cost driver was medication (biologics) accounting for 84% of total direct cost, hospitalisation represented 11% and surgery only 2%. Mean cost was broadly similar between CD and UC patients, respectively €15 292 (SD €7 369) and €17 376 (SD €6 592) without statistical difference ($p=0,2$).

Conclusions: Direct cost of anti-TNF treated patients is mainly driven by medication cost, while hospitalisation and surgery remain a minor part of the cost.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD), comprising Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) is a chronic and disabling condition characterised by inflammation and destruction of the bowel tissue[1,2]. As these diseases are not curable, and often require long-life treatment, their economic impact is of interest given the importance of healthcare costs and growing constraints on healthcare budgets[3].

The overall direct cost of IBD patients was historically driven by surgery and hospitalisation [4–6]. The advent of the anti-tumour necrosis factor- α (anti-TNF α) therapy has drastically changed the treatment of IBD patients in the past two decades[7]. Infliximab and adalimumab are approved for both CD and UC[8,9]. Certolizumab is not approved in France while golimumab is approved only for UC[10,11]. A recent analysis of the French administrative databases estimated the probability of anti-TNF α exposure 5 years after diagnosis to 33,8% in CD and 12,9% in UC[12]. Most cost-of-illness studies in IBD were performed before the introduction of these expensive biological therapies and can therefore be considered outdated.[4,13–15]

The recent Dutch COIN study has shown that IBD healthcare costs are now mainly driven by medication costs, most importantly by anti-TNF α therapy. Hospitalisation and surgery accounted only for a minor part of the healthcare costs[3]. Direct cost, such as medication use, diagnostic procedures, hospitalisation, and indirect cost was analysed in this study, the studied period

was limited to 3 months and some costs, such as transportation use and need for a nurse for the injections were not collected. Furthermore, differences in the health care systems between The Netherlands and France make data from the COIN study somewhat difficult to extrapolate.

Although adalimumab is administered subcutaneously, infliximab infusion requires repeated hospitalisations and the patients spend a median time spent of 6,5 hours outside their home for each perfusion, this represents an extra burden for infliximab-treated patients and for the health care system[16].

At present, no cost-of-illness study has examined the cost of specific IBD population under infliximab or adalimumab in France.

The present study was therefore initiated in order to estimate the direct cost of IBD patients under biotherapy and their main cost drivers.

MATERIALS AND METHODS

This study was designed as a cost-of-illness study conducted to identify medical and non-medical direct costs of both treatment and disease complication of patients treated with infliximab or adalimumab for CD or UC over one year.

A single centre retrospective cohort study was conducted in the IBD cohort of the University hospital CHRU Nancy, France, from November 2016 to February 2017

Patient selection

All consecutive patients attending outpatient clinic or day hospital for this period were included. Two groups were identified: intravenous (infliximab) and subcutaneous (adalimumab) treated patients. The number of patient needed in each treatment group was estimated at least 50 to obtain reasonable precision of costs estimates. The inclusions were made in a consecutive way.

Inclusion criteria were: (i) established diagnostic of CD or UC; (ii) age 18 or more at the time of the consultation; (iii) at least 1 injection of infliximab or adalimumab within the past 12 months; (iv) and agreement to fill in a questionnaire about health consumption.

Exclusion criteria were: (i) patients who refused or were not able to fill in the questionnaire.

Data collection

Data concerning disease and patients were collected from computer records for the past 12 months preceding the inclusion. This included general information such as type of IBD, Montreal classification, past abdominal surgery, age, gender, weight, height, family history of bowel disease, and data concerning medical consumption: drug consumption, consultation and ambulatory care, hospitalisation, surgery, diagnosis and monitoring investigations and biologics history.

In addition, a questionnaire with 5 questions concerning health consumption and general information unavailable from the computerised record was administered by a clinical research assistant to the patient to fill in at the day of inclusion (web Table 1).

Cost valuation

All consumptions for various expense items were valued in monetary units (euro) from the National Health Insurance System (NHIS) perspective in 2017. Concerning medication cost, valuation was based on price observed during data collection from November 2016 to February 2017.

All available information on patients Diagnosis-Related Group (DRG) for each patient hospital stay was retrieved from the PMSI (medicalised information system program) database. DRG is a fixed fare paid by the NHIS to hospitals in return for procedures and hospitalisation stay.

Ambulatory care including generalist and specialist visits, nurse care, care management coordination and therapeutic education, as well as transportation costs were valued according to the Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) which serves as a basis for NHIS to reimburse each ambulatory care and transportation expenses.

Statistical analysis

The descriptive analysis of socio-demographic, clinical, and care consumption variables used mean and standard deviation for quantitative variables and percentages for qualitative variables. Quantitative variables were categorised where appropriate. Annual costs for each consumption unit were calculated as the weighted sum of unit costs and described by mean, standard deviation, median and interquartile.

Factors associated with cost outcomes were analysed in multivariate linear regression model, using variables below 0.2 p-value significance in univariate analysis. Age and gender, considered as adjustment variables, were included in the multivariate model whatever the level of significance. The final model retained all variables significant at 0.05 alpha level.

All analysis were conducted using SAS Enterprise Guide - version 7.13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Ethical consideration

The study received approval from the Institutional review board Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL n°R2016-43).

RESULTS

Study population

A total of 108 patients were included in the study over a period of 4 months.

Table 1 presents the demographic and disease characteristics of the study population. There were 83 (77%) patients with CD and 25 (23%) patients with UC. Among CD patients, 33 (40%) had a perineal disease. Overall, 42 (39%) patients had a history of surgery. The median disease duration at the moment of inclusion was 9 years (IQR 9 years).

Healthcare costs

Table 2 represents the different parameters collected with their price. Table 3 shows the global healthcare resource utilisation and annual costs. The mean and median annual healthcare costs per patient were €15 775 (SD €7 221) and €12 915 (IQR €10 732) respectively. Medication cost was the major cost driver of healthcare costs with a mean of €13 172 (IQR €9 360) (84%). Hospitalisation and surgery accounted for 11% and 2%, respectively.

Total mean cost of UC was a slightly higher than total mean cost of CD, respectively €17 376 (SD €7 592) and €15 292 (SD €7 369).

Humira[®] (adalimumab) represented a mean cost per patient of €14 058 (SD €6 734), Remicade[®] (infliximab originator) €12 347 (SD €6 738) and Inflectra[®] (infliximab biosimilar) €4 644 (SD €2 315).

In the univariate and multivariate linear regressions, and after adjustment on age and gender, the only variable associated with a higher cost was a history of switch of anti-TNF.

Similar univariate and multivariate regressions were performed in 2 subgroups: intravenous and subcutaneous treatment and no significative difference was shown in cost drivers.

DISCUSSION

To our knowledge, the present study is the first to analyse the cost-of-illness of IBD population under biologic therapy (infliximab or adalimumab). This specific population is of major interest as it is known to be the one with the most severe disease forms, with long treatment duration, multiple complications, and thus a major economic impact.

We found that medication, especially anti-TNF therapy, represents the main part of the cost. Indeed, biologics represented 84% of the total cost, whereas surgery accounted for only 2%, and hospitalisation for 11%.

Hospitalisation and surgery were historically the main cost drivers but we found that the trend has changed and contrary to what was previously shown, they now represent a minor part of total direct cost.[4,14]

Our results are in line with those of the COIN study in 2014 which found that medication cost accounted for up to 71% in CD and 59% in UC while hospitalisation and surgery accounted for 19% and <1%, respectively.[3] This study evaluated the global cost of general population of IBD patients in several Dutch hospital, anti-TNF treated patients accounted for 15% of the global population.

The present study provides a unique information of 1-year global mean cost of an anti-TNF treated patient evaluated at €15 775 per year, with a maximum of €41 937. An American study of more than 9 000 patients conducted in 2004 found a mean cost of 8 265\$ for CD and 5 066\$ for UC, which, in 2018 euro, represents €7 918 and €4 856 respectively.[17]

For CD and UC, global mean cost were respectively €15 292 and €17 376, and no significant difference was found between these two diseases. Previous authors found CD to be more expensive than UC, sometimes 3 times higher.[3,4,14,17,18] In these studies, the proportion of anti-TNF treated patients was much higher in patients with CD compared to patients with UC, and this may explain the difference observed.

Our study design was meant to identify costs and main cost drivers in this specific population under anti-TNF therapy. Our hypothesis to explain the absence of significant cost driver is that anti-TNF treated patients represent only a subgroup of patients with severe disease and high number of disease

complication, cost of biologics represents more than 75% of the global cost and other cost determinants are minor confronted to it.

Indirect cost due to productivity losses from work absence, short term disability were not estimated in this study, IBD is known to impact on labor force participation and patients are more likely to experience sick leave or disability[19]. However, anti-TNF therapy has decreased hospitalisation and surgery on one hand and is expected to increase work productivity and improve quality of life.[20]

The strengths of this study reside in the comprehensive data collection, the 1-year retrospective collection from computer record, and completed by a simple self-report questionnaire. No patient refused to fill the questionnaire. This method ensured robust data and very few omission bias. The design of this study resulted in 2 similar groups of patients receiving respectively intravenous (infliximab) or subcutaneous (adalimumab) treatment. This might not represent the global population of anti-TNF treated IBD patient in France and is a limitation of the study.

Moreover, due to health care system differences, our results are difficult to be extrapolated to other countries but it should help to understand the global trend of cost distribution.

Of note, other biologics are now available for IBD patients in France, but our study was conducted before the reimbursement of vedolizumab and

ustekinumab. These molecules represent a very small proportion of prescriptions as they are restricted to the use on patients with failure of 1 anti-TNF.

Infliximab biosimilar (Inflectra[®] or Remsima[®]) arrived in 2015, in France the first recommendation for their use in IBD were in 2016. Our study took place between November 2016 and February 2017, biosimilars just began to be used and only 9 patients were treated by Inflectra[®] amongst our patients. Costs were calculated using the price of biologics at the date of data collection i.e. November 2016. Important decreases in both prices of infliximab princeps and biosimilar was observed since. The global cost may therefore be different today, recent cost effectiveness study shows biosimilar-infliximab to be most cost-effective treatment against standard care across the countries.[21]

CONCLUSION

The present study is the first to evaluate the mean annual direct cost of IBD patients treated with anti-TNF in France, evaluated at €15 775 (SD €7 221). Before the biosimilars era, medication cost represented more than 80% of the cost whereas hospitalisation and surgery a minor part. To ensure a diminution of global cost of IBD patients, efforts should be made mainly on reducing the price of biologics.

Table 1 Demographic and disease characteristics of the study

	N	(%)/mean	SD
Gender			
male	61	(56)	
female	47	(44)	
Age---years mean		37.6	12.8
Smoking			
current	23	(21)	
never	59	(55)	
ex-smoker	26	(24)	
Disease duration {years}---mean		10.7	7.9
Type of IBD			
MC	83	(77)	
UC	25	(23)	
Montreal extent-MC			
Small bowel L1	21	(25)	
Large bowel L2	12	(14)	
Small and large bowel L3	47	(57)	
Upper L4	3	(4)	
Montreal behaviour-MC			
non penetrating non stricturing B1	34	(41)	
stricturing B2	21	(25)	
penetrating. B3	28	(34)	
Perianal disease	33	(40)	
Disease localisation-UC			
limited to the rectum E1	3	(12)	
left sided UC E2	5	(20)	
extensive UC E3	17	(68)	
Weight {kg}---mean		70.8	14.7
Height {cm}---mean		170.5	11.5
Distance habitation-hospital {km} ---mean		62.5	48.2
Family history of the disease	11	(10)	
Abdominal surgery in the past	42	(39)	

Table 2 Collected parameters and price

	Number of units	Price €
Endoscopy		
coloscopy	21	144.12
gastroscopy	4	96,00
rectosigmoidoscopy	23	57.60
Imagery		
Small bowell MRI	61	69,00
Small bowell CT	2	50.54
Cholangio-MRI	6	69,00
Plain abdominal X-ray	5	19.95
Computed Tomography	11	50.54
Other	28	
Surgery *		
Colectomy	3	
Abscess	3	
Other	1	
Specialist consultation		
CHRU Nancy	355	23.00-28.00
Outside CHRU	79	23.00-28.00
General practicionner consultati	164	23,00
Usual transportation use (n of patient)		
Taxi	4	15.58 + 0,89/km
Medical transport	23	15.58 + 0,89/km
Personal car	70	0.3 /km
Mass transit	8	3
Hospitalisation		
Day hospital	418	335,00
Full hospitalisation	16	**
Medication***		
Remicade® /300mg		1 170,00
Inflectra® /300mg		825,00
Adalimumab® /40mg		387.60

*Cost of surgery varied from 864 to 9 943€ **Hospitalisation cost varied from 443 to 5 378€ ***2016 price

Table 3 Healthcare resource utilisation and annual cost (n=108)

	Healthcare cost per 1 year € (n=108)	%	n	Mean	Median	Q1	Q3
Total	1 703 661		108	15 775	12 915	11 299	22 031
Hospitalisation	185 645	11%					
Day hospital	138 239	8%	66	2 095	2 343	1 674	2 343
Full hospitalisation	47 406	3%	16	2 963	1 658	827	4 519
Biologicals	1 422 604	84%	108	6 534	4 688	430	10 140
Remicade®			50	12 347	10 530	8 190	14 040
Inflectra®			9	4 644	3 300	3 300	6 875
Humira®			53	14 058	11 599	11 599	22 769
Investigations	11 823	1%	83	142	127	69	154
Surgery	34 807	2%	7	4 972	4 393	878	9 943
Consultation	9 753	1%	96	101	84	56	112
Transport	39 029	2%	94	415	138	37	482

Reference

- [1] Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- [2] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–70. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- [3] 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* 2014;63:72–9. doi:10.1136/gutjnl-2012-303376.
- [4] Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology* 2006;131:719–28. doi:10.1053/j.gastro.2006.05.052.
- [5] Kamat N, Ganesh Pai C, Surulivel Rajan M, Kamath A. Cost of Illness in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:2318–26. doi:10.1007/s10620-017-4690-z.
- [6] Boschetti G, Nancey S, Daniel F, Pariente B, Lerebours E, Duclos B, et al. Costs of Crohn's Disease According to Severity States in France: A Prospective Observational Study and Statistical Modeling over 10 Years. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2924–32. doi:10.1097/MIB.0000000000000967.
- [7] Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1277–90. doi:10.1080/14712598.2016.1203897.
- [8] Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291–302. doi:10.1111/apt.14030.

- [9] Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:454–65. doi:10.1111/apt.14449.
- [10] Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239–50. doi:10.1056/NEJMoa062897.
- [11] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.010.
- [12] Kirchgesner 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;45:37–49. doi:10.1111/apt.13835.
- [13] Juan J, Estiarte R, Colomé E, Artés M, Jiménez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2003;35:853–61.
- [14] Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* 2004;53:1471–8. doi:10.1136/gut.2004.041616.
- [15] Stark R, König H-H, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006;24:797–814.
- [16] Buisson A, Seigne A-L, D'huart M-C, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L. The extra burden of infliximab infusions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2464–7. doi:10.1097/MIB.0b013e3182a19268.
- [17] Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology* 2008;135:1907–13. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.012.

- [18] Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PloS One* 2015;10:e0145087. doi:10.1371/journal.pone.0145087.
- [19] Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, Wang S, Burton WN, Goetzel RZ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med* 2008;50:1261–72. doi:10.1097/JOM.0b013e318181b8ca.
- [20] Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1228–39. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04466.x.
- [21] Baji P, Gulácsi L, Brodszky V, Végh Z, Danese S, Irving PM, et al. Cost-effectiveness of biological treatment sequences for fistulising Crohn's disease across Europe. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6:310–21. doi:10.1177/2050640617708952.

5. Conclusion

Cette étude est la première à étudier le coût de prise en charge des patients atteints de MICI sous traitement par anti-TNF.

Cette population est particulièrement intéressante car elle représente celle des patients les plus sévères avec le plus de complications, ils sont connus pour prendre part à la majorité des dépenses dans la population des MICI (59).

Le design de l'étude permettait une inclusion consécutive des patients ce qui permet d'obtenir un échantillon représentatif de la population étudiée.

Le recueil des données a été fait sur un an de manière exhaustive avec pour base le dossier informatisé du patient avec l'appui du PMSI pour assurer l'absence d'oublis dans les données analysées. Les précédentes études présentaient fréquemment des périodes de recueil plus courtes et les méthodes de recueil n'étaient pas toujours détaillées.

Concernant le coût global que nous avons retrouvé de 15 775€ par an et par patient, le montant semble assez important comparé aux données préexistantes.

La comparaison aux données d'autres pays Européens ou même Américains est très difficile compte tenu des différences de système de santé et de remboursement des soins.

Une étude Française parue en 2016 avait évalué les coûts de prise en charge sur 1 an de patients naïfs d'anti-TNF entre 2004 et 2006 et les résultats retrouvaient un coût moyen de 4 675€ pour les coûts directs mais la proportion de patient traités par anti-TNF était alors très faible (58).

Notre population étant constituée uniquement de patients sous anti-TNF il paraît également logique que le coût moyen soit plus élevé.

Le coût des transports représente en volume le 4^{ème} poste de dépense devant la chirurgie et les consultations. En moyenne par patient il s'élève à 361€ par an.

Il faut noter que dans notre étude la population étudiée habitait en moyenne à 68km du CHU ce qui reflète l'effet « centre de référence régional » ; cependant 25% des patients déclaraient avoir recours à un taxi ou VSL, cette proportion semble très

importante pour une population réputée autonome et jeune (37 ans dans notre population en moyenne). Or l'assurance maladie ne rembourse en théorie que les transports liés à une entrée ou sortie d'hospitalisation. Mais pour les consultations, dans le cadre de l'ALD, uniquement les patients qui présentent une déficience ou une incapacité peuvent prétendre à un remboursement.

Dans les pratiques quotidiennes, il est fréquemment noté des abus et un effort particulier doit être fait pour diminuer la part de ces coûts dans les dépenses de l'assurance maladie (4 milliards en 2014).

Dans notre étude les analyses ont été basées sur une perspective de l'assurance maladie, cela implique que tous les prix calculés l'étaient sur la base du remboursement par la sécurité sociale. Le montant du remboursement de la sécurité sociale est fixé de façon nationale, la tarification à l'acte (T2A) passe pour les séjours hospitaliers par le classement en Groupe Homogène de Malade (GHM) puis en Groupe Homogène de Séjour (GHS). Le niveau de remboursement ne reflète donc pas la réalité du coût engendré par une hospitalisation. Le montant que nous exposons est donc différent du coût réel de prise en charge de ces patients.

L'arrivée des biosimilaires des anti-TNF est en train de modifier de façon importante les coûts de prise en charge. Les biosimilaires de l'infliximab (Remicade®) sont arrivés en 2015 sous 3 commercialisations différentes : Flixabi®, Remsima®, Inflectra®. Depuis leur arrivée une chute importante des prix a été observée au sein de toutes les marques. Au CHU de Nancy, l'arrivée des biosimilaires a entraîné une baisse de 65% du prix du Remicade, son coût étant actuellement quasi superposable aux biosimilaires.

Nous avons mené une simulation sur le prix 2018 actualisé avec les biosimilaires ; nous avons retrouvé un coût moyen par patient de 10 658€ par an, soit une économie de 552 635 euros sur un an pour les 108 patients étudiés.

Pour l'adalimumab (Humira®), les biosimilaires seront commercialisés fin 2018 en Europe, une chute des prix est donc également attendue pour ce 2^{ème} anti-TNF qui est le plus prescrit au monde.

Compte tenu de la part prépondérante du prix des médicaments dans le coût de prise en charge des patients atteints d'une MICI, ces modifications de prix vont fortement modifier le coût global de prise en charge.

L'arrivée de nouvelles biothérapies (védolizumab, ustekinumab, tofacitinib...) sera également un enjeu dans la gestion de ces coûts car même si leur utilisation est pour le moment limitée, leur prix est élevé et leur place dans la prise en charge des patients atteints d'une MICI et leur articulation avec les anti-TNF restent à définir.

6. Bibliographie

1. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. mai 2013;7(4):322-37.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2013;45(2):89-94.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.
4. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(10):1133-42.
5. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. déc 1989;34(12):1841-54.
6. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. nov 2006;81(11):1462-71.
7. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. avr 2003;52(4):552-7.
8. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*. juin 1992;33(6):779-82.
9. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2013;19(1):23-9.

10. 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.
11. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut.* févr 2003;52(2):237-42.
12. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 10 avr 1997;336(15):1066-71.
13. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev.* août 2005;206:277-95.
14. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev.* août 2005;206:296-305.
15. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* juill 1995;30(7):699-706.
16. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med.* 20 nov 2001;135(10):906-18.
17. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* mai 2011;140(6):1785-94.
18. 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.
19. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* mars 2006;130(3):650-6.
20. 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.

21. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. juill 1994;107(1):3-11.
22. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 sept 2007;26(5):747-56.
23. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2007;5(1):103-10.
24. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. oct 2010;4(4):431-7.
25. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. janv 2011;106(1):110-9.
26. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. juill 1996;23(1):29-34.
27. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. sept 2010;4(3):257-68.
28. Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2014;40(1):3-15.

29. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X, et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. avr 2017;49(4):368-77.
30. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
31. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. août 2001;121(2):255-60.
32. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 15 juill 1995;123(2):132-42.
33. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 mai 2016;(5):CD000478.
34. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 7 nov 2009;374(9701):1617-25.
35. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. avr 2012;61(4):476-83.
36. Feagan BG. Methotrexate treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mai 1998;4(2):120-1.
37. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 août 2014;(8):CD006884.

38. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. févr 2016;150(2):380-388.e4.
39. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 30 juin 1994;330(26):1841-5.
40. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD000297.
41. 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.
42. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):3-13.
43. 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.
44. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. mai 1999;116(5):1029-34.
45. 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.

46. 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.
47. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. févr 2006;130(2):323-33; quiz 591.
48. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. janv 2007;132(1):52-65.
49. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. juin 2011;60(6):780-7.
50. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2012;142(2):257-265.e1-3.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns 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.
52. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):96-109.e1.
53. Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. févr 2017;31(1):37-49.

54. Stark R, König H-H, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *PharmacoEconomics*. 2006;24(8):797-814.
55. 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.
56. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut*. oct 2004;53(10):1471-8.
57. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*. sept 2006;131(3):719-28.
58. Boschetti G, Nancey S, Daniel F, Pariente B, Lerebours E, Duclos B, et al. Costs of Crohn's Disease According to Severity States in France: A Prospective Observational Study and Statistical Modeling over 10 Years. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2924-32.
59. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. févr 2008;24(2):319-28.

VU

NANCY, le **13 septembre 2018**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 septembre 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10447

NANCY, le **1^{er} octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THESE

Objectif : Dans la population des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) un nombre important d'entre eux nécessite des traitements par Anti-TNF alpha. Ces molécules représentent un coût important et grandissant pour la société. Peu d'études se sont intéressées aux coûts de prise en charge des MICI depuis la venue de ces nouvelles molécules. Le but de notre étude était d'analyser les coûts de prise en charge des patients MICI sous Anti-TNF alpha et d'identifier les facteurs déterminant ces coûts.

Matériels et Méthode : Tous les patients vus en consultation ou en hôpital de jour atteints de maladie de Crohn (MC) ou de rectocolite hémorragique (RCH) bénéficiant d'un traitement par anti-TNF alpha ont été inclus prospectivement, les coûts liés à leur prise en charge ont été recueillis sur une période d'un an précédant l'inclusion. Les coûts d'hospitalisations, chirurgies, médicaments, transports, consultations et examens complémentaires ont été pris en compte du point de vue de l'assurance maladie.

Résultats : 108 patients ont été inclus dans l'analyse, 83 MC et 25 RCH. Le coût moyen d'un patient sur une année était de 15 775€ [IC 95% : 1 622€-29 928€]. La majorité des coûts étaient constituée des médicaments représentant 84% des coûts directs totaux. Les hospitalisations et la chirurgie représentaient une part mineure de ces coûts avec respectivement 11% et 2%. Les patients avec RCH coûtaient en moyenne plus cher que ceux avec une MC : 17 376€ contre 15 292€ (p=0,207). En analyse univariée puis multivariée, l'antécédent de switch d'anti-TNF était le seul facteur associé à un coût de prise en charge plus important (p=0,0018).

Conclusion : Cette étude est la première à évaluer chez cette population le coût direct de prise en charge sur une période d'un an évaluée à 15 775€. Les biothérapies représentent la majeure partie des coûts de prise en charge avec une part mineure de la chirurgie et des hospitalisations. Compte tenu de ces coûts importants et de leur répartition, l'arrivée des biosimilaires aura un impact économique majeur dans la prise en charge de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS : Cost-of-illness study of inflammatory bowel disease patients treated with anti-TNF therapy in a French referral centre.

MOTS CLÉS : Maladies inflammatoires chroniques intestinales, coûts, anti-TNF, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, médico-économie.

THESE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE - 2018

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY Cedex
