

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 24

THESE
PRESENTEE POUR LE diplôme
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : DES Gastroentérologie et Hépatologie

par

Daniel BENITAH

Né le 6 février 1990 à Marseille

Etude observationnelle multicentrique prospective évaluant la perception au cours du remplacement de l'infliximab princeps (Remicade®) par le biosimilaire CT-P13 (Inflectra®) dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales en traitement d'entretien, et sa relation potentielle avec l'efficacité clinique, la qualité de vie, et les effets indésirables

Président et Directeur de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 24

THESE
PRESENTEE POUR LE diplôme
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : DES Gastroentérologie et Hépatologie

par

Daniel BENITAH

Né le 6 février 1990 à Marseille

Etude observationnelle multicentrique prospective évaluant la perception au cours du remplacement de l'infliximab princeps (Remicade®) par le biosimilaire CT-P13 (Inflectra®) dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales en traitement d'entretien, et sa relation potentielle avec l'efficacité clinique, la qualité de vie, et les effets indésirables

Président et Directeur de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition JANVIER 2019
Année universitaire 2018-2019

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirsch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirsch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie: transfusion

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		- Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		- Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		- Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte ; biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte ; biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétiqque) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétiqque) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Marie REIMUND,

Pour avoir pris la direction de cette thèse. Votre regard attentif, votre expertise et vos précieux conseils de rédaction ont joué un rôle déterminant dans l'aboutissement de ce projet.

Merci pour la confiance accordée et pour m'avoir suivi tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Francis VEILLON,

Pour avoir accepté avec enthousiasme de participer au jury de cette thèse. Merci également pour sa sympathie et sa pédagogie qui ont rendu ma formation au sein de son service si agréable.

A Monsieur le Professeur Bernard GOICHOT,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour l'intérêt porté à ce travail.

A Madame le Docteur Laurianne PLASTARAS,

Je la remercie pour le temps qu'elle m'a accordé, ainsi que pour la pertinence de ses corrections et les remarques constructives qui en ont découlées. Je mesure la chance de pouvoir travailler prochainement à ses côtés. Merci d'avoir accepté de faire partie à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Yves ARONDEL,

Pour son implication et son aide précieuse en participant à l'inclusion des patients. Pour ses conseils et sa pédagogie lors de mon semestre au sein de votre service.

A toutes les personnes ayant contribué à la réussite de ce projet notamment mes co-internes, et infirmières de l'hôpital de jour de HautePierre,

Merci pour leurs implications et le temps qu'ils ont pu consacrer au recrutement des patients.

A Tanya,

Je présente ma plus grande reconnaissance et mes remerciements sincères à ma femme. Pour sa patience et son soutien sans faille. Je la remercie pour son encouragement au quotidien dans tout ce que j'entreprends.

A ma famille,

Pour votre confiance et votre encouragement tout au long de mes études.

Tout particulièrement, je remercie mes parents pour leur soutien inconditionnel tout au long de ce chemin parcouru, pour être toujours présent dans les moments qui comptent pour moi. Merci pour tout.

A mes collègues, à mes amis,

Pour tous les bons moments partagés et les futurs à venir !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	19
A. Généralités	19
1. Epidémiologie.....	19
2. Physiopathologie.....	20
3. Diagnostic et histoire naturelle	20
4. Traitements conventionnels.....	23
B. Spécificités des biomédicaments.....	23
1. Définition.....	23
2. Spécificités moléculaires.....	24
C. Les anticorps anti-TNF : une biothérapie qui a modifié le devenir des MICI.....	27
1. Infliximab.....	27
D. Les biosimilaires	31
1. Définitions.....	31
2. Les biosimilaires de l'infliximab	31
3. Différence avec les génériques	34
4. Concept d'extrapolation aux MICI	35
5. Interchangeabilité systématique par le biosimilaire CT-P13	37
6. Questions concernant l'immunisation.....	38
7. Pharmacovigilance	42
8. Enjeux des biosimilaires.....	43
E. PRO (Patient Reported Outcomes).....	46
1. Généralités	46
2. Biosimilaires et acceptabilité du patient.....	47
3. MICI et qualité de vie	48
F. Evaluation clinico-biologique	50
1. Scores cliniques.....	50
2. Calprotectine fécale.....	50
G. Objectifs de l'étude	51
PATIENTS ET METHODES.....	53
A. Type d'étude.....	53
B. Critères d'inclusions et d'exclusions.....	53
C. Schéma de l'étude.....	54
D. Critères de jugement	58
E. Analyse statistique.....	59
RESULTATS.....	60
A. Population de l'étude.....	60
B. Perception des biosimilaires	64
C. Critères de jugement secondaires.....	66
1. Efficacité clinique du switch de l'infliximab par le CT-P13.....	66
2. Tolérance	67
3. PRO (Patients reported outcomes).....	68
DISCUSSION	70
CONCLUSION	75
ANNEXE I : fiche information biosimilaire	77
ANNEXE II : Auto-questionnaire sur la perception des biosimilaires de l'European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations (EFCCA).....	79

ANNEXE III: <i>Auto-questionnaire</i> FACIT-F (Functional Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)	82
ANNEXE IV : <i>Auto-questionnaire</i> IBD-DI (Inflammatory Bowel Disease-Disability Index)	83
ANNEXE V: BMQ spécifique (Belief about Medicine Questionnaire) : BMQ necessity/BMQ concern :	84
ANNEXES VI : Figures supplémentaires de l'auto-questionnaire perception.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	90

INTRODUCTION

A. Généralités

1. Epidémiologie

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui touchent 2,4 millions de personnes en Europe (environ 200 000 en France).

a) En Europe

Plus précisément, on retrouve des zones de forte incidence en Europe du Nord comme en Amérique du Nord : les taux d'incidence en Europe sont pour la MC de 10 à 45 000 nouveaux cas par an et pour la RCH de 20 à 80 000 nouveau cas par an avec des prévalences très variables de 8 à 214 cas pour 100 000 habitants pour la MC et de 21,4 à 294 cas pour 100 000 habitants pour la RCH (1).

b) En France

A partir des estimations épidémiologiques récentes pour le nord de la France, basée sur la cohorte de patients EPIMAD (correspondant à un bassin de 6 millions d'habitants des Hauts de France soit près de 10 % de la population française), celles-ci font état d'une incidence de MC en forte augmentation, passant de 5,2 à 6,7 cas pour 100 000 habitants en 20 ans (2). L'incidence actuelle de la RCH est plutôt stable dans ce registre, de 3,5 pour 100 000 habitants. L'incidence croissante de la MC contraste avec la stabilité de l'incidence de la RCH. Le pic

d'incidence pour la MC et la RCH se situe respectivement entre 20 et 30 ans et entre 30 et 40 ans (3).

2. Physiopathologie

La pathogénie des MICI n'est pas complètement connue. On pense actuellement que les MICI résultent d'une activation inappropriée du système immunitaire intestinal vis-à-vis d'un ou plusieurs éléments du microbiote intestinal chez des sujets génétiquement susceptibles et sous l'influence de facteurs d'environnement. D'autres facteurs ont un rôle sur la maladie de manière indépendante du microbiote, le poids relatif de la génétique et de l'environnement dans la pathogénie variant d'un patient à l'autre.

3. Diagnostic et histoire naturelle

Le diagnostic initial des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, endoscopiques, et histologiques.

a) Maladie de Crohn

La MC est une maladie inflammatoire transmurale pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif. Elle peut se compliquer de sténoses et/ou de lésions fistulisantes, intestinales ou périanales. Ces complications aboutissent à des dommages tissulaires cumulés, irréversibles, nécessitant encore assez souvent de recourir à la chirurgie avec pour conséquence une perte progressive de la qualité de vie. Les nouveaux traitements, notamment les biomédicaments, introduits au moment opportun de l'évolution de la maladie, pourraient en théorie modifier l'histoire naturelle de la maladie (**Figure 1**).

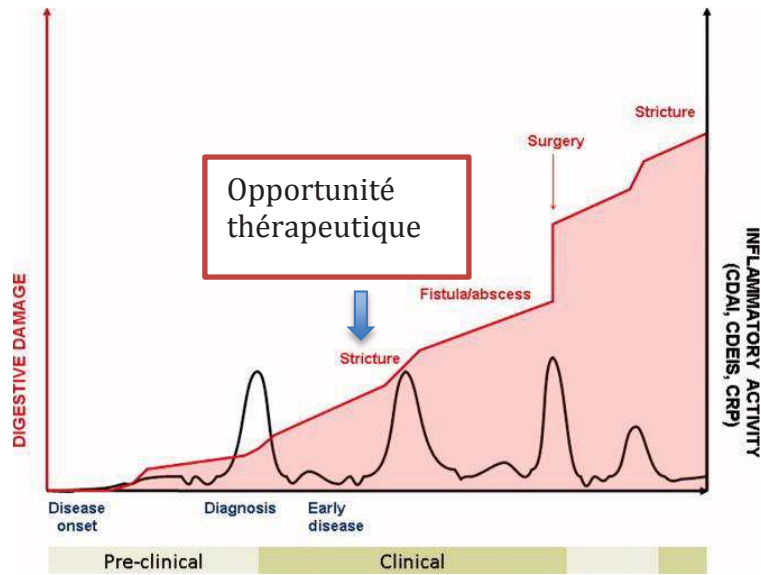


Figure 1. D'après Pariente et al. Inflamm Bowel Dis 2011.

Les caractéristiques des MICI sont définies par la classification de Montréal où le « A » représente l'âge au diagnostic, le « L », la localisation de la maladie, et le « B » signifiant « Behavior », le comportement (autrement dit le phénotype) de la MC (**Tableau 1**). Au diagnostic, peu de MC sont compliquées d'emblée : environ 75 % des MC sont inflammatoires au diagnostic (B1), 10 % sont sténosantes d'emblée (B2) et 15 % sont fistulisantes d'emblée (B3). Contrairement à la localisation de la maladie qui reste souvent assez stable au fil du temps, le phénotype de la maladie a tendance à évoluer péjorativement. Le dernier point de la classification de Montréal décrit la présence de lésions périanales (p). Avec le temps, le risque de développer une atteinte anale augmente. Ce risque est d'autant plus grand que l'atteinte est distale (atteinte rectale dans 90 %) (4).

Age diagnostic	A1 : diagnostic avant 17 ans A2 : diagnostic entre 17 et 40 ans A3 : diagnostic après 40 ans
Topographie MC	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : atteinte du tractus digestif haut p : atteinte périnéale
Phénotype	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : perforant
Topographie RCH	E1 : rectite E2 : colite gauche E3 : pancolite

Tableau 1. Classification de Montréal selon Satsangi et al.

b) Rectocolite hémorragique

La RCH touche exclusivement le rectum et le colon de façon continue et rétrograde, Le degré d'extension colique initial au cours de la RCH s'étend vers l'amont dans près d'un cas sur deux après 20 ans d'évolution. Cette extension vers l'amont est d'autant plus fréquente que les lésions initiales sont déjà étendues en amont de la charnière rectosigmoïdienne (5). Une des complications majeures de la RCH est l'évolution vers une colite aiguë grave. Elle touche 15 à 20 % des patients à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie. Elle peut être inaugurale dans 20 % des cas.

Dans la RCH, il existe aussi une augmentation du risque de cancer colorectal cumulé en fonction du temps par rapport à la population générale : 2 à 10,8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans. Ce risque est également décrit dans la MC colique répondant aux mêmes caractéristiques que la RCH (6).

4. Traitements conventionnels

La prise en charge des MICI a reposé pendant longtemps sur l'usage des dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA), des glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs, ensemble de familles thérapeutiques qu'on regroupe dans ce qu'on appelle le « traitement conventionnel ». Celui-ci permet une amélioration symptomatique mais a un effet moindre sur l'histoire naturelle de la maladie.

L'arrivée des biothérapies représente un progrès indéniable dans la prise en charge des patients atteints de MICI, en particulier celle des anticorps anti-TNF dont l'infliximab a été le premier à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 13 août 1999.

B. Spécificités des biomédicaments

1. Définition

Un médicament biologique (ou biomédicament) correspond à tout médicament dont la substance active est une macromolécule thérapeutique produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivés de ceux-ci.

2. Spécificités moléculaires

Les substances actives d'origine biologique présentent une série de caractéristiques tant au plan de la structure moléculaire que de leur procédé de fabrication qui les distinguent des substances actives d'origine chimique. On peut distinguer quatre grands points spécifiques qui pourraient contribuer au risque de « non qualité » dont découleront des risques de non efficacité, voire des risques d'effets secondaires, et notamment d'immunogénicité.

a) *Structure moléculaire plus complexe*

Ce sont essentiellement des protéines macromoléculaires avec une structure protéique tridimensionnelle, volumineuses, et un important poids moléculaire (supérieur à 10 000 Daltons) qu'il faut comparer à la masse moléculaire des principes actifs chimiques qui est de l'ordre de la centaine de Daltons. Une telle masse décrit des structures moléculaires complexes qui ne sont pas accessibles par la synthèse chimique et nécessitent donc le recours à une source biologique (un système vivant) pour les produire. Cette organisation spatiale tridimensionnelle doit être conservée pour le maintien de l'activité biologique. Pour les protéines, en plus de la structure moléculaire initiale, il faut noter des attributs complémentaires qui interviennent lors de leur synthèse *in vivo* et qui sont appelés des étapes « post-traductionnelles » (phénomènes de glycosylation, de sulfatation, d'amidation, ponts disulfures, etc...). Ces modifications vont conduire à une variabilité des molécules produites. On parle alors de la « micro-hétérogénéité » et d'une répartition des « isoformes » des protéines glycosylées. Ainsi, au sein d'un lot de production, et en fonction des conditions de culture (cf.

infra), on observera la présence de « variants » d'une même structure protéique. La répartition qualitative et quantitative de ces isoformes ou variants sera naturellement variable entre les lots de production et il faudra fixer des limites de variabilité (encadrées et contrôlées par la maîtrise des procédés) afin de garantir pour chaque lot le même niveau d'activité biologique et de sécurité d'emploi. Ainsi, le concept de « molécule unique », qui est classiquement appliqué aux substances chimiques, ne peut pas s'appliquer aux substances biologiques.

Une grande partie des enjeux des médicaments biologiques réside ainsi dans la maîtrise du profil moléculaire, de sa variabilité intrinsèque et de sa reproductibilité à chaque production.

Cette constance dans le profil de qualité est importante car elle conditionne deux paramètres importants du profil clinique :

- le profil d'efficacité et la réponse thérapeutique,
- le profil de sécurité, et surtout le risque de réaction immunitaire : on parle d'immunogénicité.

b) procédés de fabrication

Un médicament biologique étant de structure complexe comme expliqué précédemment doit obligatoirement recourir pour sa synthèse à un « système vivant ». Cette source biologique est elle-même soumise à la « variabilité du vivant » et induira donc une certaine variabilité dans le profil de qualité du produit. Chaque système de production apportera ses causes de variabilités, qui sont fonction du procédé. Ainsi toute différence dans un procédé de production (par

exemple entre deux fabricants proposant la même molécule biologique) pourra éventuellement avoir des conséquences notables sur le profil qualité, et devra donc être validée en terme d'impact sur les profils d'efficacité et de tolérance.

c) *Limites d'évaluation du niveau de qualité*

Bien que ces macromolécules font appel à plusieurs méthodes analytiques et malgré les progrès de celles-ci, certaines parties de la molécule restent inaccessibles à l'analyse en routine et à la détection de petites différences qui peuvent intervenir ponctuellement d'un lot de production à un autre. Ces différents éléments conduisent à considérer que chaque lot présente une certaine « variabilité intrinsèque » qui ne peut être ni prédite ni vérifiée, et que seule la maîtrise du procédé permet de garantir que la variabilité inter-lot n'excédera pas une certaine limite. Cette problématique d'analyse se retrouvera également dans l'exercice de « comparaison » des profils de qualité du médicament de référence et du médicament biosimilaire (cf. infra)

d) *Macromolécules et potentiel immunogène*

A la différence des petites molécules chimiques connues pour ne pas être immunogéniques, c'est à dire de ne pas provoquer de réaction anticorps par le système immunitaire du patient receveur, les macromolécules sont, au contraire, connues pour provoquer une réponse immunitaire anticorps si la molécule présentée est considérée comme du « non soi » par le patient. Ainsi, pour un médicament biologique, le potentiel immunogène doit être vérifié lors de l'administration à l'Homme car toute réaction immune pourrait entraîner des effets

indésirables allant de la perte d'activité (développement d'anticorps neutralisants) à des réactions d'intolérance (notamment anaphylaxie et hypersensibilité), même si l'apparition d'anticorps n'entraîne pas systématiquement une perte d'activité ou des réactions d'intolérance.

C. Les anticorps anti-TNF : une biothérapie qui a modifié le devenir des MICI

L'avènement de cette nouvelle classe thérapeutique a permis d'atteindre de nouveaux objectifs de traitement incluant la diminution du recours à la chirurgie et le nombre d'hospitalisation, un sevrage aux glucocorticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique et une amélioration de la qualité de vie (7)(8).

A ce jour, trois anticorps anti-TNF ont l'AMM en France dans les MICI modérées à sévères : l'infliximab et l'adalimumab (pour la MC et la RCH) et le golimumab (seulement pour la RCH).

1. Infliximab

a) Généralités

Le TNF- α (tumor-necrosis factor -alpha) est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et à un moindre degré par les lymphocytes T. Il joue un rôle clé dans la pathogénie des MICI.(9)(10)

La régulation de la production et des fonctions du TNF- α est complexe et fait intervenir de nombreux agents modulateurs dont certaines cytokines qui inhibent la production de TNF- α et qui activent le NF- κ B, Chacun de ces agents pourrait avoir un intérêt dans le traitement des maladies inflammatoires.

Le TNF- α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation avec une production accrue dans les MICI, en exerçant son activité pro-inflammatoire sur la muqueuse intestinale par de nombreux mécanismes.

L'infliximab est le premier anticorps monoclonal IgG1 κ chimérique, (commercialisé sous le nom de Rémicade[®]) produit selon la technologie des ADN recombinants constitué du domaine variable d'une immunoglobuline murine (porteur de l'activité anticorps) et du fragment constant d'une IgG1 humaine : ces deux constituants représentent respectivement 25 et 75 % de la molécule d'infliximab.

Cette molécule neutralise l'activité biologique du TNF- α et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. Sa demi-vie est de 10 à 14 jours et, après une injection unique, on détecte sa présence dans le sérum pendant 8 à 12 semaines, raison pour laquelle des perfusions toutes les 8 semaines sont réalisées en traitement d'entretien. Il est administré par voie intra-veineuse et nécessite donc toujours une hospitalisation de jour.

b) Indications au cours des MICI

(1) Maladie de Crohn luminale

L'infliximab a été le premier anticorps anti-TNF thérapeutique à obtenir l'AMM en 2003 dans la MC active sévère en traitement d'entretien chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde et/ou immunosuppresseurs ou chez lequel ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. En effet, grâce à l'essai ACCENT I de maintien de la rémission ayant

inclus 573 patients, il a été mis en évidence un taux de rémission clinique à un an de 35 % dans le groupe infliximab versus 15 % dans le groupe placebo (7).

D'après la troisième conférence de consensus de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), une utilisation plus large et plus précoce des anti-TNF est préconisée notamment en cas de maladie cortico-dépendante ou chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic (atteinte digestive haute, âge jeune au diagnostic, atteinte étendue du grêle, atteinte ano-périnéale, tabagisme actif, ulcérations coliques creusantes) et où il pourrait être difficile d'attendre 3 mois l'efficacité d'un immunosuppresseur (complications cortico-induites, signes d'imprégnation cortisonique) (11)

(2) Maladie de crohn fistulisante

L'infliximab a obtenu l'AMM en 2003 en traitement d'induction et d'entretien chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et traitement immunosuppresseur. En effet, c'est grâce à l'essai ACCENT II mené chez 195 patients ayant une MC fistulisante ayant répondu au traitement d'induction, qui mettait en évidence à un an une perte de réponse de 42 % dans le groupe infliximab versus 62 % dans le groupe placebo (12).

(3) Rectocolite hémorragique

L'infliximab a obtenu l'AMM en 2006 chez les patients atteints d'une RCH active modérée à sévère qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes et thiopurines ou chez lesquels ce

traitement est mal toléré ou contre-indiqué. Cette AMM a été obtenue suite à la publication des essais ACT 1 et 2 qui ont inclus chacun 364 patients. A la 8^{ème} semaine, les taux de rémission clinique étaient respectivement de 29,8 %, 36,4 % et 13,1 % dans les groupes infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg et placebo. L'infliximab était aussi plus efficace en termes du nombre d'hospitalisation, de cicatrisation muqueuse endoscopique et de qualité de vie (8). Dans le traitement de la RCH corticodépendante, d'après la troisième conférence de consensus ECCO, la combothérapie par anticorps anti-TNF et thiopurines est recommandée, au moins pour les malades traités par infliximab. En effet, l'essai SUCCESS a montré la supériorité de l'association azathioprine-infliximab comparée à chacune des deux molécules utilisées isolément (13).

Néanmoins le coût de ces biothérapies est élevée (il est actuellement d'au moins 8 000 euros par patient et par an pour un traitement par infliximab ; tarif de responsabilité fixé par le comité économique des produits de santé). Si en France l'accès aux anticorps anti-TNF se fait sans difficulté, dans d'autres pays l'accès à ces thérapeutiques est étroitement lié aux conditions socio-économiques et au type de couverture sociale des dépenses médicales.

En 2015, le brevet de l'infliximab est échu, ce qui a conduit au développement et à la commercialisation de plusieurs biosimilaires de cette molécule dont le CT-P13 (commercialisé en France sous le nom d'Inflectra[®] ou de Remsima[®]).

D. Les biosimilaires

1. Définitions

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), un médicament dit « biosimilaire » correspond à un médicament biologique déclaré comme similaire par rapport au biomédicament dit « de référence » (ou « princeps ») (14). Ainsi, on ne pourrait pas parler d'une « copie » de molécule biologique car ne pouvant être strictement identique par définition mais seulement « similaire » au produit de référence. Il est qualifié de « biosimilaire » par contraction du terme officiel donné dans l'article 10-4 de la directive 2001/83 de « médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence » (15).

Selon la définition de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), « c'est un médicament similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe ».

2. Les biosimilaires de l'infliximab

L'autorisation de tout médicament biosimilaire par l'EMA est soumise à une surveillance réglementaire stricte compte tenu de la complexité moléculaire des substances et des procédés de fabrication.

a) Aspects réglementaires

Le but est de démontrer par une approche par étapes avec un exercice de comparaison entre le biosimilaire et le biomédicament de référence (3 grandes étapes détaillées ci-dessous) qu'ils sont hautement similaires et qu'il n'y a pas de

différence clinique significative entre les deux produits avec un profil de tolérance identique.

Les biosimilaires CT-P13 de l'infliximab ont d'abord été approuvés par l'EMA en 2013 (16) sur la base de données de comparaisons qualitatives (physico-chimiques et biologiques), d'études précliniques sur la biosimilarité (essais de phase 1) qui représentent de loin la majeure partie du travail puis d'une étude clinique comparative (essai de phase 3).

(1) Comparaison qualitative

Au niveau biochimique, les composés doivent d'abord démontrer une composition équivalente : la structure primaire est analysée avec une attention particulière concernant les modifications post-traductionnelles qui sont sujettes à des variations dues aux différences de lignées cellulaires utilisées pour l'expression des anticorps. La structure d'ordre supérieur du biosimilaire est également analysée (cartographie des liaisons disulfure). De même on compare l'activité biologique, les propriétés immunochimiques, les impuretés et la stabilité (sous des conditions de stress).

Ainsi, lors de l'évaluation de la modification post-traductionnelle du CT-P13, des différences dans la glycosylation (fucosylation) du fragment Fc qui affectaient la liaison au récepteur FcγRIII ont été constatées. Il a pu être démontré que ces différences de liaison n'étaient pas observées en présence de sérum dilué provenant d'un patient atteint de MC et n'avaient aucun impact clinique (17). Cependant ces techniques ne sont pas suffisantes pour confirmer l'équivalence des biosimilaires : des essais pré-cliniques et clinique sont donc nécessaires.

(2) Etudes précliniques

Cela consiste à évaluer le profil pharmacologique et toxicologique *in vitro* et *in vivo*. D'abord, le biosimilaire doit être évalué *in vitro* par rapport à la molécule princeps pour démontrer les caractéristiques biologiques du mécanisme d'action du médicament. Pour les biosimilaires des anticorps anti-TNF- α , ceci inclut la démonstration de la neutralisation du TNF- α , ainsi que l'induction de l'apoptose, de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et des tests d'affinités de liaison du fragment constant de l'anticorps (Fc) aux récepteurs cellulaires.

Compte tenu du grand nombre de matériels biologiques utilisés dans la fabrication, l'EMA examine également la gestion des risques pour la prévention de la transmission d'agents infectieux, y compris les prions, les mycoplasmes et les agents viraux.

Les études *in vivo* sur l'espèce animale la plus adaptée doivent être conduites pour compléter ces données et pour évaluer la toxicité. Une étude de toxicité à dose unique et à doses répétées est donc obligatoire pour établir le profil toxicocinétique.

(3) Etudes cliniques

Les données cliniques doivent démontrer :

- d'une part, l'équivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique du composé d'origine, y compris les données d'immunogénicité
- d'autre part, l'équivalence d'efficacité clinique.

Ces données proviennent de deux essais de non infériorité contrôlés randomisés publiés en 2013, essai de phase I (PLANETAS) : « Program

evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug CT-P13 in AS patients » (spondylarthritis ankylosante) et un essai de phase III (PLANETRA) : « Program evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug CT-P13 in Rheumatoid Arthritis » (18) (19). Ces essais incluant des patients atteints de spondylarthritis ankylosante (SA) et de polyarthrite rhumatoïde (PR) ont permis respectivement de démontrer qu'il n'y avait pas de différence significative entre le composé biosimilaire CT-P13 et le biomédicament de référence (Remicade®) testés en termes de pharmacocinétique, d'efficacité, de sécurité et de profil d'immunogénicité.

Ces données ont été appuyées par plusieurs cohortes observationnelles prospectives dans la « vraie vie » dont une cohorte multicentrique comprenant 210 patients (126 MC et 84 RCH) inclus en traitement d'induction par le CT-P13. A la semaine 14, les auteurs observaient respectivement une réponse clinique chez 81,4 et 77,6 % patients atteints MC et de RCH et une rémission clinique respectivement de 53,6 et de 58,6 % chez les patients atteints MC et de RCH avec un taux de rémission clinique plus important chez les patients naïfs d'anticorps anti-TNF (20). De plus une revue systématique comprenant 11 études de patients atteints de MICI dont la majorité des patients étaient naïfs d'anticorps anti-TNF confirme ces données d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité similaires par rapport à la molécules princeps (21).

3. Différence avec les génériques

L'évaluation d'un biosimilaire porte sur une comparaison de celui-ci avec le biomédicament de référence. Cette comparaison est basée sur une analyse

extensive des propriétés physicochimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamiques, toxicologiques (sécurité) mais aussi clinique (efficacité) alors que pour un médicament générique le dossier de qualité et l'étude de bioéquivalence suffisent.

C'est la raison pour laquelle l'EMA a délivré une AMM sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et non pas seulement sur la bioéquivalence, comme c'est le cas pour les génériques (22).

4. Concept d'extrapolation aux MICI

Le concept « d'extrapolation des indications » a fait l'objet de nombreuses discussions qui ont évoluées au cours du temps depuis les premières directives générales élaborées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (2005).

A l'origine, l'ECCO a été prudente concernant l'utilisation de biosimilaires, mais sa position s'est progressivement modifiée.

Ainsi, pour les biosimilaires des anticorps monoclonaux, nous avons assisté à une évolution progressive du raisonnement et de l'approche, confirmée dans la dernière directive publiée par l'EMA (23). Elle stipule que des études cliniques de non infériorité dans l'indication « la plus sensible » peuvent constituer la base de l'extrapolation en les considérant comme une « justification adéquate et pertinente » mais pas comme une « conclusion automatique ou systématique » (24). Par conséquent, les données concernant l'utilisation des biosimilaires dans les MICI peuvent être extrapolées à partir d'une autre indication compte-tenu du fait que ces anticorps monoclonaux ont le même mode d'action. En effet, Le

composé CT-P13 n'a été comparé contre la molécule princeps seulement dans des indications rhumatologiques dans les essais cliniques PLANETRA et PLANETAS. Le principe d'extrapolation des indications a donc conduit à l'obtention de l'AMM des médicaments biosimilaire Inflectra[®] et Remsima[®] aussi dans les MICI.

Malgré un processus d'approbation rigoureux, l'acceptation des biosimilaires par la communauté médicale a rencontré une certaine réticence voire parfois une réelle résistance (25). Cela semble particulièrement vrai pour les indications thérapeutiques pour lesquelles aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé avec le biosimilaire et où le principe de biosimilarité a été approuvé sur la base d'une extrapolation, ce qui est le cas des MICI. Les raisons de cette méfiance peuvent être le fait que les cliniciens ont été formé – et ceci à juste titre -, à examiner principalement les données d'essais cliniques (idéalement randomisés et en double-aveugle) dans leur propre domaine pour juger de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament. Or, cela ne correspond pas à la méthodologie des programmes de développement des biosimilaires comme nous le détaillons ci-dessus.

Ainsi en pratique, le biosimilaire de l'infliximab peut être prescrit aux malades atteints de MC et de RCH avec les mêmes indications que celles du Remicade[®]. Les nouveaux malades (naïf d'anticorps anti-TNF) nécessitant un traitement par infliximab peuvent recevoir le biosimilaire d'emblée et les malades en cours de traitement par Remicade[®] peuvent soit continuer à recevoir ce médicament, soit recevoir le biosimilaire en remplacement du princeps et ceci sans aucune

recommandation ou « encadrement médical et/ou biologique et/ou morphologique » particuliers.

5. Interchangeabilité systématique par le biosimilaire CT-P13

La question ayant suscité le plus de débat concerne la possibilité de passer d'un traitement par un médicament biologique de référence à un médicament biosimilaire. On parle plus communément de remplacement (ou de « switch » pour reprendre la terminologie en langue anglaise) si l'échange relève d'une prescription médicale, et d'une notion de substitution si l'échange relève d'un acte de délivrance réalisé par un pharmacien. A la différence de l'AMM qui est obtenue à l'échelle européenne, l'EMA laisse à chaque Etat membre le soin de définir ses propres règles en matière d'interchangeabilité et de substitutions (26).

C'est grâce à l'étude NOR-SWITCH, premier essai multicentrique randomisée en double aveugle, de non infériorité, qui a été initié pour comparer le passage de l'infliximab princeps au biosimilaire CT-P13 à un maintien du biomédicament princeps (Remicade®) chez des patients atteints de PR, de SA, de rhumatisme psoriasique, de RCH, de MC ou de psoriasis ayant une indication de traitement par infliximab que nous disposons de données prospectives dans le domaine des MICI. Tous les patients adultes sous traitement stable par infliximab princeps pendant au moins 6 mois pour ces 6 pathologies étaient éligibles. Cette étude multicentrique a inclus 481 patients suivis pendant 52 semaines. Le critère de jugement principal était l'aggravation de la maladie mesurée à partir de scores composites spécifiques à chaque maladie. A un seuil de non infériorité de 15 %,

on ne retrouve aucune différence significative, avec une aggravation de la maladie qui est survenue chez 26,2 et 29,6 % des patients des groupes princeps et CT-P13, respectivement. De même, la fréquence des effets indésirables ou les données d'immunogénicité sont similaires dans les 2 groupes. Cette étude dont les résultats étaient très attendus par les cliniciens présente la particularité d'avoir été entièrement financée par le gouvernement norvégien (32).

Néanmoins, certaines limites nécessitent d'être mentionnées, la principale étant le manque de puissance de l'étude pour permettre de prouver une non infériorité non pas sur l'ensemble des 6 maladies d'intérêt prises dans leur ensemble, mais par pathologie. On note également dans le sous-groupe des patients ayant une MC, des résultats à la limite de la significativité statistique.

En France, l'ANSM avait adopté initialement une position préconisant l'abstention d'une interchangeabilité avec un autre biomédicament. Cette position a été révisée grâce à ces nouvelles données d'efficacité et de sécurité rassurantes. Dans un rapport publié en mai 2016, l'ANSM indique qu'une interchangeabilité en cours de traitement est envisageable sous trois conditions : (i) l'information et l'obtention du consentement du patient, (ii) la mise en place d'une surveillance clinique adaptée et (iii) l'assurance de la traçabilité des produits concernés.(22)

6. Questions concernant l'immunisation

a) Généralités

Les biomédicaments ont le potentiel de provoquer une réaction immunitaire chez les patients traités, aboutissant à la production d'anticorps anti-médicaments. Ainsi, on sait que les biomédicaments peuvent induire la formation d'anticorps

monoclonaux dirigés contre l'anticorps thérapeutique, par exemple l'infliximab (princeps et biosimilaires), anticorps appelés ADA (pour Anti-Drug Antibodies). Cette immunogénicité peut être responsable d'une diminution de l'efficacité du traitement ou à un plus faible maintien thérapeutique au cours du temps voire à des effets indésirables, en particulier allergiques. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs liés aux propriétés de la molécule (profil de glycosylation, présence d'impuretés, d'agrégats ou de contaminants), au traitement (voie et fréquence d'administration, durée du traitement) et au patient. L'immunisation est ainsi favorisée par les interruptions du traitement ou l'espacement des perfusions.

Ce risque ne pouvant pas toujours être détecté par les méthodes analytiques courantes pourra en revanche conduire chez les patients traités à l'induction potentielle d'une rupture de la tolérance immunitaire, initialement développée vis à vis du médicament précédemment administré et que le système immunitaire du patient a toléré avec les lots précédents.

Dans une méta-analyse incluant 68 études (14 651 patients) rapportant la formation d'ADA chez des patients atteints de PR, SA ou de MICI traités par un anticorps anti-TNF, on trouvait une incidence cumulée d'ADA pour l'infliximab la plus élevée de 25 % avec une perte de réponse de 27% dans la PR et de 18% dans la SA, ces deux résultats étant statistiquement significatifs (27). Cependant, on ne trouvait pas de perte de réponse statistiquement significative pour les MICI puisque seules les études qui indiquaient la durée de traitement par l'infliximab étaient prises en considération pour l'analyse. En tous cas, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs (méthotrexate, 6-mercaptopurine,

azathioprine) permettait de réduire de 74 %, le risque de formation d'ADAs chez tous les patients. Ainsi, l'association des thiopurines aux anticorps anti-TNF (combothérapie) augmente leur efficacité et diminue leur immunogénicité au prix d'une toxicité plus importante.

Une autre étude dans les MICI a montré que les anticorps anti-Remicade® reconnaissent le biosimilaire CT-P13 (Remsima®) et inhibaient son action à un degré similaire. Ceci suggère que ces deux produits ont une immunogénicité semblable et partagent les mêmes épitopes immunodominants. De plus, les anticorps anti-adalimumab (patients pré-exposés à l'adalimumab) n'entraînaient pas de réactions croisées chez les patients sous infliximab princeps ou biosimilaire (28).

Une étude prospective de phase IV plus récente, ouverte, de non infériorité et multicentrique (étude SECURE) comprenant 120 patients atteints d'une MICI stable, a comparé les concentrations sériques des patients sous infliximab princeps puis switchés à la molécule CT-P13 biosimilaire (29). Aucune différence significative n'a pas été trouvée jusqu'à la 16^{ème} semaine. Six événements indésirables graves ont été rapportés chez 6 patients, un seul de ces événements indésirables (un abcès péri-anal) ayant été jugé comme directement lié au traitement à l'étude.

Le meilleur niveau de preuve hors MICI provient des deux essais contrôlés randomisés PLANETRA et PLANETAS qui ne montrent aucune différence en termes de formation d'ADA entre les patients traitées par infliximab princeps ou

par CT-P13 aux semaines 52 (18)(19) et aux phases d'extension à la semaine 104 (30) (31), bien que malgré l'utilisation de méthotrexate, la fréquence des ADA augmentait d'environ 25 % à 14 semaines et 50% à 54 semaines dans les deux groupes chez des patients atteints de PR.

Plus récemment, l'étude NOR-SWITCH a clairement établi qu'aucune différence en termes de formation d'ADA n'était observée entre les patients « switchés » avec le CT-P13 biosimilaire et ceux continuant à être traités par la molécule princeps (32).

Une autre étude prospective observationnelle dénommée PROSIT BIO, comprenant 547 patients (313 atteints de MC et 234 de RCH) composé soit de patients naïfs de traitement par infliximab, soit précédemment exposé à un anticorps anti-TNF, soit switché par l'infliximab biosimilaire a montré que le profil de sécurité et l'efficacité du CT-P13 est en accord avec la littérature concernant l'infliximab (33). Cependant, dans le groupe pré-exposé aux anticorps anti-TNF on notait dans ce travail, 3 fois plus de réactions à la perfusion dont certaines ont conduit à l'interruption du traitement (33).

Par ailleurs il faut noter que jusqu'à présent aucune étude ne s'est intéressée à l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité des patients « switchés » entre deux biosimilaires, ou entre un biosimilaire vers la molécule princeps ou encore soumis à des « switchs » multiples. D'un point de vue immunologique, une immunisation répétée aux biothérapies successives pourrait entraîner un surrisque ce qui imposerait un niveau élevé de pharmacovigilance.

b) Dosage et interprétation de l'infliximabémie et de l'ADA

Les méthodes utilisées pour le dosage de l'infliximabémie et la détection des ADA) sont deux méthodes ELISA. Pour l'infliximabémie, il y a du TNF en premier antigène qui va fixer l'infliximab ce qui révélera par un signal coloré une coloration proportionnelle à la concentration d'infliximab. Pour les ADA, l'antigène utilisé sera l'infliximab qui va fixer les anticorps anti-infliximab selon la même méthode.

La présence d'ADA ne présume pas de leur capacité ou non à neutraliser l'activité de l'infliximab, ce qui se traduit dans quelques cas à des concentrations d'ADA élevées et pourtant à une infliximabémie suffisante pour avoir un effet thérapeutique. D'autre part, en terme de cinétique, si l'injection d'infliximab a été réalisée avant le prélèvement, les ADA n'auront pas le temps de neutraliser tout le médicament injecté, raison pour laquelle seule une concentration résiduelle est interprétable pour le suivi thérapeutique du traitement par infliximab.

Après avoir pris en compte ces différents paramètres, la présence d'ADA lorsque l'infliximabémie est basse est un indicateur de risque important d'échappement thérapeutique et de risque d'une réaction allergique dont l'intensité est variable. Néanmoins, leur présence seule ne préjuge pas de l'inefficacité ou non du traitement.

7. Pharmacovigilance

Les médicaments biosimilaires suivent les mêmes règles que les biomédicaments de référence et font l'objet d'un suivi post-AMM continu. Les données de sécurité sont recueillies et suivies à l'aide de registres à la demande des autorités de

santé. Afin de bien comprendre la sécurité dans l'utilisation clinique à long-terme, de plus larges études de phase IV prospectives, des registres et des études de pharmacovigilance seront nécessaires pour évaluer le profil de tolérance à plus long terme du CT-P13.

8. Enjeux des biosimilaires

L'apparition des biosimilaires, nouvelle génération de biomédicaments, pourrait permettre de diffuser ce progrès majeur avec la plus grande équité possible. Ainsi leur objectif est de favoriser l'utilisation optimale des biomédicaments en facilitant leur production et leur distribution au coût le plus juste possible.

La mise sur le marché des médicaments biosimilaires favorise une maîtrise des dépenses en santé. Ces médicaments, commercialisés lorsque viennent à échéance les brevets des médicaments biologiques dits de référence, stimulent la concurrence et permettent d'envisager des diminutions substantielles des coûts de prise en charge des patients, tout en leur garantissant des niveaux de qualité, d'efficacité et de sécurité comparables.

Grâce aux économies obtenues par leur diffusion à grande échelle, il pourrait être possible d'utiliser les biomédicaments dans des formes plus précoces et peut-être moins sévères. Les médicaments biosimilaires contribuent aussi à élargir les possibilités d'approvisionnement pour pallier aux ruptures d'approvisionnement et à financer l'innovation technologique grâce aux économies engendrées.

L'évolution du cadre législatif notamment par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale en 2017 a par ailleurs modifié les règles relatives au recours aux

médicaments biosimilaires. L'article L5125-23-2 du Code de la Santé Publique rend aujourd'hui possible le remplacement à tout moment du traitement par un médicament biologique princeps par son biosimilaire.

Depuis l'arrivée de l'Inflectra[®], nous avons pu observer une baisse continue du tarif de responsabilité fixé par le comité économique des produits de santé de chaque flacon avec une diminution parallèle du prix de la molécule princeps : le prix unitaire du flacon de 100ml de Rémicade[®] est actuellement à 290 € environ. De plus, ce prix peut être sujet à négociation suite aux appels d'offres et des marchés passés entre le laboratoire pharmaceutique et le(s) centre(s) hospitalier(s).

Toutefois, l'ampleur des économies reste difficile à estimer à terme, d'une part en raison d'un manque de recul et d'autre part d'un cadre réglementaire encore évolutif.

a) *Expérience aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg*

A titre d'exemple aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), le prix unitaire du flacon d'Inflectra[®] et de celui de Rémicade[®] ont nettement évolué au cours des dernières années (**Figure 2 et 3**) d'une part suite à la mise en concurrence et d'autre part suite aux appels d'offres et des marchés passés entre le laboratoire et les HUS (à Strasbourg, toutes ces négociations passent en fait par une plateforme commune à de nombreux centres hospitaliers). Les coûts actuels sont respectivement de 105 € et de 113 € pour l'Inflectra[®] et le Rémicade[®]. Bien qu'il n'y a que 8 € d'écart, les HUS ont pu engendrer en 2018 une économie de plus de

1,5 millions d'euros par rapport à 2015 concernant uniquement les patients atteints de MICI.

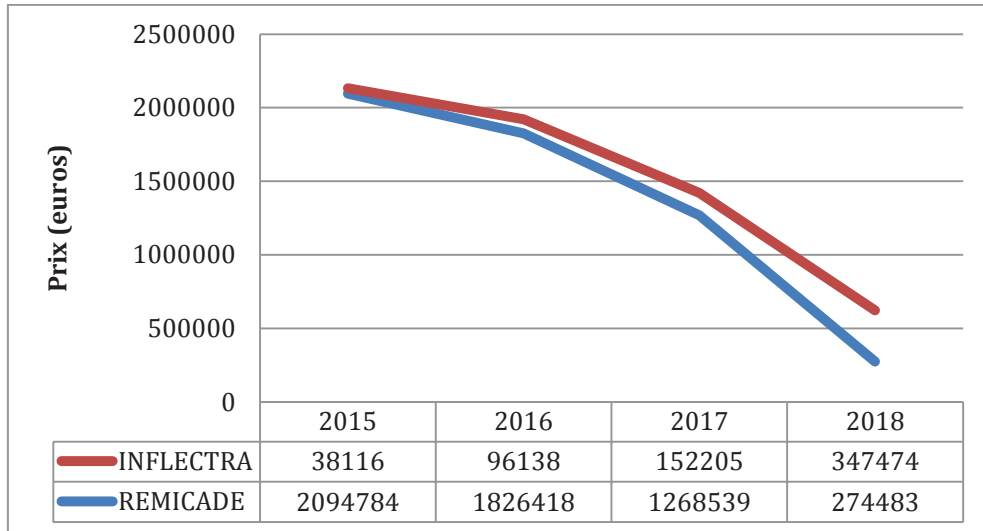


Figure 2. Evolution des dépenses annuelles en Infliximab

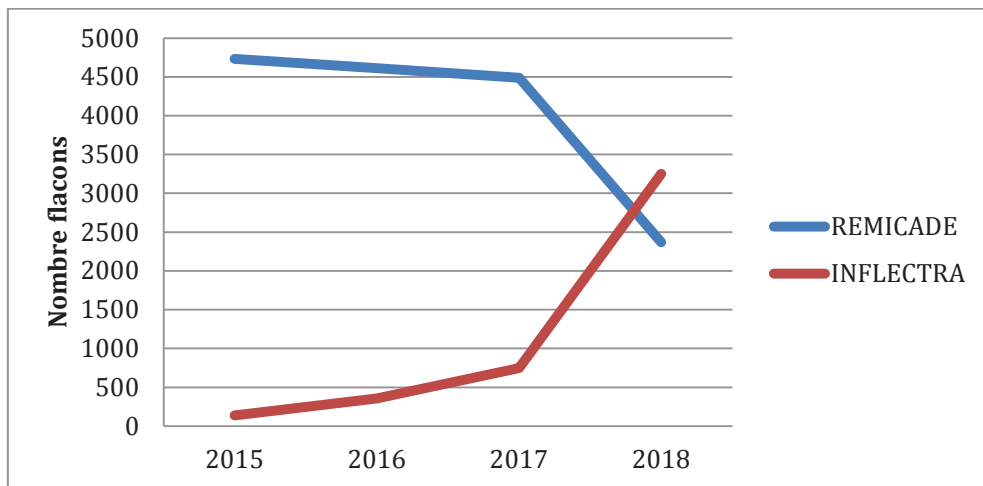


Figure 3. Evolution quantité de flacons d'Infliximab

E. PRO (Patient Reported Outcomes)

1. Généralités

Selon la définition de l'Agence du médicament américaine (FDA pour Food and Drug Administration), il s'agit de « toute mesure de l'état de santé du patient qui est rapportée directement par le patient, sans interprétation du médecin ou d'une tierce personne ».

Ces mesures sont réalisées le plus souvent à partir de questionnaires standardisés validés dont les propriétés psychométriques sont bien établies. Le concept de PRO est toutefois beaucoup plus vaste que le seul champ de la qualité de vie. Il s'agit en effet d'interroger les patients sur la manière dont ils vivent la maladie, l'impact de celle-ci sur leur vie quotidienne, sociale, professionnelle, sur leur entourage, leur vécu du parcours de soins, leur perception des effets secondaires des traitements. Le recueil des PRO fait maintenant partie intégrante des objectifs des essais thérapeutiques.

La question de l'observance est également centrale notamment dans le cadre d'une maladie dont la prise en charge est chronique chez des malades de plus en plus pris en charge de manière ambulatoire. Une non prise en compte des symptômes perçus par les patients est un facteur favorisant des comportements d'inobservance.

2. Biosimilaires et acceptabilité du patient

Sur la base de l'enquête en ligne de l'European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) réalisé entre novembre 2014 et octobre 2015, 1181 patients ont répondu à un questionnaire en ligne comprenant 14 questions. Parmi ces patients interrogés, seuls 38 % ont entendu parler des biosimilaires et ont donc continué à répondre aux questions spécifiques sur les biosimilaires (34). Les répondants se sont inquiétés du profil de sécurité des biosimilaires (47,0 %), de son efficacité (40,3 %) et de sa structure moléculaire (35,0 %). Seulement 25,2 % des répondants n'avaient aucune inquiétude à propos des biosimilaires et seuls 31,0 % des répondants étaient totalement confiants concernant les biosimilaires s'ils avaient été prescrits après information et explications par leur médecin référent. Un peu plus de la moitié des répondants estimaient que l'élément « coût » du traitement ne devrait pas primer sur le niveau d'efficacité ou de sécurité/tolérance. Enfin, 65,7 % des répondants indiquaient qu'ils souhaitaient savoir s'ils recevaient le médicament référent ou le biosimilaire et recevoir toute les informations nécessaires par écrit (fiche produit) à son sujet de ce dernier.

Cette enquête montre bien que les patients ont une information non structurée parfois divergente et sont potentiellement inquiets d'un changement de leur médicament biologique par un médicament biosimilaire.

a) Effet Nocebo

Il s'agit de la traduction subjective de la conviction par le patient qu'une substance ou une pratique médicale peut lui être nuisible.

Une étude américaine a suivi l'activité cérébrale chez 20 patients bénéficiant d'une IRM fonctionnelle pendant une expérience douloureuse. Ils recevaient ou non un traitement placebo théoriquement antalgique. Des zones spécifiques ont été mises en évidence pour l'effet nocebo au niveau du cortex orbito-frontal et pour l'effet placebo au niveau du striatum. Nos cerveaux sont donc susceptibles d'induire des réactions positives ou négatives suite à l'instauration d'un traitement. Ainsi des attitudes négatives, pessimistes, ou des mauvaises expériences avec un traitement similaire, une mauvaise information reçue de la part des soignants ou des médias peuvent être la cause d'effets indésirables qui n'ont pourtant pas de base rationnelle. Cet effet nocebo pourrait donc avoir un impact sur l'interchangeabilité d'un biomédicament original par un biosimilaire (35).

Des résultats complémentaires permettraient de continuer à identifier les croyances erronées de certains patients qui pourraient être sensibilisés via des programmes d'éducation thérapeutique ciblés.

En effet, changer les croyances des patients concernant leurs traitements peut aider à améliorer leur adhésion. C'est la raison pour laquelle il est important de disposer d'outils validés pour dépister ces croyances.

3. MICI et qualité de vie

L'impact des MICI sur la vie socio-professionnelle des malades reste mal connu avec peu de données sur l'évaluation de la qualité de vie d'une population spécifique de MICI sous biosimilaires. Si la mortalité liée aux MICI est très faible, leur évolution est néanmoins parfois sévère ayant un impact négatif pouvant

significativement perturber leur qualité de vie quelle que soit la durée d'évolution de la maladie (36).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le handicap ou invalidité dénommé sous le terme de « disability » est une dénomination générique qui couvre les déficiences, les limitations d'activité et les restrictions de participation. Une déficience est un problème de fonctionnement du corps. Une limitation d'activité est une difficulté rencontrée par un individu dans l'exécution d'une tâche ou d'une action alors qu'une restriction de participation est un problème rencontré par une personne impliquée dans des situations de la vie. Ainsi, le handicap est un phénomène complexe, reflétant une interaction entre les caractéristiques du corps d'une personne et les caractéristiques de la société dans laquelle il ou elle vit.

Afin de quantifier ce handicap plusieurs questionnaires existent dans d'autres maladies chroniques mais aucun n'était adapté aux MICI qui ont des préoccupations particulières jusqu'au développement du score appelé IBD-DI (Inflammatory Bowel Disease-Disability Index) qui a été élaboré et validé au sein du registre EPIMAD dans une étude prospective récente auprès de 200 malades. L'originalité et la puissance de ce travail est la validation de cet index effectué en population générale « dans la vraie vie ». (37).

Ainsi, le but ultime du traitement des MICI devrait être la réduction de cet handicap au long cours. Or, les essais cliniques dans les MICI se sont jusqu'ici plutôt intéressés aux courtes périodes. Le handicap est devenu un critère de jugement secondaire majeur dans beaucoup d'essais cliniques dans d'autres

maladies chroniques évolutives telles que les maladies inflammatoires rhumatologiques.

F. Evaluation clinico-biologique

1. Scores cliniques

A la différence des PROs qui permettent de mesurer de manière objective le handicap physique, social et psychologique des patients atteints de MICI, le score de Mayo total (qui nécessite une endoscopie) ou l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI pour Crohn's Disease Activity Index) ou encore le score de Harvey Bradshaw, sont les plus fréquemment utilisés dans les essais cliniques conventionnels. Ce sont des instruments composites qui ne sont pas totalement objectifs et n'abordent pas l'impact de la maladie du point de vue du patient. Ils peuvent être difficiles à appliquer à la pratique clinique courante car complexes et chronophages (comme par exemple le CDAI).

2. Calprotectine fécale

Il s'agit d'une glycoprotéine hétérodimérique appelée aussi protéine S100A8-A9 qui est abondante dans le cytosol de certaines cellules inflammatoires, en particulier dans les polynucléaires neutrophiles. En cas de phénomène inflammatoire digestif, ces polynucléaires neutrophiles (en grand nombre : jusqu'à 10 fois la normale) infiltrent la paroi digestive et passent dans la lumière digestive. La calprotectine fécale peut donc être détectée dans les selles et va refléter proportionnellement l'intensité de l'inflammation directement dépendante de la

rupture de la barrière épithéliale et donc du passage des polynucléaires neutrophiles de la muqueuse vers la lumière intestinales.

Actuellement, ce dosage n'est malheureusement pas encore remboursé par l'Assurance-Maladie (il coûte entre 30 et 60 euros), même s'il devrait l'être prochainement dans certaines indications. Il est réalisé par plusieurs méthodes immunoenzymatiques de type ELISA, simples, rapides et fiables.

Il présente une excellente performance (97 %) pour distinguer une MICI en poussée d'un trouble fonctionnel intestinal avec un seuil optimal de 50 µg/g de selles (38).

D'autre part une concentration de calprotectine fécale supérieure à 250 µg/g de selles semblerait optimal pour affirmer une poussée de MICI. En effet, la valeur prédictive négative de ce dosage est d'environ 90 % permettant ainsi d'exclure avec une quasi-certitude une poussée quand sa concentration est en dessous de 250 µg/g de selles (39).

Il faut noter la possibilité de faux positif en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine ou d'inhibiteurs de la pompe à proton.

G. Objectifs de l'étude

Partant de ces éléments, l'objectif principal de notre travail était d'évaluer prospectivement la perception du remplacement du traitement par infliximab princeps (Remicade®) par un de ses biosimilaires, le CT-P13 (Inflectra®) chez des patients ayant une MICI en rémission clinique depuis au moins 6 mois en traitement d'entretien au sein d'une cohorte multicentrique de patients atteints de

MICI, informé oralement et par écrit, et acceptant le remplacement du princeps par le biosimilaire.

Parallèlement, nous avons étudié l'impact du « switch » sur l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance (y compris l'immunogénicité) du traitement.

PATIENTS ET METHODES

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle multicentrique de cohorte au sein du CHU de Hautepierre et de la clinique Sainte-Barbe à Strasbourg, et du Centre Hospitalier de Haguenau entre avril 2018 et mars 2019.

B. Critères d'inclusions et d'exclusions

Les critères d'inclusion étaient : 1) un diagnostic de RCH ou de MC selon les critères de l'ECCO (cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et/ou radiologiques, 2) une rémission clinique depuis au moins 6 mois selon le score Mayo Clinic partiel (MCp) pour la RCH et l'indice de Harvey-Bradshaw (HBI) pour la MC, 3) un traitement d'entretien par infliximab princeps (Remicade®) sans nécessité d'optimisation thérapeutique depuis au moins 6 mois, 4) un consentement oral du patient pour le remplacement de l'infliximab princeps par le biosimilaire CT-P13, et 5) un âge supérieur à 18 ans.

Les critères d'exclusion étaient 1) l'absence de rémission clinique, 2) une optimisation thérapeutique (rapprochement des intervalles de perfusion et/ou augmentation de la posologie) au cours des 6 derniers mois précédents, 3) le refus du patient soit concernant le remplacement de l'infliximab princeps par le CT-P13, soit de participer à l'étude, 4) un âge inférieur à 18 ans, 5) la grossesse, et 6) un patient actuellement sous infliximab princeps mais ayant préalablement été traité par le biosimilaire CT-P13.

Les patients ayant accepté le switch et la participation à l'étude avaient également reçu une information écrite concernant les biosimilaires.

C. Schéma de l'étude

Lors de la visite d'inclusion, les patients éligibles auxquels nous avons proposé de remplacer l'infliximab princeps par le CT-13 ont reçu une information orale personnalisée et une information écrite concernant les biosimilaires par un médecin (en général le médecin référent du patient) (**Annexe I**). Cette visite correspondait à la dernière perfusion théorique d'infliximab princeps appelée T-1. Leur consentement oral recueilli était noté dans le dossier de biothérapie après un délai de réflexion lors de la prochaine perfusion correspondant à la première perfusion de CT-P13 (T0).

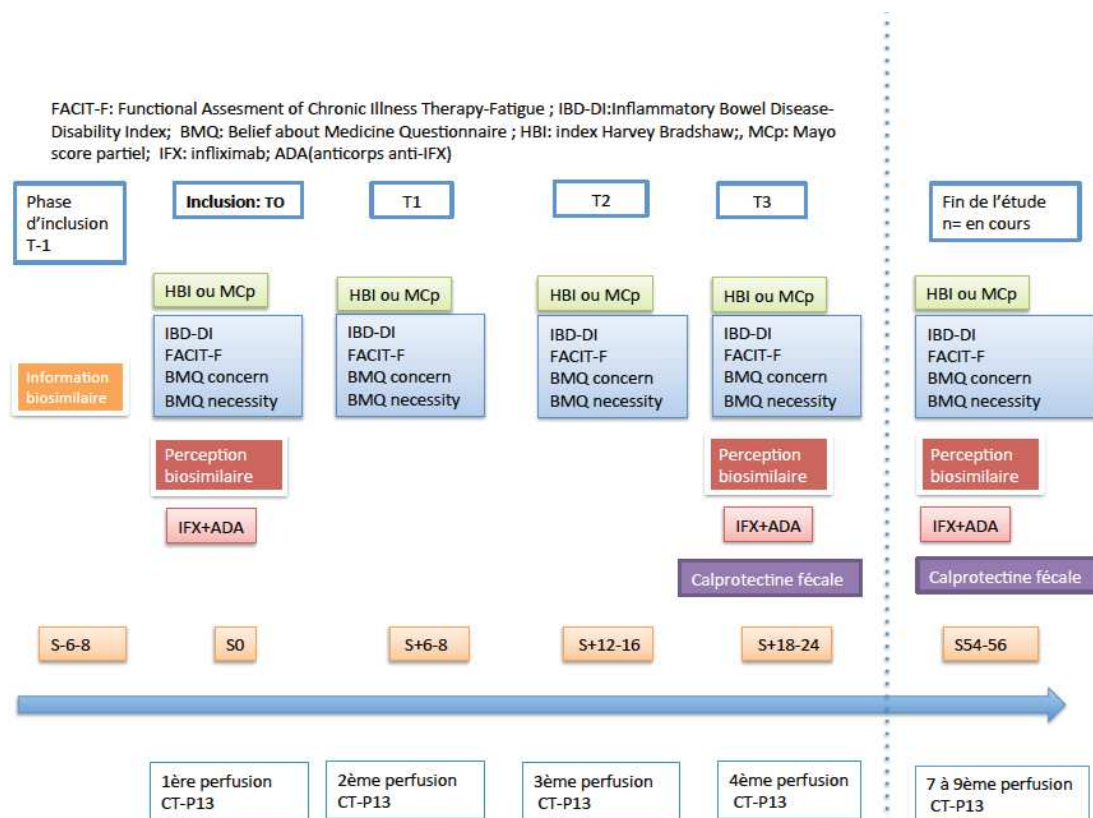


Figure 4 : Schéma de l'étude

Lors de cette visite d'inclusion, les données cliniques suivantes étaient recueillies (**tableau 2**) : sexe, date de naissance, type de MICI, âge au diagnostic de la MICI, antécédents familiaux de MICI, antécédent(s) de résection(s) intestinale(s), antécédents d'appendicectomie, tabagisme (sevré ou actif), le phénotype de la MICI selon la classification de Montréal, la présence de lésions anopérinéales, les traitements antérieurs de la MICI, le poids et l'indice de masse corporel (IMC), la présence de manifestation extra-intestinales, les traitements concomitants (corticoïdes et immunosuppresseurs), l'intervalle de perfusion et la posologie de l'infliximab et du CT-P13, et enfin le début de traitement par l'infliximab princeps.

Lors de la visite en hôpital de jour correspondant à la première perfusion du CT-P13 (appelée T0), nous avons recueilli :

- 1) Les données d'activités cliniques (HBI) pour les patients atteints de MC (40) et score MCp pour les patients atteints de RCH (41)
- 2) Un auto-questionnaire ouvert évaluant la perception des biosimilaires, questionnaire établi par l'EFFCA lors d'une enquête en ligne (34) (**Annexe II**),
- 3) Un auto-questionnaire de qualité de vie, le FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale). Il s'agit d'un outil récent qui se focalise sur l'impact du traitement à long terme de maladies chroniques sur la fatigue fonctionnelle. Le FACIT-F reflèterait indirectement l'activité de la maladie. Il est constitué d'un questionnaire à 13 questions où le patient se positionne sur une échelle de type Likert allant de 0 à 4 (0 = pas du tout d'accord, 4 = tout à fait d'accord). En additionnant les réponses on obtient un score maximal de 52. Plus

le score est élevé moins le patient est fatigué. A titre indicatif, l'américain moyen non-malade se positionne en moyenne à 40,1 (42) (**Annexe III**).

4) un auto-questionnaire validé dans les MICI (37) sous la forme de PROs (résultats rapportés par le patient), intitulé IBD-DI (Inflammatory Bowel Disease-Disability Index) s'intéressant à quantifier le handicap : il comprend 14 items (0 = très bon, 4 = très mauvais) et le score varie de 0 à 100 (**Annexe IV**). Il a été validé également dans d'autres études plus récentes dans une version française sous forme d'auto-questionnaire (43)(44). Cet indice tient compte des principales préoccupations des patients porteurs de MICI : difficulté à maîtriser les besoins impérieux (« urgences toilettes »), difficulté à assumer les tâches domestiques, scolaires ou de travail à l'extérieur du domicile, difficultés dans les relations de couples, troubles de l'humeur et du sommeil. L'IBD-DI a été spécifiquement conçu pour exclure l'utilisation de questions portant sur les sentiments subjectifs des patients. Il explore l'importance (le degré) de l'incapacité et les limitations dans les domaines du sommeil, de l'humeur, des douleurs abdominales, de la fréquence et du nombre de selles, de la participation à des événements sociaux ou professionnels. L'IBD-DI a montré une cohérence interne, une fiabilité (ou reproductibilité) inter-observateurs élevée mais une fiabilité intra-observateur modérée.

5) Enfin, un auto-questionnaire BMQ spécifique (Belief about Medicine Questionnaire) validé dans les MICI évaluant les convictions des patients relatives aux médicaments prescrits pour un usage personnel.

Il est lui même subdivisé en 2 sous groupes : BMQ « concerns » évaluant les appréhensions ressenties vis-à-vis de ce traitement et BMQ « necessity »

s'intéressant au degré de conviction du patient relative à l'intérêt de son traitement. Ce score a été validé comme test de dépistage d'une mauvaise observance thérapeutique au cours de certaines maladies inflammatoire chroniques dont les MICI (45). Il a été validé dans sa version française pour le diabète de type 2 et le VIH (46).

Ces 2 sous-scores (5 items chacun) vont de 5 à 25 points chacun. Plus le score est élevé plus le patient est investi dans cette croyance (**Annexe V**).

Ces questionnaires étaient remis au moment de chaque perfusion puis récupéré par une infirmière.

Enfin, 6) le dosage de l'infiximabémie résiduelle ainsi que le dosage des anticorps ADA étaient réalisés juste avant la première perfusion de CT-P13.

Les paramètres d'activités cliniques, le recueils d'événements intercurrents à savoir : toute modification thérapeutique (posologie, intervalle entre deux perfusions, interruption du traitement) ou effets secondaires, les scores à partir d'auto-questionnaires FACIT-F, BMQ concern et necessity et IBD-DI étaient recueillis à chaque perfusion.

Le suivi des patients est prévu jusqu'à la semaine 54 voire 108, les présents résultats rapportant les données pour un suivi après 3 perfusions de CT-P13.

Au cours de cette 4ème perfusion, en plus des paramètres cliniques habituels et des auto-questionnaires susmentionnés, nous avons de nouveau recueilli les résultats de l'auto-questionnaire concernant la perception des biosimilaires. Nous

avons également réalisé le dosage de l'infliximabémie résiduelle ainsi que le dosage des ADA (**Figure 4**).

Afin de calculer la moyenne (associée à son écart-type), nous avons considéré les prélèvements strictement supérieurs à 16 mg/l équivalant à 17 mg/l et les prélèvements strictement inférieurs à 0,3 mg/l équivalent à 0,2 mg/l.

Les prélèvements de la grande majorité des patients (CHU de Haute-pierre et CH de Haguenau) ont été analysés au sein du même laboratoire de biochimie des HUS.

Concernant le dosage de la calprotectine fécale, nous avons remis un pot de recueil lors de la 2^{ème} perfusion de CT-P13 après recueil du consentement et une information orale et écrite. Les patients étaient également informés des conditions de prélèvement (moins de 3 jours à température ambiante).

La calprotectine fécale a pu être dosée lorsque les patients ont ramené leur pot de recueil soit à la 4^{ème} soit à la 5^{ème} perfusion de CT-P13. De même, nous avons considéré tout prélèvement strictement supérieur à 850 µg/g égal à 851 µg/g et tout prélèvement strictement inférieur à 30 µg/g égal 29 µg/g.

L'ensemble des prélèvements a été réalisé aux HUS au sein du même laboratoire qui prenait intégralement en charge le coût de l'examen.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude était la comparaison de perception des patients vis-à-vis de leur traitement par biosimilaire CT-P13 après 3 perfusions.

Les critères de jugements secondaires étaient évalués à chaque perfusion au décours de la visite d'inclusion. Concernant l'efficacité clinique, il s'agissait du taux de rémission clinique défini par un HBI <4 pour la MC et un MCp <3 sans sous score >1 pour la RCH. La présence d'événements indésirables était également notifiée à chaque visite ainsi que tout événement intercurrent (modification ou interruption thérapeutique).

Concernant les auto-questionnaires, nous avons comparés les scores de qualité de vie et PRO rapportés à chaque perfusion de CT-P13 par rapport à la première perfusion T0 (baseline).

E. Analyse statistique

Les données sont rapportées sous la forme de médiane associée à son intervalle interquartile ou sous la forme de moyenne associée à son écart-type.

Les caractéristiques des patients ont été comparées en utilisant un test non paramétrique apparié de Wilcoxon. Ces analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel GMRC, ShinyStats proposée par le Groupe Méthode en Recherche Clinique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

La comparaison a été réalisée sur les visites après l'inclusion, au cours de la 2^{ème} (T1), 3^{ème} (T2) ou 4^{ème} (T3) perfusion de CT-P13 par rapport aux données disponibles lors de la visite d'inclusion T0. Les analyses ont été réalisées par régressions linéaires mixtes. Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

RESULTATS

A. Population de l'étude

A la visite de screening, 83 patients ont pu être évalués en vue de l'inclusion. Quatorze patients ont été exclus du fait qu'ils n'étaient pas stables avec le traitement en cours (HBI >4 ou MCp \geq 3). Douze patients ont refusé le switch, 2 patients avaient été traités préalablement par CT-P13 et 1 patiente était enceinte (**Figure 2**). Ainsi, 54 patients en rémission clinique ont été inclus entre avril 2018 et mars 2019 dont 42 patients atteints de MC et 12 patients de RCH, dont 63 % d'hommes.

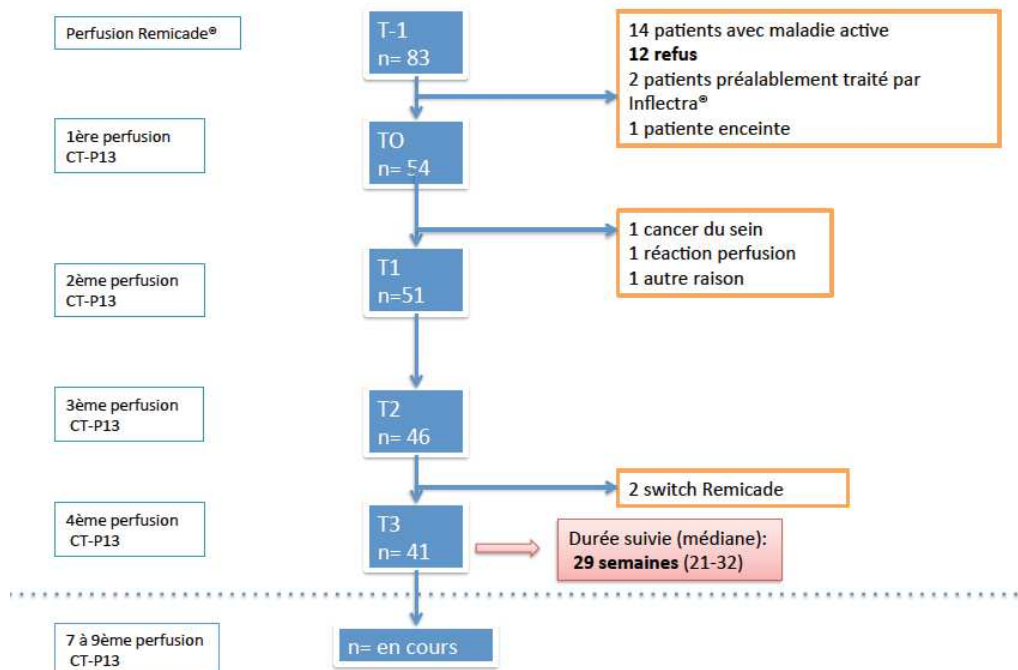


Figure 2 : diagramme de flux

Pour les patients atteints de MC, l'HBI moyen était de $1,65 \pm 1,1$. Pour les patients atteints de RCH, le score de Mayo partiel moyen était de $1 \pm 0,6$. La durée d'évolution médiane de la MICI était 11,5 années (8-19).

La durée moyenne du traitement par infliximab princeps était de 7,4 années ($\pm 3,5$). Deux patients inclus était sous corticothérapie (3,8 %) et 5 patients (9,6 %) étaient sous combothérapie dont 4 (7,7 %) avec un analogue des thiopurines.

L'intervalle moyen entre 2 patients était de 7,2 semaines ($\pm 1,3$) avec une dose moyenne par perfusion de 6,4 mg/kg ($\pm 2,2$) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Caractéristiques de la population à l'inclusion.

Caractéristiques	MC n=42	RCH n=12	TOTAL n=54
Age (années)	43,2 ± 15,1	45 ± 20,8	43,6 ± 16,3
Sexe masculin (nombre, %)	26 (61,9)	8 (66,7)	34 (63)
CHU Hautepierre	32 (76,2)	9 (75)	41 (75,9)
CH Haguenau	6 (14,3)	1(8,3)	7 (13)
Clinique Sainte Barbe	4 (9,5)	2 (16,7)	6 (11,1)
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 5,3	27,2 ± 5,1	25,8 ± 5,1
Statut tabagique (nb, %)			
<i>Tabagisme sévère</i>	7 (16,7)	18,2 (2)	8 (16,7)
<i>Tabagisme actif</i>	9 (24,3)	0 (0)	9 (18,4)
Durée évolution maladie (années, médiane)	12 (7,8-17,5)	11,5 (8,2-22)	11,5 (8-19)
Antécédents de résection intestinale (nb, %)	10 (24,4)	0 (0)	10 (18,9)
Antécédents familiaux MICI (nb, %)	10 (26,3)	2 (18,2)	13(26)
Manifestations extra-digestives (nb, %)	16 (39)	2 (22,2)	18 (36)
Traitement antérieurs (nb, %)			
<i>thiopurines</i>	34 (81)	9 (75)	43 (79,6)
<i>methotrexate</i>	4 (9,5)	0 (0)	4 (7,4)
Durée traitement par infliximab (années)	7,8 ± 3,8	7,3 ± 3,4	7,4 ± 3,5
Dose (mg/kg/perfusion)	6,6 ± 2,3	6 ± 2	6,4 ± 2,2
Intervalles de perfusion (semaines)	7,3 ± 1,2	6,8 ± 1,5	7,2 ± 1,3

Tableau 2 (suite).

Traitements concomitants au CT-P13 (nb, %)			
<i>corticostéroïdes</i>	1 (2,4)	1 (8,3)	2 (3,8)
<i>thiopurines</i>	3 (7,5)	1 (8,3)	4 (7,7)
<i>méthotrexate</i>	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,9)
Age diagnostic (nb, %)			
<i>A1 : < 16 ans</i>	7 (16,7)	2 (16,7)	9 (16,7)
<i>A2 : 17-40 ans</i>	27 (64,3)	7 (58,3)	34 (63)
<i>A3 : > 40 ans</i>	8 (19)	3 (25)	11 (20,4)
Maladie de Crohn (nb, %)			
Localisation maladie			
<i>L1</i>	5 (11,9)		
<i>L2</i>	16 (38,1)		
<i>L3</i>	20 (47,6)		
<i>L4</i>	2 (5)		
Phénotype de la maladie			
<i>B1 non sténosant - non fistulisant</i>	23 (54,8)		
<i>B2 sténosant</i>	10 (23,8)		
<i>B3 fistulisant</i>	11 (26,2)		
Maladie anopérinéale	17 (41,5)		
Index Harvey Bradshaw	1,65 ± 1,1		
RCH			
<i>E1 : rectite</i>		0 (0)	
<i>E2 : colite gauche</i>		7 (58,3)	
<i>E3 : pancolite</i>		5 (41,7)	
Score de Mayo partiel		1 ± 0,6	
Infliximabémie	6,3 ± 5,8	6,4 ± 5,9	6,4 ± 5,8

B. Perception des biosimilaires

Trente-neuf à 50 patients (72 à 93 %) ont répondu correctement à l'auto-questionnaire et ont pu être analysés. A l'inclusion, 42 % des patients ne connaissaient pas les biosimilaires. Soixante-quinze pour cent des patients étaient préoccupés par l'utilisation des biosimilaires avant le switch comparés à 45 % après 3 perfusions de CT-P13. Ces inquiétudes concernaient surtout le profil de tolérance (23 % avant le switch comparés à 7% après ($p = 0,038$)) (**Figure 6**). Concernant le coût du biosimilaire, 29,5 % avant le switch comparés à 53,1 % après pensaient que « c'est une bonne nouvelle car ainsi plus de patients pourront être traités avec des médicaments biologiques ». Vingt-quatre pour cent pensaient avant le switch que l'arrivée des biosimilaires aura probablement un impact sur la gestion de leur maladie comparés à 6 % après ($p = 0,065$) (57 % avant et 55 % après le switch ne savaient pas) (**Annexes VI : figures 8 à 17**).

Cinquante-sept pour cent des patients ont accepté le biosimilaire prescrit par leur médecin référent tout en étant inquiets comparés à 39 % après le switch ($p = 0,016$) (**Figure 7**).

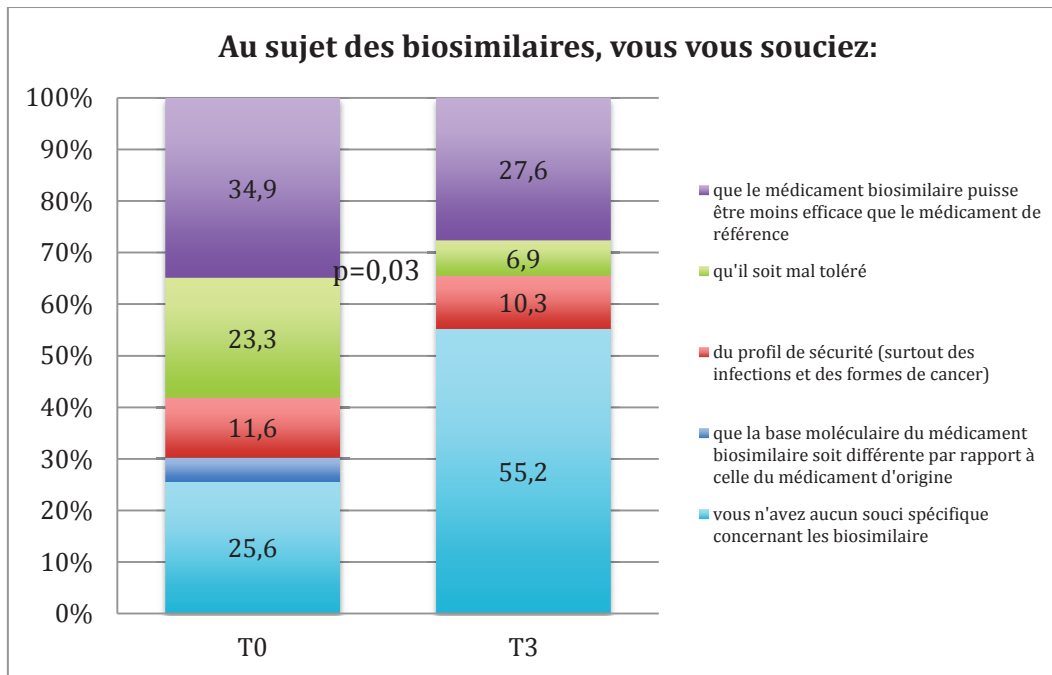


Figure 6 : préoccupation au sujet des biosimilaires.

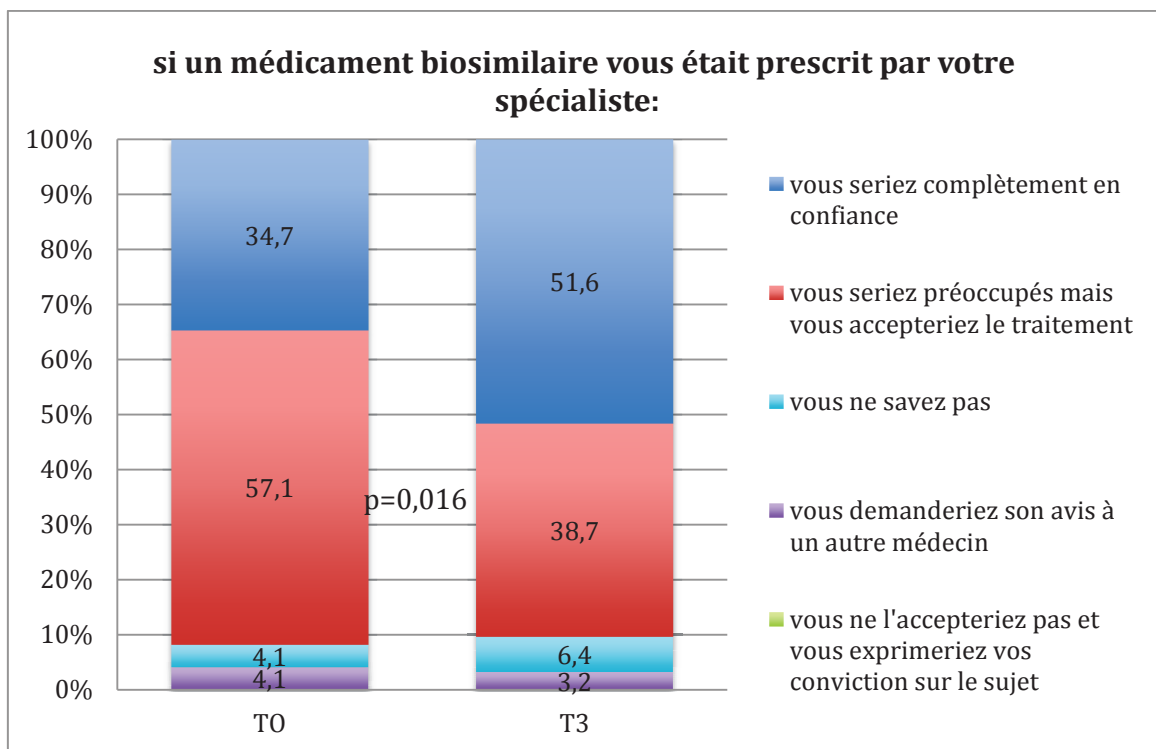


Figure 7 : confiance envers le médecin spécialiste

C. Critères de jugement secondaires

1. Efficacité clinique du switch de l'infliximab par le CT-P13

Après 4 perfusions de CT-P13, soit après un délai médian de 29 semaines (21-32), aucune différence n'a été observée par rapport à T0 concernant l'HBI, le MCp, le taux de patient en rémission cliniques selon ces deux scores, la posologie d'infliximab et l'intervalle entre les perfusions d'infliximab.

Les taux de rémission clinique de la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} perfusion de CT-P13 sont 88 %, 89 % et 90 %, respectivement. Sept patients ont présenté une rechute clinique après le switch dont 5 atteints d'une MC. Parmi eux, 2 patients ont souhaité être de nouveau traité par l'infliximab princeps, le premier en raison de douleurs abdominales et d'une asthénie et le deuxième pour des insomnies invalidantes. Le premier patient n'a pas présenté d'amélioration clinique après la reprise du Remicade[®] et le deuxième a présenté des insomnies invalidantes depuis l'introduction du biosimilaire. Tous deux avaient interrompu leur traitement biosimilaire CT-P13 après la 3^{ème} perfusion.

On ne notait pas de différence significative concernant l'infliximabémie après 3 perfusions de CT-P13. Aucun cas d'immunisation n'a été noté à ce jour.

Concernant le dosage de la calprotectine fécale, 8 patients avaient un taux supérieur à 250 $\mu\text{g/g}$ de selles dont 5 une concentration supérieure à 850 $\mu\text{g/g}$. Parmi eux, seul un patient avait une rechute clinique « ponctuelle » à la 3^{ème}

perfusion. La concentration moyenne de calprotectine fécale de notre cohorte était de 311 ± 341 $\mu\text{g/g}$ de selles (**Tableau 3**).

	Baseline=T0 n=54	T1 n=51	T2 n=46	T3 n=41
HBI	$1,6 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,7$ <i>p=0,77</i>	$1,9 \pm 1,5$ <i>p=0,30</i>	$1,6 \pm 1,4$ <i>p=0,52</i>
MCp	$1 \pm 0,63$	$1,1 \pm 0,6$ <i>p=0,87</i>	$1,1 \pm 1,2$ <i>p=0,74</i>	$1,3 \pm 0,7$ <i>p=0,50</i>
% de rémission	100 %	88 %	89 %	90 %
Dose IFX (mg/kg/perfusion)	$6,4 \pm 2,2$	$6,6 \pm 2,2$ <i>p=0,99</i>	$6,6 \pm 2,2$ <i>p=0,15</i>	$6,6 \pm 2,2$ <i>p=0,95</i>
Intervalle perfusion (semaines)	$7,2 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,3$ <i>p=0,70</i>	$7,1 \pm 1,3$ <i>p=0,97</i>	$7 \pm 1,4$ <i>p=0,31</i>
Infliximabémie (ng/l) ; n=37	$6,4 \pm 5,8$			$6,4 \pm 4,6$ <i>p=0,93</i>
Calprotectine fécale ($\mu\text{g/g}$) ; n=23				311 ± 341

Tableau 3. Evolution des critères de jugement secondaires durant le suivi.

2. Tolérance

Deux patients ont dû interrompre définitivement l'Inflectra® en raison d'effets indésirables majeurs : 1 patient a présenté une réaction allergique de grade 3 lors de la deuxième perfusion. Il avait une infliximabémie avant le switch inférieure à 0,3 ng/l et des ADA supérieurs 200 ng/l et la seconde patiente a eu un cancer du sein pendant l'intercure de la première à la deuxième perfusion.

On notait également 10 cas d'infections non sévères (ORL, respiratoire, digestif) dont 3 cas d'herpes labial et 1 zona.

3. PRO (Patients reported outcomes)

Cinquante questionnaires complétés convenablement (93 %) ont été analysés. Les questionnaires de 2 patients n'ont pas été pris en compte en raison de problèmes de compréhension des questions posées. Aucune différence significative n'a été observée après le switch à la 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} perfusion par rapport à l'inclusion (T0) concernant les auto-questionnaires remis aux patients en dehors de la 3^{ème} perfusion pour l'IBD-DI ($p = 0,008$) et le « BMQ necessity » concernant la conviction de la nécessité du traitement (T3 : $p = 0,0006$) (Tableau 4).

Tableau 4. Evolution des scores des auto-questionnaires durant le suivi.

n=50	T0	T1	T2	T3
IBD-DI	18,7 ± 15,2	20,3 ± 14 <i>p=0,058</i>	22,1 ± 19,4 <i>p=0,008</i>	18,5 ± 14,4 <i>p=0,27</i>
BMQ concern	15,5 ± 3,6	15,5 ± 4 <i>p=0,8872</i>	15,5 ± 3,7 <i>p=0,7198</i>	15,6 ± 3 <i>p=0,9407</i>
BMQ necessity	22 ± 3,2	19,3 ± 5,1 <i>p=0,002</i>	18,7 ± 4,5 <i>p=0,0007</i>	19 ± 4 <i>p=0,0006</i>
FACIT-F	36,3 ± 11,9	36,2 ± 11,1 <i>p=0,34</i>	38,1 ± 10,6 <i>p=0,27</i>	37,5 ± 12,2 <i>p=0,91</i>

Les patients atteints de RCH avaient des scores BMQ concernant la dimension d'appréhension (BMQ concern) plus élevés que les MC ($p = 0,009$) (**Tableau 5**)

Tableau 5. Comparaison des auto-questionnaires en fonction du sexe, de l'âge et du type de MICI.

	IBD-DI	FACIT-F	BMQ necessity	BMQ concern
Homme n=34	18,7 (15,5)	38,2 (11,2)	21,7 (3,3)	15,5 (3,3)
Femme n=20	19,2 (14,9)	33,1 (12,8)	22,5 (3)	15,4 (4,1)
<i>p</i>	<i>0,81</i>	<i>0,24</i>	<i>0,46</i>	<i>0,84</i>
MC n=42	18 (15,2)	36,4 (12,6)	21,5 (3,4)	14,9 (3,6)
RCH n=12	22,2 (15,2)	35,8 (9,3)	23,9 (1,4)	18,1 (2,2)
<i>p</i>	<i>0,3</i>	<i>0,5</i>	<i>0,061</i>	<i>0,009</i>
Age 19-40 n=30	18,7 (14,3) <i>p=0,66</i>	36,6 (11,7) <i>p=0,84</i>	21,5 (3,7) <i>p= 0,33</i>	15,2 (3,5) <i>p=0,48</i>
Age 41-60 n=13	25 (18,8) <i>p= 0,21</i>	32,4 (13,4) <i>p= 0,23</i>	7 (2,1) <i>p= 0,37</i>	13,7 (1,2) <i>p= 0,34</i>
Age > 60 n=11	13,4 (12,9) <i>p= 0,26</i>	39,1 (11,9) <i>p= 0,47</i>	22,4 (2,3) <i>p= 0,86</i>	15,6 (5,35) <i>p= 0,98</i>

DISCUSSION

Notre travail nous a permis d'observer qu'après 3 perfusions de CT-P13, en utilisant le questionnaire de l'étude EFCCA (34), une évolution positive mais perfectible du point de vue des patients face au remplacement de leur traitement par leur biosimilaires. Ceci a permis d'évaluer les connaissances des patients concernant ces traitements et leur appréhension quant à leur utilisation. Certains résultats semblent encourageants concernant les préoccupations des patients ou encore la relation de confiance envers leur médecin bien que certains résultats n'étaient pas significatifs du fait d'un manque de puissance notamment en raison du faible effectif notamment à la 4^{ème} perfusion (le travail se poursuit actuellement pour augmenter nos effectifs et la durée de suivi).

En comparant les données avec le travail de thèse de Petitdidier N (47), nous observons une proportion plus importante de patients informés avant le switch concernant les biosimilaires (58 % dans notre étude versus 19 %). Ceci peut s'expliquer par un recul plus important de l'arrivée des biosimilaires sur le marché et des campagnes d'information actuelles par les autorités de santé. En revanche, concernant la préoccupation des patients ou la confiance envers leur médecin, les résultats sont globalement similaires.

Les résultats de notre travail ont également permis d'observer que la rémission clinique était maintenue jusqu'à la 4^{ème} perfusion soit à un peu plus de 6 mois, avec un taux de rémission clinique à 90 %. Ces résultats sont en accord avec la littérature disponible pour les patients en traitement d'entretien par CT-P13 (48)(49).

Concernant les 12 patients ayant refusé le switch et les 2 patients ayant souhaité un retour à l'infliximab princeps, ce choix pourrait très bien être imputé à un effet nocebo comme le suggère l'étude BIO-SWITCH qui s'intéressait aux arrêts thérapeutiques chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires. Après 6 mois de suivi 24 % des patients avaient interrompu leur traitement par un biosimilaire qui avait été remplacé. La plupart des effets indésirables étaient d'ordre subjectifs (asthénie, arthralgie myalgie) (50). Ainsi des programmes d'Education Thérapeutique (ETP) permettraient de pallier à cet effet nocebo, en modifiant positivement les compétences d'un patient vis-à-vis de sa MICI.

Ainsi, une grande étude multicentrique contrôlée et randomisée, appelée ECIPE, réalisée sur plus de 260 patients par le GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) a prouvé que l'impact d'un programme d'ETP réalisé par une équipe formée chez des patients atteints de MICI était clairement bénéfique. Cette étude a comparé un groupe de patients éduqués pendant six mois à un groupe de patients témoins non éduqués, de façon randomisée et contrôlée, en utilisant un score psychopédagogique. L'analyse statistique en intention d'éduquer a montré que le score d'ECIPE augmentait de plus de 20 % chez 46 % des patients dans le groupe « éduqués » comparé à 24 % dans le groupe « non éduqués » ($p = 0,003$) (51).

D'autres moyens alternatifs plus économiques en terme de moyen ou de temps peuvent être un relais pour le patient et l'éducateur bien qu'ils ne pourront jamais être totalement considérés comme une véritable séance d'ETP avec une communication directe en face à face, individuelle ou en groupe.

Parmi eux, la télémédecine, incluant des applications d'e-santé avec un plan de soins personnalisé est aussi reconnue comme moyen d'ETP permettant de diminuer le nombre de consultations auprès de son gastroentérologue et le nombre d'hospitalisations par rapport à un suivi standard dans un essai hollandais contrôlé randomisé (52). Néanmoins, ces ressources sont encore peu exploitées et méconnues des médecins.

Le handicap fonctionnel est un des points jusqu'ici très sous-estimé pouvant être abordé durant ces programmes d'ETP. Le score IBD-DI utilisé dans notre étude permettant de mesurer le handicap spécifique des patients atteints de MICI a déjà été validé et standardisé (37)(43)(44). Dans notre étude on retrouvait 5 patients avec un score deux fois plus élevé (IBD-DI >40) par rapport au score moyen IBD-DI à T3 de notre cohorte ($18,5 \pm 14,4$). Parmi eux 2 patients étaient considérés en rémission clinique jusqu'à présent durant notre suivi.

De même, les résultats des questionnaires BMQ necessity trouvaient une diminution du degré de conviction sur la nécessité du traitement par rapport à la 1^{ère} perfusion de CT-P13 suggérant l'intérêt de séances d'ETP.

Il faut néanmoins noter que seuls 2 patients ont souhaité un retour au traitement princeps après 3 perfusions. Ce maintien de la relation médecin malade peut être expliqué par plusieurs raisons. La première est l'information orale personnalisée et écrite concernant les médicaments biosimilaires, information donnée par le médecin référent et un consentement oral donné après un délai de réflexion. Nos

résultats concordent avec ceux de l'enquête réalisée par l'EFFCA concernant la volonté manifestée des patients à être informé (>60 %).

La deuxième est la longue durée d'évolution de leur maladie chronique, avec un suivi médian 11,5 ans (8-19), témoignant d'une relation de confiance avec le personnel soignant bien installée au cours du temps. Enfin, la persistance d'une rémission clinique pour 90 % des patients contribue à limiter l'effet nocebo tant redouté par les soignants.

Le remplacement (ou switch) par le biosimilaire devrait être effectué à la suite d'une discussion appropriée entre les médecins, les infirmières, les pharmaciens et les patients, et selon les recommandations nationales.

Un des points forts de l'étude est son recueil prospectif multicentrique avec une faible proportion de patients perdus de vue. Il s'agit également d'une des rares cohortes françaises s'étant intéressée au retentissement psychologique du switch par un médicament biosimilaire.

Une des limites de l'étude est le caractère non anonyme des questionnaires bien qu'ils étaient remis indirectement via le personnel soignant. Ainsi les réponses pourraient être surestimées avec un comportement se montrant sous une facette positive afin de donner la réponse que « le médecin a envi d'entendre ».

Il faut noter également le caractère déclaratif des auto-questionnaires notamment du FACIT-F et IBD-DI avec des potentiels biais de mémorisation et d'auto-représentation erronées. De plus, un excès de questions ouvertes (questionnaire

EFFCA) peut entraîner une lassitude des patients à répondre à des questionnaires, avec des comportements d'évitement rendant l'exploitation plus difficile.

Enfin, notre population comportait une faible proportion de patients sous combothérapie (infiximab-thiopurines), avec une durée de traitement par infiximab plutôt longue ($7,4 \pm 3,5$ années en moyenne) pouvant entraîner un biais de sélection concernant l'extrapolation des données.

Ces données à 6 mois seront complétées par les résultats clinico-biologiques, les PRO, le questionnaire de perception ainsi que les taux d'IFX et d'ADA à 54 semaines.

CONCLUSION

Le remplacement (ou interchangeabilité), appelée communément « switch » de l'infliximab princeps par son biosimilaire CT-P13 chez des patients en traitement d'entretien pour une MICI (MC ou RCH) en rémission clinique pose encore certaines questions aux patients (équivalence d'efficacité et de tolérance, risque, raison du switch) susceptibles de modifier leur confiance dans le traitement (voire dans l'équipe médicale qui propose le switch). Dans ce travail où nous avons étudié l'impact du switch sur la perception du biosimilaire, nous avons pu observer une amélioration partielle de la perception du switch dans le temps (après 3 perfusions du médicament biosimilaire CT-P13) plutôt encourageante concernant notamment les préoccupations des patients traités par le biosimilaire CT-P13 et la confiance envers le médecin spécialiste leur ayant proposé le switch. Nos résultats confirment aussi que le switch de l'infliximab princeps-biosimilaire CT-P13 n'induit pas de perte de réponse ni de modification de la tolérance clinique et biologique. De même, les données d'immunogénicité recueillies sont rassurantes. Des données complémentaires sont attendues concernant le switch vers le biosimilaire de patients ayant une MICI active.

De nos jours les coûts liés aux médicaments biologiques ont dépassé les autres postes de dépense (hospitalisations, le recours à la chirurgie) dans les MICI impactant lourdement notre système de santé. L'arrivée sur le marché des médicaments biosimilaires permet des économies significatives

pour les établissements de santé. Cette économie peut directement être au profit du patient dans les pays où l'accès aux soins et aux traitements novateurs ainsi que leur prise en charge est plus limitée qu'en France.

Bien qu'en France, l'utilisation des biosimilaires dans les MICI est en pleine expansion, des réticences persistent d'une part chez certains prescripteurs du fait de lacunes en termes de connaissances des biosimilaires et du manque de recul sur leur utilisation dans les MICI, et chez les patients pour lesquels le concept de biosimilaire est compliqué à saisir (y voyant souvent que l'intérêt économique), avec des croyances erronées à un moment où leur maladie chronique est stable, et où chaque modification thérapeutique est redoutée.

Des études complémentaires permettraient de continuer à identifier les croyances erronées de certains patients qui pourraient être sensibilisés et corrigées grâce à des programmes d'éducation thérapeutique ciblés.

VU

Strasbourg, le 29.01.2019

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Jean-Marie REIMUND

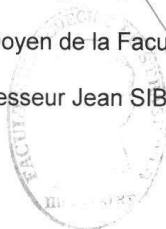
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Service de Gastroentérologie et d'Assistance Nutritionnelle
 Hôpital de Neudorf
 Tél. 03 88 12 74 44 - Fax 03 88 12 73 93
 Email : jean-marie.reimund@chru-strasbourg.fr
 N° RPPS : 1000213788 2

VU et approuvé

Strasbourg, le 01 FEV. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILA



ANNEXE I : fiche information biosimilaire

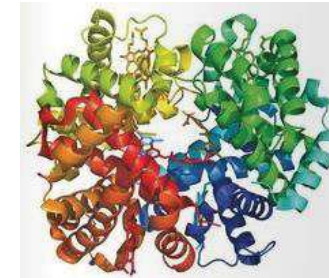
(1/2)

ET TOUJOURS LES BONS REFLEXES

*Je fais connaître à tout professionnel de santé
l'ensemble de mes médicaments,*

J'écoute les conseils que l'on me donne,

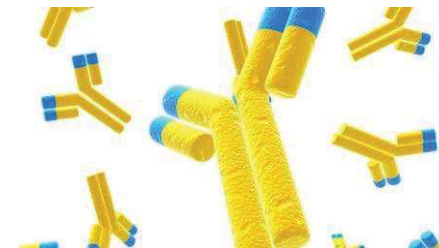
*En cas de besoin, j'interroge les professionnels de
santé qui m'entourent,*



Août 2017

Service de Pharmacie 1 avenue Molière,
67000 Strasbourg Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg

Les biosimilaires et moi



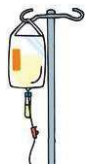
ANNEXE I (2/2)

QU'EST-CE QU'UN BIOMÉDICAMENT ?

Un biomédicament est un médicament produit par un organisme vivant mis dans des conditions de culture appropriées, à la différence des médicaments « classiques » obtenus par synthèse chimique (comme l'aspirine, le paracétamol),

L'insuline, l'hormone de croissance, les facteurs stimulant les globules blancs ou globules rouges ou les biothérapies utilisées en rhumatologie sont des biomédicaments,

Un biomédicament est un produit de taille et de complexité élevée avec un procédé de fabrication bien décrit entraînant naturellement des microvariations entre les différents médicaments produits.



QU'EST-CE QU'UN BIOSIMILAIRE ?

Un biosimilaire est une copie d'un biomédicament, avec la même qualité, la même sécurité et tolérance que le produit de référence, Les biosimilaires font l'objet d'une réglementation qui conduit à démontrer par des études scientifiques que leurs propriétés physico chimiques et biologiques sont identiques à celles du biomédicament de référence,

Ils font partie d'un programme de surveillance après leur commercialisation comme les produits de référence,

En Europe, les biosimilaires sont fabriqués par des laboratoires de haute technologie ayant déjà une expérience dans les biomédicaments,

EST-CE AUSSI EFFICACE ?

Oui, les biosimilaires ont la même efficacité que le produit de référence. Elle est démontrée dans au moins une des indications du produit de référence et est étendue par extrapolation aux autres indications,

POURQUOI ME PROPOSE-T-ON UN BIOSIMILAIRE ?

Dans un contexte où s'accroissent le challenge du vieillissement de la population générale, du risque d'épuisement de notre système de protection sociale et du développement de nouvelles innovations dans le domaine de la santé (médicaments, dispositifs médicaux, télémédecine), les biosimilaires contribuent à optimiser et à diminuer les dépenses de santé,



QU'EST-CE QUE CELA CHANGE POUR MOI EN PRATIQUE ?

Les biosimilaires suivent le même schéma d'administration que les biomédicaments ; La dose administrée, le rythme et la voie sont les mêmes ainsi que la surveillance (effets indésirables),

ANNEXE II : Auto-questionnaire sur la perception des biosimilaires de l'European

Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations (EFCCA)

(1/3)

En 2013 l'Agence Européenne pour les Médicaments (EMA) a autorisé la mise sur le marché de deux médicaments biosimilaires, l'INFLECTRA® et le REMSIMA®, qui contiennent le même principe actif l'infliximab, connu sous le nom de REMICADE® et utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn et de la recto-colite hémorragique, REMICADE®, INFLECTRA® et REMSIMA® s'inscrivent tous dans la définition de médicaments biologiques ou thérapies biologiques/biothérapie, Le REMICADE® est le médicament biologique d'origine et l'INFLECTRA® et REMSIMA® le "biosimilaire" (ou médicament biologique similaire) de ce médicament,

Qu'est-ce que c'est que les médicaments biologiques?

Un médicament biologique est produit dans un système vivant (microorganisme ou plante ou cellules animales), La plupart des médicaments biologiques sont des molécules grandes et complexes ou des composés moléculaires, Nombre de médicaments biologiques sont produits en utilisant la technologie de l'ADN recombinante, Il est difficile, voire parfois impossible de caractériser dans sa totalité un médicament biologique complexe, Par conséquent certains éléments composant un médicament biologique peuvent rester in fine inconnus,

Qu'est-ce que c'est que les médicaments biosimilaires?

Tandis que les brevets exclusifs de certains médicaments arrivent à échéance, les médicaments biologiques similaires ou les "biosimilaires" sont actuellement développées sur les marchés européens, Par conséquent, « biosimilaires » est le terme utilisé pour décrire officiellement les versions successives approuvées de produits médicamenteux novateurs/originaux réalisés à partir d'un sponsor différent, La référence au produit novateur fait partie intégrante de l'approbation ;

1) Avez-vous déjà entendu parler de biosimilaires ?

- Oui
- Non

2) Au sujet des biosimilaires, vous vous souciez, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Que la base moléculaire du médicament biosimilaire soit différente par rapport à celle du médicament d'origine
- Du profil sécurité (surtout des infections et des formes de cancer)
- Qu'il soit mal toléré
- Que le médicament biosimilaire puisse être moins efficace que le médicament de référence
- Vous n'avez aucun souci spécifique concernant les biosimilaires

3) Le médicament sera moins coûteux que le médicament de référence, Vous pensez que, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous,

- C'est une bonne nouvelle car ainsi plus de patients pourront être traités avec des médicaments biologiques
- L'élément "coût" d'un traitement ne devrait primer sur le niveau d'efficacité ou sécurité/tolérance
- Cela aidera l'assurance maladie à faire des économies
- Vous ne pensez pas qu'un coût inférieur changera quoi que ce soit

4) Le biosimilaire du REMICADE® (infliximab) a été développé avec succès et utilisé pour le traitement de pathologies rhumatologiques, Le 27 juin 2013, le biosimilaire du REMICADE® (infliximab) a été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) via une extrapolation des données scientifiques sur l'arthrite rhumatoïde, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous pensez que cela a du sens parce que son efficacité et niveau de sécurité ont été confirmés même s'il s'agit d'essais pour des pathologies non digestives
- Vous préféreriez qu'il soit testé pour des pathologies inflammatoires de l'intestin au lieu d'extrapoler les indications à partir de données sur des maladies rhumatologiques

ANNEXE II (2/3)

- Vous avez confiance dans les décisions prises par les agences officielles et vous n'attendez donc pas de données sur les MICI
- Vous avez confiance dans votre spécialiste et dans sa décision d'utiliser les biosimilaires pour votre traitement
- Vous avez confiance dans votre pharmacien quand il s'agit de décider de faire appel à des biosimilaires pour votre traitement
- Vous attendez plus de données sur les MICI avant d'accepter d'assumer un biosimilaire soit pour la maladie de Crohn soit pour la recto-colite hémorragique

5) Maintenant que les biosimilaires arrivent sur le marché, vous pensez, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Que les associations de patients devraient être informées et devraient être en mesure de donner leur opinion
- Que les patients devraient systématiquement recevoir des informations
- Que nous devrions attendre qu'un nombre suffisant de patients reçoive des biosimilaires avant d'en recommander leur utilisation dans une population plus large
- Nous devrions savoir dans quel pays le médicament a été testé/créé avant de l'utiliser dans notre propre pays

6) A l'avenir, les biosimilaires pourraient être interchangeables avec le médicament de référence**Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous**

- Vous êtes opposés à cette idée si le patient n'est pas informé de cette décision
- Vous pensez que cela est acceptable si le patient est systématiquement informé
- Vous pourriez accepter cet échange si le médicament est fourni par votre pharmacien de confiance
- Vous accepteriez cet échange si votre médecin spécialiste l'approuve
- Vous accepteriez cet échange si des données scientifiques sont suffisantes et disponibles

7) Les biosimilaires auront le même nom pharmacologique que le médicament de référence, Ainsi, s'ils sont prescrits, il n'y aura pas de moyen de les distinguer du médicament de référence, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous souhaitez savoir si vous prenez un biosimilaire ou alors un médicament de référence
- Cela n'est pas important, à condition que le médicament biosimilaire assure le même niveau d'efficacité et de sécurité que le médicament de référence
- Vous voudriez être informé sur le sujet mais vous avez confiance dans votre pharmacien s'il vous le prescrit/fournit
- Vous souhaitez avoir toutes les informations nécessaires avant que le médicament soit administré et obtenir des informations écrites (fiche produit) à son sujet

ANNEXE II (3 / 3)

8) Pensez-vous que l'arrivée des biosimilaires sur le marché aura un impact sur la gestion de votre maladie?

- Oui, complètement
- Probablement
- Sans doute un peu
- Pas complètement
- Je ne sais pas

9) Si un médicament biosimilaire vous était prescrit par votre spécialiste, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous seriez complètement en confiance
- Vous seriez préoccupés mais vous accepteriez le traitement
- Vous ne l'accepteriez pas et vous exprimerez vos convictions sur le sujet
- Vous demanderiez son avis à un autre médecin
- Vous ne savez pas

10) Si le pharmacien fournissait un biosimilaire en modifiant la prescription initiale sans l'approbation du médecin, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous l'accepteriez en raison du prix inférieur du biosimilaire
- Vous l'accepteriez en raison des données scientifiques disponibles
- Vous n'êtes pas d'accord mais vous en prenez acte et vous l'accepteriez
- Vous cherchiez à obtenir le médicament de référence

11) Après avoir commencé un traitement avec un biosimilaire, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous suivrez rigoureusement le traitement
- Vous serez préoccupés et probablement vous interromperez le traitement au premier doute ou effet indésirable
- Vous serez préoccupés mais le fait que le traitement ait été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments est rassurant

12) Vous considérez que les biosimilaires, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Sont la même chose que les génériques
- Ne sont pas du tout la même chose que les génériques
- Vous ne le savez pas

13) Concernant les génériques, Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Vous les prenez sans aucun souci
- Vous les acceptez mais vous avez quelques doutes
- Vous les refusez si possible
- Vous n'y avez jamais pensé
- Vous ne savez pas

ANNEXE III: *Auto-questionnaire* FACIT-F (Functional Assesment of Chronic Illness

Therapy-Fatigue)

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours,
(0: pas du tout, 1: un petit peu, 2: modérément, 3: d'accord, 4: tout à fait d'accord)

1, Je me sens épuisé(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
2, Je ressens une faiblesse générale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
3, Je suis sans énergie [lessivé(e)]	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
4, Je me sens fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
5, J'ai du mal à commencer les choses parce que je suis fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
6, J'ai du mal à terminer les choses parce que je suis fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
7, J'ai de l'énergie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
8, Je suis capable de faire ce que je fais d'habitude	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
9, J'ai besoin de dormir dans la journée	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
10, Je suis trop fatigué(e) pour manger	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
11, J'ai besoin d'aide pour faire mes activités habituelles	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
12, Je suis frustré(e) d'être trop fatigué(e) pour pouvoir faire ce que je veux	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
13, Je dois limiter mes activités sociales parce que je suis fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

ANNEXE IV : Auto-questionnaire IBD-DI

(Inflammatory Bowel Disease-Disability Index)

Les questions ci-dessous passent en revue différentes fonctions de votre corps et différentes activités de votre vie quotidienne. Lorsque vous répondrez à ces questions, vous devrez penser à la semaine passée en tenant compte aussi bien des bons jours que des mauvais jours. Répondez à ces questions en tenant compte de l'aide dont vous disposez, Merci

REPONSES : 0 = Très bon ; 1=Bon ; 2=Moyen ; 3=Mauvais ; 4=Très mauvais	0	1	2	3	4
État de santé général; Santé physique et santé mentale					
1. Dans l'ensemble, comment trouvez-vous votre état de santé aujourd'hui?					
Aucun problème = 0 ; Problèmes légers = 1 ; Problèmes modérés = 2 ; Problèmes importants = 3 ; Problèmes extrêmement importants = 4	0	1	2	3	4
Sommeil et énergie					
2. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des problèmes de sommeil (par ex, problèmes pour s'endormir, réveils nocturnes fréquents ou réveil trop matinal? Et, si oui, de quelle ampleur ?					
3. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous eu des problèmes parce que vous ne vous sentiez pas frais et dispos (fraîche et dispose) pendant la journée (par ex, sensation de fatigue, manque d'énergie) et, si oui, de quelle ampleur ?					
Humeur					
4. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des problèmes parce que vous vous sentiez triste ou déprimé(e) et, si oui, de quelle ampleur ?					
5. Globalement, au cours de la semaine passée, le fait de vous sentir inquiet ou anxieux (inquiète ou anxieuse) vous a-t-il posé des problèmes et, si oui, de quelle ampleur?					
Image du corps					
6. Globalement, au cours de la semaine passée, votre apparence physique ou l'aspect de certaines parties de votre corps vous ont-ils posé des problèmes et, si oui, de quelle ampleur?					
Douleurs Abdominales					
7. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous ressenti des douleurs à l'estomac ou au ventre et, si oui, de quelle ampleur?					
Aucune difficulté = 0 ; Difficultés légères = 1 ; Difficultés modérées = 2 ; Difficultés importantes = 3 Difficultés extrêmement importantes/ impossibilité = 4	0	1	2	3	4
Régulation de la défécation (fait d'aller à la selle)					
8. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des difficultés pour coordonner et gérer votre défécation (fait d'aller à la selle), notamment pour choisir un endroit approprié, vous y rendre et vous nettoyer ensuite et, si oui, de quelle ampleur?					
9. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des difficultés pour prendre soin de votre santé au sens large (faire attention à votre santé, votre alimentation, votre activité physique, et votre confort) si oui, de quelle ampleur?					
Activités sociales					
10. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des difficultés dans vos relations personnelles et, si oui, de quelle ampleur?					
11. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des difficultés pour participer à la vie sociale et, si oui, de quelle ampleur?					
Travail et éducation (veuillez répondre à la question 12a OU 12b en fonction de votre situation)					
12a, Globalement, la semaine passée, avez-vous eu des difficultés pour travailler et/ou réaliser certaines activités à votre domicile (Tâches ménagères, bricolage, jardinage...) et, si oui, de quelle ampleur ?					
12b, Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des difficultés à l'école ou dans vos études et, si oui, de quelle ampleur?					
13. Nombre de selles liquides ou très molles par jour en moyenne lors des 7 derniers jours	0	1	2	3	4
REPONSES : Pas de selle liquide ou très molle durant les 7 derniers jours = 0 1 selle liquide ou très molle par jour en moyenne lors des 7 derniers jours = 1 2 selles liquides ou très molles par jour en moyenne lors des 7 derniers jours = 2 3 selles liquides ou très molles par jour en moyenne lors des 7 derniers jours = 3 ≥ à 4 selles liquides ou très molles par jour en moyenne lors des 7 derniers jours = 4					
14. Souffrez-vous d'arthrites ou d'arthralgies ?	0	NA	NA	NA	4
REPONSES : Non = 0 Oui ou Probablement = 4					

Total score = $S \times 100 / n \times 4$
n=nombre de questions répondues
S= somme des scores des n questions
S est possible si $(14-n)/14 < 20\%$

Total score :,
(0= pas d'handicap, 100 =
niveau le plus élevé
d'handicap)

ANNEXE V: BMQ spécifique (Belief about Medicine Questionnaire) :**BMQ necessity/BMQ concern :**

(1: fortement en désaccord, 2: en désaccord 3: incertain, 4: d'accord, , 5: tout a fait d'accord)

0, Sans mon traitement, je serai très malade	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
1, Ma santé, aujourd'hui dépend de mon traitement	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
2, Avoir à prendre un traitement m'inquiète	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
3, Ma vie serait impossible sans mon traitement	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
4, Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
5, Mon traitement est un mystère pour moi	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
6, Ma santé future dépend de mon traitement	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
7, Mon traitement perturbe ma vie	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
8, Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant de mon traitement	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
9, Mon traitement empêche mon état d'empirer	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

ANNEXES VI (1/5):

Figures supplémentaires de l'auto-questionnaire perception

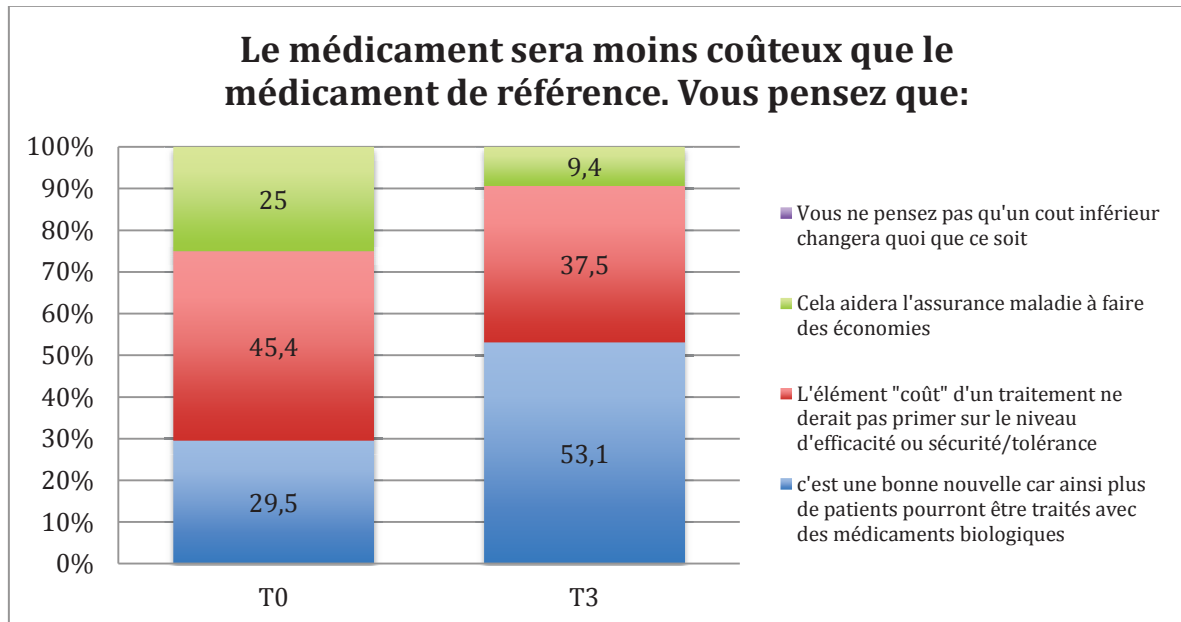


Figure 8 : faible coût des biosimilaires

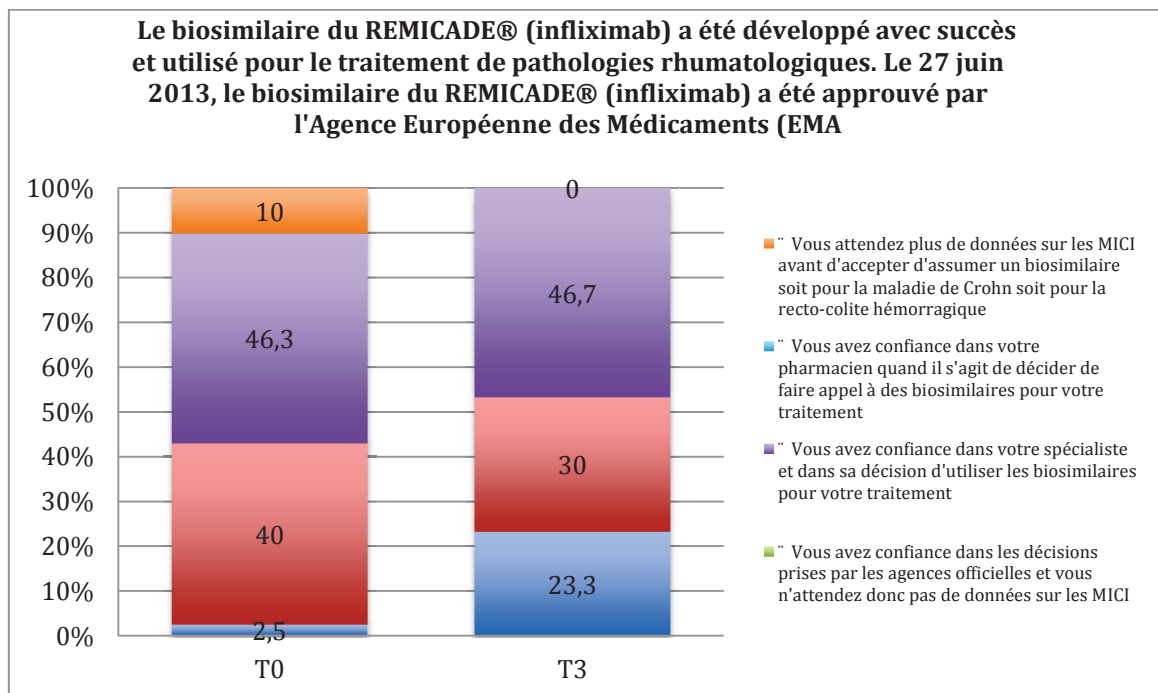


Figure 9 : concept extrapolation des biosimilaires

ANNEXE VI (2/5)

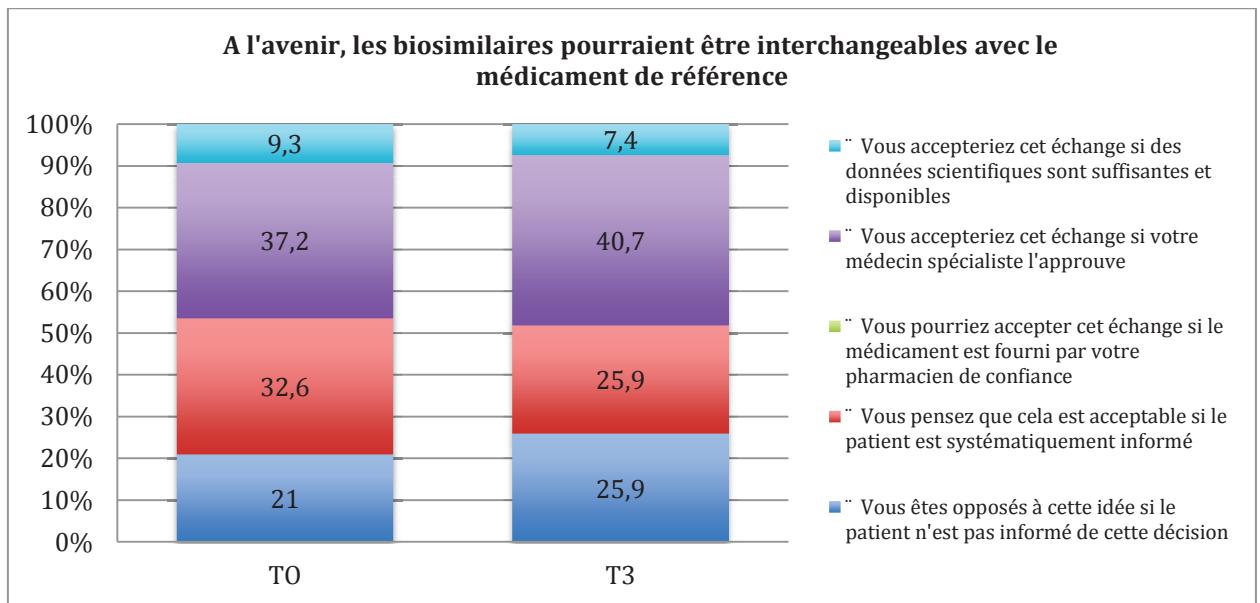


Figure 10 : remplacement (switch) par un biosimilaire

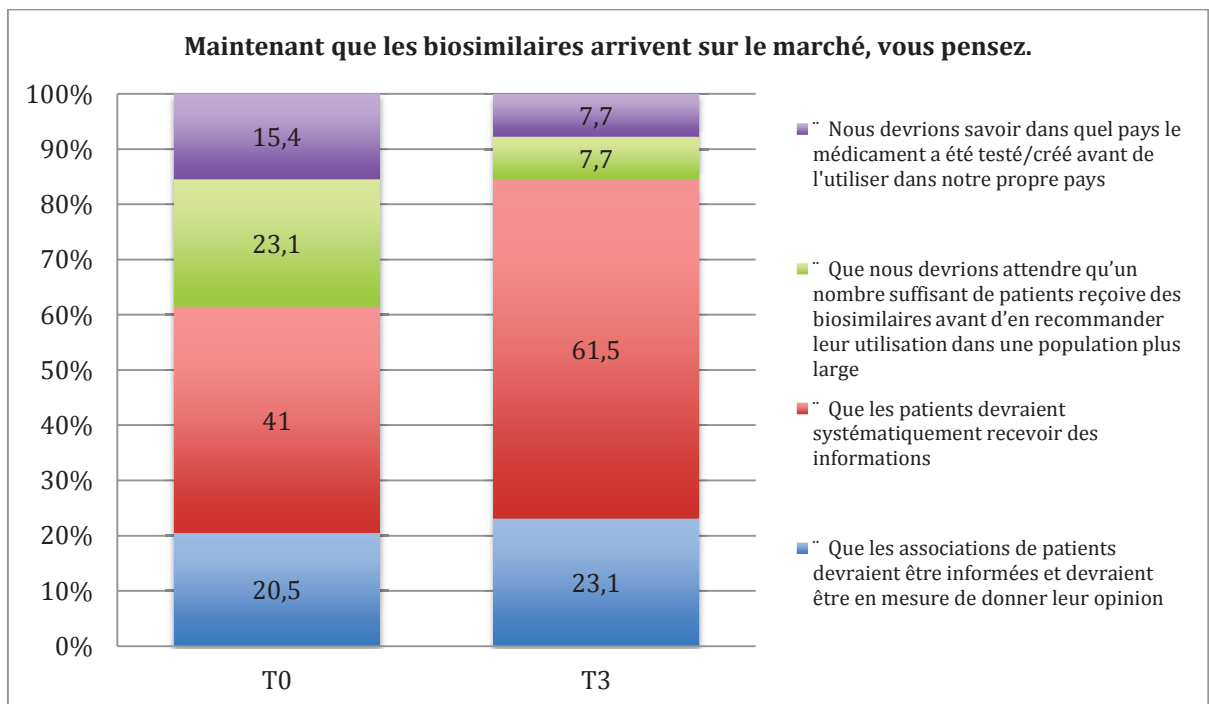


Figure 11 : arrivée sur le marché des biosimilaires

ANNEXES VI (3/5)

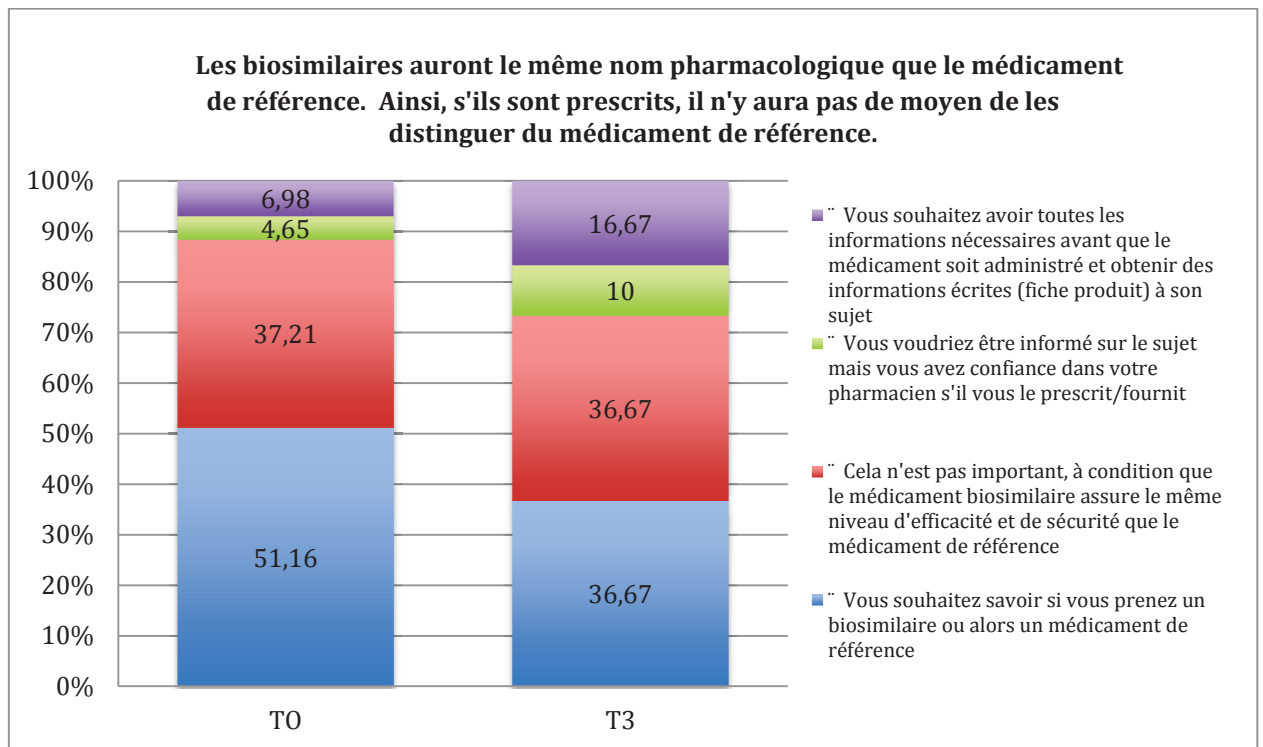


Figure 12 : même nom pharmacologique du médicament de référence et biosimilaire

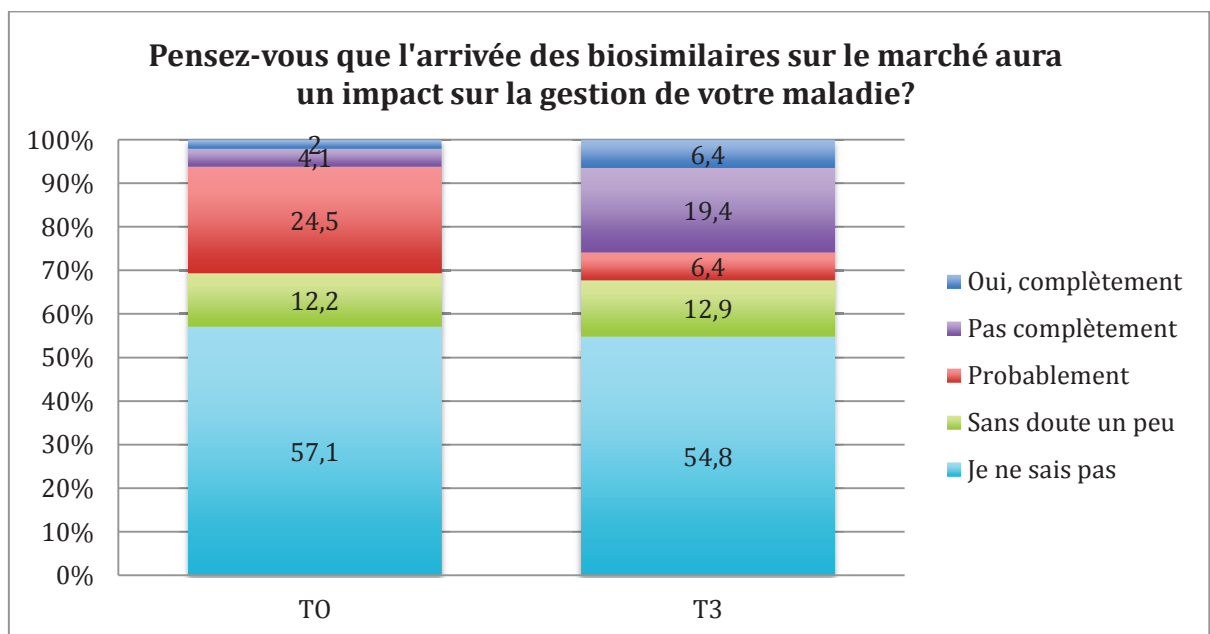


Figure 13 : impact des biosimilaires sur la maladie

ANNEXES VI (4/5)

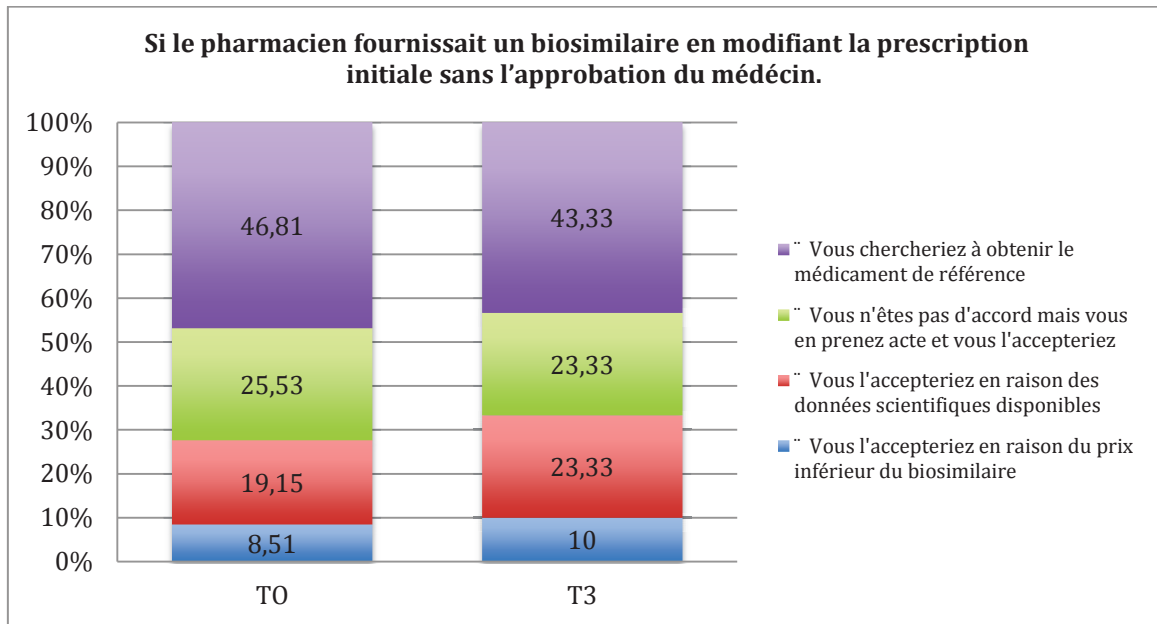


Figure 14 : principe de substitution par le pharmacien

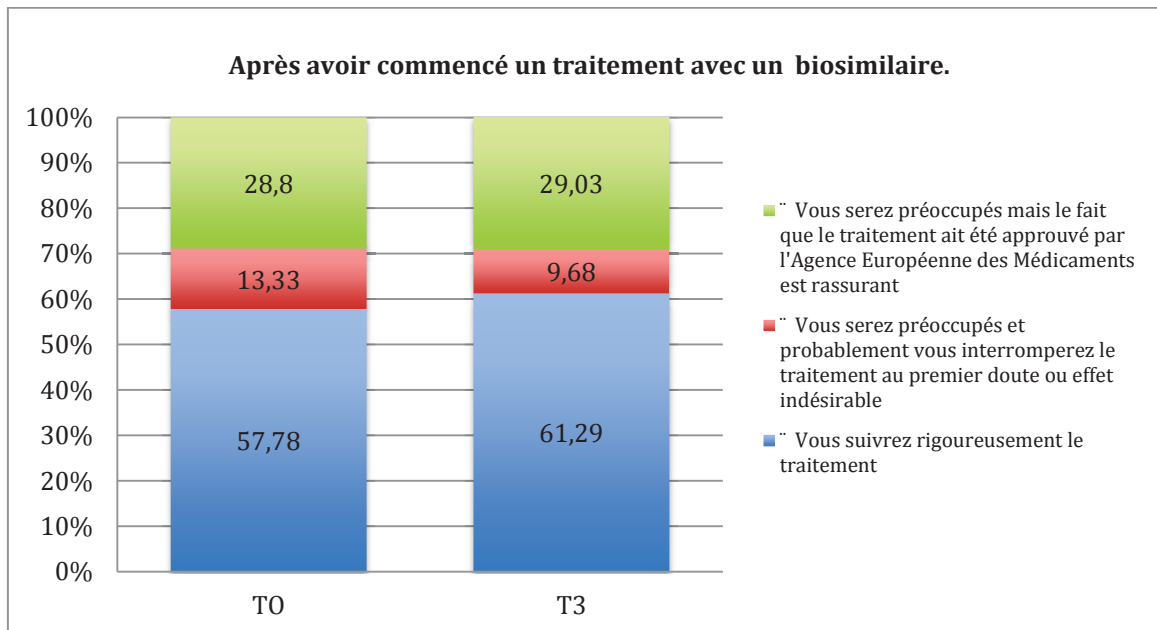


Figure 15 : après introduction d'un biosimilaire

ANNEXES VI (5/5)

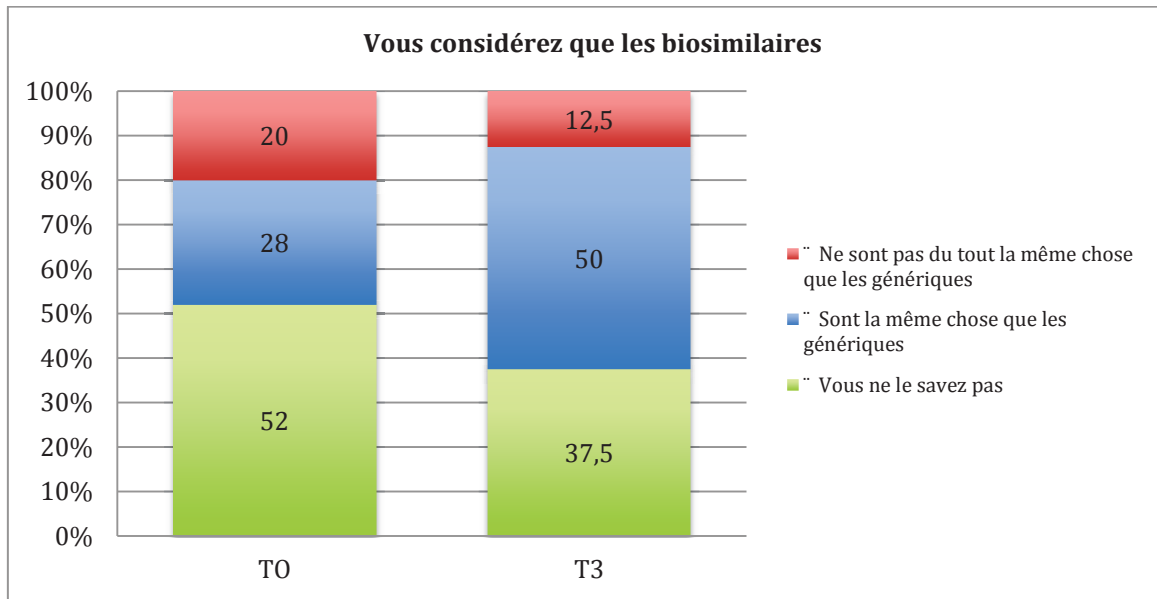


Figure 16 : biosimilaires et génériques

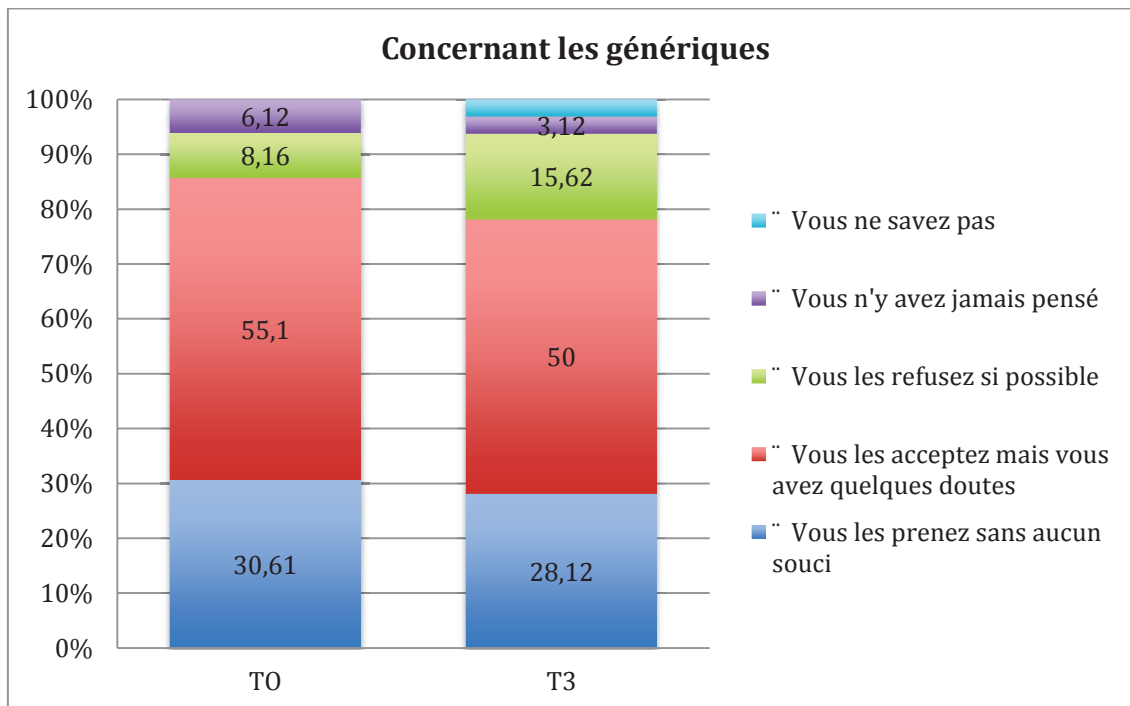


Figure 17 : les médicaments génériques

BIBLIOGRAPHIE

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-1794.e4.
2. 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): Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 :1133-42.
3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126:1504-17.
4. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21: 525-7.
5. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen A-L, Holmquist L, Ekbohm A, et al. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005–2009 — Results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE). *J Crohns Colitis*. 2013; 7:e351-7.
6. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48 :526-35.
7. 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. *The Lancet*. 2002; 359 :1541-9.
8. 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*. 2005; 353:2462-76.
9. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R et al. Increased production of tumour necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut*. 1996; 39: 684-9.
10. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Baumann R, Poindron P, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and crohn's disease. *J Clin Immunol*. 1996;16 :144-50.
11. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and

- Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3-25.
12. Sands B, Blank M, Patel K, Vandeventer S. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:912-20.
 13. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine Is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146: 392-400.e3.
 14. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1 2014. London: EMA, 2014.
 15. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal productsText with EEA relevance. :14.
 16. European Medicines Agency. CHMP assessment report Remsima [EMA/CHMP/589317/2013]. London: EMA, 2013.
 17. European Medicine Agency. [EMA/CHMP/589422/2013]. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf
 18. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when co-administered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1613-20.
 19. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1605-12.
 20. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:133-40.
 21. Martelli L, Peyrin-Biroulet L. Efficacy, safety and immunogenicity of biosimilars in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Med Chem*. 2016.

22. ANSM. etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. 2016. Disponible sur:http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
23. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—nonclinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010] London: EMA, 2012.
24. Tsiftoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S. Demonstration of biosimilarity, extrapolation of indications and other challenges related to biosimilars in europe. *BioDrugs*. 2014;28 :479- 86.
25. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1548- 50.
26. Mendoza C, Ionescu D, Radière G, Rémuzat C, Young K, Toumi M. Biosimilar substitution policies: an overview. *Value health*. 2015; 18 : A525.
27. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2015;29 :241- 58.
28. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*. 2016;65 :1132- 8.
29. Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JPJ, Nurmohamed M, Bossuyt PJJ, Bodelier A, et al. Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3 :404- 12.
30. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. extended report: efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 :346.
31. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. extended report: efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 :355.
32. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared

- with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389 :2304- 16.
33. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: a Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:233- 43.
 34. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations: *J Crohns Colitis*. 2017;11:128- 33.
 35. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65 :220- 31.
 36. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Drossman D, Mayberry JF. Long-term prognosis in crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*.2006;23 :377- 85.
 37. Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, Tavernier N, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut*. 2017;66:588- 96.
 38. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369- c3369.
 39. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18:2218- 24.
 40. Harvey R, Jane Bradshaw M. measuring crohn's disease activity. *The Lancet*.1980;315 :1134- 5.
 41. Walmsley R, Ayres R, Pounder R, Allan R. A simple clinical colitis activity index. *Gut*.1998;43 :29- 32.
 42. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease: validation of a fatigue scale in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34 :1328- 36.
 43. Shafer L, Walker J, Chhibba T, Ivekovic M, Singh H, Targownik L, et al. Independent validation of a self-report version of the IBD Disability Index

(IBD-DI) in a population-based cohort of IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24 :766-74.

44. Paulides E, Kim C, Frampton C, Gearry RB, Eglinton T, Leong RW, et al. Validation of the inflammatory bowel disease disability index for self-report and development of an item-reduced version: Disability index for self-report. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019. 34: 92-102
45. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: Results of the global ALIGN Study. *Adv Ther.* 2017; 34 : 91- 108.
46. Fall E, Gauchet A, Izaute M, Horne R, Chakroun N. Validation of the french version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *European Rev Appl Psychol.* 2014; 64:335- 43.
47. Petitdidier N. Evaluation de la perception des patients au cours du switch de l'infliximab princeps pour son biosimilaire (CT-P13) chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Etude prospective observationnelle sur 12 mois. 2018. JFHOD. Paris.
48. Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsveld L, Scharnhorst V, et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47 :356- 63.
49. Bergqvist V, Kadivar M, Molin D, Angelison L, Hammarlund P, Olin M, et al. Switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in 313 patients with inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2018;11
50. Tweehuysen L, van den Bemt BJB, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70 :60- 8.
51. Moreau J, Marthey L, Trang C, et al. Impact of an education program on IBD patient's skills: a randomized, controlled multicenter study (ECIPE). *UEG Journal* 3 : A 91;OP281.
52. De Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, Becx MC, Maljaars JP, Cilissen M, et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (my IBD coach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017; 390 :959- 68.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BENTAWPrénom : Daniel

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 15/01/19

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du biosimilaire de l'infliximab CT-P13 en traitement d'entretien après le switch (remplacement) de l'infliximab princeps par son biosimilaire a été démontrée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). La perception des biosimilaires ou l'évaluation de la qualité de vie à l'aide de questionnaires standardisés PROs (patient reported outcomes) dans ce contexte de switch a en revanche été peu étudiée. L'objectif de notre travail était d'évaluer la perception des patients concernant le switch de l'infliximab princeps par son biosimilaire, le CT-P13. Dans cette étude observationnelle prospective multicentrique, nous avons proposé le switch à 83 patients atteints de MICI, traités par infliximab princeps en traitement d'entretien, en rémission clinique depuis au moins 6 mois. Le critère de jugement principal évaluait à l'inclusion et après la 3^{ème} perfusion la différence de perception des patients du biosimilaire via le questionnaire ouvert dédié à l'étude. Les critères de jugements secondaires étaient évalués à chaque perfusions jusqu'à la 4^{ème} incluse. Ils comprenaient (i) l'existence ou non d'une rémission clinique définie par un indice de Harvey Bradshaw (HBI) <4 pour la maladie de Crohn (MC) et un score Mayo Clinic partiel (MCp) ≤3 pour la rectocolite hémorragique (RCH), (ii) la différence des scores PROs comprenant le questionnaire FACIT-F et IBD-DI (Inflammatory Bowel Disease-Disability) et (iii) un score évaluant l'observance des patients concernant leur traitement (questionnaire spécifique BMQ en 2 sous questionnaires). Entre avril 2018 et mars 2019, 54 patients ont accepté le switch (43 MC et 11 RCH). Soixante-quinze pour cent des patients étaient préoccupés par l'utilisation des biosimilaires avant le switch contre 52 % après le switch, et 35 % des patients avaient complètement confiance en leur médecin qui leur prescrivait un biosimilaire avant le switch comparé à 54 % en post-switch après 3 perfusions post-switch. Aucune différence n'a pu être observée concernant les scores cliniques HBI et MCp, les PROs, à chacune des 4 perfusions de CT-P13. Le taux de rémission clinique était de 90 % à 6 mois environ. Cette étude met en évidence une amélioration partielle de la perception des biosimilaires plutôt encourageante. Elle confirme également que le switch de l'infliximab princeps par son biosimilaire CT-P13 n'est pas associé à une perte de réponse ou à une mauvaise tolérance.

Rubrique de classement : DES de Gastroentérologie et d'Hépatologie

Mots-clés : interchangeabilité, biosimilaires, maladies inflammatoires intestinales, acceptabilité du traitement

Président : Professeur Jean-Marie REIMUND (directeur de thèse)

Assesseurs : Professeur Bernard GOICHOT

Professeur Francis VEILLON

Dr Laurianne PLASTARAS

Docteur Yves ARONDEL

Adresse de l'auteur : Daniel BENITAH ,2 bd Clémenceau, 67000 STRASBOURG

