

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 116

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat  
D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

BRITSCHU Océane

Née le 13 mars 1991 à Altkirch

**Etude observationnelle de l'effet du vedolizumab et de l'ustekinumab sur les  
manifestations extra-intestinales articulaires des patients atteints de maladies  
inflammatoires chroniques intestinales réfractaires ou intolérantes au(x) traitement(s)  
par anti-TNF $\alpha$**

Président de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

Directrice de thèse : Docteur Bénédicte CARON

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 116

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat  
D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

BRITSCHU Océane

Née le 13 mars 1991 à Altkirch

**Etude observationnelle de l'effet du vedolizumab et de l'ustekinumab sur les  
manifestations extra-intestinales articulaires des patients atteints de maladies  
inflammatoires chroniques intestinales réfractaires ou intolérantes au(x) traitement(s)  
par anti-TNF $\alpha$**

Président de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

Directrice de thèse : Docteur Bénédicte CARON





NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital HautePierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 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	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 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	NRP6 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	RP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de HautePierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 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 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 <b>Hématologie</b> ; 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 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -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
KOPFFERSCHMITT 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 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; 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 <b>Anatomie</b>
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
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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	<b>Hématologie</b> ; 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 / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; 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 ; <b>Radiothérapie</b> 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 Haute-pierre	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	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<b>Cancérologie</b> ; 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 Haute-pierre	48.01	<b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; 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 Haute-pierre	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
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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 SCHROEDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; 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 : <b>Hépatologie</b>
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
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	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - 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			

#### 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	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

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 ; <b>Radiothérapie</b>
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 : <b>Maladies infectieuses</b>
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 <b>Physiologie</b>
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 <b>Cancérologie</b> ; 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 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 <b>Bactériologie-virologie</b> 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 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 : <b>Réanimation</b>
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)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 Haute-pierre	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 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; 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 Haute-pierre	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 Haute-pierre 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 Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; 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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (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
Mme SABOU Aïna 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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 : <b>Bactériologie</b> -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 <b>Hématologie</b> : 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 BONAH 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 ane	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 SANSELME 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)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

---

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

## 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 Hautepierre** : 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.*

*Admise 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.*

*Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

A Monsieur le Professeur REIMUND, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir confié ce travail. Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant mon internat, pour votre gentillesse et votre soutien sans faille.

A Monsieur le Professeur GOTTENBERG, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. J'ai été profondément touchée par le soutien que vous m'avez témoigné et par les encouragements que vous m'avez prodigués.

A Monsieur le Professeur BIERRY, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je suis ravie que cette thèse soit l'occasion d'échanges privilégiés entre la Radiologie et la Gastroentérologie.

A Monsieur le Docteur MEYER, pour avoir dès le début de ce travail accepté avec enthousiasme d'en faire partie. Cette thèse est le fruit d'une collaboration entre la Rhumatologie et la Gastroentérologie. Vos conseils et points de vue m'ont été extrêmement précieux.

A Madame le Docteur CARON, qui m'a encadrée tout au long de cette thèse. Tu as été d'un soutien à toute épreuve. Je te remercie pour ta disponibilité permanente, ton perfectionnisme, ta générosité et ton optimisme. Durant l'internat, nous rencontrons tous des médecins qui deviennent des modèles. Tu en fais indéniablement partie.

A mon Papa, qui m'a transmis l'importance de la rigueur dans le travail et m'a fait fuir la fainéantise. Merci de m'avoir donné les moyens de faire les études dont je rêvais et de m'avoir soutenue dans chaque étape de cette aventure.

A mes frères Aurel et Roch, ma sœur Ana, ma belle-sœur Vanessa et mon beau-frère Greg. Je me rends compte chaque jour de la chance immense que j'ai de vous avoir à mes côtés.

A Mamie Suzie, tu as été d'un soutien inconditionnel.

A Olivier, mon évidence. Tu m'as appris que le but dans la vie n'est pas d'être parfait mais d'avoir la volonté d'être toujours meilleur et de s'en donner les moyens.

A Jenn, ma meilleure amie. Parce que tu es ce genre de personne qui nous rappelle comme la vie est belle.

A Cam, Elo, Camille, Sophie et Carole. Vous avez été mes rayons de soleil de ces années passées sur les bancs de la fac.

A Faby, ma bichette. Tu m'as appris que chaque réussite commence avec la volonté d'essayer.

A Greg, qui m'a encouragée et supportée durant ces longues années d'études et qui n'a jamais cessé de croire en moi.

A l'ensemble de mes co-internes et aux amitiés qui en sont nées.

Aux séniors d'Hépatogastro-entérologie qui m'ont transmis leur amour de notre spécialité.

Aux équipes soignantes et paramédicales de l'ensemble des services qui m'ont accueillie durant mon internat.

Et avant tout, aux patients.

## Table des matières

Abréviations .....	20
Introduction .....	22
I. Epidémiologie des MICI .....	23
II. Physiopathologie des MICI .....	24
1) Génétique.....	25
2) Facteurs environnementaux .....	27
3) Microbiote .....	29
III. Symptômes et complications des MICI.....	31
IV. Prise en charge et traitement médical des MICI.....	33
1) Conventionnel.....	33
2) Immunosuppresseurs .....	34
3) Anti-TNF $\alpha$ .....	34
4) Anti intégrine : vedolizumab .....	35
5) Anti interleukine : ustekinumab .....	41
V. Manifestations extra-intestinales des MICI.....	46
1) Articulaires .....	47
2) Autres MEI.....	65
3) Evolution selon la MICI .....	67
VI. Rationnel de l'étude.....	68
1) Anti-TNF $\alpha$ .....	68
2) Vedolizumab.....	69
3) Ustekinumab .....	74
Patients et méthodes .....	76
I. Nature de l'étude .....	76
II. But de l'étude .....	76
III. Population de l'étude .....	77
1) Critères d'inclusion.....	77
2) Critères d'exclusion .....	77
IV. Recueil de données .....	77
1) Cliniques.....	78
2) Biologiques.....	79
3) Radiologiques .....	79
V. Trois groupes d'étude.....	79

1) Groupe 1 : prospectif, absence de manifestation articulaire à l'inclusion .....	79
2) Groupe 2 : prospectif, présence de manifestations articulaires à l'inclusion .....	80
3) Groupe 3 : rétrospectif.....	81
VI. Analyses statistiques .....	81
Résultats .....	83
I. Groupe 1 .....	83
1) Caractéristiques des patients.....	84
2) Critère de jugement principal .....	87
3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires .....	88
4) Critères de jugement secondaires .....	91
II. Groupe 2.....	94
1) Caractéristiques des patients.....	95
2) Critère de jugement principal .....	98
3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires.....	99
4) Critères de jugement secondaires .....	102
III. Groupe 3 .....	105
1) Caractéristiques des patients.....	106
2) Critère de jugement principal .....	109
3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires .....	109
4) Critères de jugement secondaires .....	113
IV. Génotypage HLA.....	114
Discussion .....	115
I. Caractéristiques des patients .....	115
II. Effet des traitements sur les manifestations articulaires .....	117
Conclusion.....	121
Annexes.....	124
Bibliographie.....	127
Déclaration sur l'honneur.....	147

## Abréviations

5 ASA	5 Amino Salicylés
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	Protéine C Réactive
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
FAB	Fragment Antigène Binding
Fc	Fragment cristallisable
HAS	Haute Autorité de Santé
HBI	Indice de Harvey Bradshaw
IFN	Interferon
IFX	Infliximab
IG	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
LAP	Lésions Ano-Périnéales
LEMP	Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive
MAdCAM-1	Mucosal Addressin-Cell Adhesion Molecule 1
MC	Maladie de Crohn
MEI	Manifestation Extra-Intestinale
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NK	Natural Killer
NOD 2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
OR	Odds Ratio
RCH	Rectocolite Ulcéro-Hémorragique
RIC	Rhumatisme Inflammatoire Chronique
SA	Spondylarthrite Ankylosante

SI	Sacro Iliite
SpA	SpondylArthrite
TR	Toucher Rectal
VDZ	Vedolizumab
VS	Vitesse de sédimentation
UEGW	United European Gastroenterology Week
UST	Ustekinumab

## Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH), sont des affections inflammatoires sévères qui touchent le tube digestif et évoluent par poussées.

Le vedolizumab (VDZ) (dans la RCH et la MC) et l'ustekinumab (UST) (dans la MC) permettent une amélioration symptomatique. Ils influent sur le cours évolutif de la maladie et améliorent la prise en charge en termes d'efficacité et de qualité de vie des patients atteints de MICI. Ils ont ainsi récemment obtenu l'AMM en traitement de ces affections (2014 pour le VDZ et 2017 pour l'UST), en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels et/ou à au moins une ligne de traitement par anticorps anti-TNF $\alpha$  dans les poussées modérées à sévères.

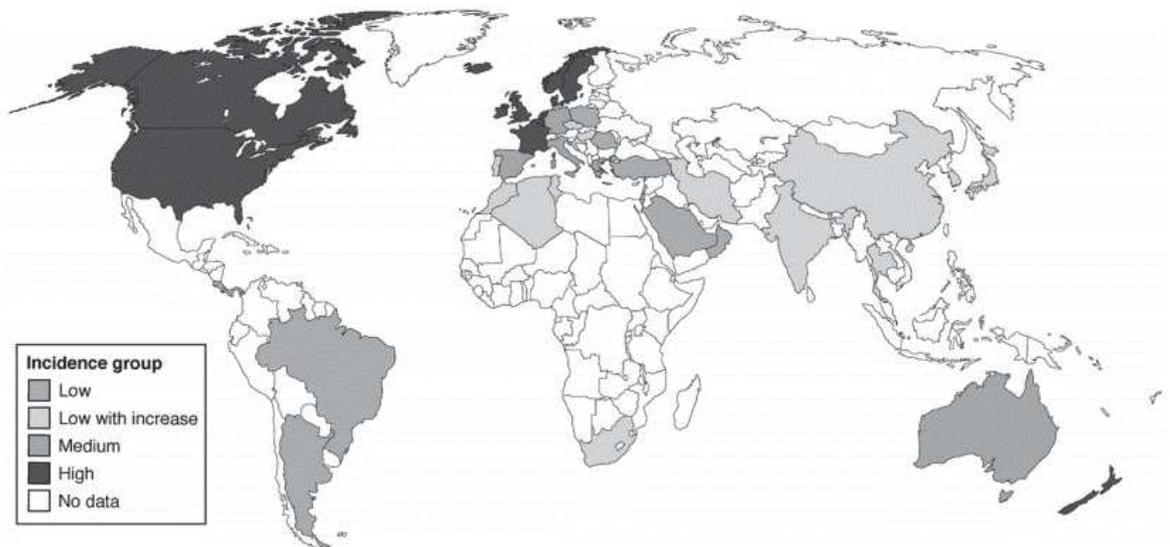
A côté de l'atteinte digestive, près de la moitié des patients ayant une MICI présentent aussi une ou plusieurs manifestations extra-intestinales (MEI) (1–4). Les plus fréquentes sont articulaires ; elles aggravent l'impact négatif de la MICI sur la qualité de vie des patients.

Jusqu'à présent, seuls quelques travaux de faible envergure ou rétrospectifs et aux résultats contradictoires ont été publiés concernant l'effet du VDZ ou de l'UST sur les MEI articulaires associées aux MICI.

Le but de ce travail était d'évaluer l'effet du VDZ ou de l'UST, utilisés en traitement de la MC ou de la RCH, sur les MEI articulaires associées, en comparaison à l'infliximab (IFX), pour lequel l'effet bénéfique a déjà été prouvé.

## I. Epidémiologie des MICI

La répartition des MICI à l'échelle mondiale est hétérogène (**Figure 1**). Elles prédominent en Amérique du Nord et en Europe du Nord, en particulier dans les pays industrialisés, avec un taux d'incidence annuelle de l'ordre de dix pour 100 000 habitants (5). Cependant, on observe depuis quelques années une augmentation de leur incidence dans les pays émergents ; c'est notamment le cas pour le Moyen-Orient, l'Asie et l'Océanie (6,7).



**Figure 1.** The global map of inflammatory bowel disease: red refers to annual incidence greater than  $10/10^5$ , orange to incidence of  $5-10/10^5$ , green to incidence less than  $4/10^5$ , yellow to low incidence that is continuously increasing. Absence of color indicates absence of data.

**Figure 1** : Répartition géographique des MICI au niveau mondial (5)

Un gradient nord-sud a été décrit aux Etats-Unis et en Europe (8), et plus récemment un gradient est-ouest au Canada et en Europe (9).

En France, le taux d'incidence des MICI est de cinq à dix nouveaux cas pour 100 000 habitants par an et la prévalence d'environ 120 000 personnes pour la MC et 80 000 personnes pour la RCH. Ainsi, on estime qu'environ 200 000 patients en France et 2,4 millions en Europe sont atteints de MICI (10).

La RCH est plus fréquemment observée que la MC, sauf dans certains pays comme la France, l'Allemagne ou le Royaume-Uni, où c'est la MC qui prédomine (9). Alors qu'au niveau mondial les taux d'incidence de la RCH et de la MC sont en constante augmentation depuis plusieurs décennies, en France, l'incidence croissante de la MC contraste avec la stabilité de celle de la RCH.

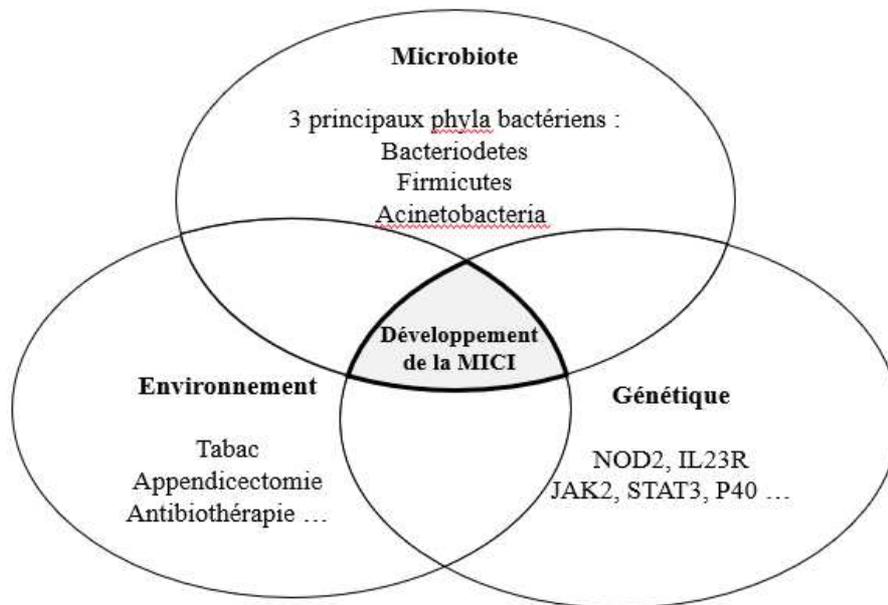
L'âge médian au diagnostic est estimé entre 30 et 40 ans pour la RCH et 20 et 30 ans pour la MC. Environ 8 % des cas sont diagnostiqués avant 17 ans (avec une prédominance pour la MC) (11) et 9 % après 60 ans (11 % des cas de RCH et 5 % des cas de MC) (12). Alors qu'une étude récente a mis en évidence une prédominance masculine de la MC dans l'enfance et l'adolescence, cette tendance s'inverse après 25 ans avec une prédominance féminine. A l'inverse, l'incidence de la RCH est comparable entre les deux sexes avant 45 ans, puis tend à être plus élevée chez les hommes au-delà de cet âge (13).

Certaines études évoquent une plus forte incidence des MICI en milieu urbain que rural (14). Par ailleurs, le suivi de migrants montre que le risque de développer la maladie rejoint celui de la population parmi laquelle ils vivent (15). Ces constatations, associées aux variations de prévalence et d'incidence des MICI aussi bien dans le temps que dans différentes zones géographiques, suggèrent ainsi un rôle potentiel de certains facteurs environnementaux dans l'expression de la maladie (9).

## II. Physiopathologie des MICI

La pathogénie des MICI est complexe et reste à l'heure actuelle incomplètement connue. L'hypothèse la plus communément admise est qu'elles résultent d'une conjonction de facteurs

physiopathologiques incluant une activation inappropriée et excessive du système immunitaire intestinal, un déséquilibre du microbiote (dysbiose) chez des sujets génétiquement prédisposés auxquels s'ajoutent l'influence de facteurs environnementaux (**Figure 2**).

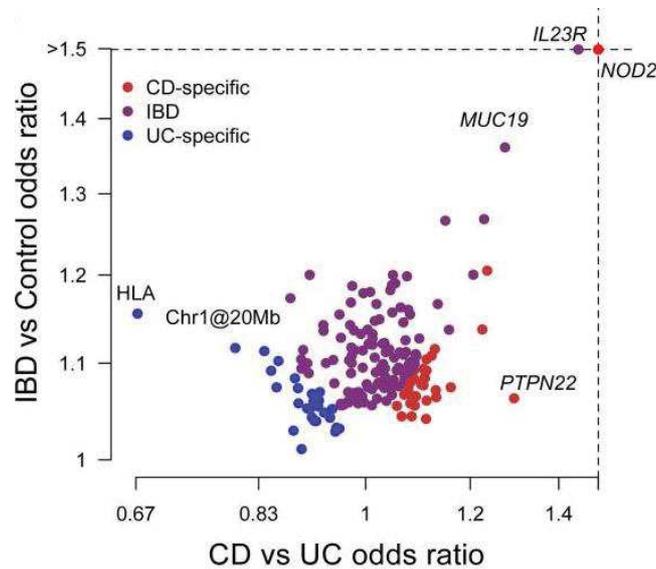


**Figure 2** : La physiopathologie des MICI : complexe et plurifactorielle

### 1) Génétique

Le poids relatif de la génétique et de l'environnement dans la pathogénèse varie d'un patient à l'autre. Habituellement, plus l'âge au diagnostic est bas, plus la part génétique est importante. A l'extrême, il pourrait s'agir d'une maladie monogénique comme c'est le cas chez des nourrissons porteurs de mutation dans le gène de l'interleukine (IL) 10 ou de son récepteur (16). Mais il semblerait que les MICI fassent d'avantage partie des pathologies oligogéniques. Les études réalisées au cours des dernières années ont en effet permis de mettre en évidence plus de 160 variants à risque qui, seuls ou associés à des facteurs environnementaux, entraînent une perte d'efficacité de la fonction barrière de l'épithélium intestinal, dont la majorité est

commune à la MC et la RCH (17,18). Leur contribution est cependant différente d'un gène à l'autre et entre MC et RCH, comme l'illustre **la figure 3**.



**Figure 3** : Gènes communs aux MICI ou plus spécifiques à la MC ou à la RCH (17)

Ainsi, le gène NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2) situé sur le chromosome 16, qui joue notamment un rôle dans l'immunité innée en activant la voie pro-inflammatoire de NF- $\kappa$ B, a été le premier gène de susceptibilité aux MICI découvert mais aussi le plus étudié. Il représente le gène le plus fortement associé à la MC. Un variant de NOD2 est cependant présent chez 30 % à 50 % des malades et 20 % des sujets sains : ce gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie s'exprime. En revanche il n'intervient pas dans la physiopathologie de la RCH.

Parmi les gènes plus récemment identifiés, plusieurs participent à l'activation lymphocytaire de type TH-17 ou à l'autophagie. Néanmoins, la grande majorité d'entre eux ont un effet individuel modeste. En effet, en dehors de NOD2 et d'IL23R, les odds ratios (OR) associés aux allèles à risque sont en général très faibles, de l'ordre de 1,2 (**Figure 4**). Il n'y a donc aucun gène à effet majeur et le risque semble donc dépendre d'une multitude de facteurs à faible impact.



**Figure 4** : Fréquence dans la population caucasienne et risque attribuable (OR) aux gènes de susceptibilité identifiés pour les MICI (17)

Ainsi, la valeur diagnostique du génotypage des gènes de susceptibilité aux MICI ne permet donc pas de le recommander ni dans le cadre du suivi de la maladie ni dans le cadre d'un dépistage des apparentés.

## 2) Facteurs environnementaux

La disparité des cas de MICI à l'échelle mondiale, leur plus grande prévalence dans les pays développés et industrialisés (5) et leur incidence chez les migrants comparable à celle de la population d'accueil dès la seconde génération (15) suggèrent un rôle important des facteurs environnementaux dans leur développement. Un certain nombre ont été largement étudiés.

- Le tabac

Alors qu'il est responsable d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des poussés au cours de la MC, il possède un rôle bénéfique dans la RCH en diminuant le risque de développer la maladie (OR d'environ 0,4). A l'inverse, l'arrêt du tabac possède un effet délétère sur l'évolution de la RCH, augmentant le risque d'extension des lésions, de survenue d'une RCH

réfractaire et de colectomie (19). Les mécanismes sous-tendant les effets du tabac dans les MICI ne sont à l'heure actuelle pas élucidés.

- L'appendicectomie

Plusieurs études ont démontré un rôle protecteur de l'appendicectomie en traitement de l'appendicite aiguë sur le risque de survenue ultérieure de RCH (20–22).

- Les antibiotiques

La fréquence de prise d'antibiotiques dans l'enfance semble associée au risque de développer une MICI avec une relation dose-effet (23).

- Les polluants

Certains travaux mettent en évidence une augmentation du risque de développer une MC en cas d'exposition à la pollution et notamment au dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) (24).

- L'alimentation

Bien que de nombreuses études épidémiologiques se soient intéressées au rôle potentiel de différents aliments dans les MICI, les facteurs confondants ne permettent pas d'établir des recommandations que ce soit en matière d'aliment à éviter ou au contraire à favoriser. Cependant, une étude de cohorte française sur 100 000 femmes a mis en évidence une association entre la consommation de protéines d'origine animale et le risque de développer une MICI ce qui n'était pas le cas pour les protéines d'origine végétale (25).

- Le soleil

La comparaison de la distribution géographique de l'incidence de la MC par rapport à l'exposition au soleil en France suggère qu'une exposition plus forte au soleil est associée à un

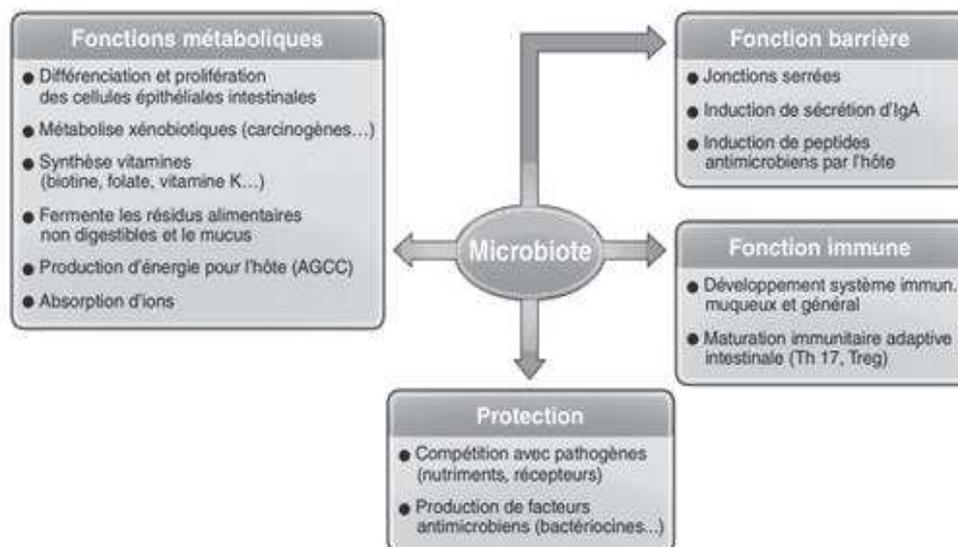
risque plus faible de développer une MC (26). Cependant, l'hypothèse d'une carence en vitamine D comme facteur étiologique au cours de MICI n'a jamais été confirmée.

- La contraception

La contraception orale est associée à un risque modérément accru de survenue de MC (OR = 2,8), alors que dans la RCH ce lien n'a été retrouvé que chez les patientes tabagiques (27). Ainsi, ces facteurs d'environnement peuvent être autant de pistes pour expliquer certaines voies physiopathologiques à l'œuvre dans les MICI. Par exemple, les modifications induites de la flore intestinale par certains d'entre eux (tabac, appendicectomie, alimentation ...) pourraient avoir un rôle dans le déclenchement ou l'évolution des MICI.

### 3) Microbiote

Les rôles du microbiote dans la physiopathologie intestinale sont nombreux et variés (**Figure 5**) (28). Parmi les plus importants, on peut retenir la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le maintien de la barrière intestinale contre les micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal.



**Figure 5** : Les rôles du microbiote intestinal dans la physiopathologie intestinale (28)

Les facteurs génétiques et environnementaux ont un impact considérable sur la composition du microbiote. Leurs effets néfastes dans les MICI pourraient en partie être médiés par ce dernier.

Il existe en effet plusieurs arguments en faveur d'un rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse des MICI :

- Premièrement, de nombreux polymorphismes génétiques associés aux MICI sont impliqués dans la reconnaissance ou la réponse aux micro-organismes (17).
- Deuxièmement, le rôle du flux fécal dans la récurrence post-opératoire de la MC a été démontré (29).
- Troisièmement, dans la majorité des modèles animaux de colite, la présence d'un microbiote est nécessaire à la survenue de l'inflammation. En effet, les animaux maintenus en condition axénique (c'est-à-dire sans microbiote intestinal) ne développent pas d'inflammation. Ces données supportent le rôle du microbiote intestinal dans l'initiation et/ou l'entretien de l'inflammation.
- Quatrièmement, il a été montré une efficacité d'un probiotique dans un modèle animal de colite (30).
- Enfin, le microbiote des patients atteints de MICI est anormal : c'est ce qu'on appelle la dysbiose. En effet, les résultats de l'étude de Sokol et al. ont montré que le microbiote des patients atteints de MICI en poussée est différent et moins diversifié que celui des patients sains (31). Ainsi, il existe dans les MICI un déséquilibre avec une augmentation des bactéries pro-inflammatoires au détriment des bactéries anti-inflammatoires, pouvant jouer un rôle dans le maintien ou l'aggravation de l'inflammation intestinale.

Ainsi, le microbiote pourrait prochainement devenir une cible thérapeutique ou être utilisé comme biomarqueur dans les MICI.

### III. Symptômes et complications des MICI

Alors que certaines manifestations cliniques sont rencontrées à la fois dans la RCH et dans la MC, d'autres sont plus caractéristiques de l'une ou l'autre entité (**Tableau 1**). Les MICI évoluent par poussées alternant avec des phases de rémission et sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

	<b>RCH</b>	<b>MC</b>
<b>Signes généraux</b>	En fonction de la sévérité de la poussée	Asthénie, anorexie, amaigrissement Fièvre Pâleur
<b>Signes digestifs</b>	Diarrhées glairo-sanglantes Syndrome dysentérique Douleurs abdominales	Diarrhées chroniques Syndrome dysentérique Douleurs abdominales Masse abdominale en fosse iliaque droite Syndrome de Kœnig Nausées, vomissements
<b>Signes ano-rectaux</b>	Syndrome rectal (ténésme, épreinte, faux besoins...) Marge anale normale TR : sang ou muqueuse pathologique	Lésions ano-périnéales (fissures anales multiples et/ou de siège atypique, abcès anaux récidivants, fistules anales complexes et/ou récidivantes) Douleurs périnéales, écoulement TR : sang ou muqueuse pathologique

**Tableau 1** : Symptomatologie clinique de la RCH et de la MC

Les MICI diffèrent également de par la localisation et la profondeur des lésions : tandis que la MC affecte de manière discontinue l'ensemble du tube digestif, la RCH quant à elle, se limite à l'atteinte continue de tout ou partie du rectum et du colon. De même, les signes macroscopiques et microscopiques sont distincts selon la pathologie. (**Tableau 2**)

	<b>RCH</b>	<b>MC</b>
<b>Topographie</b>	Atteinte continue : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectum toujours atteint</li> <li>• Colon de façon plus ou moins étendue</li> </ul>	Atteinte discontinue : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestin grêle (iléon), colon</li> <li>• Estomac, rectum, anus</li> </ul>
<b>Endoscopie</b>	Absence d'intervalles de muqueuse saine Homogénéité lésionnelle Muqueuse granitée, érythémateuse, fragile Sang, pus, glaires Ulcérations superficielles Pseudo-polypes rares	Présence d'intervalles de muqueuse saine Hétérogénéité lésionnelle Atteinte segmentaire et plurifocale Lésions évolutives : érythème, ulcérations aphthoïdes, ulcères, fistules Lésions cicatricielles : sténose, pseudo-polypes fréquents
<b>Histologie</b>	Atteinte non transmurale Infiltration de polynucléaires neutrophiles Congestion (puit capillaires) Diminution de la mucosécrétion	Atteinte transmurale Infiltration lymphoplasmocytaire Granulomes tuberculoïdes (10 %) Conservation de la mucosécrétion

**Tableau 2** : Aspects endoscopiques et histologiques de la RCH et de la MC

Par ailleurs, l'évolution des MICI peut être marquée par différentes complications, pouvant être digestives ou générales (**Tableau 3**).

	<b>RCH</b>	<b>MC</b>
<b>Digestives</b>	Colectasie, colite aiguë grave, perforation Fistules (recto-vaginales...), abcès Hémorragie digestive Cancer colo-rectal	Colectasie Fistules (entéro-entérales, entéro-vésicales, recto-vaginales...), abcès Occlusion ou subocclusion, sténose Cancer colo-rectal
<b>Générales</b>	Dénutrition, retard de croissance Thrombo-emboliques Iatrogénie Cholangite sclérosante primitive (CSP) et cholangiocarcinome	Dénutrition, retard de croissance Thrombo-emboliques Iatrogénie Cancer du grêle Cancer du canal anal

**Tableau 3** : Complications des MICI

## IV. Prise en charge et traitement médical des MICI

La prise en charge thérapeutique des MICI est complexe ; elle fait l'objet d'algorithmes décisionnels et de recommandations européennes publiées par l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), dissociant la MC (32) de la RCH (33).

### 1) Conventionnel

Le traitement dit 'conventionnel' regroupe les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) et les corticoïdes. Il constitue habituellement le traitement de première ligne dans les MICI, sauf cas particuliers (33).

Essentiellement utilisés dans la RCH, les dérivés 5-ASA représentent le traitement d'induction de première ligne des poussées légères à modérées, mais sont également indiqués en traitement d'entretien dans certain cas. Théoriquement, les dérivés 5-ASA peuvent également être utilisés dans les formes légères et peu étendues de MC colique.

Le recours aux corticoïdes est quant à lui indiqué dans quatre situations :

- en traitement des poussées légères à modérées de RCH après échec des 5-ASA
- en traitement d'induction des poussées sévères de RCH
- en traitement d'induction des poussées de la MC quelle que soit leur intensité.
- en traitement des colites aiguës graves.

Ils n'ont donc pas leur place dans le traitement d'entretien des MICI et ne doivent pas être utilisés au long cours, non seulement du fait des effets secondaires qu'ils induisent mais également parce qu'ils ne sont pas efficaces en traitement du maintien de la rémission.

## 2) Immunosuppresseurs

Les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) ont démontré leur efficacité à la fois dans la RCH et dans la MC, essentiellement dans le maintien de la rémission plus que dans l'induction, en raison de leur délai d'action. Dans la MC, les thiopurines permettent un maintien de la rémission avec un OR de 2,3 pour l'azathioprine et de 3,3 pour la 6-mercaptopurine par rapport au placebo (34). Leur bénéfice a également été démontré dans la RCH (35).

Alors que son utilisation dans la RCH reste à l'heure actuelle encore débattue, l'intérêt du méthotrexate dans la MC a été bien établi, à la fois en traitement d'induction et du maintien de la rémission, puisque le taux de rémission à 40 semaines est estimé à 65 % contre 39 % sous placebo (RR = 1,67) (36,37).

Enfin, la ciclosporine est quant à elle indiquée dans les poussées sévères cortico-résistantes de RCH, pour lesquelles son efficacité a été démontrée dans 70 à 80 % des cas, permettant ainsi de réduire le risque de recours à la chirurgie (38).

## 3) Anti-TNF $\alpha$

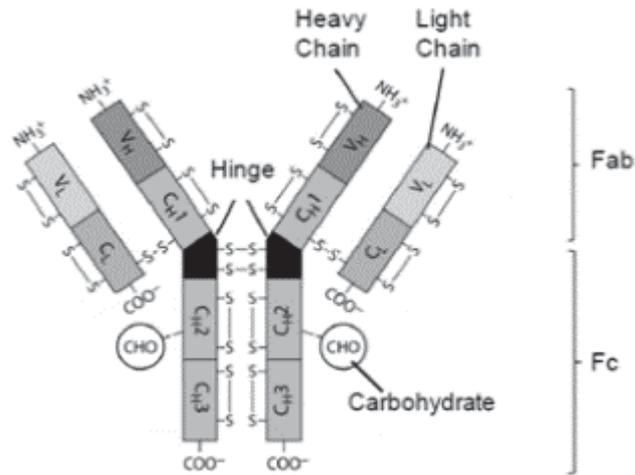
L'IFX, anticorps monoclonal chimérique, a largement démontré son efficacité dans les MICI sur l'induction et le maintien d'une rémission, la fermeture des fistules, la cicatrisation de la muqueuse intestinale et la réduction du nombre de chirurgies et d'hospitalisations. Il en est de même pour l'adalimumab. Cet anticorps monoclonal humain a prouvé son efficacité dans l'induction et le maintien d'une réponse et d'une rémission chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et présentant une MC ou une RCH modérée à sévère. Il est également efficace chez les patients présentant une perte de réponse ou une intolérance à l'IFX.

Ainsi, dans la MC, les anti TNF $\alpha$  sont indiqués en cas de poussée modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Ils sont également indiqués dans le traitement de la MC active fistulisée. Dans la RCH, ils sont indiqués dans les formes modérées à sévères chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

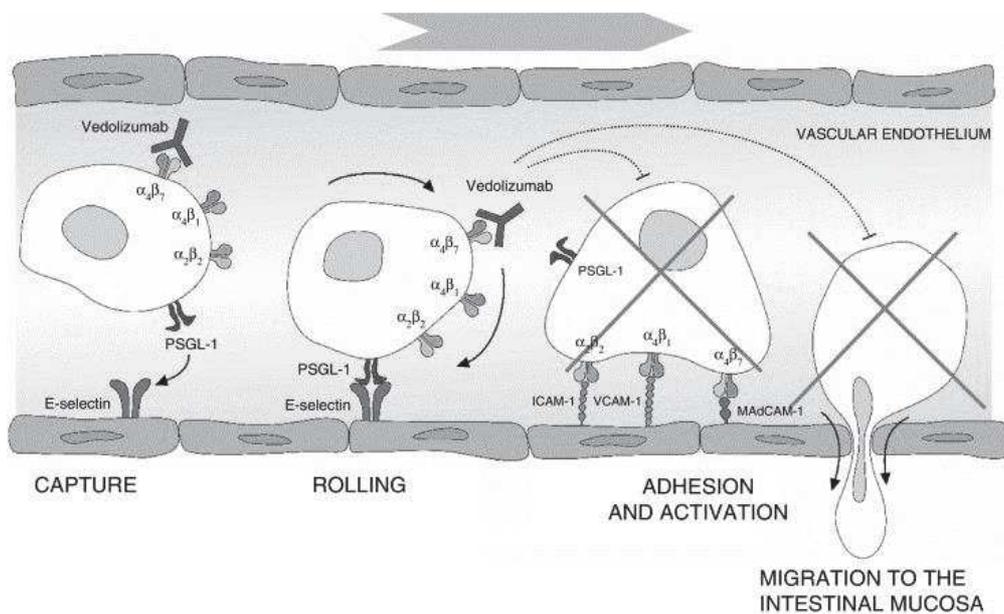
#### 4) Anti intégrine : vedolizumab

##### a) Mode d'action

Le VDZ est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, antagoniste spécifique de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine, qui est une glycoprotéine (**Figure 6**). Cette dernière, située à la surface des lymphocytes B et T, est particulièrement exprimée dans un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire migrant préférentiellement vers le tractus gastro-intestinal. Le VDZ bloque l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec son ligand : la molécule d'adhérence MAdCAM-1 (mucosal addressin-cell adhesion molecule 1). Celle-ci, exprimée principalement à la surface des cellules endothéliales de l'intestin, joue un rôle primordial dans l'écotaxie (qui correspond à la migration des cellules vers un tissu donné) des lymphocytes T vers l'intestin et le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (**Figure 7**). En empêchant ainsi la domiciliation des lymphocytes T auxiliaires à mémoire dans l'intestin, le VDZ enrayer la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IFN $\gamma$ , ...) produites par ces derniers et atténue donc l'inflammation gastro-intestinale, sans altérer les réponses immunitaires systémiques. Il s'agit du premier agent biologique spécifique de l'intestin. Le VDZ ne se lie pas aux intégrines  $\alpha 4\beta 1$  et  $\alpha E\beta 7$  et n'en inhibe pas la fonction.



**Figure 6** : Structure protéique du VDZ : anticorps monoclonal humanisé de type IgG1



**Figure 7** : Mode d'action du VDZ

## b) Indications thérapeutiques

Le VDZ a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 mars 2014 dans le traitement de la RCH et de la MC actives, modérées à sévères, chez les patients adultes présentant soit une réponse insuffisante ou une perte de réponse, soit une intolérance à un

traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$ . En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé le remboursement du VDZ pour traiter les patients adultes présentant une RCH ou une MC active, modérée à sévère, ayant eu soit une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et au moins un anti-TNF $\alpha$ , ou ayant des contre-indications à ces traitements.

#### c) Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Infections actives sévères, telles que la tuberculose, une septicémie, une infection à cytomégalovirus, une infection à Listéria et des infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

#### d) Posologie et mode d'administration

La prescription est réservée à l'usage hospitalier, aux hépato-gastroentérologues et aux internistes. Le VDZ s'administre après reconstitution puis dilution, par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Le traitement d'induction comporte une perfusion de 300 mg à S0, suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines. Il est suivi par un traitement d'entretien reposant sur une perfusion de 300 mg toutes les huit semaines.

Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une majoration de la fréquence d'administration en passant à une perfusion de 300 mg toutes les quatre semaines. Dans la RCH, pour les patients non répondeurs, la poursuite du traitement devra être reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10<sup>e</sup> semaine, soit quatre semaines après la fin du traitement d'induction. Dans la MC, les patients non répondeurs peuvent bénéficier d'une

administration à la 10<sup>e</sup> semaine ; si malgré tout aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14<sup>e</sup> semaine, le traitement devra être arrêté.

e) Efficacité

- GEMINI 1

L'étude GEMINI 1 a comparé le VDZ au placebo dans le traitement de la RCH (39).

Deux cohortes composaient la phase d'induction : la cohorte 1, comprenant des patients randomisés en double aveugle de façon à recevoir du VDZ ou un placebo à S0 et S2, et la cohorte 2 constituée uniquement de patients recevant du VDZ en ouvert à S0 et S2.

Le critère de jugement principal du traitement d'induction était une réponse clinique à la semaine 6, définie comme une réduction du sous-score clinique Mayo d'au moins trois points et une diminution d'au moins 30 % du score initial, avec une diminution d'au moins un point ou un score absolu de zéro ou un pour l'item des rectorragies. Le critère de jugement principal du traitement d'entretien était la rémission clinique à la semaine 52.

À la 6<sup>ème</sup> semaine, il y avait plus de répondeurs dans le groupe VDZ que dans le groupe placebo (47,1 % vs 25,5 % ;  $p < 0,001$ ). De même, les taux de rémission clinique (sous-score clinique Mayo  $\leq 2$  sans item  $> 1$ ) et de cicatrisation endoscopique (Mayo score endoscopique  $< 2$ ) étaient plus importants chez les patients traités par VDZ que par placebo (16,9 % vs 5,4 % et 40,9 % vs 24,8 % ;  $p = 0,001$  respectivement).

À la 52<sup>ème</sup> semaine, les taux de rémission clinique chez les répondeurs au traitement d'induction étaient de 41,8 %, 44,8 % et 15,9 % chez les malades tirés au sort pour recevoir le VDZ toutes les huit semaines, toutes les quatre semaines ou le placebo respectivement ( $p < 0,001$ ).

Les taux de rémission durable et de rémission sans corticoïdes étaient significativement plus élevés avec le VDZ qu'avec le placebo. Il n'y avait pas de différence d'efficacité selon que les malades étaient naïfs ou non d'anti-TNF $\alpha$  avant l'inclusion dans l'étude.

- GEMINI 2

L'étude GEMINI 2 a comparé le VDZ au placebo dans le traitement de la MC (40).

Deux cohortes composaient la phase d'induction de la même façon que dans l'étude GEMINI 1.

Le critère de jugement principal du traitement d'induction était double : il comportait la rémission clinique (définie par un score CDAI (Crohn Disease Activity Index)  $\leq 150$  points) et la réponse clinique (définie par une diminution du score CDAI  $\geq 100$  points) à la semaine 6. Le critère de jugement principal du traitement d'entretien était la rémission clinique à la semaine 52.

À la 6<sup>ème</sup> semaine, le taux de rémission clinique était significativement plus élevé dans le groupe VDZ que dans le groupe placebo (14,5 % vs 6,8 % ;  $p = 0,02$ ). En revanche, le taux de réponse clinique n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (31,4 % vs 25,7 % ;  $p = 0,23$ ).

Les patients ayant répondu au traitement d'induction par le VDZ ont ensuite été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par VDZ toutes les huit ou toutes les quatre semaines, ou par placebo. À la 52<sup>ème</sup> semaine, les taux de rémission clinique étaient respectivement de 39 %, 36,4 % et 21,6 % ( $p < 0,001$  et  $p = 0,004$  pour les comparaisons entre les deux bras VDZ respectivement, vs placebo).

À la 52<sup>ème</sup> semaine, le taux de rémission sans corticoïdes était plus important dans le groupe VDZ qu'avec le placebo. Il n'y avait pas de différence d'efficacité selon que les malades étaient naïfs ou non d'anti-TNF $\alpha$  avant inclusion dans l'étude.

- GEMINI 3

Enfin, une étude complémentaire a évalué l'efficacité du VDZ en traitement d'induction chez les patients atteints d'une MC réfractaire ou intolérants aux anti-TNF $\alpha$ , en comparaison au placebo (41).

Le taux de rémission à la 6<sup>ème</sup> semaine, critère de jugement principal, était similaire dans les groupes placebo et VDZ (respectivement 12,1 % et 15,2% ;  $p = 0,433$ ). Cependant, la différence était significative à la 10<sup>ème</sup> semaine (12,1 % vs 26,6 % ;  $p = 0,001$ ).

f) Effets indésirables

Les études GEMINI 1 et 3 n'ont pas montré de différence majeure concernant les taux d'effets indésirables les plus fréquemment observés ainsi que les taux d'infections sévères entre les groupes placebo et VDZ.

En revanche, dans l'essai GEMINI 2, les taux d'infection (incluant les infections sévères) étaient plus élevés chez les malades ayant reçu du VDZ par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Il en était de même pour les taux d'effets indésirables sévères (24,4 % vs 15,3 %).

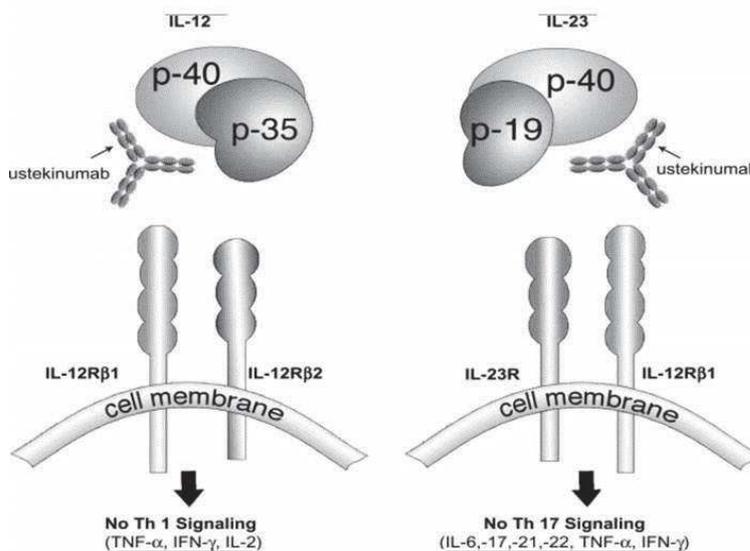
Les infections de la sphère ORL telles que les pharyngites, angines et laryngites étaient plus fréquentes avec le VDZ qu'avec le placebo dans les essais GEMINI 1, 2 et 3. Le taux d'infections opportunistes n'apparaissait pas plus élevé avec le VDZ qu'avec le placebo.

À ce jour, aucun cas de LEMP n'a été rapporté chez les malades traités par VDZ. Des réactions d'hypersensibilité à la perfusion, généralement mineures, ont été décrites. Dans les études du programme GEMINI, 4 % des malades ont développé des anticorps dirigés contre le VDZ.

## 5) Anti interleukine : ustekinumab

### a) Mode d'action

L'UST est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, qui se lie spécifiquement à la sous unité p40 commune aux interleukines humaines IL-12 et IL-23. Il empêche ainsi leur fixation à leur récepteur, l'IL-12R $\beta$ 1, exprimé à la surface des cellules immunitaires (**Figure 8**). Chacune de ces cytokines participe aux fonctions immunitaires : l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> vers le phénotype T helper 1 (Th 1) qui produit de l'interféron gamma. Pour sa part, l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th 17). Les voies de signalisation IL-12/Th1 et IL-23/Th17 vont alors être inhibées, tout comme l'activation de nombreuses cellules de l'inflammation (cellules dendritiques, kératinocytes, ostéoclastes, synoviocytes, macrophages ...).



**Figure 8** : Mode d'action de l'UST

### b) Indications thérapeutiques

L'UST diminue le processus immuno-pathologique commun au psoriasis, au rhumatisme psoriasique et à la MC. Il a ainsi l'AMM dans les indications suivantes :

- traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie,
- traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond anti-rhumatismal non-biologique a été inadéquate, seul ou en association avec le méthotrexate,
- plus récemment, traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ , ou qui présente une contre-indication à ces traitements.

En France, la HAS a autorisé le remboursement de l'UST pour traiter les patients adultes présentant une MC active, modérée à sévère, ayant eu soit une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , soit ayant des contre-indications à ces traitements.

### c) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (notamment en cas d'allergie au latex : le protège-aiguille de la seringue pré-remplie étant fabriqué à partir de caoutchouc naturel (à l'origine de la fabrication du latex))
- Infection active et cliniquement importante.

#### d) Posologie et mode d'administration

Dans la MC, le traitement d'induction repose sur l'administration d'une dose unique d'UST par voie intraveineuse, à raison d'environ 6 mg/kg sur une période minimale d'une heure, soit :

- 260 mg en cas de poids corporel  $\leq 55$  kg
- 390 mg en cas de poids corporel  $> 55$  kgs et  $\leq 85$  kg
- 520 mg en cas de poids corporel  $> 85$  kg

Le traitement d'entretien débute huit semaines après la perfusion intraveineuse, par une première injection sous-cutanée de 90 mg d'UST. En cas de réponse insuffisante, une seconde dose peut être délivrée en sous-cutané huit semaines après la 1<sup>ère</sup> injection. Puis, il est recommandé d'administrer une injection sous-cutanée de 90 mg toutes les 12 semaines, soit quatre injections par an. En cas d'échappement après réponse initiale, la fréquence d'administration peut être majorée à huit semaines. En revanche, en l'absence de bénéfice thérapeutique à la semaine 16 ou 16 semaines après le passage à une administration toutes les 8 semaines, il convient d'envisager l'arrêt du traitement. Une étude récente a évalué l'efficacité et la tolérance de l'optimisation de l'UST à 90 mg toutes les quatre semaines. A deux mois, une réponse clinique était observée chez 57 % des patients (42).

#### e) Efficacité

L'efficacité et la sécurité de l'UST ont été évaluées dans trois études de phase III multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients suivis pour une MC active modérée à sévère (définie par un score CDAI compris entre 220 et 450). Ce programme de développement de phase III comprenait deux études d'induction de huit semaines (UNITI 1 et 2), suivies d'une étude d'entretien de 44 semaines (IM-UNITI) (43).

- UNITI 1 et 2

Les patients inclus dans l'étude UNITI 1 étaient en échec ou intolérants à au moins un précédent traitement par anti-TNF $\alpha$ . Ceux inclus dans l'étude UNITI 2 étaient en échec d'au moins un traitement conventionnel, incluant les corticoïdes ou immunomodulateurs (azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate) et étaient naïfs d'anti-TNF $\alpha$  ou avaient précédemment reçu un traitement par anti-TNF $\alpha$  sans échec.

Les patients étaient randomisés de façon à recevoir une perfusion intraveineuse unique de 130 mg d'UST, de 6 mg/kg d'UST, ou un placebo. Le critère de jugement principal était la réponse clinique à la semaine 6, définie comme une diminution du score CDAI  $\geq 100$  ou un score CDAI total  $< 150$ .

A la 6<sup>ème</sup> semaine, il y avait davantage de répondeurs dans les deux groupes UST par rapport au groupe placebo dans l'étude UNITI 1 (34,3 % à la dose de 130 mg, 33,7 % à la dose de 6 mg/kg vs 21,5 % dans le groupe placebo ;  $p = 0,002$  et  $p = 0,003$ ) et UNITI 2 (51,7 % à la dose de 130 mg, 55,5 % à la dose de 6 mg/kg, vs 28,7 % dans le groupe placebo ;  $p < 0,001$ ). Les taux de réponse clinique et de rémission clinique à la semaine 8 étaient également significativement plus importants dans les deux bras UST que dans le bras placebo.

- IM-UNITI

Les patients issus des études UNITI 1 et 2 ayant eu une réponse clinique ont ensuite été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané par 90 mg d'UST toutes les huit semaines, toutes les 12 semaines, ou un placebo pendant 44 semaines. Le critère de jugement principal était la rémission clinique à la semaine 44, définie comme un score CDAI  $< 150$ .

A la 44<sup>ème</sup> semaine, une proportion significativement plus élevée de patients a maintenu une rémission clinique dans les deux bras UST comparativement au bras placebo (53,1 % à la fréquence de huit semaines, 48,8 % à la fréquence de 12 semaines, vs 35,9 % dans le groupe

placebo ;  $p = 0,005$  et  $p = 0,04$ ). Les taux de réponse clinique à la semaine 44 étaient également significativement plus importants dans les deux bras UST par rapport au bras placebo.

#### f) Effets indésirables

Dans ces trois études, les taux d'effets indésirables, sévères ou non, et d'infections sévères étaient similaires entre les groupes UST et placebo. De façon plus générale, les effets indésirables les plus fréquents ( $> 5\%$ ) dans les essais cliniques menés avec l'UST chez les patients adultes atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de MC étaient les rhinopharyngites et les céphalées.

Des réactions d'hypersensibilité mineures à la perfusion, à type d'éruptions cutanées et d'urticaires ont été observées chez moins de  $1\%$  des patients. D'exceptionnelles réactions anaphylactiques sévères ont été décrites. Dans les études cliniques sur la MC, moins de  $3\%$  des patients ont développé des anticorps dirigés contre l'UST.

#### g) Quid de la RCH ?

Une étude récente de Sands et al., présentée à l'UEGW 2018 a évalué l'efficacité de l'UST en traitement d'induction dans la RCH active modérée à sévère (44). Il s'agissait d'un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo.

Les patients étaient randomisés de façon à recevoir une perfusion intraveineuse unique de  $130\text{ mg}$  d'UST, de  $6\text{mg/kg}$  d'UST, ou un placebo. Le critère de jugement principal était la rémission clinique à la semaine 8, définie par un score Mayo  $\leq 2$  sans aucun sous score supérieur à un.

Cinquante pour cent des patients avaient un antécédent d'échec aux anti-TNF $\alpha$  et  $16\%$  un échec à un anti-TNF $\alpha$  et au VDZ. A la semaine 8, le taux de rémission clinique était de  $15,6\%$  dans le bras UST  $130\text{ mg}$ ,  $15,5\%$  dans le bras UST  $6\text{ mg/kg}$ , et  $5,3\%$  pour le placebo ( $p < 0,001$ ).

Les taux de réponse clinique et de cicatrisation muqueuse endoscopique à la semaine 8 étaient également significativement plus importants dans les deux bras UST que dans le bras placebo.

Les taux d'effets indésirables et d'infection, sévères ou non, étaient similaires dans les trois groupes.

Ces résultats prometteurs devront être confirmés dans l'étude d'entretien qui est en cours, mais il semblerait que dans un futur proche, l'UST puisse également avoir une place dans l'arsenal thérapeutique de la RCH.

## V. Manifestations extra-intestinales des MICI

La MC et la RCH sont des maladies inflammatoires touchant le tube digestif mais elles peuvent également être associées à des atteintes inflammatoires d'autres organes.

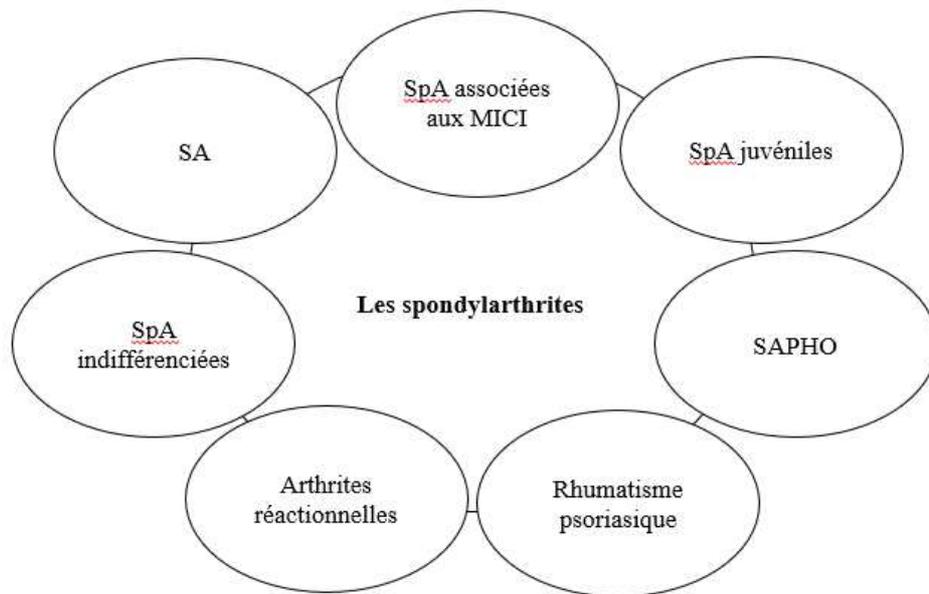
En effet, selon les études, jusqu'à 50 % des patients porteurs de MICI vont développer au moins une MEI au cours de l'évolution de leur maladie (1–4). Elles sont plus fréquemment observées dans la MC que dans la RCH (45,46), en particulier en cas de MC de type colique ou avec atteinte périnéale (47). La probabilité de présenter l'une d'entre elles augmente avec la durée d'évolution de la maladie, chez les patients ayant déjà une autre atteinte extra-digestive (48), ainsi qu'en cas de forme familiale de MICI (49). Elles peuvent accompagner l'activité de la MICI ou en être indépendantes et parfois même précéder la symptomatologie digestive.

Les MEI sont souvent responsables d'une altération de la qualité de vie, pouvant même dans certains cas se situer au premier plan. Leur prise en charge multidisciplinaire est essentielle. Elles ont fait l'objet de recommandations par l'ECCO, parues en 2016 (50).

Les manifestations les plus fréquentes sont rhumatologiques, dermatologiques, ophtalmologiques et hépato-biliaires, mais ne se limitent pas à ces organes car il existe en réalité un spectre très étendu de pathologies associées.

### 1) Articulaires

Les MEI articulaires associées aux MICI entrent dans le cadre des spondylarthrites (SpA anciennement appelées spondylarthropathies) regroupant des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) qui partagent à la fois un terrain génétique commun et des manifestations cliniques communes (**Figure 9**).



**Figure 9** : Le groupe des spondylarthrites

#### a) Epidémiologie

Elles représentent les MEI les plus fréquemment rencontrées chez les patients porteurs de MICI : on estime qu'environ 16 à 33 % d'entre eux présentent des manifestations ostéo-articulaires (51,52). Leur épidémiologie est à l'heure actuelle encore incomplètement connue,

du fait de biais rencontrés dans les études, notamment en raison de la disparité de fréquence des MICI selon les régions concernées par ces dernières, mais également du recours à des outils méthodologiques différents.

Toutefois, leur diagnostic est probablement sous-estimé, comme le suggère une étude prospective réalisée par l'équipe de De Vlam et al. (53). En effet dans cette dernière, 103 patients atteints de MICI chez qui le diagnostic de SpA n'avait pas été antérieurement porté ont été soumis à un interrogatoire, un examen clinique, des radiographies des articulations sacro-iliaques et à un typage HLA. Trente-neuf pour cent d'entre eux présentaient des manifestations cliniques (rachialgies inflammatoires, synovite, enthésopathie périphérique ...). La majorité de ces patients (90 %) remplissait les critères diagnostiques de SpA et 10 % ceux de la spondylarthrite ankylosante (SA). Un tiers des patients avaient une sacro-illite (SI), symptomatique chez 18 % d'entre eux.

#### b) Physiopathologie

La physiopathologie des MEI articulaires semble faire intervenir des facteurs génétiques et environnementaux (54).

La SpA touche jusqu'à un tiers des patients atteints de MICI, mais on estime que près de 70 % des patients atteints de SA ont des signes microscopiques d'inflammation de l'intestin, bien que seulement 7 % développent une MC (55). Ces constatations sous-entendent un lien étroit entre inflammation digestive et inflammation articulaire. L'existence d'un terrain génétique commun partagé par les MICI et les SpA est notamment suggérée par l'haplotype HLA B27, bien qu'il soit un peu moins fréquemment rencontré dans les SA associées aux MICI que celles idiopathiques (70 vs 94 %) (56). En outre, les études d'association pangénomique (GWAS) ont permis la découverte de plusieurs loci de susceptibilité communs aux SpA et aux MICI. Il s'agit

de gènes codant pour le récepteur à l'IL-2, pour ORMDDL3, pour CARD9 lié à la voie NF-κB, ou encore de gènes impliqués dans la réponse immunitaire liée à la voie Th17 (codant le récepteur pour IL-23, IL-12B, STAT3 et PTGER4) (17,57).

### c) Classification

Différents critères ont été établis pour définir les SpA. Parmi eux, les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (58) (**Tableau 4**) et ceux de Bernard Amor (59) (**Tableau 5**) avec une sensibilité respective de 87 % et de 85 %, et une spécificité de 87 % et de 90 %.

<b>Critères majeurs</b>	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
<b>Critères mineurs</b>	Antécédents familiaux de spondylarthrite ou d'uvéïte ou d'entérocolopathie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire chronique intestinale
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade $\geq$ 2, unilatérale si grade > 3)

**Tableau 4** : Définition des SpA d'après les critères de l'ESSG (58) :  
le diagnostic est affirmé par la présence d'un critère majeur et d'un critère mineur

<b>Catégorie</b>	<b>Critère</b>	<b>Points</b>
<b>Signes cliniques ou histoire clinique</b>	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligo-arthrite asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil en saucisse	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis ou uvéite antérieure aiguë	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
<b>Signes radiologiques</b>	Sacro-iliite radiologique $\geq$ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
<b>Terrain génétique</b>	Présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux de pelvi-spondylite, d'arthrite réactionnelle, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques	2 points
<b>Sensibilité au traitement</b>	Amélioration en 48h des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt	2 points

**Tableau 5** : Définition des SpA d'après les critères d'Amor (59) :

*le diagnostic est affirmé par un score supérieur à 6 points*

Parmi les SpA, on distingue habituellement deux types d'atteinte articulaire du fait de leur profil évolutif, de leur gravité potentielle et de leur réponse différente aux traitements : les arthropathies périphériques et les rhumatismes axiaux. Ces deux entités ne sont cependant pas exclusives et peuvent être associées.

i. Les arthropathies périphériques

Estimées entre 5-20 %, il s'agit des MEI articulaires les plus fréquentes, davantage rencontrées dans la MC (10-20 %) que dans la RCH (5-14 %) (60–62) – et plus particulièrement en cas d'atteinte colique étendue – avec une prédominance féminine. Leur début peut précéder la symptomatologie digestive, même si elles surviennent habituellement au moment ou après le diagnostic de la MICI. Bien qu'elles soient d'horaire inflammatoire, il n'est pas habituel qu'elles soient érosives et on ne retrouve ainsi que rarement des signes radiographiques de destruction articulaire. Leur diagnostic est donc avant tout clinique, reposant sur la présence d'arthralgies nocturnes avec dérouillage matinal, parfois associées à des signes inflammatoires locaux, tels qu'un œdème, un érythème ou une chaleur au niveau des articulations concernées. Selon les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), la présence d'une MICI associée à une arthrite, une enthésite ou une dactylite, suffit à poser le diagnostic de SpA périphérique chez un patient dont l'âge de début des symptômes est inférieur à 45 ans (63) (**Tableau 6**).

<b>Critère majeur : Arthrite ou enthésite ou dactylite (&lt; 45 ans)</b>	
<b>1 critère mineur</b>	<b>2 critères mineurs</b>
Uvéite	Arthrite
Psoriasis	Enthésite
MICI	Dactylite
Infection (dans les 4 semaines précédentes)	Rachialgie inflammatoire permanente
HLA B27	Antécédent familial de SpA
Sacro-iliite	

**Tableau 6** : Définition des SpA périphériques d'après les critères ASAS (63) :  
*le diagnostic est affirmé par la présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur de la colonne de droite ou d'au moins deux critères mineurs de celle de gauche*

Cependant, seuls six patients atteints de MICI avaient été inclus lors de l'élaboration de ces critères. C'est pourquoi depuis l'étude de Orchard et al., il est habituel de distinguer les arthropathies périphériques de type I de celles de type II selon leurs caractéristiques cliniques et leur profil évolutif (64) (**Tableau 7**).

<b>Caractéristiques</b>	<b>Type I pauci articulaire</b>	<b>Type II poly articulaire</b>
<b>Nombre d'articulations</b>	<5	≥5
<b>Type d'articulations</b>	Grosses	Petites
<b>Durée de l'atteinte</b>	Semaines	Mois voire années
<b>Activité de la MICI</b>	Association	Indépendante
<b>Association HLA B27</b>	Oui	Non
<b>Association érythème noueux</b>	Sacro-iliite	Non

**Tableau 7** : Caractéristiques des arthropathies périphériques de type I et II (64)

- Type 1

Dans cette étude, la prévalence de l'atteinte de type 1 dans les MICI est de 3,6 à 6 %.

L'atteinte articulaire périphérique de type I est dite pauci-articulaire, car elle touche moins de cinq articulations. Il s'agit essentiellement des grosses articulations (genoux > coudes > chevilles > poignets), davantage les membres inférieurs que supérieurs, avec une atteinte généralement asymétrique. Elle évolue sous forme de poussées pouvant durer jusqu'à dix semaines, mais peut également devenir chronique dans 10 à 20 % des cas. Les poussées sont la plupart du temps concomitantes à l'activité de la MICI. Ce type d'arthropathie est fréquemment associé à d'autres MEI en particulier l'érythème noueux et l'uvéite. Elle est associée aux groupes HLA DRB1 103, B35 et B27 chez 33 %, 30 % et 26 % des malades avec des risques relatifs respectifs de 12,1, 2,2 et 4 (65). Dans la MC, elle est plus fréquente en cas d'atteinte colique (16 %) qu'en cas d'atteinte exclusive du grêle (4 %) ou d'atteinte iléocolique (3,6 %)

(66). Enfin, dans 75 à 80 % des cas, elle se manifeste après le diagnostic de MICI, contre seulement 15 % au moment et 10 % avant le diagnostic (57).

- Type 2

La prévalence de l'atteinte de type 2 est un peu moins élevée que celle du type 1, comprise entre 2,5 à 4 %.

L'atteinte articulaire périphérique de type II est dite poly-articulaire, car elle touche au moins cinq articulations et davantage les petites articulations des membres supérieurs (métacarpo-phalangiennes > interphalangiennes proximales > genoux). L'atteinte peut être symétrique ou non, et parfois érosive (46,50). Elle est souvent chronique pouvant durer plusieurs mois voire années et n'évolue donc pas parallèlement aux poussées de MICI. Il est rare que ce type d'arthropathie soit accompagné d'autres MEI, à l'exception de l'uvéite qui survient souvent en même temps. Enfin, dans 62 % des cas, elle est associée au groupe HLA-B44, avec un risque relatif (RR) de 2,1, (65) et aux gènes MICA007 (MHC class I chain-like gene A) dans la RCH et MICA008 dans la MC et la RCH (67) qui sont des gènes atypiques du système HLA également situés sur le chromosome 6.

- Type 3

Les arthropathies périphériques de type 1 et 2 et les rhumatismes axiaux ne sont pas exclusifs et peuvent bien au contraire être associés ; on parle alors d'atteinte articulaire périphérique de type 3 dite mixte (68).

## ii. Les rhumatismes axiaux

Leur fréquence est moins élevée dans les MICI que celle des arthropathies périphériques. La prévalence est la même quel que soit le sexe ou le type de MICI.

Le rhumatisme axial évolue indépendamment de la MICI et peut la précéder. Son retentissement sur la qualité de vie est en revanche majeur en comparaison à une SpA périphérique.

Selon les critères de l'ASAS (**Tableau 8**), la présence d'une MICI associée à une sacro-iliite radiologique (radiographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM)) ou associée à l'haplotype HLA B27 en plus d'un autre signe de SpA, permet de poser le diagnostic de SpA axiale chez un patient dont l'âge de début des symptômes est inférieur à 45 ans (69).

<p><b>Sacro-iliite à l'imagerie* et au moins un signe de SpA **</b>  <b>Ou</b>  <b>HLA B27 et au moins deux signes de SpA **</b></p> <p><i>Chez un patient ayant des rachialgies depuis plus de 3 mois et ayant débuté avant 45 ans</i></p>
<b>Sacro-iliite à l'imagerie *</b>
Inflammation active aigüe à l'IRM fortement suggestive de sacro-iliite associée à une SpA
Sacro-iliite radiologique selon les critères modifiés de New York
<b>Signes de SpA **</b>
Rachialgie inflammatoire
Arthrite
Enthésite
Uvéite
Dactylite
Psoriasis
Maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique
Bonne réponse aux AINS
Antécédent familial de SpA
HLA B27
CRP élevée

**Tableau 8** : Définition des SpA axiales d'après les critères ASAS 2009 (69)

- Spondylarthrite ankylosante (SA)

Sa prévalence dans les MICI est plus élevée que dans la population générale, comprise entre 1 et 10 % (52). Elle est plus fréquente dans la MC (6 %) que dans la RCH (2,6 %) (53).

La SA est définie par les critères de New York modifiés (70), si à la sacro-iliite radiologique s'associe au moins un critère clinique (**Tableau 9**).

<b>Critères cliniques</b>	Lombalgies avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort, ne cédant pas au repos
	Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal
	Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
<b>Critères radiologiques</b>	Sacro-iliite bilatérale de grade $\geq 2$ , ou sacro-iliite unilatérale de grade $\geq 3$

**Tableau 9** : Critères de New York modifiés pour la SA (70)

La réduction de l'ampliation thoracique résulte d'une ankylose progressive de la colonne vertébrale s'étendant du rachis lombaire au rachis cervical et pouvant aboutir dans de rares situations à des complications respiratoires du fait de l'apparition d'un syndrome restrictif.

La SA peut s'associer à des enthésites (en particulier talalgie postérieure ou inférieure) et à des arthrites périphériques dans 50 % des cas de SA compliquant une MICI (64). L'uvéite semble plus fréquente en cas d'association de la MICI à une SA (71). A l'inverse des arthropathies périphériques de type 1, les symptômes articulaires des SA précèdent fréquemment les symptômes digestifs (71). Son évolution est en général indépendante de celle de la MICI.

Alors que l'antigène HLA B27 est présent dans 90 % des SA idiopathiques (prévalence de 8 % dans la population générale en occident), il n'est retrouvé que dans 50-75 % des cas dans la SA

associée à une MICI (53,72,73) et dans seulement 7-15 % des cas en cas de sacro-iliite isolée. La prévalence de l'haplotype HLA B27 est en revanche identique dans la population globale des MICI à celle de la population générale. Ainsi, la présence d'un haplotype HLA B27 chez un patient porteur de MICI semble être un facteur de risque de développement d'une SA (72). Mais du fait de sa prévalence inférieure à celle du SA idiopathique, elle n'est pas suffisamment discriminante dans la démarche diagnostique au niveau individuel dans les MICI.

- Sacro-iliite isolée asymptomatique

Il est important de souligner le fait qu'une sacro-iliite isolée et asymptomatique ne remplit pas les critères de l'ESSG et constitue ainsi une entité à part. Il s'agit d'une inflammation des articulations sacro-iliaques, le plus souvent unilatérale, mise en évidence sur une imagerie chez un patient ne présentant pas de symptomatologie clinique. Sa prévalence est très variable selon le type d'imagerie utilisée : de 11 à 19 % sur des radiographies standards des sacro-iliaques et jusqu'à 32 % en imagerie scannographique dans les MICI (74). Il existe une prédominance masculine. Elle n'évolue généralement pas vers la SA, et ce d'autant plus si elle est unilatérale (46). Elle peut en revanche s'associer à des arthropathies périphériques. Enfin, la sacro-iliite isolée asymptomatique ne requiert aucun traitement particulier.

La prévalence du HLA B27 en cas de sacro-iliite isolée n'est que de 7 à 15 % (53,72,73). Cependant, une étude a observé une association significative entre polymorphisme génétique pour NOD2/CARD15 et développement d'une sacro-iliite dans la MC (75).

- Lombalgie chronique inflammatoire (avec ou sans sacro-iliite)

Sa prévalence dans les MICI varie entre 5 et 30 % (52).

La présence de rachialgies inflammatoires est un critère constant dans les différentes classifications publiées pour les SpA axiales ou la SA. Les critères de Calin (76) avaient initialement été proposés par l'ESSG pour diagnostiquer une SA, avec une bonne sensibilité de

l'ordre de 95 % mais une spécificité de 76 %. La présence de rachialgies inflammatoires selon cette définition permettait surtout de suspecter un diagnostic de SA plutôt que de le confirmer. A l'inverse, la sensibilité des critères développés par Rudwaleit (77) n'est que de 33 %, alors que leur spécificité atteint les 97 %. **Tableau 10.**

Les critères de Calin sont donc aujourd'hui surtout utilisés pour différencier la lombalgie inflammatoire de la lombalgie mécanique et remplir le critère « rachialgie inflammatoire » retrouvé dans les différentes classifications relatives aux SpA axiales ou à la SA.

<b>Auteurs</b>	<b>Calin (1977)</b>	<b>Rudwaleit (2006)</b>
<b>Critères</b>	Raideur matinale	Raideur matinale > 30 min
	Durée > 3 mois	Réveils nocturnes par des douleurs rachidiennes en 2 <sup>e</sup> partie de nuit
	Survenue insidieuse	Sciatalgies à bascule
	Age de survenue < 40 ans	Douleurs améliorées par l'exercice mais pas par le repos
	Douleurs améliorées par l'exercice	
<b>Positivité</b>	Présence de $\geq 4$ critères sur 5	Présence de $\geq 3$ critères sur 4

**Tableau 10** : Critères de Calin et de Rudwaleit

### iii. Les enthésiopathies et les dactylites

On estime que les enthésiopathies sont rencontrées chez 5 à 10 % des patients porteurs de MICI (64,72). L'enthèse correspond à la zone d'ancrage dans l'os de différentes structures fibreuses (les ligaments, les tendons, les capsules articulaires, les fascias). L'atteinte inflammatoire des enthèses (ou enthésites), axiale ou périphérique, est un phénomène central au cours des SpA, par opposition à la polyarthrite rhumatoïde. Elle est responsable d'une douleur locale d'horaire inflammatoire, provoquée par la mise en tension de l'enthèse ou par sa palpation, et peut

s'associer à des signes inflammatoires locaux (œdème, érythème, chaleur). Bien que toutes les enthèses peuvent être atteintes, les enthésites prédominent aux membres inférieurs. Les plus fréquentes sont calcanéennes, responsables de talalgie plantaire ou postérieure dans 15 à 40 % des cas, et plus rarement rotuliennes. Elles doivent être évocatrices lorsque, survenant chez un sujet jeune, elles sont bilatérales ou à bascule. L'échographie doppler est supérieure à la clinique pour en faire le diagnostic.

Les dactylites, aussi appelées communément orteil ou doigt « en saucisse », sont des ténosynovites à l'origine d'un aspect boudiné et inflammatoire des orteils ou des doigts. Leur prévalence dans les MICI est estimé entre 2 et 4 % (64,72). Même s'il n'est pas rare d'en observer au cours des SpA, c'est le rhumatisme psoriasique qui en est le plus pourvoyeur. Les dactylites peuvent être pauci-symptomatiques, justifiant l'examen attentif des pieds et des mains des patients.

Comme évoqué précédemment, la survenue d'enthésites et de dactylites ont la même valeur qu'une arthrite périphérique dans les critères de l'ASAS permettant alors de porter le diagnostic de SpA périphérique.

#### iv. Les spondylarthrites en résumé

Au total, les SpA sont classées comme suit :

- SpA axiales
  - Radiographiques : avec sacro-iliite radiographique = SA
  - Non radiographiques : sans sacro-iliite radiographique.
- SpA périphériques
  - Érosives
  - Non érosives.
- SpA enthésitiques

#### d) Prise en charge et traitement

L'objectif du traitement des MEI associées aux MICI est de diminuer l'inflammation, de prévenir le handicap et les éventuelles déformations qui peuvent en découler. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'étude prospective contrôlée s'intéressant spécifiquement au traitement des manifestations rhumatologiques des MICI. C'est pourquoi leur prise en charge actuelle s'appuie essentiellement sur les recommandations de l'ASAS concernant la SA (78) et sur quelques essais ouverts ou *case-reports* (79–82). Cependant il convient de prendre en compte les caractéristiques propres de la MICI et notamment l'activité digestive ou les effets délétères des AINS dans les MICI.

En effet, bien que les AINS représentent le traitement de choix des SpA et en particulier de la SA du fait de leur efficacité, ils doivent être utilisés avec prudence dans les MICI en raison de leur toxicité digestive, en particulier dans la RCH (83). Néanmoins, les résultats de l'étude de Bonner et al. ont montré que l'utilisation en cure courte d'AINS à dose réduite n'augmentait pas le risque de poussée digestive (84). De plus, les AINS inhibant sélectivement la COX-2, tout aussi efficaces, semblent entraîner moins d'effets négatifs sur la MICI (85,86).

De façon générale, les traitements antalgiques usuels peuvent être utilisés dans toutes les situations en première intention. Il convient par la suite de prendre en compte le caractère quiescent ou actif de la MICI ainsi que le type de SpA, périphérique ou axiale.

##### i. Les arthropathies périphériques

L'arthropathie périphérique de type 1 apparaissant la plupart du temps de manière concomitante aux poussées de la MICI, le traitement de ces dernières s'il est efficace sur le plan digestif permet en général le contrôle de la symptomatologie articulaire. Ce n'est pas le cas pour le type

2, du fait de son évolution indépendante de l'atteinte digestive, rendant la prise en charge plus complexe.

Ainsi, en l'absence de réponse au traitement de la MICI dans le type 1 et en cas de type 2, le recours à différents traitements peut être envisagé (46,50,71,81,87) :

- La corticothérapie

Utilisée localement (type 1), notamment sous forme d'infiltrations des grosses articulations les plus douloureuses, ou par voie systémique (type 2) en cure courte, la corticothérapie permettra également d'induire une rémission digestive en cas d'activité de la MICI. Il faut cependant prévenir le risque de toxicité cumulative, en particulier osseuse.

- Les AINS ou COXIB (inhibiteur sélectif de COX 2)

Ils peuvent parfois être nécessaires en cas de MICI inactive, toujours en cure courte. Leur utilisation en cas d'activité digestive doit être évaluée selon le rapport bénéfice/risque par une collaboration étroite entre rhumatologues et gastro-entérologues.

- La sulfasalazine

C'est le chef de file des aminosalicylés. Dans le type 2, elle peut être utilisée au long cours à posologie croissante. Son intérêt est plus controversé dans le type 1. Elle est particulièrement utilisée en cas de poussée de MICI légère à modérée associée à une atteinte articulaire périphérique, en cas d'échec des infiltrations de glucocorticoïdes (88,89). Cependant un travail publié en 2012 ne montrait pas de supériorité de la sulfasalazine par rapport au placebo (90).

- Les immunosuppresseurs (thiopurines ou methotrexate)

Utilisés en traitement d'entretien de la MICI, ils semblent prévenir le risque de rechute d'arthropathie périphérique de type 1. Dans le type 2, le méthotrexate peut être utilisé à dose progressivement croissante jusqu'à 20 mg par semaine en l'absence d'efficacité de la

sulfasalazine. Même si en pratique le méthotrexate est plus fréquemment utilisé que l'azathioprine, cette approche ne repose sur aucune donnée validée (91).

- Les anticorps anti-TNF $\alpha$

De nombreuses études ont démontré leur efficacité (cf rationnel de l'étude). Ils peuvent être utilisés en cas de symptomatologie articulaire persistante et impactant la qualité de vie.

- Le traitement chirurgical

Dans la RCH, la coloproctectomie peut avoir un rôle bénéfique sur l'atteinte articulaire, notamment dans l'arthropathie périphérique de type 1. Cependant, plusieurs études ont rapporté des cas de MEI articulaires se développant 'de novo' après une coloproctectomie, en particulier en cas d'anastomose iléo-anale avec réservoir (92,93).

## ii. Les rhumatismes axiaux

- La corticothérapie

Elle est souvent inefficace dans le contrôle des symptômes articulaires axiaux (78).

- Les AINS ou COXIBs

Ils représentent le traitement de référence des SpA axiales, leur efficacité étant un critère diagnostique dans la classification de l'ASAS. Là aussi, s'ils peuvent être aisément utilisés en cas de quiescence de la MICI, la décision d'y avoir recours ou non en cas d'activité digestive se fait après concertation pluridisciplinaire entre rhumatologues et gastro-entérologues, et le cas échéant, toujours en cure courte et à dose minimale efficace (46,50,87).

- La sulfasalazine

Son effet dans les formes axiales n'a pas été démontré.

- Les immunomodulateurs (thiopurines ou méthotrexate)

Les études ont montré des résultats discordants (94–96).

- Les anticorps anti-TNF $\alpha$

Leur efficacité dans la SA, indépendamment d'une MICI associée, est largement documentée (97–99)

Ils trouvent ainsi leur place dans l'arsenal thérapeutique des formes sévères de SpA axiales associées aux MICI, en privilégiant l'adalimumab et l'IFX (cf rationnel de l'étude). L'etanercept doit en revanche être évité, car inefficace, voire délétère sur l'atteinte digestive (100). Dans les formes symptomatiques sans signe radiologique, certains travaux suggèrent que les anticorps anti-TNF $\alpha$  pourraient en réduire la progression (101,102).

- La rééducation fonctionnelle

Indispensable, elle permet à la fois d'entretenir les mobilités articulaires, de prévenir les déformations, de renforcer la musculature, mais aussi de lutter contre la douleur et de conserver l'ampliation thoracique. Ses modalités peuvent être multiples : kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, auto-exercices ...

- La chirurgie colo-rectale

Elle n'a pas d'influence sur l'atteinte axiale

#### e) Autres manifestations ostéo-articulaires : Diagnostics différentiels

##### i. Manifestations articulaires liées aux traitements

- Manifestations paradoxales

Une manifestation articulaire est dite paradoxale lorsqu'elle apparaît, chez un patient en rémission clinique, sous un traitement qui devrait normalement la prévenir ou la guérir. Elles comprennent à la fois les manifestations articulaires survenant chez des patients sans maladie rhumatismale antérieure, ainsi que chez des patients présentant une SpA connue et qui aggravent ou développent de nouveaux symptômes articulaires. De nombreux traitements des MICI peuvent en être pourvoyeurs, les plus étudiés sont les anti-TNF $\alpha$ .

Leur prévalence dans les MICI est incertaine. Dans une étude rétrospective bisontine récente, Sondag et al. ont rapporté un taux d'arthralgies paradoxales de l'ordre de 3 % sous IFX (103), proche des 1-2 % retrouvés dans une autre cohorte (104) mais moindre que dans le travail de Coutzac et al. (8 %) (105).

Leur physiopathologie, encore mal connue, pourrait impliquer un déséquilibre des cytokines par rapport aux interférons, aux chimiokines et probablement à l'IL-17. En règle générale, des titres très élevés d'anticorps anti-nucléaires (ANA) sont observés ( $> 1/640$ ) avec des taux élevés d'anticorps anti-DNA (106).

La relation temporelle entre la résolution après l'arrêt du traitement incriminé et le test de rechute positif est un argument en faveur de la responsabilité directe de la molécule (107).

- Lupus induit

Plus rarement, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être responsables d'un lupus d'origine médicamenteuse, défini par une association non exclusive d'arthralgies, de myalgies, de fièvre ou d'éruptions cutanées et par la présence d'anticorps anti-DNA (108,109).

- Réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité précoce ou tardive aux anti-TNF $\alpha$  ont été décrits, se manifestant par des douleurs articulaires associées à des myalgies (110).

Dans une étude réalisée par Thiebault et al. en 2016, 16,5 % des manifestations articulaires survenant chez des patients porteurs de MICI et traités par IFX étaient jugées comme causées par ce dernier. Onze pour cent répondaient à la définition des manifestations articulaires paradoxales, 2,5 % à celle du lupus induit et 2,5 % étaient considérés comme étant une réaction d'hypersensibilité (111).

#### ii. Arthralgies simples

Les arthralgies sans signe inflammatoire local associé ne font pas partie du groupe des SpA. On les observe fréquemment lors de la décroissance de la corticothérapie ou à l'introduction des thiopurines. Dans ce dernier cas, elles sont souvent associées à des myalgies et apparaissent généralement au cours des trois premiers mois de traitement.

#### iii. Ostéonécrose aseptique

Elle touche préférentiellement les têtes fémorales mais peut concerner les condyles fémoraux, l'humérus et les talons. La prévalence réelle de l'ostéonécrose aseptique, symptomatique ou non, au cours des MICI est inconnue.

Les MICI prédisposent à la survenue de l'ostéonécrose induite par les corticoïdes mais une ostéonécrose peut survenir en dehors de toute prise de corticoïdes. D'autres facteurs vasculaires, métaboliques et mécaniques entrent en compte dans son déterminisme.

Le diagnostic en est souvent difficile, pouvant simuler une arthropathie périphérique, c'est dire tout l'intérêt de l'IRM plus précocement positive que la radiographie pour en faire le diagnostic. Son traitement repose sur la mise en décharge voire sur un traitement chirurgical.

#### iv. Hippocratisme digital et ostéo-arthropathie hypertrophiante

L'hippocratisme digital est une affection fréquente qui touche 8 à 38 % des patients porteurs de MICI, surtout au cours de la MC. Une série portant sur 327 patients atteints de MICI rapporte la présence d'un hippocratisme digital chez 38 % des MC et chez 15 % des RCH (112). Il est d'autant plus fréquent que l'activité de la maladie et le degré de fibrose intestinale sont importants.

Plus rarement et dans les cas plus sévères peuvent être observées une synovite et une périostose engainante réalisant un tableau d'ostéo-arthropathie hypertrophiante (113). Elle peut régresser après intervention chirurgicale.

### 2) Autres MEI (46)

#### a) Cutanées

Elles concernent entre 15 à 20 % des patients. A l'exception de l'érythème noueux et des aphtes, elles ne sont pas corrélées à la sévérité ou à l'extension des lésions.

- Erythème noueux

Un peu plus fréquent dans la MC que dans la RCH (15 % vs 10 %), son évolution est souvent parallèle à l'activité inflammatoire de la MICI ou à l'atteinte articulaire. Sa présentation clinique n'est pas spécifique. Souvent unilatéral, on le trouve préférentiellement au niveau de la face postérieure des jambes.

- Aphtose, stomatite

L'aphtose buccale et autres atteintes de la muqueuse buccale concernent environ 20 % des patients. Leur évolution est parallèle à celle de la MICI.

- Pyoderma gangrenosum

Plus rare, plus sévère et plus fréquemment rencontré dans la RCH (2-12 %) que dans la MC (1-2 %), il se présente sous la forme d'un ulcère nécrotique avec bourrelet périphérique inflammatoire et clapiers purulents. Il apparaît habituellement après une dizaine d'années d'évolution de la MICI et suit généralement mais non constamment son évolution.

- Dermatose aigüe fébrile neutrophilique

Ou plus communément appelé Syndrome de Sweet, elle est exceptionnelle. Elle peut coïncider avec un érythème noueux et survenir indépendamment de la poussée digestive.

#### b) Ophtalmologiques

Les MEI ophtalmologiques touchent 2 à 5 % des patients. Elles sont particulièrement associées aux MEI articulaires. Elles évoluent parfois de façon indépendante de l'atteinte digestive. Elles sont plus fréquentes dans la MC (3,5 - 6,3 %) que dans la RCH (1,6 - 4,6 %) et après l'âge de 40 ans, elles prédominent chez les femmes. Il s'agit principalement d'atteintes du segment antérieur de l'œil, telles que les épisclérites, d'évolution parallèle à la MICI, ou les uvéites antérieures aigües, d'évolution indépendante de la MICI. Les atteintes du segment postérieur sont en revanche beaucoup plus rares.

#### c) Hépto-biliaires (114)

Parmi elles, on retrouve les hépatites (granulomateuse de Crohn, ou chronique auto-immune) et la CSP. La CSP touche plus souvent l'homme que la femme avec un sex ratio de 2 pour 1 et est plus fréquente dans la RCH que dans la MC. C'est une manifestation rare : sa prévalence est estimée à moins de 3 %. La CSP expose à des risques augmentés de cholangiocarcinome et de cancer colo-rectal quelle que soit la localisation de la MICI.

## d) Autres

D'autres MEI plus rares, peuvent être rencontrées : pancréatiques (pancréatite aigüe, chronique...), vasculaires (thrombose périphérique et profonde, purpura thrombocytopénique ...), rénales (protéinurie tubulaire, néphrite interstitielle, gloméluronéphrite ...), broncho-pulmonaires (bronchite chronique, bronchectasie, pleurésies séreuses...), cardiaques (péricardite, myocardite...), neurologiques (maladie démyélinisante, névrite optique...).

## 3) Evolution selon la MICI

Alors que le traitement de la MICI est souvent suffisant pour contrôler les MEI évoluant parallèlement à l'atteinte digestive, une concertation multidisciplinaire (entre hépato-gastro-entérologues, rhumatologues, dermatologues ou ophtalmologues ...) est souvent nécessaire en cas de MEI évoluant indépendamment à celle-ci.

<b>MEI</b>	<b>Evolution parallèle</b>	<b>Evolution indépendante</b>	<b>Evolution variable</b>
<b>SpA axiale</b>		✓	
<b>SpA périphérique</b>	✓ Type 1	✓ Type 2	
<b>Erythème noueux</b>	✓		
<b>Pyoderma gangrenosum</b>			✓
<b>Syndrome de Sweet</b>	✓		
<b>Aptose buccale</b>	✓		
<b>Episclérite</b>	✓		
<b>Uvéite</b>			✓
<b>CSP</b>			✓

**Tableau 11** : Evolution des MEI avec la MICI (115)

## VI. Rationnel de l'étude

### 1) Anti-TNF $\alpha$

Dès les années 2000 sont parues les premières études attestant d'un effet bénéfique des anti-TNF $\alpha$  – en particulier de l'IFX – sur les MEI articulaires associées aux MICI. Ainsi, Van der Bosch et al. a été l'un des premiers auteurs à publier une série de quatre patients atteints de MC ayant rapporté une nette amélioration clinique de la SpA, axiale et/ou périphérique, sous IFX (80). Rapidement, d'autres travaux sur ce sujet ont été publiés (116–118). Parmi eux, une étude prospective multicentrique allemande a été menée par Herfarth et al. (79). Au sein des 59 patients porteurs d'une MC présentant des douleurs articulaires ou des arthrites à l'initiation de l'IFX, trente et un (61 %) ont décrit une amélioration de leur symptomatologie articulaire à 12 semaines du début du traitement. Ces constatations ont été quelques années plus tard appuyées par les résultats de l'étude de Generini et al. développant davantage les sous-types de MEI articulaires (81). Ainsi, 24 patients atteints de SpA active associée à une MC (active pour 16 d'entre eux et quiescente pour les huit autres) traités par IFX et 12 autres patients présentant une MC active et une maladie articulaire similaire, recevant un traitement conventionnel et faisant office de témoins, ont été inclus. Tous les patients traités par IFX présentaient une amélioration significative des manifestations articulaires et péri-articulaires de la SpA, tant axiale que périphérique (BASDAI :  $p = 0,01$  ; douleurs musculo-squelettiques et rachidiennes générales :  $p = 0,01$  ; arthrite périphérique :  $p = 0,01$ , enthésite :  $p = 0,01$ ). Plus récemment Peryin-Biroulet et al. ont publié une revue de la littérature sur l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  sur les MEI dans les MICI (119).

Bien que les études s'intéressant à l'IFX soient nombreuses, des travaux concernant l'adalimumab ont également été publiés. On peut notamment citer l'étude de Löfberg et al. publiée en 2012, dans laquelle 79 % des 497 patients atteints d'une MC ont présenté une

résolution d'au moins une MEI (tous types) à la 20<sup>ème</sup> semaine de traitement et 51 % n'avaient plus aucune MEI (tous types). La différence en terme d'incidence entre S0 et S20 était significative en ce qui concerne notamment les arthralgies, les arthrites et la sacro-iliite (120).

## 2) Vedolizumab

Actuellement, l'effet du VDZ sur les MEI articulaires associées aux MICI reste controversé. Alors que certaines études rapportent un potentiel bénéfique, d'autres au contraire relatent une majoration des poussées de SpA, voire même l'apparition de manifestations rhumatologiques, parfois sévères, chez des patients qui n'en avaient jamais présenté auparavant.

Dans les études princeps GEMINI 1 (39) et 2 (40), les proportions de patients ayant présenté des arthralgies étaient similaires dans les groupes VDZ et placebo à la 52<sup>ème</sup> semaine (respectivement 9 % vs 9,1 % dans l'étude GEMINI 1 et 13,5 % vs 13,3 % dans l'étude GEMINI 2).

Une revue de six essais cliniques de phase 2 et de phase 3 sur le VDZ ayant pour but d'évaluer sa sécurité rapporte des conclusions similaires (121).

L'effet du VDZ sur les MEI chez les patients qui en étaient atteints initialement a été évalué dans des analyses post hoc de l'étude GEMINI 2. Des tendances dans les rapports de risque ont été observées avec le VDZ pour la résolution de toutes les MEI. Cependant, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. En effet, les taux de résolutions des arthrites / arthralgies sous VDZ étaient de 19 % à la semaine 26 et 42 % à la semaine 52 (contre 7 % et 26 % sous placebo), avec un Hazard Ratio (HR) de 1,84 (Intervalle de Confiance (IC) à 95 %, 0,91 - 3,71) (122). Par ailleurs, chez les patients recevant le VDZ, il existait une tendance non significative à la diminution à la fois de l'incidence de nouveaux cas d'arthrites ou d'arthralgies (26 % sous VDZ vs 39 % sous placebo) mais également de poussées chez des patients avec

SpA préexistantes (16 % vs 15 %). Aussi, les taux de résolution maintenue à un an d'arthrites ou d'arthralgies semblaient plus importants que dans le groupe placebo (35 % vs 23 %) (123).

Cette même équipe s'est par la suite plus spécifiquement intéressée aux MEI articulaires sous VDZ en réalisant des analyses post hoc concernant l'ensemble des essais GEMINI (124). Le traitement à long terme par le VDZ n'était pas associé à l'apparition d'arthrite ou d'arthralgie chez les patients atteints de RCH (VDZ vs placebo : HR = 0,99, IC 95 % [0,52 – 1,90] ; et VDZ/placebo vs placebo : HR = 1,52, IC 95 % [0,70 – 3,28]). Néanmoins, dans la MC, le VDZ réduisait de façon significative la survenue de MEI articulaires ou leur aggravation (VDZ vs placebo : HR = 0,55, IC 95 % [0,36 – 0,84] ; et VDZ/placebo vs placebo : HR = 0,45, IC 95 % [0,26 – 0,81]) et ce, même après l'arrêt des corticostéroïdes. En revanche, le taux d'amélioration des arthrites ou arthralgies présentes à l'inclusion n'était pas statistiquement différent entre les groupes (VDZ vs placebo : HR, 1,56 ; IC à 95 %, 0,93 – 2,59 ; VDZ/placebo vs placebo : HR = 1,40, IC 95 % [0,75 - 2,64]).

Une analyse post-hoc de la cohorte OBSERV-IBD a conclu à un bénéfice potentiel du traitement par VDZ sur les arthralgies et/ou arthrites associées aux MICI (125). Parmi les 47 patients présentant une MEI articulaire à l'inclusion, près de la moitié d'entre eux étaient en rémission complète sur le plan rhumatologique à la 54<sup>ème</sup> semaine. En analyse multivariée, cette rémission était associée à la rémission clinique de la MICI (OR = 1,89, IC 95 % [1,05 - 3,41], p = 0,03) et l'apparition récente d'arthralgies et/ou arthrites (OR = 1,99, IC 95 % [1,12 - 3,52], p = 0,02). À l'inverse, des cas incidents d'arthralgies et/ou arthrites sont survenus chez 34 patients (13,9 %) sous traitement par VDZ.

Le bénéfice potentiel du VDZ sur les MEI a également été rapporté par des études de données réelles sur des patients suivis pour une MC ou une RCH. Ainsi, Orlando et al. ont mené une étude prospective sur une cohorte de 53 patients porteurs de MICI traités par VDZ, dont 14

(26,4 %) présentaient une SpA active au moment de l'induction du traitement (126). Premièrement, aucun cas de survenue d'arthrite ou de sacro-iliite n'a été rapporté dans l'ensemble de la cohorte, y compris chez les patients sans diagnostic préalable de SpA. Deuxièmement, 6 patients sur 14 atteints de SpA active (42,9 %) et se plaignant d'arthropathies périphériques ont présenté un bénéfice clinique net après l'initiation du traitement par VDZ.

Fleisher et al. ont publié une série de huit patients présentant diverses MEI associées aux MICI chez qui un traitement par VDZ était débuté (127). Une résolution des symptômes articulaires a été observée chez les quatre patients atteints de SpA, axiale et/ou périphérique, dans un délai compris entre un et cinq mois après l'initiation du traitement. Néanmoins, un patient âgé de 44 ans atteint de la MC chez qui la symptomatologie articulaire prédominait au niveau du rachis et des genoux, a décrit une récurrence des douleurs rachidiennes deux ans après le début du traitement. De même, un patient de 34 ans porteur de la RCH chez qui les arthralgies, axiales et périphériques, s'étaient totalement amendées à un mois du début du traitement, a rapporté une récurrence des symptômes cinq jours avant chaque perfusion de VDZ et ce pendant les cinq premiers mois de traitement.

De même, un cas de rémission clinique complète d'une SpA périphérique associée à une MC à 13 mois d'un traitement par VDZ, après échec de deux anti-TNF $\alpha$  (adalimumab et IFX) chez une patiente de 27 ans a été rapporté par Banse et al. (128).

Enfin, à plus grande échelle, Takoudju et al. ont réalisé une étude française rétrospective et multicentrique visant à comparer l'évolution des MEI de tout type sous VDZ en comparaison à l'IFX (129). Chez les 112 patients présentant un antécédent de MEI, il n'a pas été observé de différence significative des taux de rémission entre les deux groupes au 6<sup>ème</sup> mois (46,9 % dans le groupe VDZ vs 35,4 % dans le groupe IFX,  $p = 0,1$ ). En analyse multivariée, le sexe féminin, la présence d'une RCH et la rémission de la MICI sous-jacente étaient les trois facteurs associés à la réponse de la MEI au VDZ.

A l'inverse, quelques études rapportent des cas de poussées de SpA préexistante voire même l'émergence de nouvelles MEI articulaires sous VDZ.

Ainsi, Varkas et al. ont publié une série de cinq patients atteints de MICI ayant présenté une apparition ou une exacerbation d'une sacro-iliite ou d'une arthrite sous ce traitement (130). Ces dernières semblaient survenir quelle que soit l'activité intestinale de la MICI, active ou en rémission, avec un délai moyen de 64 jours après l'initiation du traitement.

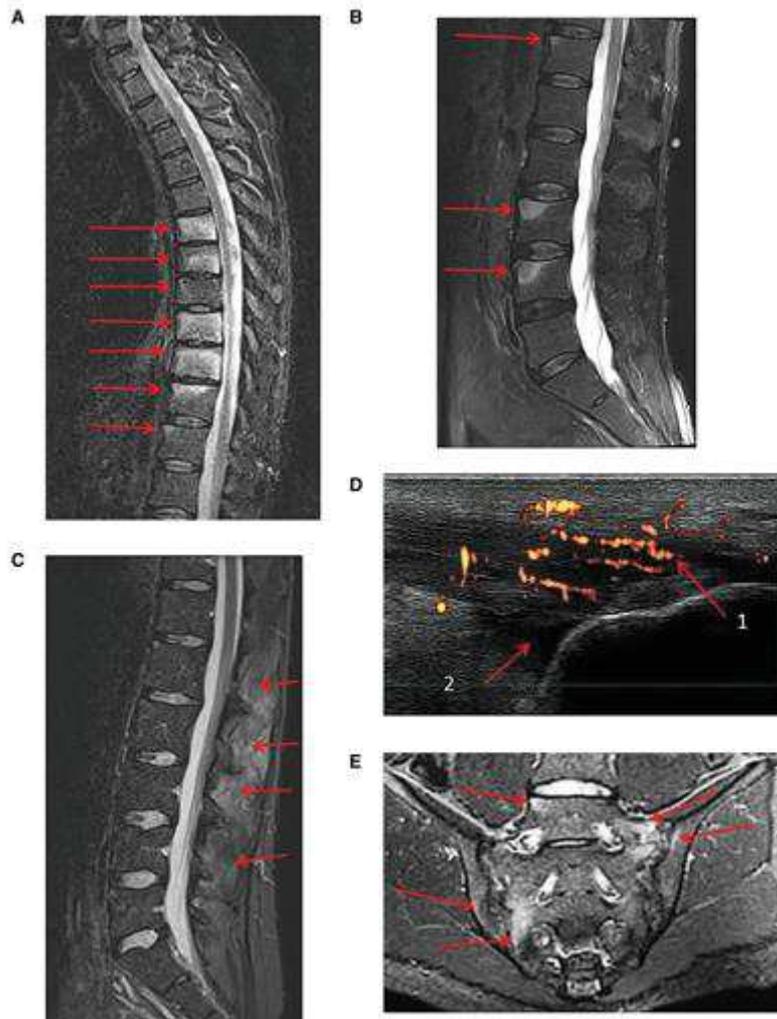
Ces constatations ont été renforcées par une publication française d'une seconde série de quatre patients porteurs de MC chez qui ont été observées la survenue ou la réactivation d'atteintes articulaires lors du traitement par VDZ (131). Là aussi, l'apparition de la symptomatologie articulaire semblait indépendante de l'activité intestinale, avec un délai relativement précoce compris entre un et quatre mois après le début du traitement.

Une autre étude rétrospective lilloise portant sur 171 patients semble appuyer ces faits (132). D'une part, chez les quatre patients atteints de SpA active à l'initiation du VDZ, aucun bénéfice clinique n'a été observé. D'autre part, parmi les dix patients atteints de SpA en rémission clinique au début du traitement par VDZ, il a été constaté une exacerbation des symptômes chez six d'entre eux. Enfin, un patient semble avoir développé une SpA durant le traitement, qui n'a cependant pas été confirmée.

Il semblerait en outre que cet effet potentiellement délétère du VDZ sur les SpA associées aux MICI peut parfois être grave, comme le suggère le travail récent mené par Dubash et al. (133). En effet, il rapporte une série de 11 patients ayant développé une SpA active et sévère et/ou une enthésite : neuf ayant présenté une SpA de novo et deux une poussée de SpA connue. Quatre de ces patients ont nécessité une hospitalisation et neuf ont dû interrompre le VDZ du fait de l'importance de la symptomatologie. Des signes de sévérité radiologique (IRM ou échographie) ont été mis en évidence chez dix patients sur 11 : sacroiliite aiguë (n = 5), ostéite vertébrale

étendue (n = 1), œdème péri-facétal (n = 1) et enthésite périphérique isolée (n = 3) **Figure 10**.

Le délai moyen entre l'initiation du traitement et les poussées étaient de 12 semaines, et la maladie était considérée comme quiescente sur le plan digestif chez sept patients sur dix.



**Figure 10** : Images radiologiques (IRM et échographie) d'atteintes sévères de SpA (133)

Une autre étude rétrospective a rapporté la survenue de MEI de novo ou de fistules chez 26,8 % (19/71) des patients traités par VDZ après un délai médian de 3,75 mois. Il s'agissait majoritairement d'arthralgies (n = 8) et de fistules périanales (n = 7) (134).

Enfin, une analyse rétrospective de la base de données de marché a montré que les patients traités par VDZ étaient plus susceptibles de développer tous types de MEI que les patients

traités par anti-TNF $\alpha$  (135). Plus spécifiquement, les patients atteints de MC et traités par VDZ avaient plus de risque de présenter une arthropathie (IRR (incidence rate ratio), 1,45 ; IC à 95 %, 1,15 à 1,84), ce qui n'était pas le cas dans la RCH (IRR (incidence rate ratio), 1,09 ; IC à 95 %, 0,81 à 1,47).

Devant la discordance des résultats de ces différents travaux, Chateau et al. ont publié récemment une méta-analyse portant sur l'efficacité du VDZ sur les MEI de tous types (136). Bien qu'aucun effet n'ait été observé sur les manifestations préexistantes liées à l'arthralgie et à l'arthrite, le taux d'apparition de nouveaux symptômes rhumatismaux était plus faible chez les patients sous VDZ par rapport au placebo.

### 3) Ustekinumab

Jusqu'à présent, les données de la littérature sur l'impact de l'UST sur les MEI articulaires associées aux MICI sont peu nombreuses. Seuls quelques travaux semblent attester d'un possible effet bénéfique.

Ainsi, les études princeps d'induction UNITI 1 et 2 (43) rapportaient des taux d'arthralgies comparables entre les bras UST 130 mg, UST 6 mg/kg, et placebo (10,6 %, 6 % et 7,3 % respectivement dans l'étude UNITI 1 et 3,8 %, 4,3 % et 1,9 % respectivement dans l'étude UNITI 2) à la 8<sup>ème</sup> semaine. Il en était de même dans l'étude d'entretien IM-UNITI, dans laquelle 16,7 %, 13,7 % et 14,3 % des patients avaient signalé des arthralgies à la 44<sup>ème</sup> semaine, dans les groupes respectifs suivants : UST toutes les 12 semaines, UST toutes les huit semaines et placebo.

Une étude rétrospective s'est quant à elle plus particulièrement intéressée à l'évolutivité des MEI associées à la MC sous UST (137). Dans ce travail, cinq patients sur 16 (31 %) étaient atteints d'une SpA séronégative, qui s'est améliorée pour deux d'entre eux.

Ces constatations semblent renforcées à plus grande échelle par une étude belge (138). En effet, parmi les 33,3 % des patients (47/141) présentant une arthralgie à l'induction (à l'exclusion des patients atteints de SA n = 16), celle-ci disparaissait chez 25,5 % et 34 % d'entre eux à la semaine 8 et 16 respectivement.

Matsumoto et al. ont publié le cas d'un patient de 54 ans atteint d'une MC, en rémission clinique et endoscopique sous IFX (139). Après deux années de traitement, il a présenté une manifestation cutanée paradoxale à type de psoriasis ne répondant pas aux traitements locaux, ayant ainsi motivé l'arrêt de l'IFX. Huit mois après l'arrêt de ce dernier, il a développé une arthrite périphérique reconnue comme étant une MEI associée à la MC. Le traitement par UST alors débuté s'est avéré complètement efficace à la fois sur l'atteinte cutanée et articulaire.

De même, un cas de rémission partielle d'une SA sévère associée à une RCH sous UST chez un patient de 38 ans a été rapporté par Bradbury et al. Les scores BASDAI et BASFI avaient respectivement diminués de 8,5 et 10 à 5,1 et 6,1 (140).

Seule une étude rétrospective monocentrique américaine portant sur 18 patients atteints de MC traités par UST semble attester d'une majoration des arthralgies dans plus de 50 % des cas (141).

Ainsi, si l'effet bénéfique des anticorps anti-TNF $\alpha$  sur les MEI articulaires associées aux MICI a largement été démontré, les quelques études s'intéressant au VDZ et à l'UST se contredisent et font, à l'heure actuelle, l'objet d'une controverse.

## **Patients et méthodes**

### **I. Nature de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective et prospective, menée au sein du Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), sur une période de 4 ans s'étendant de janvier 2015 à avril 2019.

### **II. But de l'étude**

L'objectif principal était de décrire l'impact du traitement par VDZ ou UST sur les MEI articulaires, chez des patients traités par VDZ ou UST pour une MICI dans le cadre de l'AMM, en comparaison à l'IFX.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Déterminer les facteurs de risque de survenue de ces manifestations articulaires,
- Identifier des facteurs de bon pronostic en cas de réponse au traitement sur le plan articulaire, ou de mauvais pronostic en cas de non réponse au traitement,
- Préciser la fréquence des manifestations articulaires, décrire le profil clinique, biologique et radiologique de ces atteintes,
- Déterminer l'évolution de l'atteinte digestive chez des patients traités par VDZ ou UST ou IFX pour une MICI.

### III. Population de l'étude

#### 1) Critères d'inclusion

- Age  $\geq$  18 ans,
- Diagnostic certain de MICI (selon les critères de l'ECCO) (142,143) avec indication à un traitement par IFX, VDZ, ou UST dans le cadre de l'AMM,
- Voie d'administration du traitement selon les recommandations en vigueur,
- Non opposition orale.

#### 2) Critères d'exclusion

- Age  $<$  18 ans,
- Grossesse et/ou allaitement,
- Patient sous tutelle ou curatelle,
- Refus de participation.

Ainsi, tous les patients remplissant ces critères et ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement par IFX, VDZ ou UST dans le cadre d'une MICI, de janvier 2015 à janvier 2019 dans le Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) ont été inclus dans l'étude.

### IV. Recueil de données

Les données ont été recueillies rétrospectivement, à partir de la date de la première perfusion du traitement par VDZ administrée dans la structure – soit le 13 janvier 2015 - et prospectivement, à partir de la date du début de l'étude – soit le 1<sup>er</sup> septembre 2017.

Chaque patient a été informé individuellement lors d'une consultation en Hôpital de Jour ou d'un entretien téléphonique des modalités de l'étude. Un accord oral de non opposition a été recueilli le même jour.

### 1) Cliniques

Les données cliniques recueillies à l'inclusion étaient les suivantes pour l'ensemble des patients : sexe, âge, antécédent de tabagisme (et si présence : actif ou sevré), caractéristiques de la MICI (type, date du diagnostic, âge au diagnostic, localisation, forme, présence ou non de lésions ano-périnéales (LAP) selon les critères de Montréal, antécédent de chirurgie et type de chirurgie, autres MEI (et si présence, date d'apparition et sous quel traitement), traitements antérieurs, date de la dernière évaluation endoscopique), date de la première perfusion de VDZ ou UST ou IFX, posologie et fréquence d'administration du traitement, et date de fin de traitement le cas échéant.

Pour les patients ayant présenté ou présentant des manifestations articulaires, ont été recueillis le type d'atteinte articulaire (axial, périphérique ou mixte), la localisation, l'horaire (inflammatoire, mécanique ou mixte), l'évolutivité par rapport à l'atteinte digestive (indépendante ou dépendante), la date d'apparition, le délai d'apparition par rapport au diagnostic de la MICI et le traitement que prenait le patient lors de l'apparition de la symptomatologie articulaire.

Concernant les patients suivis prospectivement, l'évaluation de l'activité de l'atteinte rhumatologique a été réalisée à l'aide du questionnaire Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, compris entre 0 et 100), et celle concernant la MICI à l'aide du sous-score clinique Mayo (compris entre 0 et 9) pour la RCH et de l'indice de Harvey Bradshaw (HBI) pour la MC, et ce à l'inclusion, puis par trois mois pendant un an (M3, M6, M9 et M12).

## 2) Biologiques

Une analyse biologique a été réalisée aux mêmes échéances pour l'ensemble des patients suivis prospectivement. Elle comportait une numération formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS) et un dosage de la C-réactive protéine (CRP). Pour les données recueillies rétrospectivement, les résultats de ces mêmes analyses biologiques ont été collectés à l'aide du dossier médical du patient.

Tous les patients présentant des arthralgies au moment de l'étude ont fait l'objet d'un génotypage HLA de type I, après recueil de leur consentement écrit libre, éclairé et signé.

## 3) Radiologiques

Ces mêmes patients qui présentaient des manifestations articulaires ont bénéficié d'un bilan radiologique comportant, d'une part des radiographies des articulations douloureuses, et d'autre part une IRM du rachis dorso-lombaire et des articulations sacro-iliaques en cas de douleurs touchant le squelette axial.

# V. Trois groupes d'étude

Après recueil des données, les patients ont été classés dans l'un des trois groupes suivants pour analyses spécifiques :

### 1) Groupe 1 : prospectif, absence de manifestation articulaire à l'inclusion

Le critère de jugement principal était l'apparition de manifestations articulaires, évaluée par le score BASDAI, sous les trois différents traitements.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La comparaison entre les différents groupes de traitement : VDZ vs IFX, UST vs IFX et UST vs VDZ,
- L'activité clinique de la MICI, évaluée par le score HBI pour la MC et le sous-score clinique Mayo pour la RCH,
- L'activité biologique de la MICI, évaluée à l'aide de la NFS, de la CRP et de la VS,
- Les facteurs pronostiques d'apparition de manifestations articulaires.

## 2) Groupe 2 : prospectif, présence de manifestations articulaires à l'inclusion

Le critère de jugement principal était l'évolution des manifestations articulaires, évaluée par le score BASDAI, sous les trois différents traitements. Une amélioration ou une aggravation des manifestations articulaires était considérée comme significative en cas de diminution ou de majoration de l'indice BASDAI de 10 mm ou de 20 % en valeur relative, entre sa valeur initiale et sa dernière valeur dont nous disposions (M12 ou avant pour les patients pour lesquels le suivi était interrompu avant M12).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La comparaison entre les différents groupes de traitement : VDZ vs IFX, UST vs IFX et UST vs VDZ,
- L'activité clinique de la MICI, évaluée par le score HBI pour la MC et le sous-score clinique Mayo pour la RCH,
- L'activité biologique de la MICI, évaluée à l'aide de la NFS, de la CRP et de la VS,
- Les facteurs pronostiques d'amélioration ou d'aggravation des manifestations articulaires.

### 3) Groupe 3 : rétrospectif

Le critère de jugement principal était l'évolution des manifestations articulaires, sous les différents traitements. Elle était évaluée subjectivement par le patient qui devait choisir une proposition parmi les suivantes : rémission complète, rémission partielle, stabilité, aggravation, apparition.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La comparaison entre les différents groupes de traitement : VDZ vs IFX,
- L'activité biologique de la MICI, évaluée à l'aide de la NFS et de la CRP,
- Les facteurs pronostiques d'amélioration ou d'aggravation des manifestations articulaires.

## VI. Analyses statistiques

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (écart-type, écart interquartile). Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs, le pourcentage de la modalité de la variable et les pourcentages cumulés de chaque modalité dans l'échantillon.

Les comparaisons entre deux variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du test de Khi-deux ou le test exact de Fisher.

Les comparaisons entre une variable qualitative et une variable quantitative ont été réalisées avec un test de Student si la distribution de la variable quantitative était gaussienne et avec un

test de Mann-Whitney dans le cas contraire. Le caractère gaussien de la variable a été vérifié à l'aide du test de Shapiro-Wilk et graphiquement.

Une régression linéaire mixte a été réalisée afin d'évaluer les différentes évolutions du score BASDAI au cours du temps entre les trois traitements. Dans ce modèle, l'effet « Traitement », l'effet « Temps », ainsi que l'interaction de ces deux effets ont été ajoutés. Le Temps a été inclus comme variable qualitative. Pour chaque comparaison et chaque temps, la différence du score BASDAI entre chaque traitement estimée par ce modèle et la p-value ont été évaluées.

Des analyses multivariées ont été réalisées avec des régressions logistiques avec l'ensemble des variables dont la p-value était inférieure à 0,1 lors des analyses univariées dans le but de déterminer les facteurs pronostiques d'apparition, d'aggravation et d'amélioration de manifestations articulaires.

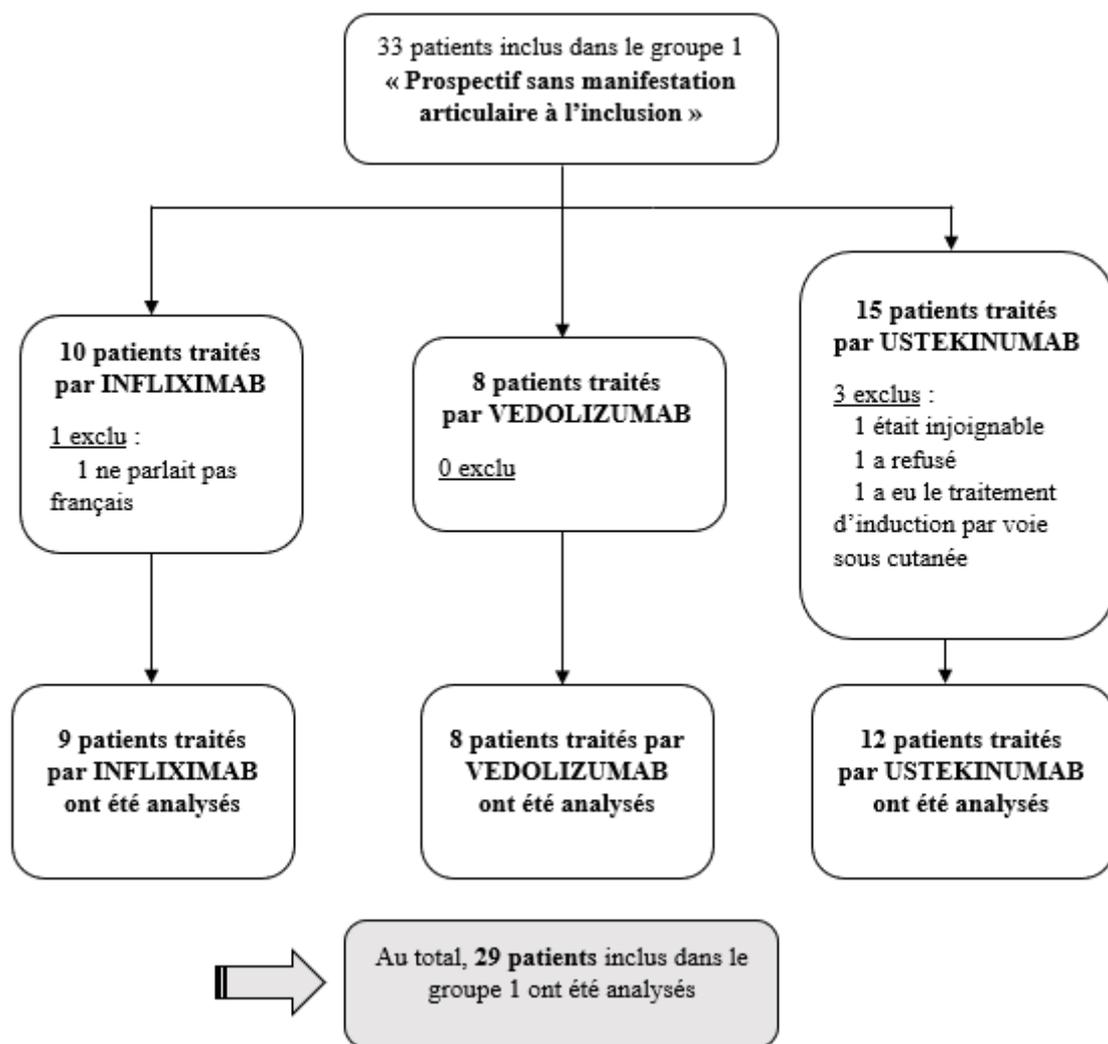
Une p-value  $< 0,05$  était considérée comme significative.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.0.

## Résultats

### I. Groupe 1

Trente-trois patients ont été inclus dans le groupe 1 : dix traités par IFX, huit par VDZ et 15 par UST. Quatre d'entre eux ont été exclus. Un total de 29 patients a ainsi été analysé : neuf sous traitement par IFX, huit par VDZ et 12 par UST (**Figure 11**).



**Figure 11** : Flow chart, groupe 1

## 1) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients et cliniques de leur MICI à l'inclusion (M0) sont reportées dans le **Tableau 12**. Les données recueillies étaient comparables entre le groupe de traitement par IFX et celui par VDZ, à l'exception du type de la MICI. Le taux de RCH était en effet plus élevé dans le groupe VDZ (100 % vs 33,3 %,  $p = 0,009$ ). Cette différence s'explique par le retrait secondaire et transitoire de l'AMM du VDZ en traitement de la MC, n'ayant alors pour indication exclusive durant cette période que la RCH. Une différence statistiquement significative a été relevée entre les groupes de traitement IFX et UST pour trois caractéristiques. La première était l'absence de traitement concomitant (dans 88,9 % des cas dans le groupe IFX et 25,0 % des cas dans le groupe UST,  $p = 0,017$ ), la seconde un antécédent de traitement par IFX (dans respectivement 0 % et 83,3 % des cas,  $p = 0,032$ ) et la dernière la durée d'évolution de la MICI (9,1 ans dans le groupe IFX vs 21,1 ans dans le groupe UST,  $p = 0,015$ ). Ces derniers points sont justifiés par la place de l'UST dans l'arsenal thérapeutique de la MC, après échec ou intolérance à un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Le suivi moyen de la cohorte était de 10,6 mois. Une optimisation du traitement par une modification de la fréquence d'administration a concerné 58,6 % des patients ( $n = 17/29$ ) : 55,6 % dans le groupe IFX ( $n = 5/9$ ), 37,5 % dans le groupe VDZ ( $n = 3/8$ ) et 75 % dans le groupe UST ( $n = 8/12$ ). Le traitement a été interrompu pour échappement chez deux patients sous IFX et un patient sous VDZ. Un patient traité par UST a été contraint d'arrêter le traitement en raison d'effets secondaires majeurs (œdèmes des membres inférieurs et arthralgies invalidantes).

Les données relatives aux questionnaires (BASDAI et HBI ou sous-score clinique Mayo), recueillies à M0, M3, M6, M9 et M12 étaient manquantes dans 4,4 % ( $n = 2/45$ ), 5 % ( $n = 2/40$ ) et 11,7 % ( $n = 7/60$ ) des cas dans les groupes respectifs suivants : IFX, VDZ et UST.

	<b>Infliximab</b> N = 9	<b>Vedolizumab</b> N = 8	<i>p</i>	<b>Infliximab</b> N = 9	<b>Ustekinumab</b> N = 12	<i>p</i>
<b>Sexe</b>			0,620			0,899
Homme	5 (55,6 %)	6 (75,0 %)		5 (55,6 %)	7 (58,3 %)	
Femme	4 (44,4 %)	2 (25,0 %)		4 (44,4 %)	5 (41,7 %)	
<b>Age (ans)</b>	39,7	43,1	0,746	39,7	44,2	0,614
<b>Tabagisme</b>			0,798			0,838
Absence	3 (33,3 %)	4 (50,0 %)		3 (33,3 %)	6 (50,0 %)	
Sevré	5 (55,6 %)	3 (37,5 %)		5 (55,6 %)	4 (33,3 %)	
Actif	1 (11,1 %)	1 (12,5 %)		1 (11,1 %)	2 (16,7 %)	
<b>Type de MICI</b>			<b>0,009</b>			0,063
MC	6 (66,7 %)	0 (0 %)		6 (66,7 %)	12 (100 %)	
RCH	3 (33,3 %)	8 (100 %)		3 (33,3 %)	0 (0 %)	
<b>Age au diagnostic</b>			0,698			0,316
A1 < 17 ans	3 (33,3 %)	1 (12,5 %)		3 (33,3 %)	4 (33,3 %)	
A2 17-40 ans	3 (33,3 %)	4 (50,0 %)		3 (33,3 %)	7 (58,4 %)	
A3 > 40 ans	3 (33,3 %)	3 (37,5 %)		3 (33,3 %)	1 (8,3 %)	
<b>Durée d'évolution de la MICI (ans)</b>	9,1	11,0	0,360	9,1	21,2	<b>0,016</b>
<b>Localisation de la MC</b>		/	/			0,847
L1 iléale	1 (16,7 %)			1 (16,7 %)	2 (16,7 %)	
L2 colique	2 (33,3 %)			2 (33,3 %)	1 (8,3 %)	
L3 iléocolique	3 (50 %)			3 (50 %)	8 (66,7 %)	
L4 tube digestif haut + L2	0 (0 %)			0 (0 %)	1 (8,3 %)	
<b>Phénotype de la MC</b>		/	/			0,837
B1 inflammatoire	0 (0 %)			0 (0 %)	3 (25 %)	
B1 + périnéale	0 (0 %)			0 (0 %)	2 (16,7 %)	
B2 sténosante	0 (0 %)			0 (0 %)	2 (16,7 %)	
B2 + périnéale	1 (16,7 %)			1 (16,7 %)	3 (25 %)	
B3 fistulisante	2 (33,3 %)			2 (33,3 %)	1 (8,3 %)	
B3 + périnéale	1 (16,7 %)			1 (16,7 %)	1 (8,3 %)	
B2 + B3	2 (33,3 %)			2 (33,3 %)	0 (0 %)	
<b>Etendue de la RCH</b>			0,546		/	/
E1 proctite	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)		
E2 colite gauche	1 (33,3 %)	5 (62,5 %)		1 (33,3 %)		
E3 colite étendue	2 (66,7 %)	3 (37,5 %)		2 (66,7 %)		
<b>MEI tous types</b>	9 (100 %)	6 (75 %)	0,206	9 (100 %)	11 (91,7 %)	1
Rhumatologiques	7 (77,7 %)	4 (50,0 %)	0,335	7 (77,7 %)	6 (50 %)	0,367
Cutanées	3 (33,3 %)	4 (50,0 %)	0,637	3 (33,3 %)	6 (50 %)	0,661
Ophtalmologiques	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	3 (25 %)	0,229

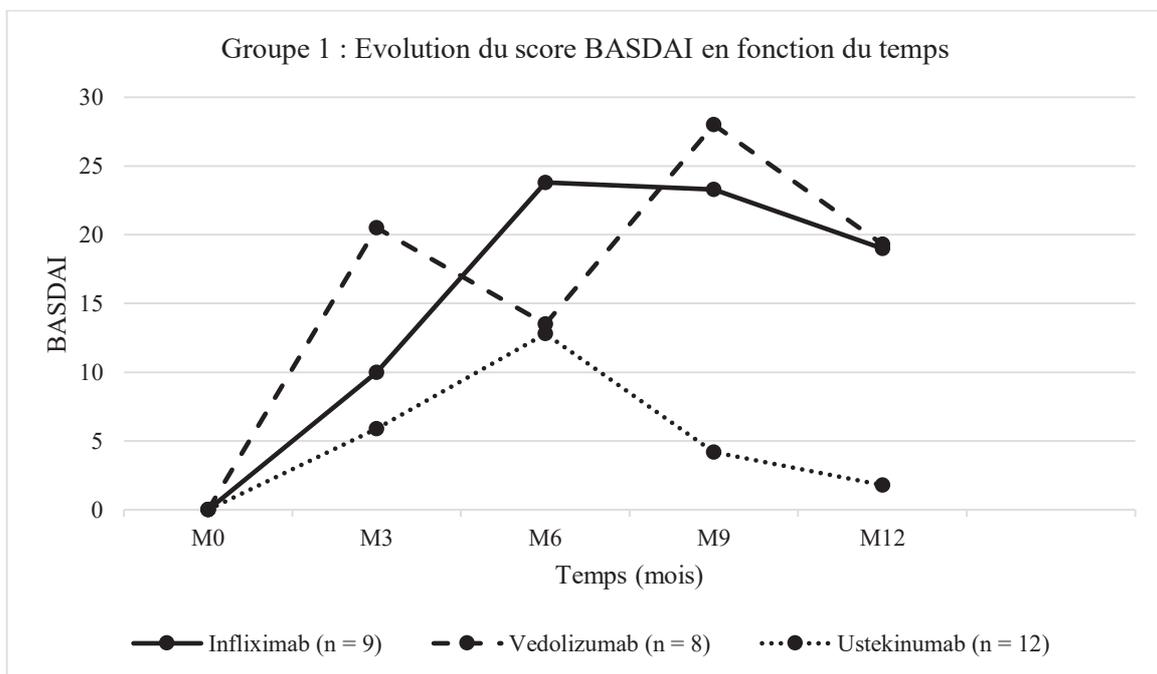
Hépto-biliaires	2 (22,2 %)	0 (0 %)	0,471	2 (22,2 %)	1 (8,3 %)	0,553
<b>Antécédents chirurgicaux</b>	4 (44,4 %)	1 (12,5 %)		4 (44,4 %)	6 (50 %)	
Nombre d'interventions	1,5	1,0	0,495	1,5	1,8	0,312
Réséction grêlique	2	0		2	2	
Iléo-colectomie droite	1	0		1	5	
Colectomie	1	0		1	1	
Coloproctectomie	0	1		0	0	
LAP	1	0		1	2	
<b>Traitement concomitant</b>			0,141			<b>0,017</b>
Aucun	8 (88,9 %)	4 (50,0 %)		8 (88,9 %)	3 (25,0 %)	
Glucocorticoïdes	0 (0 %)	3 (37,5 %)		0 (0 %)	5 (41,7 %)	
Immunosuppresseurs	1 (11,1 %)	1 (12,5 %)		1 (11,1 %)	3 (25,0 %)	
Glucocorticoïdes et immunosuppresseurs	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	1 (8,3 %)	
<b>Traitements antérieurs</b>	8 (88,9 %)	8 (100 %)	1	8 (88,9 %)	12 (100 %)	0,429
Glucocorticoïdes	8 (88,9 %)	8 (100 %)	1	8 (88,9 %)	12 (100 %)	0,429
5 ASA	5 (55,6 %)	8 (100 %)	0,082	5 (55,6 %)	10 (83,3 %)	0,331
Salazopyrine	1 (11,1 %)	1 (12,5 %)	0,929	1 (11,1 %)	2 (16,7 %)	1
Azathioprine	6 (66,7 %)	5 (62,5 %)	0,858	6 (66,7 %)	10 (83,3 %)	0,611
Mercaptopurine	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Méthotrexate	2 (22,2 %)	0 (0 %)	0,471	2 (22,2 %)	2 (16,7 %)	1
Ciclosporine	1 (11,1 %)	0 (0 %)	1	1 (11,1 %)	1 (8,3 %)	1
Golimumab	1 (11,1 %)	2 (25,0 %)	0,577	1 (11,1 %)	0 (0 %)	0,429
Certolizumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Etrolizumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Infliximab	0 (0 %)	4 (50,0 %)	0,637	0 (0 %)	10 (83,3 %)	<b>0,032</b>
Adalimumab	3 (33,3 %)	6 (75,0 %)	0,153	3 (33,3 %)	9 (75,0 %)	0,087
Vedolizumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	1 (8,3 %)	1
Ustekinumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/

**Tableau 12** : Données démographiques des patients et caractéristiques des MICI à l'inclusion, groupe 1

## 2) Critère de jugement principal

Parmi les 29 patients analysés prospectivement qui ne présentaient pas de symptomatologie articulaire à l'inclusion, 12 d'entre eux (41,4 %) ont développé des manifestations articulaires au cours du traitement : 44,4 % (n = 4) sous IFX, 50 % (n = 4) sous VDZ et 33,3 % (n = 4) sous UST. Tous rapportaient un antécédent de MEI articulaire. Chez ces patients, les scores BASDAI moyens sur l'ensemble du suivi étaient respectivement de 30,9, 29,8 et 10,8, et de 19,0, 19,3 et 1,8 à M12 suggérant une atteinte articulaire plus sévère et durable dans les groupes IFX et VDZ en comparaison à l'UST.

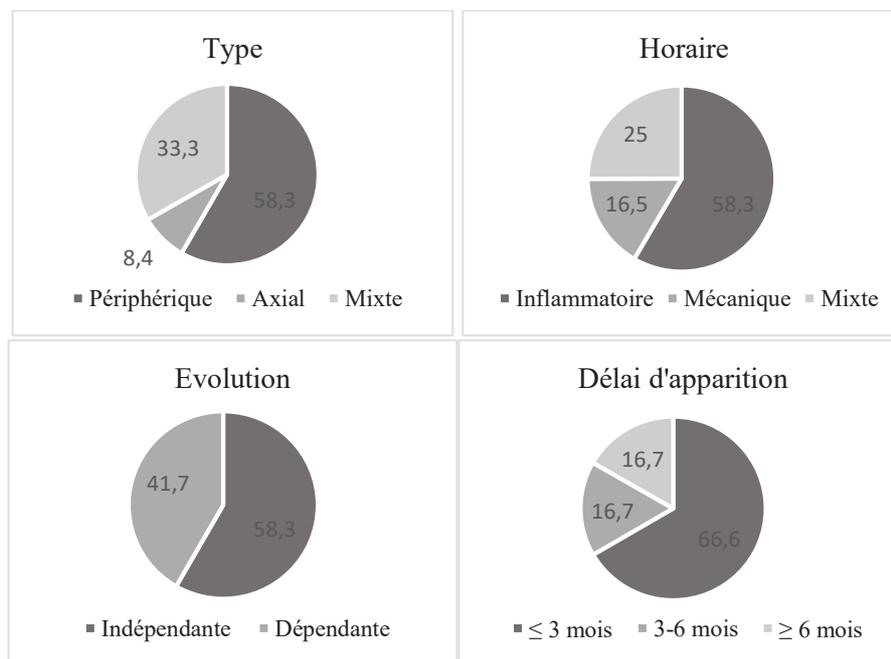
Le délai moyen d'apparition des manifestations articulaires était de 3,3, 3,8 et 2,6 mois, respectivement sous IFX, VDZ et UST. (**Figure 12**).



**Figure 12** : Evolution du score BASDAI au cours du temps dans les 3 groupes de traitement, groupe 1

### 3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires

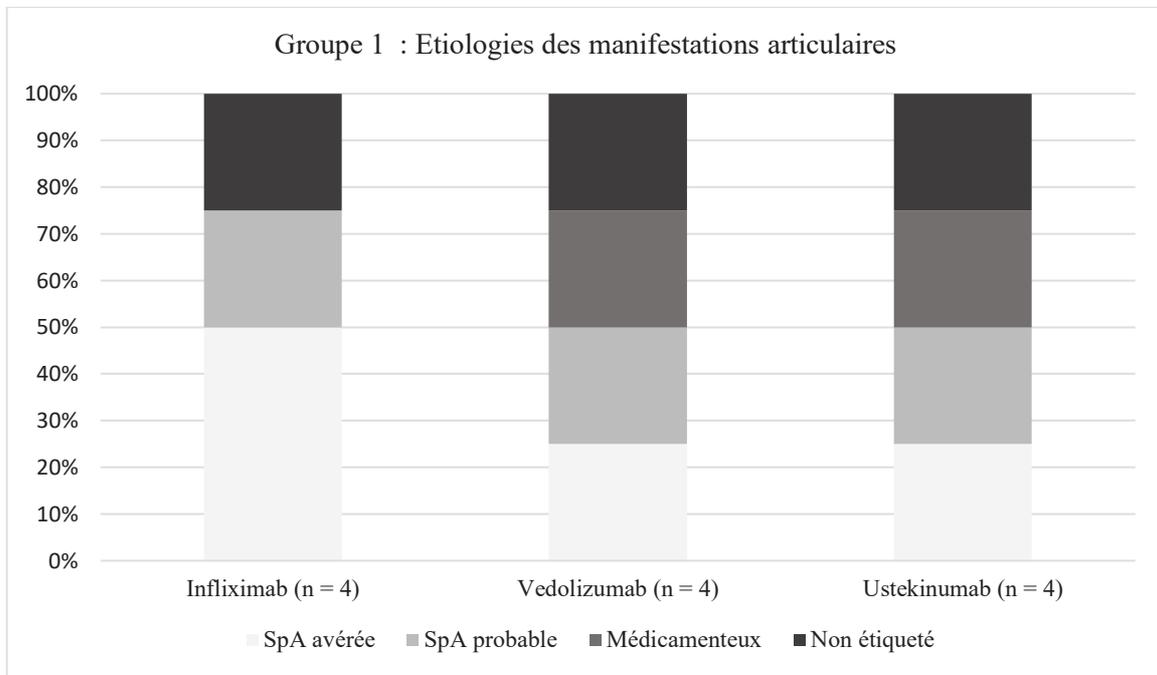
Les caractéristiques de ces manifestations sont détaillées sur la **figure 13**. Il s'agissait principalement d'arthralgies d'horaire inflammatoire (58,3 % des cas) touchant les articulations périphériques (58,3 % des cas). Leur évolution était indépendante de l'activité digestive de la MICI dans plus de la moitié des cas (58,3 % des cas). Pour 66,6 % d'entre elles, leur apparition survenait dans les trois premiers mois suivants le début du traitement, et ce quel que soit le groupe de traitement.



**Figure 13** : Caractéristiques des manifestations articulaires apparues sous traitement, groupe 1

Dix patients sur 12 (83,3 %) ont été évalués par un rhumatologue (**Figure 14**). Deux cas de SpA avérée dans le groupe IFX, et un dans le groupe VDZ et UST ont été diagnostiqués. Malgré une suspicion élevée, un patient dans chacun des trois groupes de traitement ne répondait pas à l'ensemble des critères diagnostiques de SpA. Une imputabilité médicamenteuse a été retenue pour deux patients, l'un dans le groupe VDZ et l'autre dans le groupe UST. Enfin, aucun

diagnostic n'a été posé chez un patient traité par VDZ et deux patients (l'un traité par IFX et l'autre par UST) ne se sont pas présentés à la consultation de rhumatologie.



**Figure 14** : Etiologies des manifestations articulaires apparues sous les différents traitements, groupe 1

Tous les patients ayant développé des manifestations articulaires en cours de traitement ont accepté d'effectuer des explorations radiologiques (radiographies standards de l'ensemble des articulations douloureuses et IRM du rachis et des articulations sacro-iliaques en cas de rachialgies). Une anomalie radiologique a été mise en évidence chez neuf d'entre eux (75 %) (**Tableau 13**). Parmi les quatre patients pour lesquels le diagnostic de SpA avait été posé, trois présentaient une sacro-illite et un une bursite trochantérienne. Aucun de ces patients n'était porteur de l'antigène HLA B\*27.

P a t i e n t	S e x e	Type MICI	T r a i t e m e n t	Radiographies standards des articulations douloureuses	IRM du rachis et des articulations sacro-iliaques	Typage HLA	Diagnosti c
1	F	MC	I F X	Sans particularité	Sacro-iliite droite, petite discopathie dégénérative L5-S1	A*02 A*03 B*14 B*44	SpA
2	F	MC	I F X	Sacro-iliite droite de grade I	Sacro-iliite droite de grade I	A*01 A*03 B*41 B*57	SpA
3	H	RCH	V D Z	Stigmate de luxation gléno-humérale antéro-inférieure de l'épaule gauche avec encoche de Malgaigne de la tête humérale et ossification séquellaire du rebord antéro-inférieur de la glène	Sans particularité	A*03 A*68 B*51 B*55	Non étiqueté
4	F	RCH	V D Z	Discopathie mécanique d'allure banale médio-thoracique antérieure, stigmates de dystrophie de croissance en L2 et L3	Séquelles de Scheuermann au niveau de L3. Inflammation focale de l'articulation sacro-iliaque gauche	A*01 A*32 B*08 B*44	SpA
5	H	RCH	V D Z	Remaniements d'aspect dégénératif au niveau des IPP et IPD, non érosifs	Sans particularité	Refus	Médicaments
6	H	RCH	V D Z	Sans particularité	Discopathie étagée évoluée au niveau lombaire avec remaniements des plateaux vertébraux de type Modic 1 à l'étage T11-T12	A*02 A*11 B*38 B*40	Probable SpA
7	F	MC	U S T	Coxarthrose bilatérale	Discopathie dégénérative étagée du rachis lombaire	B*27 négatif	Ne s'est pas présenté au RDV
8	H	MC	U S T	Minime atteinte arthrosique débutante des compartiments internes des genoux, ébauche de coxarthrose	Sans particularité	A*02 A*26 B*38 B*58	Médicaments
9	F	MC	U S T	Sans particularité	Bursite bilatérale trochantérienne	A*11 A*26 B*51 B*55	SpA

**Tableau 13** : Caractéristiques des patients ayant présenté des anomalies radiologiques, groupe 1

## 4) Critères de jugement secondaires

## a) Comparaison du score BASDAI entre les différents groupes de traitements

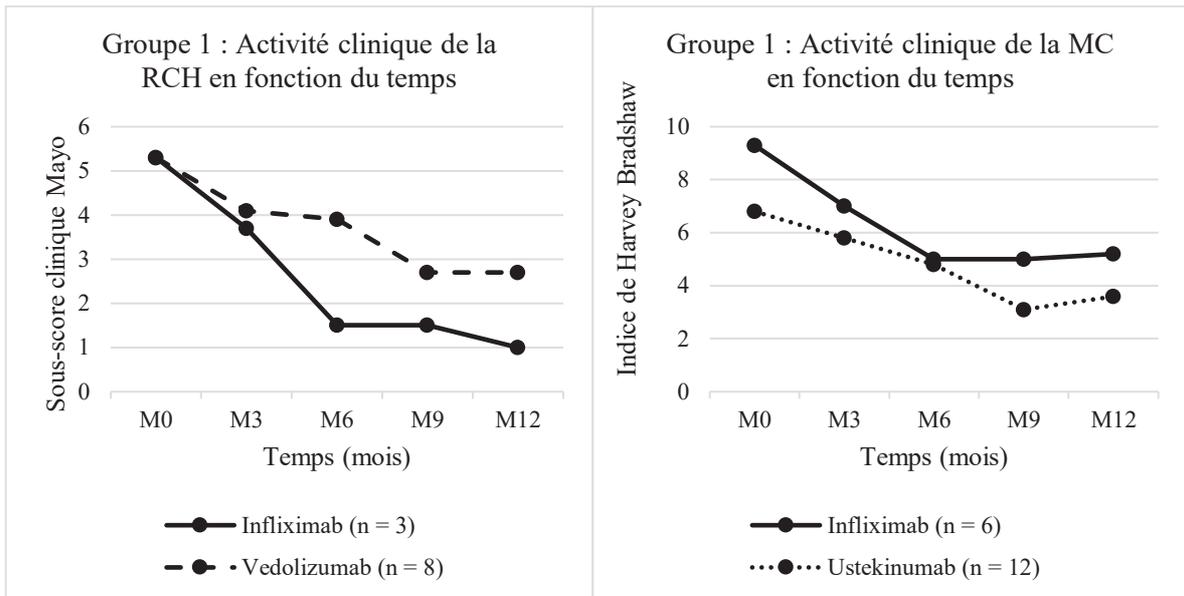
Nous avons constaté une différence significative du score BASDAI au 9<sup>ème</sup> mois, entre les groupes UST et IFX ( $p = 0,044$ ) et entre les groupes UST et VDZ ( $p = 0,038$ ), témoignant d'une sévérité moindre de l'atteinte articulaire sous UST dans notre cohorte comparativement aux deux autres molécules (**Tableau 14**).

Comparaison	Temps	<i>p</i>
IFX VS UST	M0	1
IFX VS UST	M3	0,62
IFX VS UST	M6	0,213
IFX VS UST	M9	<b>0,044</b>
IFX VS UST	M12	0,098
IFX VS VDZ	M0	1
IFX VS VDZ	M3	0,247
IFX VS VDZ	M6	0,651
IFX VS VDZ	M6	0,859
IFX VS VDZ	M12	0,916
VDZ VS UST	M0	1
VDZ VS UST	M3	0,087
VDZ VS UST	M6	0,46
VDZ VS UST	M9	<b>0,038</b>
VDZ VS UST	M12	0,187

**Tableau 14** : Comparaison du score BASDAI en fonction du temps entre les 3 traitements, groupe 1

## b) Activité clinique de la MICI

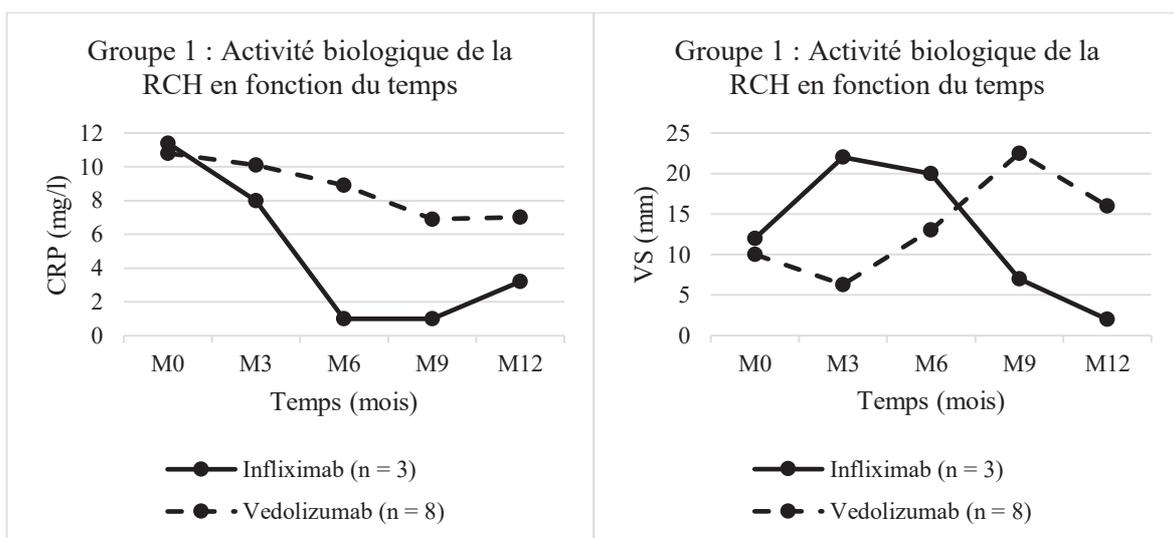
Chez les patients porteurs de RCH, nous avons observé une décroissance continue du sous-score clinique Mayo entre M0 et M12, avec des valeurs passant de 5,3 à 1 chez les patients traités par IFX et de 5,3 à 2,7 dans le groupe VDZ. Chez les patients atteints de MC, l'HBI diminuait de façon progressive jusqu'à M6 pour l'IFX, passant de 9,3 à 5, et jusqu'à M9 pour l'UST, passant de 6,8 à 3,1 puis il se stabilisait par la suite (**Figure 15**).



**Figure 15** : Activité clinique de la RCH et de la MC en fonction du temps

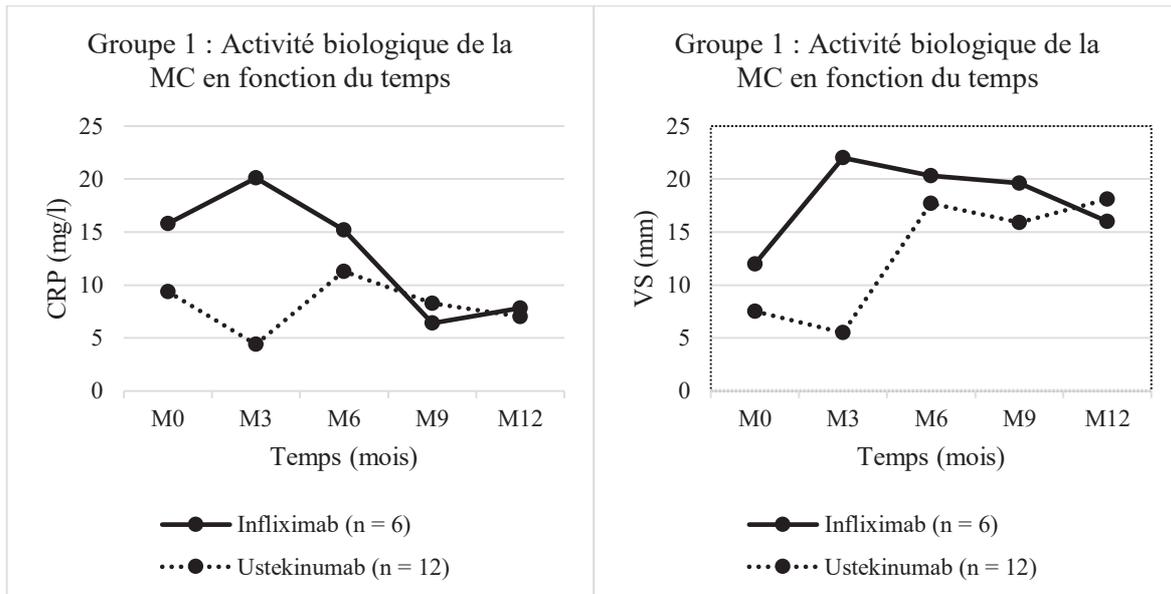
c) Activité biologique de la MICI

Chez les patients atteints d'une RCH, nous avons relevé une régression de la CRP sous IFX et sous VDZ jusqu'à M6. Mais alors qu'elle se normalisait dans le groupe de traitement IFX nous avons constaté une stagnation de celle-ci entre 7 et 9 mg/l sous VDZ. La VS n'excédait pas la limite supérieure de la normale pour l'ensemble des patients (**Figure 16**).



**Figure 16** : Activité biologique de la RCH en fonction du temps

Chez les patients porteurs d'une MC, nous avons constaté une décroissance progressive de la CRP sous IFX passant de 20,1 mg/l au maximum à M3 à 7,8 mg/l au minimum à M12. Sous UST, la CRP avait tendance à osciller entre 4,4 mg/l et 11,3 mg/l. La VS était constamment dans la norme quel que soit le groupe de traitement (**Figure 17**).



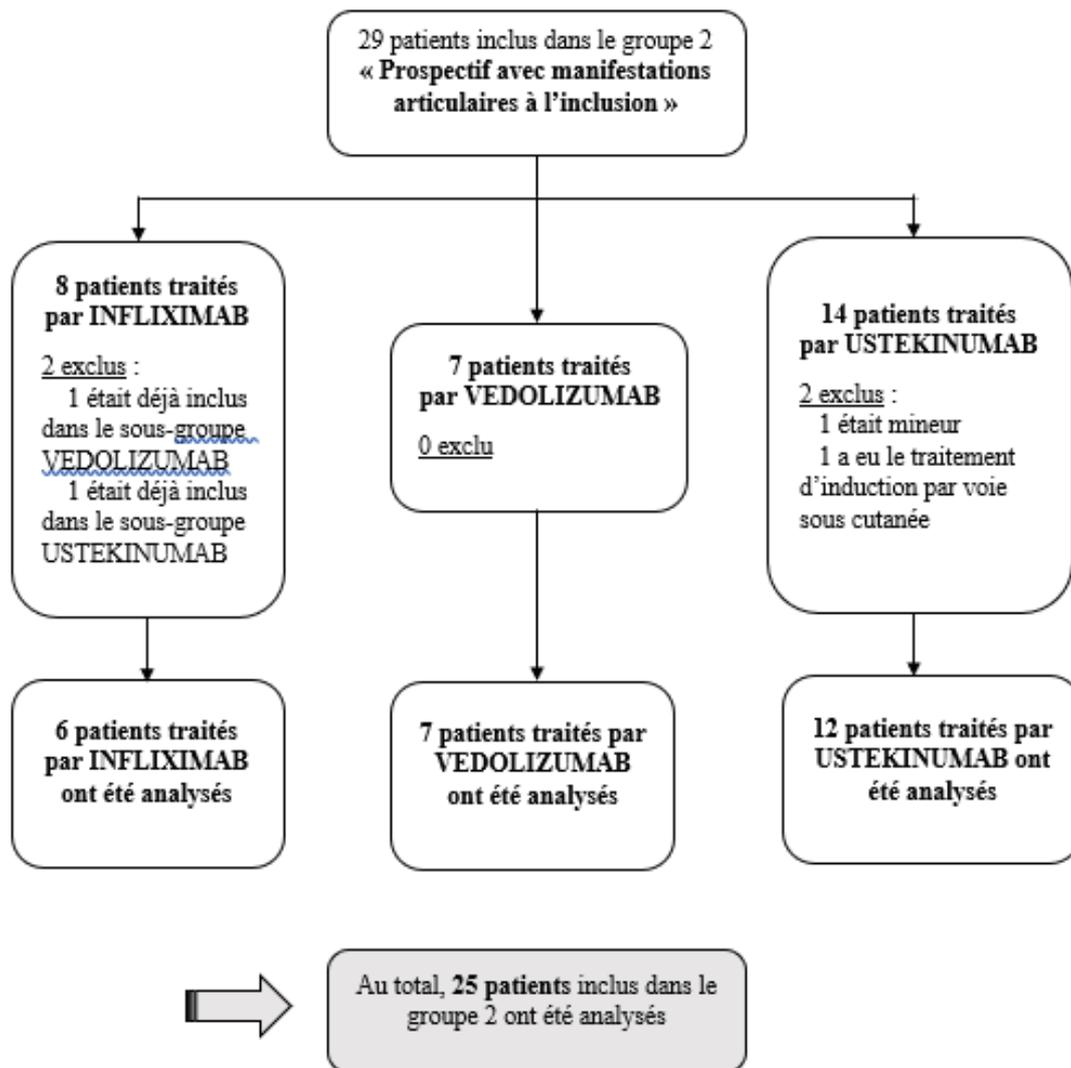
**Figure 17** : Activité biologique de la MC en fonction du temps

#### d) Facteurs pronostiques d'apparition de manifestations articulaires

En analyse univariée, un antécédent de manifestation articulaire et le sexe féminin semblaient être des facteurs de risque d'apparition de manifestations articulaires ( $p < 0,001$  et  $p = 0,05$ ). Le sexe féminin n'était pas significatif en analyse multivariée, seule la variable « antécédent de manifestation articulaire » était identifiée comme facteur pronostique (OR = 56,8 ; IC 95 % [5,67 ; 777,56],  $p < 0,001$ ).

## II. Groupe 2

Vingt-neuf patients ont été inclus dans le groupe 2 : huit traités par IFX, sept par VDZ et 14 par UST. Quatre d'entre eux ne répondant pas aux critères d'éligibilité ont été exclus. Au total, 25 patients ont été analysés : six traités par IFX, sept par VDZ et 12 par UST (**Figure 18**).



**Figure 18** : Flow Chart, groupe 2

## 1) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients traités par VDZ ou UST étaient comparables à celles des patients traités par IFX (**Tableau 15**). Seule existait une différence concernant le type de MICI (83,3 % de MC dans le groupe IFX vs 85,7 % de RCH dans le groupe VDZ,  $p = 0,029$ ) en lien avec le retrait secondaire de l'AMM du VDZ en traitement de la MC.

Le suivi moyen de la cohorte était de 10,4 mois. Un changement de la fréquence du traitement a été réalisé chez 56 % des patients ( $n = 14/25$ ) : 50 % dans le groupe IFX ( $n = 3/6$ ), 42,9 % dans le groupe VDZ ( $n = 3/7$ ) et 66,6 % dans le groupe UST ( $n = 8/12$ ). Le traitement a été interrompu pour échappement chez deux patients, l'un sous IFX et l'autre sous UST. Deux patientes, l'une traitée par IFX et l'autre par UST, ont dû arrêter le traitement en raison de la survenue d'une grossesse en cours de traitement. Une patiente a interrompu elle-même le traitement par UST du fait d'une inobservance. Enfin, une allergie au latex contenu dans le protège-aiguille de la seringue d'UST a motivé son arrêt chez un patient.

Les données relatives aux questionnaires (BASDAI et HBI ou sous-score clinique Mayo), recueillies à M0, M3, M6, M9 et M12 étaient manquantes dans 6,7 % ( $n = 2/30$ ), 2,9 % ( $n = 1/35$ ) et 13,3 % ( $n = 8/60$ ) des cas dans les groupes respectifs suivants : IFX, VDZ et UST.

	<b>Infliximab</b> N = 6	<b>Vedolizumab</b> N = 7	<i>p</i>	<b>Infliximab</b> N = 6	<b>Ustekinumab</b> N = 12	<i>p</i>
<b>Sexe</b>			0,592			0,083
Homme	3 (50,0 %)	2 (28,6 %)		3 (50,0 %)	2 (28,6 %)	
Femme	3 (50,0 %)	5 (71,4 %)		3 (50,0 %)	5 (71,4 %)	
<b>Age (ans)</b>	43,2	33,1	0,263	43,2	38,8	0,518
<b>Tabagisme</b>			1			0,81
Absence	3 (50,0 %)	4 (57,1 %)		3 (50,0 %)	4 (33,3 %)	
Sevré	2 (33,3 %)	2 (28,6 %)		2 (33,3 %)	6 (50,0 %)	
Actif	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)		1 (16,7 %)	2 (16,7 %)	
<b>Type de MICI</b>			0,029			0,333
MC	5 (83,3 %)	1 (14,3 %)		5 (83,3 %)	12 (100 %)	
RCH	1 (16,7 %)	6 (85,7 %)		1 (16,7 %)	0 (0 %)	
<b>Age au diagnostic</b>			0,559			0,732
A1 < 17 ans	2 (33,3 %)	1 (14,3 %)		2 (33,3 %)	5 (41,7%)	
A2 17-40 ans	4 (66,7 %)	6 (85,7 %)		4 (66,7 %)	7 (58,3 %)	
A3 > 40 ans	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
<b>Durée d'évolution de la MICI (ans)</b>	20,7	9,7	0,098	20,7	19,6	0,835
<b>Localisation de la MC</b>			/			0,625
L1 iléale	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	2 (16,7 %)	
L2 colique	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	4 (33,3 %)	
L3 iléocolique	3 (60 %)	1 (100%)		3 (60 %)	5 (41,7 %)	
L4 tube digestif haut + L3	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	1 (8,3 %)	
<b>Phénotype de la MC</b>			/			0,267
B1 inflammatoire	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	0 (0 %)	
B1 + périnéale	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	1 (8,3 %)	
B2 sténosante	1 (20 %)	1 (100 %)		1 (20 %)	3 (25,0 %)	
B2 + périnéale	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	3 (25,0 %)	
B3 fistulisante	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	1 (8,3 %)	
B3 + périnéale	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	1 (8,3 %)	
B2 + B3	1 (20 %)	0 (0 %)		1 (20 %)	(25,0 %)	
<b>Etendue de la RCH</b>			1		/	/
E1 proctite	0 (0 %)	1 (16,7 %)		0 (0 %)		
E2 colite gauche	1 (100 %)	2 (33,3 %)		1 (100 %)		
E3 colite étendue	0 (0 %)	3 (50,0 %)		0 (0 %)		
<b>MEI tous types</b>	6 (100 %)	7 (100 %)	1	6 (100 %)	12 (100 %)	
Rhumatologiques	6 (100 %)	7 (100 %)	1	6 (100 %)	12 (100 %)	
Cutanées	2 (33,3 %)	2 (28,6 %)	1	2 (33,3 %)	8 (66,7 %)	
Ophthalmologiques	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)	1	1 (16,7 %)	1 (8,3 %)	

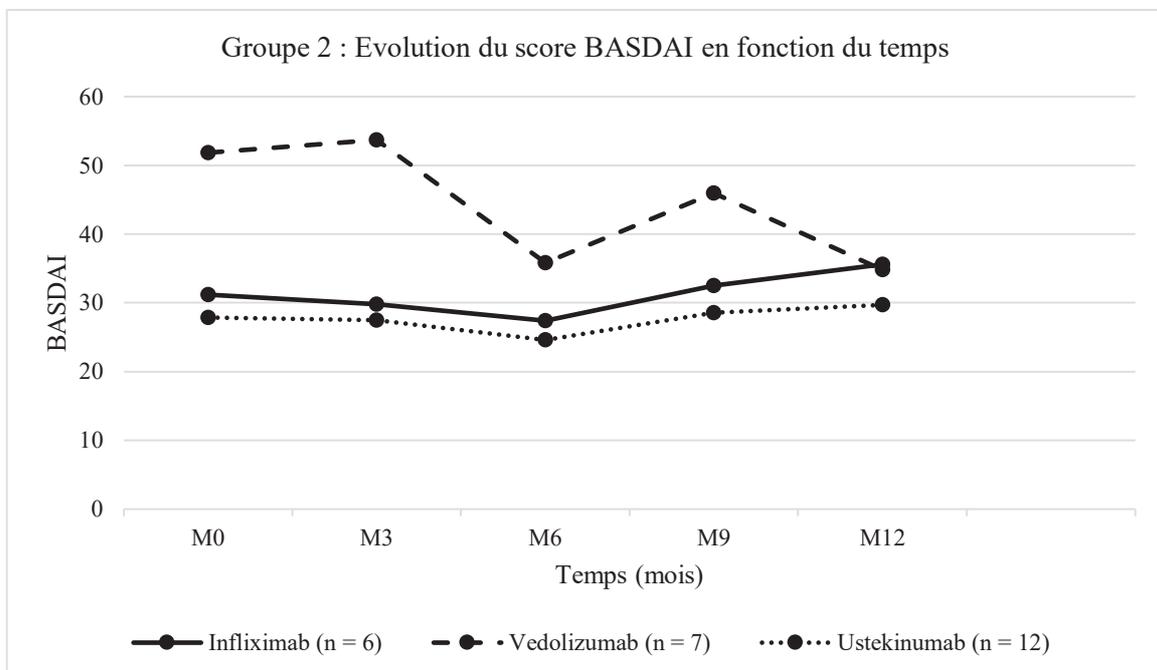
Hépto-biliaires	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)	1	1 (16,7 %)	0 (0 %)	
<b>Antécédents chirurgicaux</b>	2 (33,3 %)	1 (14,3 %)	0,697	2 (33,3 %)	9 (75,0 %)	0,306
Nombre d'interventions	2,0	1,0	0,667	2,0	1,7	0,662
Résection grêlique	1	1		1	1	
Iléo-colectomie droite	1	0		1	5	
Colectomie	0	0		0	2	
Coloproctectomie	0	0		0	3	
LAP	0	0		0	4	
<b>Traitement concomitant</b>			0,755			0,84
Aucun	3 (50 %)	3 (42,9 %)		3 (50 %)	8 (66,7 %)	
Glucocorticoïdes	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)		1 (16,7 %)	2 (16,7 %)	
Immunosuppresseurs	1 (16,7 %)	3 (42,9 %)		1 (16,7 %)	2 (16,7 %)	
Glucocorticoïdes et immunosuppresseurs	1 (16,7 %)	0 (0 %)		1 (16,7 %)	0 (0 %)	
<b>Traitements antérieurs</b>	6 (100 %)	7 (100 %)	1	6 (100 %)	12 (100 %)	1
Glucocorticoïdes	6 (100 %)	7 (100 %)	1	6 (100 %)	12 (100 %)	1
5 ASA	4 (66,7 %)	7 (100 %)	0,192	4 (66,7 %)	12 (100 %)	0,098
Salazopyrine	1 (16,7 %)	4 (57,1 %)	0,266	1 (16,7 %)	4 (33,3 %)	0,615
Azathioprine	4 (66,7 %)	7 (100 %)	0,043	4 (66,7 %)	11 (91,7 %)	0,083
Mercaptopurine	0 (0 %)	1 (14,3 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Méthotrexate	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)	1	1 (16,7 %)	4 (33,3 %)	0,615
Ciclosporine	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Golimumab	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)	1	1 (16,7 %)	1 (8,3 %)	1
Certolizumab	1 (16,7 %)	0 (0 %)	/	1 (16,7 %)	1 (8,3 %)	1
Etrolizumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/
Infliximab	0 (0 %)	7 (100 %)	<b>0,005</b>	0 (0 %)	11 (91,7 %)	<b>0,004</b>
Adalimumab	4 (66,7 %)	6 (85,7 %)	0,599	4 (66,7 %)	11 (91,7 %)	0,245
Vedolizumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	2 (16,7 %)	0,529
Ustekinumab	0 (0 %)	0 (0 %)	/	0 (0 %)	0 (0 %)	/

**Tableau 15** : Données démographiques des patients et caractéristiques des MICI à l'inclusion, groupe 2

## 2) Critère de jugement principal

Une amélioration significative du score BASDAI a été observée chez 50 % des patients sous IFX (n = 3/6), 71,4 % de ceux sous VDZ (n = 5/7) et 41,7 % de ceux traités par UST (n = 5/12). A l'inverse, une aggravation significative du score BASDAI a été constatée chez respectivement 50 % (n = 3/6), 0 % et 8,3 % (n = 1/12) d'entre eux. Enfin, aucun des patients traités par IFX, 28,6 % de ceux traités par VDZ (n = 2/7) et 50 % par UST (n = 6/12) ont relaté une stabilité du score BASDAI au cours du suivi.

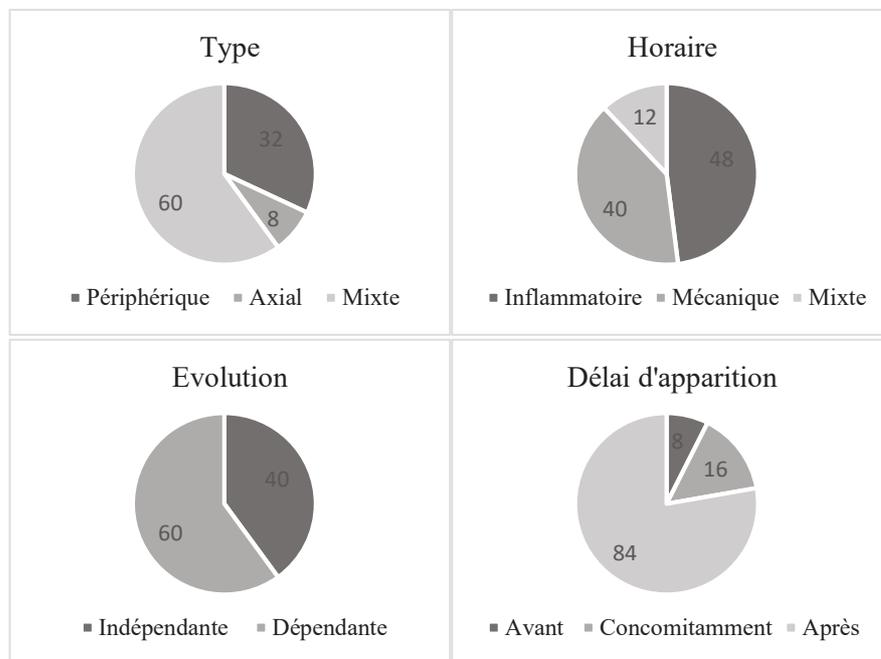
Les scores BASDAI étaient de 31,2, 51,8 et 27,9 à M0 et de 31,0, 44,7 et 27,5 en moyenne sur l'ensemble du suivi pour les traitements respectifs suivants : IFX, VDZ et UST. Ces données suggèrent ainsi une sévérité plus importante de l'atteinte articulaire chez les patients inclus dans le groupe VDZ en comparaison à l'IFX ou à l'UST et ce dès l'inclusion (**Figure 19**).



**Figure 19** : Evolution du score BASDAI au cours du temps dans les 3 groupes de traitement, groupe 2

### 3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires

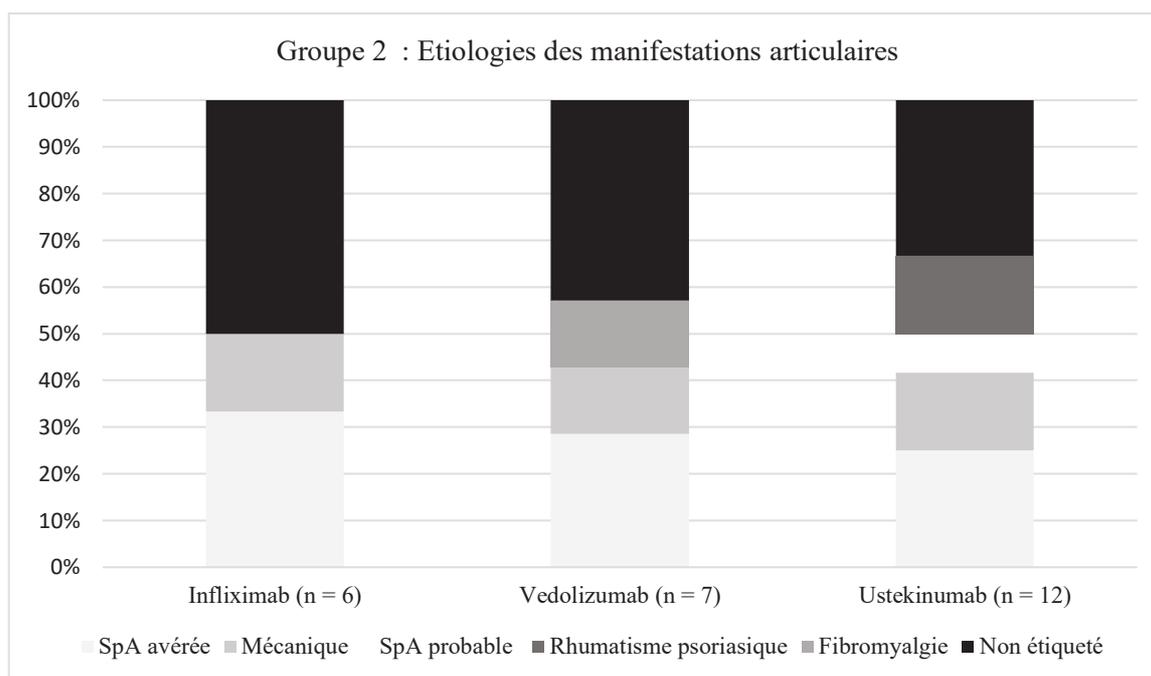
Les caractéristiques des manifestations articulaires présentées par l'ensemble de la cohorte sont précisées sur la **Figure 20**. Dans 60 % des cas, les arthralgies touchaient à la fois le squelette axial et périphérique. Leur horaire pouvait être aussi bien inflammatoire (48 %) que mécanique (40 %), et leur évolution avait tendance à être dépendante de l'activité digestive de la MICI dans 60 % des cas. Bien que dans 8 % des cas, les manifestations articulaires précédaient la symptomatologie digestive, elles survenaient dans un second temps chez la majorité des patients (84 %).



**Figure 20** : Caractéristiques des manifestations articulaires, groupe 2

Une consultation rhumatologique a eu lieu chez 65,5 % des patients (**Figure 21**). Sept cas de SpA avérée ont été diagnostiqués, deux dans le groupe IFX et VDZ et trois dans le groupe UST. Un patient traité par UST ne remplissait pas tous les critères de SpA, bien qu'il s'agissait du diagnostic le plus probable. Une origine mécanique aux arthralgies a été retenue chez un patient traité par IFX (arthrose inter-phalangienne distale avec nodosités d'Heberden et gonarthrose),

un par VDZ (fractures ostéoporotiques étagées thoraco-lombaire) et deux patients traités par UST (arthrose digitale et lombalgies communes). Un diagnostic de rhumatisme psoriasique a été posé chez deux patients traités par UST et une fibromyalgie a été découverte chez un patient sous VDZ. Enfin, dix patients au total ont oublié ou refusé une consultation auprès d'un rhumatologue : trois dans les groupes IFX et VDZ et 4 dans le groupe UST.



**Figure 21** : Etiologies des manifestations articulaires, groupe 2

Cinq patients sur 25 (20 %) ont refusé toute exploration radiologique complémentaire. Une anomalie radiologique - mise en évidence sur des radiographies standards ou sur une IRM du rachis et des articulations sacro-iliaques - a été décelée chez neuf patients sur 20 (45 %) (**Tableau 16**).

Une image radiologique de sacro-iliite a été objectivée chez deux d'entre eux et était associée à la présence de l'antigène HLA B\*27. Le diagnostic de SA avait été retenu chez ces deux patients.

P a t i e n t	S e x e	Type MICI	T r a i t e m e n t	Radiographies standards des articulations douloureuses	IRM du rachis et des articulations sacro- iliaques	Typag e HLA	Diagnos tic
1	H	MC	I F X	Sacro-iliite bilatérale	Sacro-iliite bilatérale	B*27	SpA
2	F	MC	I F X	Sans particularité	Discopathie dégénérative débutante en L5-S1	A*02 A*80 B*35 B*44	SpA
3	F	RCH	V D Z	Enthésophytes à l'insertion calcanéenne du tendon d'Achille	Fractures tassements non consolidées des corps vertébraux de T12 et L3, fracture tassement d'allure ancienne de L1 et L4	B*27 négatif	Méca- nique
4	F	RCH	V D Z	Condensation des berges des deux articulations sacro-iliaques	Sacro-iliite bilatérale	B*27	SpA
5	F	RCH	V D Z	Arthrose fémoro-patellaire bilatérale, enthésopathie sous calcanéenne gauche, arthrose inter-métatarso- phalangienne des hallux	Sans particularité	A*24 A*68 B*35 B*52	Fibro- myalgie
6	F	MC	U S T	Remaniements discrètement irréguliers du pied de l'interligne articulaire sacro-iliaque droite, discopathie débutante L5-S1.	Séquelles de maladie de Scheuermann au niveau des corps vertébraux dorsaux inférieurs et lombaires supérieurs	A*02 A*03 B*44 B*57	Ne s'est pas présenté au RDV
7	F	MC	U S T	Sans particularité	Discopathies dégénératives lombaires étagées. En L4-L5, remaniements inflammatoires type Modic un avec protrusion discale postéro-médiane	A*02 A*03 B*40 B*51	Rhuma- tisme psoria- sique
8	F	MC	U S T	Sans particularité	Discopathie dégénérative L3-L4 avec débord discal circonférentiel postérieur	B*27 négatif	Probabl e SpA
9	F	MC	U S T	Sans particularité	Discopathie dégénérative L4-L5	A*02 A*25 B*40 B*51	Méca- nique

**Tableau 16** : Caractéristiques des patients ayant présenté des anomalies radiologiques,  
groupe 2

## 4) Critères de jugement secondaires

## a) Comparaison du score BASDAI entre les différents groupes de traitements

Il existait une différence significative du score BASDAI entre le traitement par VDZ en comparaison à celui par IFX à M0 ( $p = 0,022$ ) et M3 ( $p = 0,021$ ). Il en était de même entre le VDZ et l'UST à M0 ( $p = 0,01$ ), M3 ( $p = 0,003$ ) et M9 ( $p = 0,023$ ). (**Tableau 17**). Les groupes de traitements n'étaient ainsi pas comparables sur le score BASDAI en raison d'une atteinte articulaire plus grave chez les patients traités par VDZ à l'inclusion.

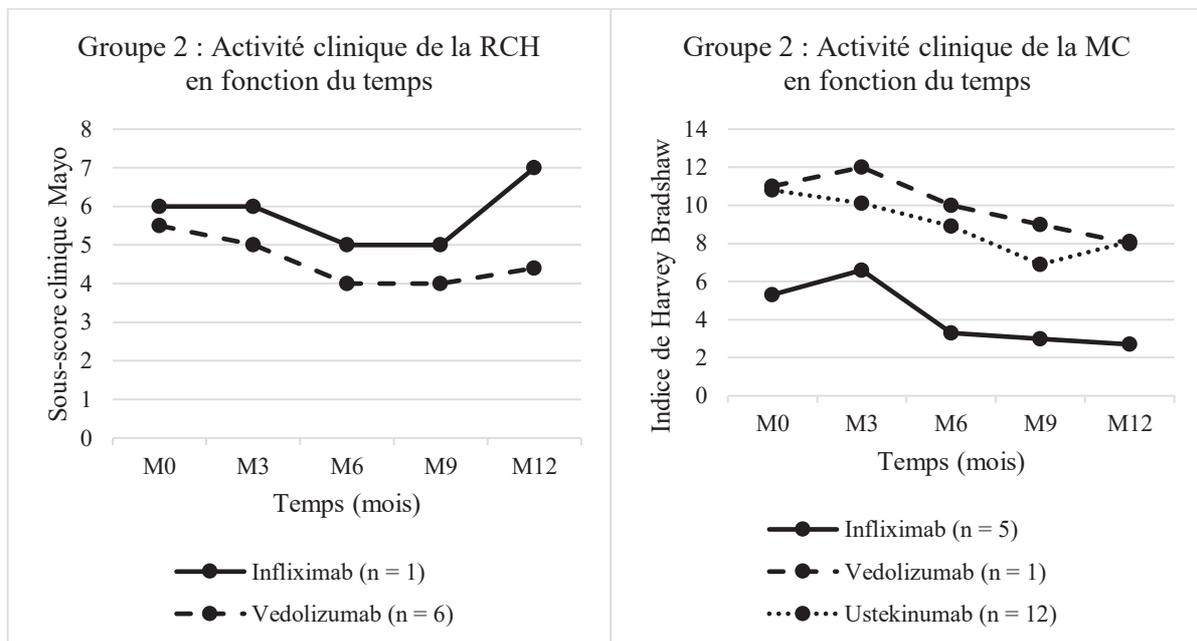
Comparaison	Temps	<i>p</i>
IFX VS UST	M0	0,94
IFX VS UST	M3	0,781
IFX VS UST	M6	0,84
IFX VS UST	M9	0,658
IFX VS UST	M12	0,675
IFX VS VDZ	M0	<b>0,022</b>
IFX VS VDZ	M3	<b>0,021</b>
IFX VS VDZ	M6	0,427
IFX VS VDZ	M6	0,134
IFX VS VDZ	M12	0,919
UST VS VDZ	M0	<b>0,01</b>
UST VS VDZ	M3	<b>0,003</b>
UST VS VDZ	M6	0,247
UST VS VDZ	M9	<b>0,023</b>
UST VS VDZ	M12	0,572

**Tableau 17** : Comparaison du score BASDAI en fonction du temps entre les 3 groupes de traitement, groupe 2

## b) Activité clinique de la MICI

Seule une patiente était suivie pour une RCH et traitée par IFX. Chez cette patiente, il n'a été constaté aucune amélioration de la symptomatologie clinique. Le sous-score clinique Mayo, qui stagnait entre 5 et 6 jusqu'au 9<sup>ème</sup> mois, s'est majoré à 7 à M12 alors que le traitement anti-

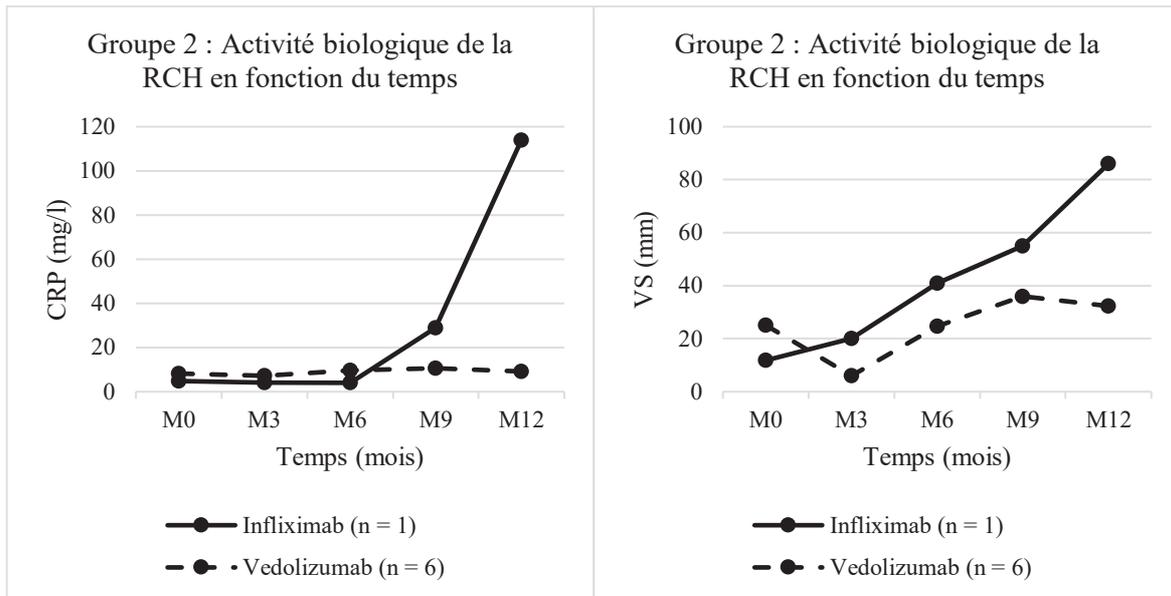
TNF $\alpha$  a dû être interrompu à M8 en raison d'une grossesse. Chez les six patients porteurs de RCH et traités par VDZ, nous avons observé une discrète diminution du sous-score clinique Mayo passant de 5,5 à M0 à 4,4 à M12. L'évolution de l'HBI chez les patients atteints d'une MC était globalement superposable entre les trois groupes de traitements, avec une perte de 2,6, 3 et 2,7 points entre M0 et M12 respectivement sous IFX, VDZ et UST. (**Figure 22**).



**Figure 22** : Activité clinique de la RCH et de la MC en fonction du temps

### c) Activité biologique de la MICI

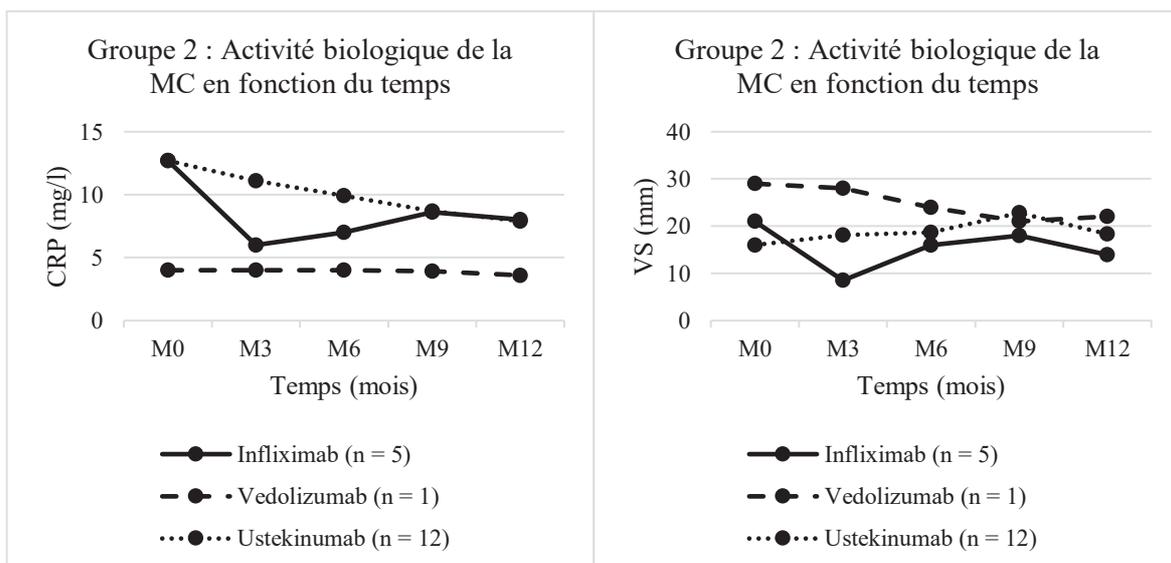
Chez cette même patiente atteinte d'une RCH sous IFX interrompu à M8, nous avons constaté une ascension majeure de la CRP jusqu'à 114 mg/l et de la VS jusqu'à 86 mm. Chez les six patients suivis pour une RCH sous VDZ, la CRP était globalement stable, comprise entre 7,2 et 10,6 mg/l et la VS discrètement augmentée à partir de M9 jusqu'à 32,6 mm. (**Figure 23**).



**Figure 23** : Activité biologique de la RCH en fonction du temps

Nous avons observé chez les patients porteurs d'une MC une décroissance progressive de la CRP entre M0 et M12 dans les trois groupes de traitements, passant de 12,7 à 8 mg/l sous IFX, 4 à 3,6 mg/l sous VDZ et 12,7 à 7,9 mg/l sous UST.

La VS n'excédait pas la limite supérieure de la normale dans les groupes de traitement IFX et UST durant toute la durée du suivi. En revanche dans le groupe VDZ, elle était majorée à 29 mm à M0 et a progressivement diminué jusqu'à 22 mm à M12. (**Figure 24**).



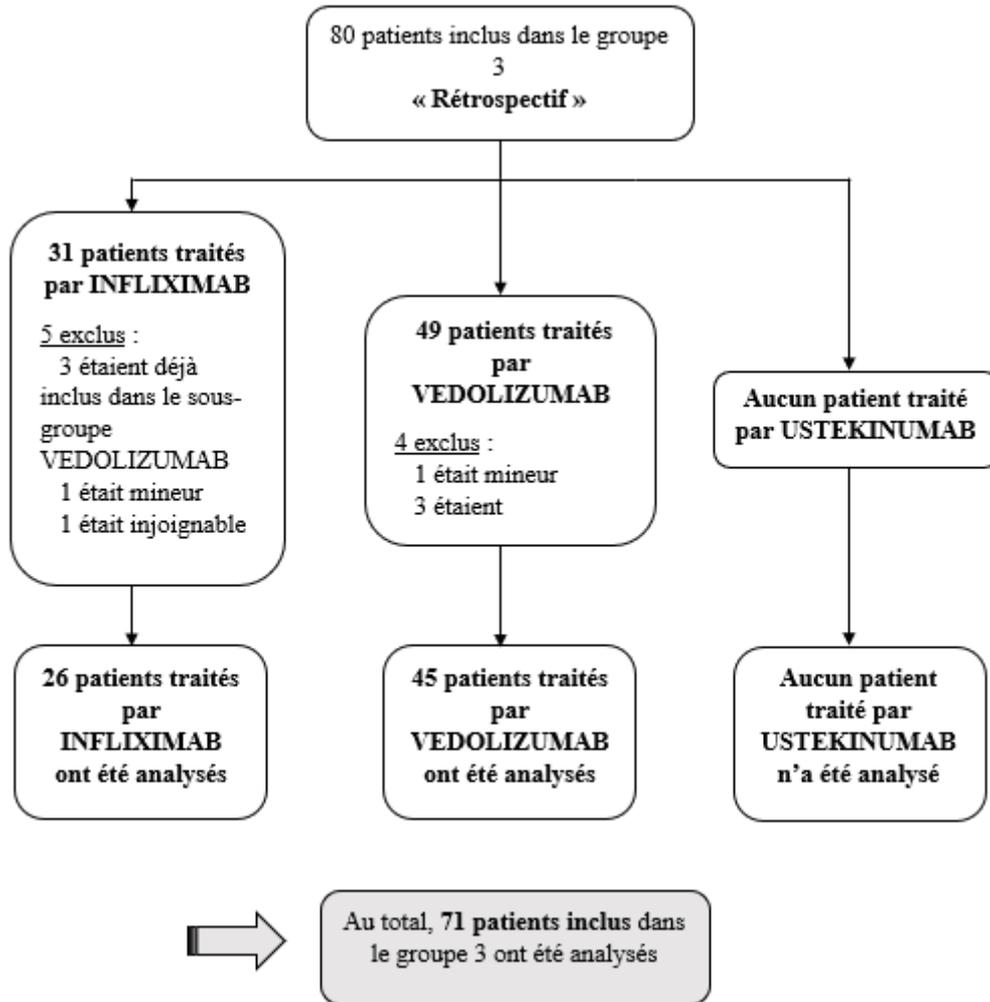
**Figure 24** : Activité biologique de la RCH en fonction du temps

#### d) Facteurs pronostiques d'aggravation ou d'amélioration de manifestations articulaires

Seul un traitement antérieur par azathioprine semblait être un facteur protecteur de l'aggravation des manifestations articulaires en analyse univariée (OR = 0,05, IC 95 % [0,0003 ; 0,91],  $p = 0,04$ ). Il semblait exister une tendance à l'absence d'amélioration des manifestations articulaires selon la durée d'évolution de la MICI, néanmoins non significative (OR = 0,93, IC 95 % [0,83 ; 1,01],  $p = 0,08$ ). Comme dans les deux cas il n'y avait qu'une seule variable avec une  $p$ -value  $< 0,10$  dans l'analyse univariée, l'analyse multivariée correspondait ainsi à l'analyse univariée de ces deux variables.

### III. Groupe 3

Quatre-vingt patients ont été inclus dans le groupe 3, dont 31 étaient traités par IFX et 49 par VDZ, et ce avant la commercialisation (AMM) de l'UST pour le traitement de la MC. Neuf d'entre eux ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité. Un total de 71 patients a ainsi été analysé : 26 traités par IFX et 45 par VDZ. (**Figure 25**).



**Figure 25** : Flow chart, groupe 3

### 1) Caractéristiques des patients

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitements, à l'exception d'un traitement antérieur par golimumab et adalimumab, pour lesquels les taux rapportés étaient plus importants dans le groupe VDZ (respectivement 33,3 % et 68,8 %) que dans le groupe IFX (0 % et 11,5 %), avec des p-values respectives de 0,036 pour le golimumab et 0,037 pour l'adalimumab (**Tableau 18**). Cette différence se justifie par le fait que le VDZ est utilisé en seconde ou troisième ligne de traitement, après une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à un anti-TNF $\alpha$ .

	<b>Infliximab</b> N = 26	<b>Vedolizumab</b> N = 45	<b>p</b>
<b>Sexe</b>			0,846
Homme	14 (53,9 %)	21 (46,7 %)	
Femme	12 (46,1 %)	24 (53,3 %)	
<b>Age (ans)</b>	37,6	41,2	0,797
<b>Tabagisme</b>			0,201
Absence	13 (50,0 %)	30 (66,7 %)	
Sevré	6 (23,1 %)	8 (17,8 %)	
Actif	7 (26,9 %)	7 (15,6 %)	
<b>Type de MICI</b>			0,472
MC	22 (84,6 %)	15 (33,3 %)	
RCH	4 (15,4 %)	27 (60,0 %)	
Inclassée	0 (0 %)	7 (15,6 %)	
<b>Age au diagnostic</b>			0,552
A1 < 17 ans	5 (19,2 %)	9 (20,0 %)	
A2 17-40 ans	20 (76,9 %)	28 (62,2 %)	
A3 > 40 ans	1 (3,8 %)	8 (17,8 %)	
<b>Durée d'évolution de la MICI (ans)</b>	11,6	13,8	0,111
<b>Localisation de la MC</b>			0,176
L1 iléale	9 (45,0 %)	2 (13,3 %)	
L2 colique	2 (10,0 %)	0 (0 %)	
L3 iléocolique	8 (40,0 %)	9 (60,0 %)	
L4 tube digestif haut + L1	1 (5,0 %)	0 (0 %)	
L4 tube digestif haut + L2	0 (0 %)	1 (6,7 %)	
L4 tube digestif haut + L3	0 (0 %)	3 (20,0 %)	
<b>Phénotype de la MC</b>			0,0967
B1 inflammatoire	3 (15,0 %)	4 (26,7 %)	
B1 + périnéale	4 (20,0 %)	3 (20,0 %)	
B2 sténosante	1 (5,0 %)	2 (13,3 %)	
B2 + périnéale	0 (0 %)	4 (26,7 %)	
B3 fistulisante	4 (20,0 %)	1 (6,7 %)	
B3 + périnéale	4 (20,0 %)	0 (0 %)	
B2 + B3	4 (20,0 %)	1 (6,7 %)	
<b>Etendue de la RCH</b>			1
E1 proctite	0 (0 %)	1 (3,3 %)	
E2 colite gauche	3 (50,0 %)	11 (36,7 %)	
E3 colite étendue	3 (50,0 %)	18 (60,0 %)	
<b>MEI tous types</b>	13 (50,0 %)	38 (84,4 %)	
Rhumatologiques	10 (38,5 %)	28 (62,2 %)	0,12
Cutanées	6 (23,1 %)	18 (40,0 %)	0,351
Ophtalmologiques	0 (0 %)	2 (4,4 %)	1

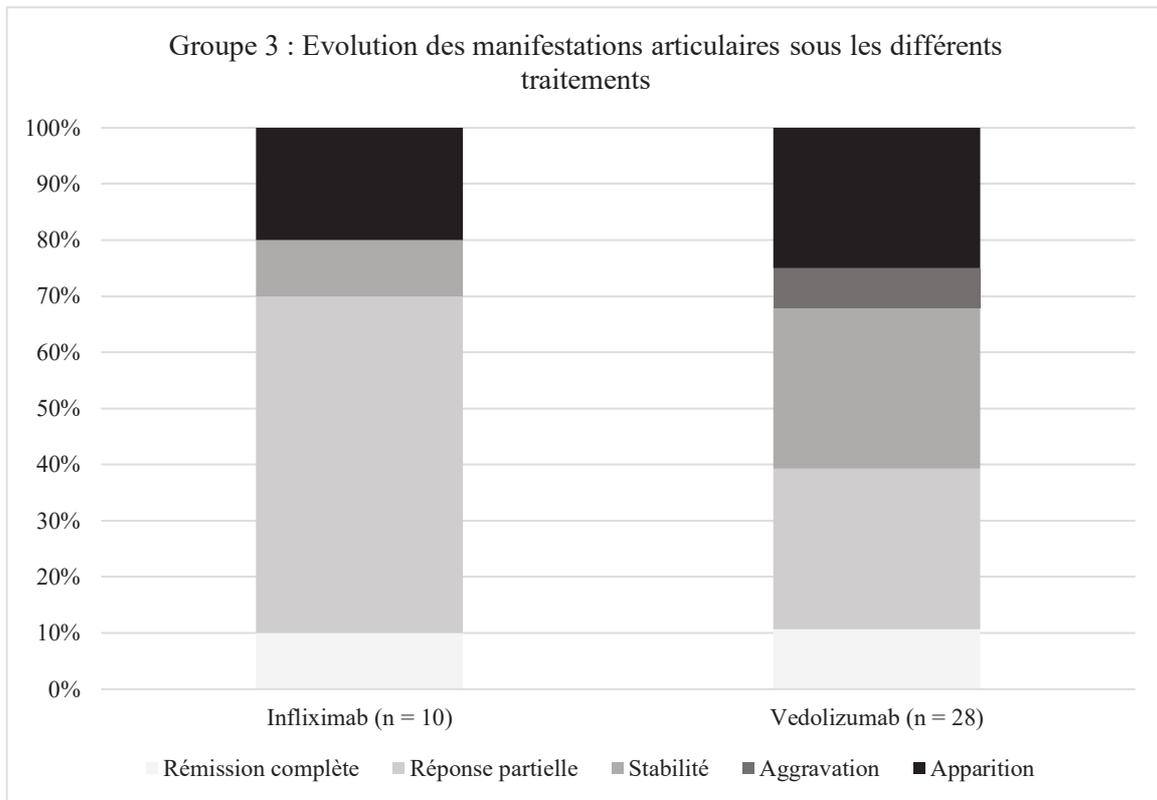
Hépto-biliaires	1 (3,8 %)	7 (15,6 %)	0,985
<b>Antécédents chirurgicaux</b>	10 (38,5 %)	22 (48,9 %)	0,071
Nombre d'interventions	1,6	1,3	
Résection grêlique	3	4	
Iléo-colectomie droite	6	5	
Colectomie	1	2	
Coloproctectomie	1	10	
LAP	3	6	
<b>Traitements antérieurs</b>	25 (96,2 %)	45 (100 %)	1
Glucocorticoïdes	24 (93,3 %)	45 (100 %)	0,351
5 ASA	11 (42,3 %)	39 (86,7 %)	0,097
Salazopyrine	5 (19,2 %)	11 (24,4 %)	0,428
Azathioprine	18 (69,2 %)	41 (91,1 %)	1
Mercaptopurine	2 (7,7 %)	7 (15,6 %)	1
Méthotrexate	1 (3,8 %)	14 (31,1 %)	0,172
Ciclosporine	1 (3,8 %)	3 (6,7 %)	1
Golimumab	0 (0 %)	15 (33,3 %)	<b>0,036</b>
Certolizumab	0 (0 %)	3 (6,7 %)	1
Etrolizumab	0 (0 %)	2 (4,4 %)	1
Infliximab	/	39 (86,7 %)	/
Adalimumab	3 (11,5 %)	31 (68,8 %)	<b>0,037</b>
Vedolizumab	0 (0 %)	/	/
Ustekinumab	0 (0 %)	5 (11,1 %)	1

**Tableau 18** : Données démographiques et caractéristiques des MICI à l'inclusion, groupe 3

Une optimisation du traitement par changement de sa fréquence a eu lieu chez 63,3 % des patients (n = 45/71) : 80,8 % dans le groupe IFX (n = 21/26) et 53,3 % (n = 24/45) dans le groupe VDZ. Le traitement a été interrompu pour échappement chez 11,5 % des patients traités par IFX (n = 3/26) et 42,2 % des patients traités par VDZ (n = 19/45). Trois patients traités par IFX ont dû arrêter le traitement en raison d'effets secondaires majeurs (une dermatose paradoxale aux anti-TNF $\alpha$  et deux réactions anaphylactiques). Le traitement par VDZ a été interrompu chez une patiente en raison de la survenue d'une grossesse et chez une autre patiente du fait de la découverte d'un adénocarcinome colique.

## 2) Critère de jugement principal

Trente-huit patients (53,5 %) inclus rétrospectivement relaient un antécédent de manifestation articulaire. Parmi eux, 70 % (n = 7/10) de ceux traités par IFX et 39,2 % (n = 11/28) de ceux traités par VDZ ont rapporté une amélioration de la symptomatologie articulaire (rémission ou réponse partielle), alors qu'une aggravation ou une apparition de manifestations articulaires a été notée chez respectivement 20 % (n = 2/10) et 32,1 % (n = 9/28) de ces patients (**Figure 26**).

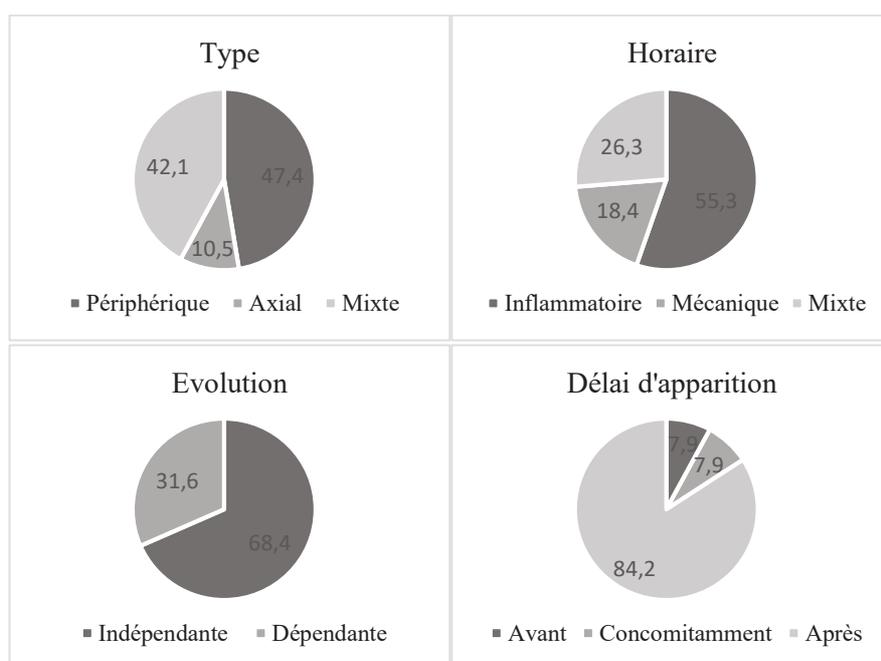


**Figure 26** : Evolution des manifestations articulaires sous les différents traitements, groupe 3

## 3) Caractéristiques cliniques et radiologiques des manifestations articulaires

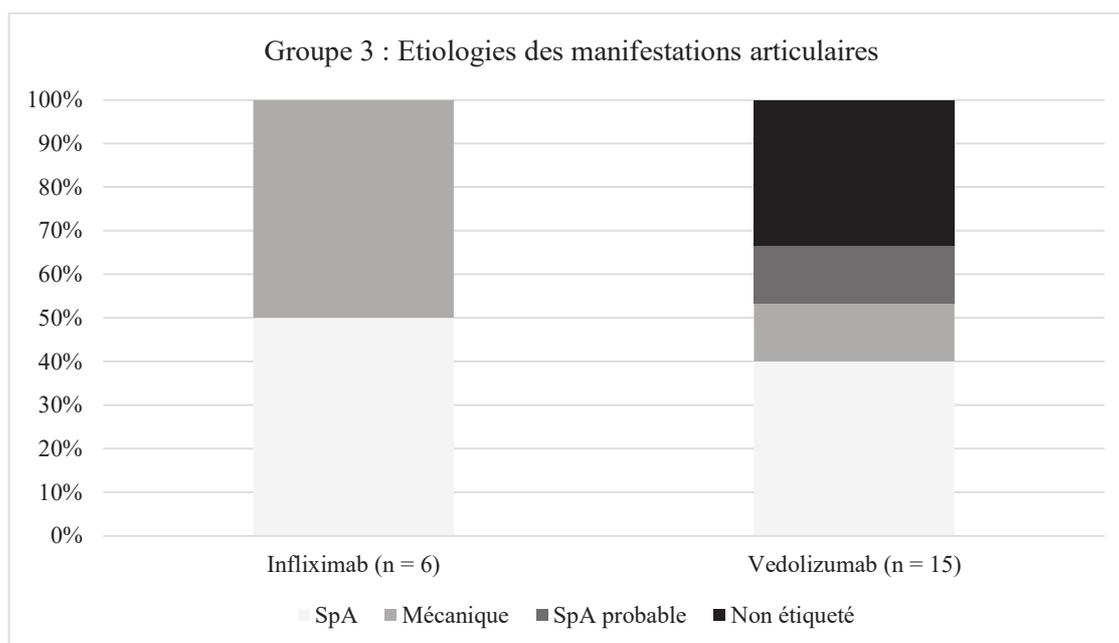
Les caractéristiques détaillées de ces manifestations articulaires sont rapportées sur la **Figure 27**. Pour 47,4 % des arthralgies, elles touchaient uniquement les articulations périphériques alors que pour 42,1 % des patients, elles concernaient à la fois le squelette périphérique et axial.

Elles étaient principalement d'horaire inflammatoire (55,3 % des cas) et d'évolution indépendante à l'activité digestive de la MICI (68,4 % des cas). Pour 84,2 % d'entre elles, leur survenue succédait à la symptomatologie digestive.



**Figure 27** : Caractéristiques des manifestations articulaires, groupe 3

Vingt et un patients (55,3 %) ont bénéficié d'une consultation rhumatologique (**Figure 28**). Neuf cas de SpA ont été diagnostiqués, trois dans le groupe IFX et six dans le groupe VDZ. Malgré une suspicion élevée, deux patients traités par VDZ ne répondaient pas à l'ensemble des critères de SpA. Une origine mécanique aux arthralgies a été retenue pour trois patients sous IFX et deux patients sous VDZ. Enfin, aucun diagnostic précis n'a été posé chez cinq patients traités par VDZ et 17 patients n'avaient jamais bénéficié d'une consultation rhumatologique.



**Figure 28** : Etiologies des manifestations articulaires, groupe 3

Parmi les 38 patients relatant un antécédent de manifestations articulaires, 22 ont accepté d'effectuer un bilan radiologique (soit 57,9 % d'entre eux). Une anomalie aux radiographies standards ou à l'IRM du rachis et des articulations sacro-iliaques a été mise en évidence chez 13 d'entre eux (59 %) (**Tableau 19**). Une sacro-iliite a été objectivée chez deux patients, tous deux ayant refusé une consultation rhumatologique.

Pat ien t	S e x e	Type MICI	T T	Radiographies standards des articulations douloureuses	IRM du rachis et des articulations sacro- iliaques	Typag e HLA	Diagnostic
1	F	RCH	I F X	Tendinopathie calcifiante de la coiffe des rotateurs, du moyen fessier droit et syndrome de la charnière dorso-lombaire	Sans particularité	B*27 négatif	Mécanique
2	F	MC	I F X	Sans particularité	Non concerné	Refus	Névralgie cervico-brachiale Kystes arthro-synoviaux des poignets

3	H	MC	I F X	Sacro-illite bilatérale	Refus	B*27 négatif	N'a pas souhaité de consultation
4	F	RCH	V D Z	Calcifications du muscle supra-épineux gauche	Minime atteinte inflammatoire des angles antérieurs des corps vertébraux en regard du disque et D12-L1 : atteinte de type Modic1	B*27 négatif	Mécanique
5	F	MC	V D Z	Sans particularité	Sacro-iliite bilatérale	Refus	N'a pas souhaité de consultation
6	F	RCH	V D Z	Calcifications de la bourse sous acromio-deltaïdienne droite, hernie discale L5-S1	Discopathie dégénérative L5-S1 avec débord discal circonférentiel postérieur responsable d'un conflit radiculaire S1 bilatéral	A*11 A*33 B*40 B*55	Mécanique
7	F	RCH	V D Z	Gonarthrose bilatérale, ostéonécrose diaphyso-épiphysaire du genou droit avec ostéochondrite du condyle externe	Non concerné	Refus	Mécanique
8	F	MC	V D Z	Bursite sous-acromio-deltaïdienne, omarthrose, ténosynovite du long biceps	/	Refus	Mécanique
9	F	MC	V D Z	Arthrite manubrio-sternale	Sans particularité	Refus	N'a pas souhaité de consultation
10	F	MC	V D Z	Pincement fémoro-tibial interne bilatéral	Nombreux hypersignaux inflammatoires avec des signes de spondylites	Refus	N'a pas souhaité de consultation
11	H	RCH	V D Z	Pincement discal L5-S1, pincement sup de l'interligne articulaire coxofémorale	Sacro-iliite inflammatoire modérée à gauche, discopathie L5-S1 avec modification des plateaux de type Modic 1	A*29 A*32 B*08 B*55	N'a pas souhaité de consultation
12	H	RCH	V D Z	Discopathie dégénérative L5-S1	Sans particularité		Mécanique
13	F	RCH	V D Z	Sans particularité	Discopathie dégénérative L3-L4 avec débord discal postérieur circonférentiel	A*03 A*24 B*07 B*35	N'a pas souhaité de consultation

**Tableau 19** : Caractéristiques des patients ayant présenté des anomalies radiologiques, groupe

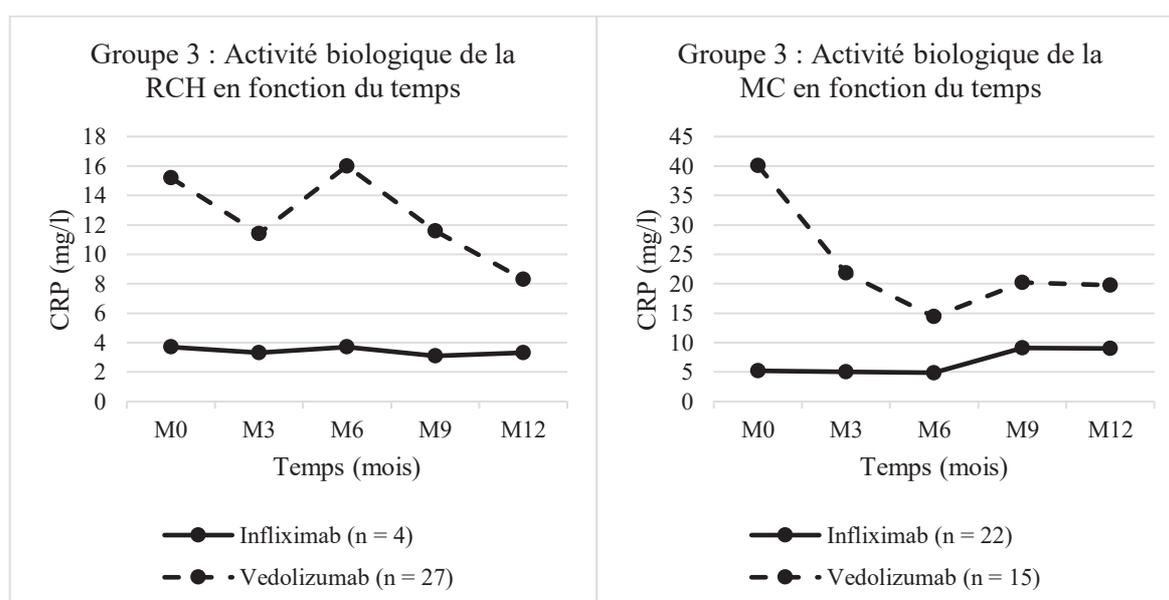
#### 4) Critères de jugement secondaires

##### a) Comparaison entre les différents groupes de traitements

Il n'y avait pas de différence significative concernant le critère de jugement principal entre les groupes de traitements IFX et VDZ ( $p = 0,532$ ).

##### b) Activité biologique de la MICI

Dans la RCH comme dans la MC, la CRP était globalement stable et majorée à 9 mg/l au maximum sous IFX durant l'ensemble du suivi. En revanche, nous avons observé chez les patients porteurs d'une RCH traitée par VDZ une décroissance progressive de la CRP passant de 16 mg/l au maximum à M3 à 8,3 mg/l au minimum à M12. Il en était de même pour la VS avec une valeur diminuant de 40,1 mm à M0 à 14,4 mm à M6, suivi d'une discrète majoration puis stagnation de celle-ci aux alentours de 20 mm jusqu'à la fin du suivi. (**Figure 29**).



**Figure 29** : Activité biologique de la RCH et de la MC en fonction du temps

c) Facteurs pronostiques d'aggravation ou d'amélioration des manifestations articulaires

Aucune variable n'a été identifiée comme étant un facteur pronostique d'aggravation des manifestations articulaires. Seul un antécédent de traitement par Golimumab semblait être associée à une amélioration des manifestations articulaires ( $p = 0,016$ ), en analyse univariée et multivariée.

#### IV. Génotypage HLA

Parmi les 12 patients ayant développé des manifestations articulaires dans le groupe 1, dix ont accepté de réaliser un génotypage HLA A et B (83,3 %), contre 18 patients sur 25 (72 %) dans le groupe 2 et seulement 13 patients sur 38 (34,2 %) dans le groupe 3.

La présence d'une SpA avérée ou probable concernait 15 patients au total dans les groupes 1 et 2 réunis (soit 27,8 % de l'ensemble des deux cohortes), et était associée aux groupes HLA A\*02 dans 40 % des cas et A\*03 dans 33,3 % des cas. Les antigènes HLA B\*44, B\*35 et B\*51 étaient retrouvés respectivement chez huit (53,3 %), quatre (26,7 %) et trois (20 %) patients. Seuls trois patients sur 15 (20 %) atteints de SpA et trois sur l'ensemble des patients des groupes 1, 2 et 3 ayant donné leur accord pour un génotypage HLA (soit 7,3 %) présentaient un haplotype HLA B\*27. Ce dernier était retrouvé chez trois patients sur quatre porteurs d'une SA (75 %).

## Discussion

Le but de notre travail était d'évaluer l'impact du VDZ et de l'UST sur les MEI articulaires des patients atteints de MICI réfractaires ou intolérantes au(x) traitement(s) par anticorps anti-TNF $\alpha$ .

Il s'agit du premier travail, en partie prospectif, évaluant l'effet à la fois du VDZ et de l'UST sur les manifestations articulaires chez des patients atteints de MICI, tout en effectuant une comparaison à l'IFX. En effet, les données de la littérature s'intéressant à ce sujet reposent essentiellement sur des études princeps, des analyses post-hoc, des travaux rétrospectifs ou des séries de cas. Seule l'étude d'Orlando et al. a été réalisée de façon prospective (126) ; néanmoins, dans ce travail, le suivi médian n'était que de 2,6 mois, contre 10,6 (Groupe 1) et 10,4 mois (Groupe 2) dans notre cohorte. Dubinsky et al. ont été les seuls jusqu'à présent à effectuer une comparaison des taux d'incidence des MEI associées aux MICI entre le VDZ et l'IFX (135). Il s'agissait cependant d'une analyse rétrospective.

### I. Caractéristiques des patients

Parmi les 125 patients inclus dans notre étude, 60 % (n = 75/125) relataient un antécédent ou ont développé au cours du suivi une manifestation articulaire (12 dans le groupe 1, 25 dans le groupe 2 et 38 dans le groupe 3). Le diagnostic de SpA a été posé de façon formelle ou probable chez 20,8 % des patients de l'ensemble de notre cohorte (n = 26/125) : chez sept, huit et onze patients dans les groupes respectifs 1, 2 et 3. Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans la littérature, compris entre 16 et 33 % selon les études (51,52). Malgré un interrogatoire, une surveillance biologique et une évaluation radiographique, les patients présentant des manifestations articulaires n'ont pas été examinés physiquement. D'éventuels signes

inflammatoires locaux, une limitation des mobilités axiales, une dactylite ou encore une enthésite, évocateurs de SpA, n'ont ainsi pas été recherchés de manière systématique. Nous avons néanmoins bénéficié de l'aide de nos confrères rhumatologues : ces derniers ont vu en consultation les patients symptomatiques avec leur accord. Ainsi, parmi ceux présentant des manifestations articulaires, 83,3 %, 60 % et 55,3 % d'entre eux dans les groupes respectifs 1, 2 et 3 ont accepté et se sont présentés à la consultation. Ainsi, le taux de SpA dans notre travail est sans doute sous-estimé car 46,7 % (n = 35/75) des patients symptomatiques sur le plan articulaire n'ont pas bénéficié d'une consultation rhumatologique et n'ont ainsi pas de diagnostic établi.

La cause des arthralgies était d'origine mécanique dans 18,7 % des cas (n = 14/75), soulignant le fait que la présence de manifestations articulaires chez un patient porteur d'une MICI n'est pas synonyme de SpA.

Le typage HLA a été recherché dans deux séries de cas seulement : celle de quatre patients de Wendling et al. (131) et celle de 11 patients de Dubash et al. (133) (vs 41 patients dans notre travail). Dans notre étude, 7,3 % des patients présentaient un haplotype HLA B\*27, globalement similaire à sa prévalence de 8 % chez les Européens, qui est la même dans la population globale des MICI que dans la population générale. De même, la présence de l'antigène HLA\*B27 chez les patients atteints de SA associée à la MICI était comparable aux données de la littérature (53,56,73) (75 % dans notre étude vs 50 à 75 %). Par ailleurs, parmi les 15 patients atteints de SpA, quatre présentaient un antigène HLA B\*35 (26,6 %), proche des 30 % rapportés dans la littérature au cours des arthropathies périphériques de type 1 (65). Enfin, le taux de HLA B\*44 au cours des arthropathies périphériques de type 2 était de 53,3 % dans notre travail, contre 62 % dans l'étude d'Orchard et al. (65).

## II. Effet des traitements sur les manifestations articulaires

Concernant l'IFX, une amélioration de la symptomatologie articulaire a été constatée chez la moitié des patients ( $n = 3/6$ ) traités par IFX (Groupe 2). Ce taux est cependant un peu inférieur à celui constaté dans la littérature : il était de 60 % ( $n = 6/10$ ) dans l'étude de Rispo et al. (117), de 61 % ( $n = 36/59$ ) dans celle de Herfarth et al. (79), et de 63,3 % ( $n = 14/22$ ) dans la publication de Kaufman et al. (116).

Concernant le VDZ, le délai moyen d'apparition des manifestations articulaires sous VDZ (Groupe 1) était de 3,7 mois dans notre travail, superposable à celui rapporté par Dubash et al. où il était de 3 mois (133) et un peu plus élevé que celui observé par Varkas et al. de 2 mois (130). Le taux d'apparition de manifestations articulaires était quant à lui de 50 % ( $n = 4/8$ ) dans notre travail. Bien que très variable dans la littérature, ce taux reste supérieur à celui rapporté dans la majorité des autres études : 9 % ( $n = 56/620$ ) et 13,5 % ( $n = 110/814$ ) dans les études princeps GEMINI 1 (39) et 2 (40), 13,9 % ( $n = 34/246$ ) et 33,5 % dans les analyses post hoc de Tadbiri et al. (125) et de Feagan et al. (124), et 28 % ( $n = 125/814$ ) dans une autre étude rétrospective (123). Seul le travail rétrospectif de Paccou et al. (132) relate une incidence plus importante, puisque 6 patients sur 10 (60 %) – en rémission clinique à l'initiation du traitement - ont présenté une exacerbation d'une SpA pré-existante. Cette différence peut s'expliquer d'une part par la faiblesse méthodologique de notre étude, liée aux effectifs de petite taille à l'origine d'une augmentation du risque de seconde espèce. D'autre part, il existe une hétérogénéité quant à la définition des manifestations articulaires : certains auteurs ne prenant en compte que les SpA avérées, d'autres considérant à la fois les arthralgies simples et les arthrites comme étant des manifestations articulaires, sans pour autant qu'elles remplissent les critères diagnostiques de SpA.

Nous avons observé une amélioration significative de la symptomatologie articulaire (Groupe 2) chez 71,4 % des patients (n = 5/7) sous VDZ. Dans la littérature, les données à ce sujet sont extrêmement variables. En effet, alors que dans l'étude de Fleisher et al. (127) les quatre patients atteints de MEI articulaires actives à l'initiation du VDZ ont constaté une rémission clinique sous traitement, Paccou et al. n'ont rapporté aucune amélioration parmi les quatre patients présentant une SpA active à l'initiation du traitement (132). Les résultats de Tadbiri et al. ont montré une rémission clinique des manifestations articulaires dans 44,6 % des cas (n = 21/47) (125), alors que le travail de Orlando et al. rapporte une amélioration clinique chez 42,9 % des patients (n = 6/14) (126). La variabilité de ces résultats peut être expliquée à la fois par les faibles effectifs de ces études, mais aussi par l'absence d'homogénéité des critères d'évaluation de la réponse clinique. En effet, dans notre travail, une amélioration ou une aggravation des manifestations articulaires était considérée comme significative en cas de diminution ou de majoration de l'indice BASDAI de 10 mm ou de 20 % en valeur relative, entre sa valeur initiale et sa dernière valeur dont nous disposons (M12 ou avant pour les patients pour lesquels le suivi était moins long). Nous avons choisi ces seuils en prenant exemple sur ceux utilisés dans les grandes études de rhumatologie portant sur les SA (97). Tadbiri et al. ont quant à eux eu recours une échelle à trois catégories (absence de réponse, réponse partielle, rémission complète) (125), alors qu'il n'a pas été précisé la méthode d'évaluation de la réponse clinique dans les travaux de Fleisher et al. (127) et d'Orlando et al. (126).

Comme cela a été observé dans les études de Salmi et al. (144,145), ces résultats semblent suggérer un recrutement actif de lymphocytes T exprimant l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  dans les articulations inflammées. Aussi, Ciccia et al. ont récemment démontré qu'il existait dans les SA actives une surexpression de MADcAM1 au niveau des veinules endothéliales de l'intestin mais aussi de la moëlle osseuse (146). Ainsi, en bloquant l'interaction entre l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec son ligand MADcAM1, le VDZ semble avoir un effet bénéfique sur les manifestations

articulaires associées aux MICI. Néanmoins, notre étude ne peut exclure l'hypothèse d'un effet également paradoxal. Il semblerait que l'inhibition de la migration leucocytaire vers le tractus digestif pourrait entraîner une inflammation d'autres sites : comme l'interaction préférée ne peut pas avoir lieu, les cellules activées pourraient facilement dériver à travers les tissus à la recherche d'un atterrissage, la survie globale des cellules n'étant pas affectée (147).

Pour ce qui est de l'UST, comparativement à l'étude princeps IM-UNITI, près du double des patients a développé des arthralgies sous UST dans notre travail (33,3 % vs 16,7 %) (Groupe 1) (43). Tout comme pour le VDZ, la petite taille des effectifs justifie probablement cette différence. Cette proportion restait cependant inférieure à celle sous IFX (44,4 %) et sous VDZ (50 %).

Le taux d'amélioration des manifestations articulaires sous UST de 41,9 % observé dans notre étude (Groupe 2) - qu'il s'agisse de véritables SpA ou d'arthralgies simples – était similaire à ceux rapportés dans les études rétrospectives de Singh et al. (40%) (137) et de Liefferinckx et al. (34 %) (138). En revanche, seul un patient sur 12 (8,3 %) a rapporté une aggravation de la symptomatologie articulaire, contre cinq sur dix (50 %) dans le travail rétrospectif de Batista et al. (141). Cependant, il n'est pas précisé quels étaient les critères d'évaluation employés pour évaluer la réponse clinique. Une hétérogénéité de ces derniers par rapport à notre travail, cumulée aux effectifs de petite taille pourrait expliquer cette différence.

Par ailleurs, la prise de corticoïdes n'a été recueillie qu'à M0. Même si elle est souvent inefficace dans le contrôle des symptômes articulaires axiaux, son bénéfice clinique a été démontré dans le traitement des arthropathies périphériques. Or, une décroissance est souvent entreprise en parallèle de l'instauration des biothérapies. Elle représente ainsi un facteur de confusion n'ayant pas été pris en compte, à l'origine d'un biais potentiel.

Bien que notre cohorte globale était composée de 125 patients au total, la multiplicité des groupes d'études a entraîné une perte de puissance de notre travail du fait d'effectifs limités de patients dans les groupes, impactant l'interprétation de certains résultats.

Cependant, parmi tous les travaux publiés sur ce sujet, notre étude est la première qui a utilisé le score BASDAI en tant qu'outil reproductible permettant d'évaluer et de suivre l'évolutivité des manifestations articulaires. Peu de données relatives aux questionnaires (BASDAI et HBI ou sous-score clinique Mayo), recueillies à M0, M3, M6, M9 et M12, étaient manquantes : 7,6 % dans le groupe 1 et 8,8 % dans le groupe 2. Cela traduit une participation satisfaisante des patients à notre étude, malgré le caractère répétitif des questionnaires.

## Conclusion

Les atteintes articulaires représentent les manifestations extra-intestinales (MEI) les plus fréquentes des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), et sont responsables d'une altération incontestable et parfois importante de la qualité de vie des patients. Le vedolizumab (un anticorps anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) et l'ustekinumab (un anticorps anti-interleukine-12 et anti-interleukine-23) sont des biothérapies ayant récemment obtenu l'AMM dans le cadre de la prise en charge des MICI, en cas d'échec des traitements conventionnels et d'au moins un anticorps anti-TNF $\alpha$  ou de contre-indication à ces traitements. Si l'effet bénéfique des anticorps anti-TNF $\alpha$  sur les manifestations articulaires associées aux MICI a été démontré, les quelques études s'intéressant au vedolizumab ou à l'ustekinumab sont des travaux rétrospectifs et/ou avec de faibles effectifs dont les résultats sont parfois discordants.

L'objectif de ce travail observationnel monocentrique était de décrire l'évolution des manifestations articulaires chez les patients atteints de MICI, traités par vedolizumab ou ustekinumab en comparaison à ceux traités par infliximab.

Vingt-neuf patients ne présentant pas de manifestations articulaires à l'inclusion ont été analysés prospectivement et représentaient le premier groupe d'étude (groupe 1). Douze d'entre eux (41,4 %) ont développé des manifestations articulaires au cours du traitement : 44,4 % sous infliximab, 50 % sous vedolizumab et 33,3 % sous ustekinumab. Vingt-cinq patients présentant des manifestations articulaires à l'inclusion ont été inclus prospectivement dans le second groupe (groupe 2). Une amélioration significative du score BASDAI a été observée chez 50 % des patients sous infliximab ( $n = 3/6$ ), 71,4 % de ceux sous vedolizumab ( $n = 5/7$ ) et 41,7 % de ceux traités par ustekinumab ( $n = 5/12$ ). A l'inverse, une aggravation significative du score BASDAI a été constatée chez respectivement 50 %, 0 % et 8,3 % d'entre eux. Enfin, 71 patients ont été inclus rétrospectivement (groupe 3), dont 53,5 % ( $n = 38/71$ ) relataient un antécédent

de manifestation articulaire. Parmi eux, 70 % (n = 7/10) de ceux traités par infliximab et 39,2 % (n = 11/28) de ceux traités par vedolizumab ont rapporté une amélioration de la symptomatologie articulaire (rémission ou réponse partielle), alors qu'une aggravation ou une apparition de manifestations articulaires a été notée chez 20 % (n = 2/10) et 32,1 % (n = 9/28) respectivement chez ces patients.

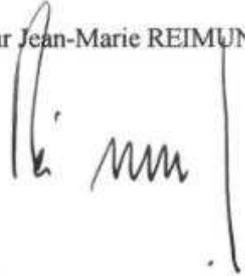
Ce travail suggère donc d'une part un taux globalement moins important d'apparition de manifestations articulaires sous ustekinumab en comparaison à l'infliximab ou au vedolizumab, qu'il s'agisse de spondylarthrites ou de manifestations paradoxales. D'autre part, chez les malades présentant des manifestations rhumatologiques à l'inclusion, nous avons observé une tendance à une amélioration de la symptomatologie articulaire avec ces nouvelles biothérapies, plus marquée pour le vedolizumab que pour l'ustekinumab. Néanmoins, malgré le caractère prospectif d'une partie de ce travail, la multiplicité des groupes réduit l'impact des résultats du fait des effectifs limités de patients dans certains groupes, entraînant une perte de puissance. De nouveaux travaux prospectifs à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ces résultats. A ce titre, nous écrivons actuellement un projet multicentrique national qui s'appuiera sur les centres du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) souhaitant y participer. Les résultats de ces travaux constitueront ainsi une aide à la décision thérapeutique pour une prise charge globale des patients atteints de MICI en prenant en compte non seulement leur atteinte digestive mais également les manifestations articulaires chez ceux qui en présentent.

VU

Strasbourg, le 09 juillet 2019

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Jean-Marie REIMUND



VU et approuvé

Strasbourg, le 09 JUL. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



## Annexes

### Indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

1) Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent

Extrême

-----

Valeur =

2) Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent

Extrême

-----

Valeur =

3) Où situeriez-vous votre degré global de douleur, gonflement articulaire, en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent

Extrême

-----

Valeur =

4) Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent

Extrême

-----

Valeur =

Somme des 4 réponses :  $1 + 2 + 3 + 4 = S =$

5) Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent

Extrême

-----

Valeur =

6) Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 mn 15 mn 30 mn 45 mn 1 h 1h15 1h30 1h45 >2h

-----

Valeur =

Moyenne des 2 réponses :  $(5 + 6)/2 = M =$

Indice BASDAI :  $(S + M)/5 =$

Les valeurs des 5 premières questions s'obtiennent en mesurant en mm à partir de la gauche

1- Additionner les scores des 4 premières réponses ( $S = 1 + 2 + 3 + 4$ )

2- Calculer la moyenne des réponses 5 et 6 ( $M = [5 + 6]/2$ )

3- Score BASDAI :  $[S + M]/5$  (total entre 0 et 100)

Indice de Harvey Bradshaw (Maladie de Crohn)
--

1) Bien être général :

0. Bon

1. Moyen

2. Médiocre

3. Mauvais

4. Très mauvais

Valeur =
----------

2) Douleurs abdominales :

0. Aucune

1. Légères

2. Moyennes

3. Intenses

Valeur =
----------

3) Nombre de selles liquides par jour

Valeur =
----------

4) Masse abdominale :

0. Aucune

1. Douteuse

2. Certaine

3. Certaine et douloureuse

Valeur =
----------

5) Signes extra-digestifs parmi les suivants :

arthralgie, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma

gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès

Valeur =
----------

Indice de Harvey Bradshaw (somme des 5 questions) =
---

< 4 : Maladie quiescente

> 12 : Maladie sévère

Sous-score clinique Mayo (RCH)
--------------------------------

1) Fréquence des selles par jour :

0 : normale

1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel

2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel

3 :  $\geq 5$  selles en plus du nombre habituel

Valeur =
----------

2) Saignement rectal :

0 : absent

1 :  $< 50$  % des émissions

2 :  $> 50$  % des émissions

3 : sang pur

Valeur =
----------

3) Appréciation globale par le médecin :

0 : quiescente

1 : activité légère

2 : activité modérée

3 : maladie sévère

Valeur =
----------

Sous-score clinique Mayo (somme des 3 questions) =      / 9
---

Score  $\leq 2$  : maladie inactive

Score entre 2 et 4 : activité faible

Score entre 5 et 6 : activité modérée

Score entre 7 et 9 : activité sévère

## Bibliographie

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001 ; 96(4):1116-22.
2. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011 ; 106(1):110-9.
3. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 ; 21(8):1794-800.
4. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc).* 2005 ; 125(8):297-300.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011; 140(6):1785-94.
6. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis.* 2013 ; 45(4):269-76.
7. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013 ; 145(1):158-165.

8. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 ; 12(3):218-26.
9. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013 ; 62(4):630-49.
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 ; 142(1):46-54.
11. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 ; 17(1):423-39.
12. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne J-E, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014;63(3):423-32.
13. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyngé E, et al. Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology.* 2018 ; 155(4):1079-1089.
14. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, et al. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017 ; 112(9):1412-22.

15. Misra R, Faiz O, Munkholm P, Burisch J, Arebi N. Epidemiology of inflammatory bowel disease in racial and ethnic migrant groups. *World J Gastroenterol.* 2018 ; 24(3):424-37.
16. Glocker E-O, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009 ; 361(21):2033-45.
17. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 ; 491(7422):119-24.
18. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011 ; 474(7351):307-17.
19. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the etiology of its effect. *J Crohns Colitis.* 2014 ; 8(8):717-25.
20. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut.* 2005 ; 54(3):357-63.
21. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000 ; 95(1):171-6.
22. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001 ; 344(11):808-14.
23. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011 ; 60(1):49-54.

24. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105(11):2412-9.
25. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105(10):2195-201.
26. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 ; 33(8):940-5.
27. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013 ; 62(8):1153-9.
28. Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Chapitre 13 : Microbiote et Immunité Intestinale. Editions Elsevier Masson ; 2014.
29. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet.* 1991 ; 338(8770):771-4.
30. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 ; 105(43):16731-6.

31. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham H-P, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 ; 66(6):1039-48.
32. Gomollón F, Dignass A, Annesse 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(1):3-25.
33. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017 ; 11(7):769-84.
34. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (1):CD000067.
35. Timmer A., McDonald J. W., Tsoulis D. J., & MacDonal J. K.. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 9:CD000478.
36. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2016 ; 150(2):380-388.
37. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; 8:CD006884. doi: 10.1002/14651858.
38. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994 ; 330(26):1841-5.

39. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 ; 369(8):699-710.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 ; 369(8):711-21.
41. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014 ; 147(3):618-627.
42. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Veyrard P, Bouguen B, et al. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. P.542 - Efficacité et tolérance de l'ustekinumab 90 mg toutes les 4 semaines dans la maladie de Crohn : étude multicentrique française. 2019.
43. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2016 ; 375(20):1946-60.
44. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien C, Zhang H, Johanns J, et al. Safety and efficacy of ustekinumab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis results from the phase 3 Unify study. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6 (Supplement 1).
45. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006 ; 101(6):1274-82.

46. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 ; 21(8):1982-92.
47. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National cooperative Crohn's disease study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979 ; 77(4 Pt 2):914-20.
48. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996 ; 23(1):29-34.
49. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, et al. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology*. 2005 ; 52(63):817-22.
50. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 ; 10(3):239-54.
51. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 ; 106(1):110-9.
52. Brakenhoff LKPM, Van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010 ; 4(3):257-68.
53. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000 ; 27(12):2860-5.

54. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 ; 22(4):368-74.
55. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthritis. *Gastroenterology*. 1996 ; 110(6):1696-703.
56. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 1996 ; 55(4):268-70.
57. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 ; 8(5):296-304.
58. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 ; 34(10):1218-27.
59. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 ; 57(2):85-9.
60. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 ; 15(12):1915-24.
61. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, Macchioni P, Stockbrügger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2001 ;15(6):399-403.
62. Salvarani C, Vlachonikolis IG, Van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001 ; 36(12):1307-13.

63. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 ; 70(1):25-31.
64. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998 ; 42(3):387-91.
65. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118(2) : 274-8.
66. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 ; 29(3):513-30.
67. Orchard TR, Dhar A, Simmons JD, Vaughan R, Welsh KI, Jewell DP. MHC class I chain-like gene A (MICA) and its associations with inflammatory bowel disease and peripheral arthropathy. *Clin Exp Immunol.* 2001 ; 126(3):437-40.
68. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001 ; 44(12):2728-36.
69. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 ; 68(6):777-83.
70. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 ; 27(4):361-8.

71. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol.* 2013 ; 2013:631408.
72. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol.* 2002 ; 29(3):511-5.
73. Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol.* 2003 ; 30(3):518-22.
74. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging.* 1995 ; 19(4):258-62.
75. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004 ; 63(9):1131-4.
76. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977 ; 237(24):2613-4.
77. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006 ; 54(2):569-78.
78. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 ; 70(6):896-904.

79. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97(10):2688-90.
80. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet.* 2000 ; 356(9244):1821-2.
81. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004 ; 63(12):1664-9.
82. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62(1):74-6.
83. Kaufman HL, Fischer AH, Carroll M, Becker JM. Colonic ulceration associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 1996 ; 39(6):705-10.
84. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 ; 10(6):751-7.
85. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 ; 4(2):203-11.

86. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006 ; 101(2):311-7.
87. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MN. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 ; 6(2):65-77.
88. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian expert panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014 ; 13(8):822-30.
89. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004800.
90. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, Van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2012 ; 51(8):1388-96.
91. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 ; 10(6):597-605.
92. Balbir-Gurman A, Schapira D, Nahir M. Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2001 ; 30(4):242-8.
93. Abi Karam G, Awada H, Nasr F, Uthman I. Ileal pouchitis and arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 ; 33(3):215.
94. Ostendorf B, Specker C, Schneider M. Methotrexate lacks efficacy in the treatment of severe ankylosing spondylitis compared with rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol.* 1998 ; 4(3):129-36.

95. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2002 ; 41(11):1330-2.
96. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 ; 65(4):423-32.
97. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 ; 359(9313):1187-93.
98. Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig J, Braun J. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum*. 2001 ; 44(12):2936-7.
99. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2002 ; 29(5):959-65.
100. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001 ; 121(5):1088-94.
101. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 ; 72(1):23-8.
102. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial

spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013 ; 72(6):815-22.

103. Sondag M, Verhoeven F, Guillot X, Prati C, Briot C, Vuitton L, et al. « Paradoxical » arthralgia occurring under anti-TNF $\alpha$  treatment for inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine.* 2018 ; 85(1):133-4.

104. Cleyne I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 ; 9(9):496-503.

105. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, Chabrun E, Capdepon M, Blanco P, et al. Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Crohns Colitis.* 2015 ; 9(11):982-7.

106. Van Moerkercke W, Ackaert C, Kasran A, Ballete V. Severe auto-immune driven arthralgia as a new side effect in anti-TNF $\alpha$  treated IBD patients. *J Crohns Colitis.* 2010 ; 4.

107. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- $\alpha$  agents in inflammatory diseases. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2014 ; 10(1):159-69.

108. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- $\alpha$  antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 ; 17(1):91-8.

109. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 ; 22(5):847-61.

110. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis*. 2015 ; 9(9):806-15.
111. Thiebault H, Boyard-Lasselin P, Guignant C, Guillaume N, Wacrenier A, Sabbagh C, et al. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 ; 28(8):876-81.
112. Bouhnik Y., Prost A., Rambaud J.C. Manifestations systémiques des entérocolopathies chroniques inflammatoires. *In*: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*, 3e ed. Paris:Flammarion Médecine Sciences, 1991, 1011–1039.
113. Oppenheimer DA, Jones HH. Hypertrophic osteoarthropathy of chronic inflammatory bowel disease. *Skeletal Radiol*. 1982 ; 9(2):109-13.
114. Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 ; 40(1):3-15.
115. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012 ; 72(18):2333-49.
116. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatology International*. 2005 ; 25(6):406-10.
117. Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, Cozzolino A, Lembo G, Attenu M, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2005 ; 34(5):387-91.

118. Lawrance IC. Infliximab in the management of the extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004 ; 19(11):1332-3.
119. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 ; 15(1):25-36.
120. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Comez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE: Inflammatory Bowel Diseases. 2012 ; 18(1):1-9.
121. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 ; 66(5):839-51.
122. Rubin D, Feagan B, Dryden G, Melmed G, Lasch K, Abhyankar B, et al. P-105 The effect of vedolizumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease in GEMINI 2. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 ; 22(suppl\_1):S42-3.
123. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, O'Byrne S, Khalid JM, Brayshaw N, et al. Effect of vedolizumab treatment on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: a Gemini 2 post hoc analysis. *Gastroenterology*. 2017 ; 152(5):S597.
124. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel J-F, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, et al. Incidence of arthritis/arthritis in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post hoc analyses of the GEMINI trials. *J Crohns Colitis*. 2019 ; 13(1):50-7.
125. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 ; 47(4):485-93.

126. Orlando A, Orlando R, Ciccia F, Renna S, Rizzo A, Cottone M, et al. Clinical benefit of vedolizumab on articular manifestations in patients with active spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis.* 2017 ; 76(9):e31.
127. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, Frado LE, Parian A, Korelitz BI, et al. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018 ; 63(4):825-33.
128. Banse C, Armengol-Debeir L, Vittecoq O. Effectiveness of vedolizumab for Crohn's disease with spondyloarthritis in fail with two TNF blocking agents. *Joint Bone Spine.* 2018 ; 85(4):495-6.
129. C. Takoudju, A. Bourreille, G. Bouguen, S. Nancey, L. Picon, D. Moussata et al. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. P.32 - Etude de l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2018.
130. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, Van Praet L, Czul-Gurdian F, Cypers H, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017 ; 76(5):878-81.
131. Wendling D, Sondag M, Verhoeven F, Vuitton L, Koch S, Prati C. Arthritis occurrence or reactivation under Vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease. A four cases report. *Joint Bone Spine.* 2018 ; 85(2):255-256
132. Paccou J, Nachury M, Duchemin C, Desreumaux P, Flipo R-M, Pariente B. Vedolizumab has no efficacy on articular manifestations in patients with spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine.* 2019 ; pii: S1297-319X(19)30007-7

133. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, Al-Araimi T, Pagnoux C, Weizman AV, et al. Emergence of severe spondyloarthritis-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 ; 58(6):963-8.
134. Kim SB, Diaz LI, Calmet F, Quintero MA, Schwartz I, Abreu MT. Vedolizumab induces de novo extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2018 ; 154(6):S-360.
135. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, Long M, Song X, Shi N, et al. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 ; doi: 10.1093/ibd/izy065
136. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2019 ; pii: jjz095. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz095
137. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen B. Ustekinumab for moderate to severe Crohn's disease and its extraintestinal manifestations: 2732. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 ; 112:S1482.
138. C. Liefferinckx, B. Verstockt, A. Gils, M. Noman, C. Van Kemseke, E. Macken et al. Ustekinumab induces clinical and biological remission in biologic refractory Crohn's disease patients: a real world Belgian cohort study. *Gastroenterol*. 2018 ; 154(6), Supplement 1,830–831
139. Matsumoto S, Mashima H. Efficacy of ustekinumab against infliximab-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biologics*. 2018 ; 12:69-73.

140. Bradbury L, Hollis K, Chay J, Robinson P, Brown M. Ustekinumab in ankylosing spondylitis and ulcerative colitis. 54th annual scientific meeting of the Australian Rheumatology Association in conjunction with the Rheumatology Health Professionals Association, Perth, WA Australia, 2013. Richmond:Wiley-Blackwell Publishing Asia.<https://doi.org/10.1111/imj.12142>
141. Batista D, Yadav S, Harmsen W, Pardi D, Tremaine W, Sunanda V et al. Ustekinumab treatment for Crohn's disease in clinical practice: experience at a tertiary medical center. *Gastroenterology*. 2014 ; 146(5)Supplement 1,464-465.
142. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 ; 6(10):991-1030.
143. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 ; 4(1):28-62.
144. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol*. 2001 ; 166(7):4650-7.
145. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998 ; 4(2):149-56.
146. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 ; 74(9):1739-47.

147. Krupka N, Baumgart DC. Designing biologic selectivity for inflammatory bowel disease- role of vedolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2015 ; 9:147-54.

## Déclaration sur l'honneur

Ayant été informée 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 avisée 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 informée 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.

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

*A Strasbourg, le 26/09/2019*



## **RESUME**

**Introduction :** L'efficacité du vedolizumab [VDZ : un anticorps anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ] et de l'ustekinumab (USK : un anticorps anti-interleukine 12/anti-interleukine-23) en traitement des poussées modérées à sévères des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a été récemment démontrée. Près de 50 % des patients ayant une MICI présentent aussi une (des) manifestation(s) extra-intestinale(s). Les plus fréquentes sont rhumatologiques. Contrairement aux données disponibles pour l'infliximab (IFX : un anticorps anti-TNF), seuls quelques travaux de faible envergure ou rétrospectifs et aux résultats contradictoires ont été publiés concernant l'effet du VDZ ou de l'USK sur les manifestations articulaires associées aux MICI.

**Objectif :** Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet du VDZ et de l'USK utilisés en traitement d'une maladie de Crohn (MC) ou d'une rectocolite hémorragique (RCH), sur les manifestations articulaires associées, en comparaison à des patients traités par IFX.

**Patients et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude observationnelle monocentrique divisée en deux parties, l'une prospective avec des patients inclus du 01/09/2017 au 25/01/2019, l'autre rétrospective réalisée du 13/01/2015 au 09/08/2017. Cent-vingt-cinq patients étaient inclus et classés dans 3 groupes : (i) le groupe 1 prospectif, ne présentant pas de manifestations articulaires à l'inclusion, (ii) le groupe 2 prospectif ayant des manifestations articulaires à l'inclusion, (iii) et le groupe 3 rétrospectif (patients traités par IFX ou VDZ). Les critères de jugement principaux étaient : (i) l'apparition de manifestations articulaires, (ii) l'évolution des manifestations articulaires évaluée selon le score BASDAI (groupes 1 et 2) et (iii) l'évolution des manifestations articulaires (rémission complète, réponse partielle, stabilité, aggravation, apparition) (groupe 3).

**Résultats :** Vingt-neuf patients ont été inclus dans le groupe 1, 12 (41,4 %) ayant développé des manifestations articulaires dans le suivi, dont 44,4 %, 50 % et 33,3 % respectivement sous IFX, VDZ et USK. Vingt-cinq patients ont été inclus dans le groupe 2. Chez eux, une amélioration significative du score de BASDAI a été observée chez 33,3 % des patients sous IFX (n = 2/6), 71,4 % de ceux sous VDZ (n = 5/7) et 41,7 % des patients sous USK (n = 5/12). A l'inverse, chez 50 %, 0 % et 8,3 % respectivement, une aggravation significative du score de BASDAI a été constatée. Plus de la moitié des patients inclus dans le groupe 3 (53,5 % ; n = 38/71) ont rapporté un antécédent de manifestations articulaires. Soixante-dix pour cent de ceux traités par IFX (n = 7/10) et 39,2 % de ceux traités par VDZ (n = 11/28) ont noté une amélioration des symptômes (rémission ou réponse partielle), alors qu'une aggravation ou une apparition a été notée dans 20 % (n = 2/10) et 32,1 % (n = 9/28) des cas.

**Conclusion :** Cette étude suggère un effet bénéfique potentiel du VDZ et de l'USK sur les manifestations articulaires associées aux MICI en comparaison à l'IFX, en particulier chez les patients présentant une symptomatologie rhumatologique à l'induction du traitement. Ces résultats nécessitent toutefois d'être confirmés par des essais prospectifs à plus grande échelle.

**Rubrique de classement :** D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

**Mots-clés :** Maladies inflammatoires chroniques intestinales, manifestations extra-intestinales articulaires, ustekinumab, vedolizumab, infliximab

**Président :** Pr Jean-Marie REIMUND

**Assesseurs :** Dr Bénédicte CARON

Pr Jacques-Eric GOTTENBERG

Pr Guillaume BIERRY

Dr Alain MEYER

**Adresse de l'auteur :** 4 rue de la Thumenau 67100 STRASBOURG