



Année 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Céline TAKOUDJU

Né(e) le 12 Février 1987 à NANTES (44)

TITRE

**ETUDE DE L'EFFET DU VEDOLIZUMAB SUR LES MANIFESTATIONS
EXTRA-INTESTINALES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Arnaud BOURREILLE, Gastro-entérologie, Faculté de médecine – Nantes

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-entérologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Laurence PICON, Gastro-entérologie, PH, CHU-Tours

Directeur de thèse : Docteur Alexandre AUBOURG, Gastro-entérologie, PH, CHU-Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie

MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARJANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....Physiologie
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie

GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLOIN Antoine	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

Titre : Etude de l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

RESUME

Introduction : Le vedolizumab est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ exprimée par les lymphocytes T. Cette intégrine permet l'adressage de ces lymphocytes T au niveau du tissu digestif inflammatoire. Il est indiqué dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH). Il existe peu de données concernant l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales (MEI) associées à ces pathologies. Cette étude avait pour but de comparer l'évolution des MEI après 6 mois de traitement entre un groupe de patients traité par vedolizumab et un groupe traité par infliximab.

Matériels et méthodes : Dans cette étude rétrospective, multicentrique et observationnelle, étaient inclus tous les patients ayant bénéficié de 6 mois consécutifs de traitement par vedolizumab entre mai 2014 et janvier 2016 dans 4 centres français. Le groupe infliximab incluait les patients ayant bénéficié de 6 mois de traitement par infliximab entre janvier 2013 et décembre 2015 dans un centre français. Pour chaque patient était déterminée à partir des données du dossier médical, l'activité des MEI à l'initiation du traitement et au sixième mois (M6).

Résultats : Dans cette étude, 76 patients sur 168 (45,2%) présentant un antécédent de MEI ont été inclus dans le groupe vedolizumab contre 36 sur 102 (35,3%) dans le groupe infliximab (p value = 0,1). A M6 il n'a pas été observé de différence significative des taux de rémission entre le groupe vedolizumab (46,9%) et le groupe infliximab (35,4%) (p value = 0,1). En analyse multivariée, le sexe féminin, la présence d'une RCH et la rémission de la MICI sous-jacente étaient les trois seuls facteurs associés à la réponse de la MEI au vedolizumab. Les MEI les plus fréquentes étaient les manifestations rhumatologiques quelque soit le groupe ou la pathologie sous-jacente. Dans 80% des cas les manifestations paradoxales induites par les anti-TNF α étaient mises en rémission par le vedolizumab à M6.

Conclusion : Le vedolizumab permet une mise en rémission des MEI dans environ 45% des cas. La mise en rémission de la MICI sous-jacente est associée à la réponse au vedolizumab. Il permet également une mise en rémission des manifestations paradoxales liées aux anti-TNF α .

Mots-clés : manifestations extra-intestinales, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, vedolizumab, infliximab

Title: Vedolizumab's efficacy for the treatment of extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel diseases

ABSTRACT

Introduction:

Vedolizumab is a monoclonal antibody specifically targeting $\alpha 4\beta 7$ integrin expressed by T cells. This integrin is implicated in homing of T cells to inflamed gut tissue. Vedolizumab is indicated in the management of inflammatory bowel diseases (IBD): Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Few studies have focused on the effect of vedolizumab on extra-intestinal manifestations (EIM) associated with IBD. Our study aims to compare EIM's remission at M6 between a group of patients treated with vedolizumab and another group of patients treated with infliximab.

Methods: In this retrospective, multi-center and observational study, were included, all patients treated 6 consecutive months by vedolizumab from May 2014 to January 2016 in 4 French university hospital centers. For the group infliximab, were included, all patients treated with infliximab during 6 consecutive months from January 2013 to December 2015 in a French university hospital center. According to patient's clinical data, EIM's remission at sixth month (M6) was recorded.

Results: In this study, 76/168 patients (45,2%) with an EIM were included in vedolizumab group versus 36/102 patients (35,3%) in the infliximab group (p value = 0,1). At M6 no statically difference were observed between EIM's remission between vedolizumab (46,9%) and infliximab groups (35,4%) (p value = 0,1). In multivariate analysis, female gender, UC and IBD's remission at M6 were associated with EIM's response to vedolizumab. Rheumatological manifestations were the most frequent regardless the group or underlying disease. In 80%, paradoxical manifestations induced by anti-TNF α were also in remission with vedolizumab at M6.

Conclusion: Almost half of patients with EIM were in remission after 6 months of treatment with vedolizumab. IBD's remission was associated with vedolizumab's response. Vedolizumab also induced remission of paradoxical manifestations induced by anti-TNF α .

Key-words: Extra-intestinal manifestations, inflammatory bowel diseases, vedolizumab, infliximab

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE, merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Arnaud BOURREILLE, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de mon année de master.

A Madame le Professeur Driffa MOUSSATA, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je tenais également à vous remercier pour votre enseignement et votre disponibilité durant mes années d'internat. Merci d'avoir pris le temps de m'écouter quand j'en ai eu besoin.

A Madame le Docteur Laurence PICON, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre enseignement en endoscopie, et pour votre bienveillance lors de mon premier stage au CHU de Tours.

A Monsieur le Docteur Alexandre AUBOURG, mille mercis d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse, pour m'avoir orienté pour mon choix de master. Merci énormément pour ces deux semestres en UMUH. Grâce à toi j'espère m'être améliorée dans la pratique de notre discipline.

A mes Maîtres,

A Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE, pour m'avoir accueillie dans votre service
A Messieurs les Docteurs Jean-Pierre BARBIEUX et Bruno GODART, merci pour vos enseignements en proctologie et vos précieux conseils en endoscopie.
A Messieurs les Docteurs Louis d'Alteroche et Jean-Marc PERARNEAU, merci pour votre gentillesse et vos précieux enseignements en hépatologie.

Merci aux docteurs Emilie COIGNEAU-BEAUFILS, Bernard MERCIER et Patrice YVON de Blois de m'avoir permis de débiter l'internat en toute sérénité.

A mes chefs de cliniques, Charlotte, Clémence, Clémentine et Morgane merci pour votre gentillesse
Un grand merci à Morgane sans qui les six mois en onco-gastro aurait été beaucoup moins sympas

A mes co-internes,

A mes amis de promos : David, Déborah, Hortense et Maud merci pour tout, grâce à vous je garderai un très bon souvenir de ces années d'internat. J'espère que vous viendrez me voir sur Nantes. Une pensée spéciale à David, mon binôme du CHU

A mon autre promo : Benjamin, Julie et Widad ce fût un bonheur de travailler avec vous

A Anna, Diane, Eric, Emma, Hortense bis, Jérémie, Mélodie, Olivia, Pauline et Romain merci pour votre bonne humeur

A toutes les personnes rencontrées pendant ces quatre années tourangelles
Mes colocataires de Chartres et amis : Claire, Julien et Marie
Oriane merci d'avoir été là pour cette première année d'internat
Aurélie,

Aux équipes paramédicales,

A toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé pendant mon internat (Emilie, Hélène, Nathalie...)

A l'unité Inserm 913,

Aux docteurs Philippe Naveilhan, Isabelle Neveu, Michel Neunlist et Malvyne Derkinderen merci pour votre gentillesse et vos enseignements, j'ai beaucoup appris grâce à vous
A Jacques, Chloé, Alice, Grégoire, Camille, Tony

A mes amis,

A Clémence, Nathalie et Noémie merci les filles pour votre soutien pendant l'externat. Je suis fière de vous compter parmi mes amis
Une spéciale dédicace à Noémie pour ses enseignements précieux en statistiques
A Coraline, Marion, Wafaà merci pour votre présence depuis toutes ces années

A ma belle-famille,

A Niegel et Annie, merci pour votre gentillesse et plus particulièrement merci à Niegel pour son aide en anglais
A Zoé, Bruno et Enzo

A ma famille,

A mes parents merci pour votre amour et votre soutien depuis toujours. J'espère que vous êtes fière de moi. Je vous aime
A Simon et Eve-Marie, mon frère et ma sœur vous remplissez ma vie de bonheur, j'espère que vous êtes fière de votre grande sœur.

A William,

Merci pour ton soutien en toute circonstance. Je ne serai pas là aujourd'hui sans toi. Je suis fière de devenir ta femme.

Table des matières

I. PREMIERE PARTIE : Mise au point.....	14
A. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	15
B. Données générales sur les MEI.....	17
C. Manifestations ostéo-articulaires	17
(1) Epidémiologie.....	17
(2) Définitions, classifications	18
(3) Examens complémentaires	20
D. Manifestations dermatologiques	21
(1) Epidémiologie.....	21
(2) Définitions, classifications	21
(3) Examens complémentaires	23
E. Manifestations ophtalmologiques	23
(1) Epidémiologie.....	23
(2) Définitions, classifications	24
(3) Examens complémentaires	25
F. Manifestations hépatobiliaires	25
(1) Epidémiologie.....	25
(2) Définitions, classifications	25
(3) Examens complémentaires	27
G. Manifestations rares	27
(1) Manifestations neurologiques.....	27
(2) Manifestations pulmonaires	28
(3) Manifestations cardio-vasculaires.....	28
(4) Manifestations rénales.....	28
H. Physiopathologie des MEI.....	28
(1) Réponse inflammatoire aberrante	29
(2) Dysrégulation immunitaire.....	29
(3) Facteurs génétiques	29
(4) Le microbiote intestinal.....	30
I. Traitements des MEI.....	30
(1) Les anti-TNF α	30
(2) Autres thérapeutiques.....	31
J. Manifestations paradoxales induites par les anti-TNFα	31
K. Le vedolizumab : une nouvelle molécule dans le traitement des MICI	32

(1) Rappel d'immunologie	33
(2) L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ une cible thérapeutique.....	34
(3) Etude GEMINI (Study of the Induction and maintenance of clinical response and remission by vedolizumab in patients with moderate to severe ulcerative colitis)	35
(4) Vedolizumab et MEI : les données de la littérature	36
L. Conclusion	37
II. DEUXIEME PARTIE: Vedolizumab's efficacy for the treatment of extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective multicenter observational study.....	38
A. Abstract:	39
B. Introduction:	40
C. Materials and method	41
(1) Patients.....	41
(2) Ethics	41
(3) Study design	41
(4) Statistical analysis.....	42
D. Results	43
(1) Patients' characteristics.....	43
(2) EIM's remission at M6.....	46
(3) Predictive factors of EIM's remission at M6.....	48
(4) General data about EIM	50
(5) Hepatobiliary manifestations	52
E. Discussion	53
F. Conclusion:	55
III. TROISIEME PARTIE: Références bibliographiques	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ANCA	Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles
ASCA	Anticorps Anti- <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CD	Crohn Disease
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CRP	Protéine Réactive C
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
EIM	Extraintestinal Manifestations
HLA	Human Leukocyte Antigen
IBD	Inflammatory Bowel Diseases
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule
MC	Maladie de Crohn
MEI	Manifestations Extra-Intestinales
M(n)	(n)ième mois
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
NOD 2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
RCH	Rectocolite Hémorragique
S(n)	Semaine n
TDM	Tomodensitométrie
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
UC	Ulcerative Colitis
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VS	Versus

I. PREMIERE PARTIE : Mise au point

A. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les manifestations inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux entités : la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). En France on dénombre 200 000 patients atteints de MICI (120 000 MC et 80 000 RCH). Il existe un gradient nord-sud pour la MC avec une fréquence plus élevée dans le nord de la France. Ce gradient n'est pas retrouvé pour la RCH (1).

La physiopathologie des MICI est mal connue. Elle est d'origine multifactorielle :

- **Facteurs environnementaux** : comme rappelé précédemment, il existe un gradient nord-sud au niveau national mais aussi international, avec une incidence de la maladie plus importante dans les pays du Nord dits « développés ». Ceci suggère une possible influence de l'environnement et notamment du mode de vie sur le développement des MICI (2). De même il a été démontré le rôle du tabac dans le développement des MICI. Dans la MC, le tabac est un facteur d'aggravation de la maladie, alors que dans la RCH il a une action plutôt protectrice (3).

- **Rôle du dysfonctionnement immunitaire** : dans les MICI, on observe une réponse inappropriée du système immunitaire à l'origine d'une inflammation chronique (4) .

- **Facteurs génétiques** : Une étude danoise a montré que l'existence d'un antécédent familial de MICI au premier degré augmentait de 2,6%, le risque de développer la maladie (5). De ces observations est née l'hypothèse d'une susceptibilité génétique confirmée par différentes études. En effet, il existe des variants génétiques comme par exemple pour le gène NOD 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) qui augmenteraient le risque de développer une MICI(6).

- **Rôle du microbiote** : il a été démontré que chez les patients atteints de MICI il existait une modification de la flore intestinale (7). En cas de MICI il a été observé par exemple un excès de bactéries de type *bacteroidetes* et une diminution des bactéries de type *firmicutes*. D'où le développement récent de la transplantation fécale dans le traitement des MICI dans le but de restaurer un microbiote intestinal sain (8).

Les MICI se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique du tube digestif. Alors que classiquement dans la MC l'atteinte peut toucher l'ensemble du tube digestif,

« de la bouche à l'anus », dans la RCH l'atteinte est limitée au colon et au rectum. Les symptômes associent des douleurs abdominales, à une modification du transit à type de diarrhée parfois glairo-sanglante notamment dans la RCH. Dans leurs formes sévères, les MICI peuvent être à l'origine d'une dénutrition. Il peut parfois être observé des manifestations extra-digestives avec une atteinte de différents organes comme : les articulations, la peau, les yeux ou encore le foie et les voies biliaires.

Le diagnostic des MICI au-delà des arguments cliniques repose sur différents examens complémentaires. Au niveau biologique, on peut retrouver des signes indirects de l'atteinte inflammatoire avec une élévation de la protéine réactive C (CRP) ou de la vitesse de sédimentation, des signes de dénutrition avec une diminution de l'albuminémie. La présence d'anticorps anti-*saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ou anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) peuvent également orienter le diagnostic. En effet les ANCA sont plus souvent positifs chez les patients atteints de RCH et les ASCA chez les patients atteints de MC(9).

L'exploration endoscopique est incontournable dans l'évaluation de la maladie. En effet elle va permettre, de confirmer le diagnostic grâce aux prélèvements anatomo-pathologiques, d'évaluer la sévérité de l'atteinte notamment à l'aide de différents scores (Crohn Disease Endoscopic Index of Severity, Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Mayo, Rutgeerts...) et également d'évaluer la réponse aux traitements.

Les différentes imageries (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne, entero-IRM, entero-tomodensitométrie (TDM), vidéocapsule endoscopique, échographie abdominale...) vont permettre d'établir une cartographie précise de l'atteinte, mais aussi de diagnostiquer certaines complications (abcès, fistules, sténoses...).

Le traitement des MICI reposent sur différentes options selon l'atteinte et la sévérité de la maladie. On retrouve différentes classes thérapeutiques :

- les dérivés amino-salicylés : pour les atteintes légères à modérées
- les immunosuppresseurs (thiopurines, methotrexate) : pour les atteintes modérées à sévères
- les biothérapies (anti-TNF α , anti-intégrines, anti-IL12/23) : pour les atteintes modérées à sévères.

Ces différentes thérapeutiques ne sont pas toujours efficaces et sont souvent pourvoyeuses d'effets indésirables du fait de leur action systémique.

Ainsi, les MICI se manifestent principalement par une atteinte digestive mais elles peuvent aussi se révéler ou être accompagnées de MEI. Du fait de leur impact sur la qualité de vie, les MEI constituent un enjeu majeur dans la prise en charge des patients.

B. Données générales sur les MEI

La prévalence des MEI chez les patients atteints de MICI varie de 6,2% (10) à 43% (11). Elles peuvent concerner les articulations, la peau, les yeux, le foie et les voies biliaires, mais aussi de manière beaucoup plus rare, les poumons, le système cardio-vasculaire ou neurologique. Les MEI selon leurs natures, peuvent évoluer en parallèle de l'atteinte intestinale ou de manière indépendante. Dans certains cas elles peuvent même apparaître avant tout symptôme digestif et constituent donc les premiers symptômes des MICI(12). Du fait de leurs impacts sur la qualité des vies des patients, leur prise en compte dans le traitement des MICI est essentielle (13).

C. Manifestations ostéo-articulaires

(1) Epidémiologie

Les atteintes ostéo-articulaires constituent les manifestations extra-digestives les plus fréquentes dans les MICI(12) (20 à 30%). Elles appartiennent aux spondylarthropathies définies selon l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) par l'association d'au moins un critère majeur et un critère mineur (14) (Tableau 1).

Critères majeurs	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
Critères mineurs	Antécédents familiaux de spondylarthropathie ou d'uvéïte ou d'entérocolopathie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocolopathie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

Tableau 1 : Critères diagnostiques de spondylarthropathies définis selon l'European Spondylarthropathy Study Group.

Une étude de cohorte suisse a montré qu'elles étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de MC (10 à 20%) que chez les patients atteints de RCH (5 à 10%) (11).

(2) Définitions, classifications

Les manifestations articulaires regroupent 2 grandes entités : les atteintes axiales et les atteintes périphériques.

Les atteintes axiales

Elles sont constituées par : la spondylarthropathie axiale et la sacro-iliite isolée. Les spondylarthropathies axiales sont définies selon les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) comme l'association d'une sacro-iliite ou d'une douleur rachidienne inflammatoire avec différents items (Figure 1)

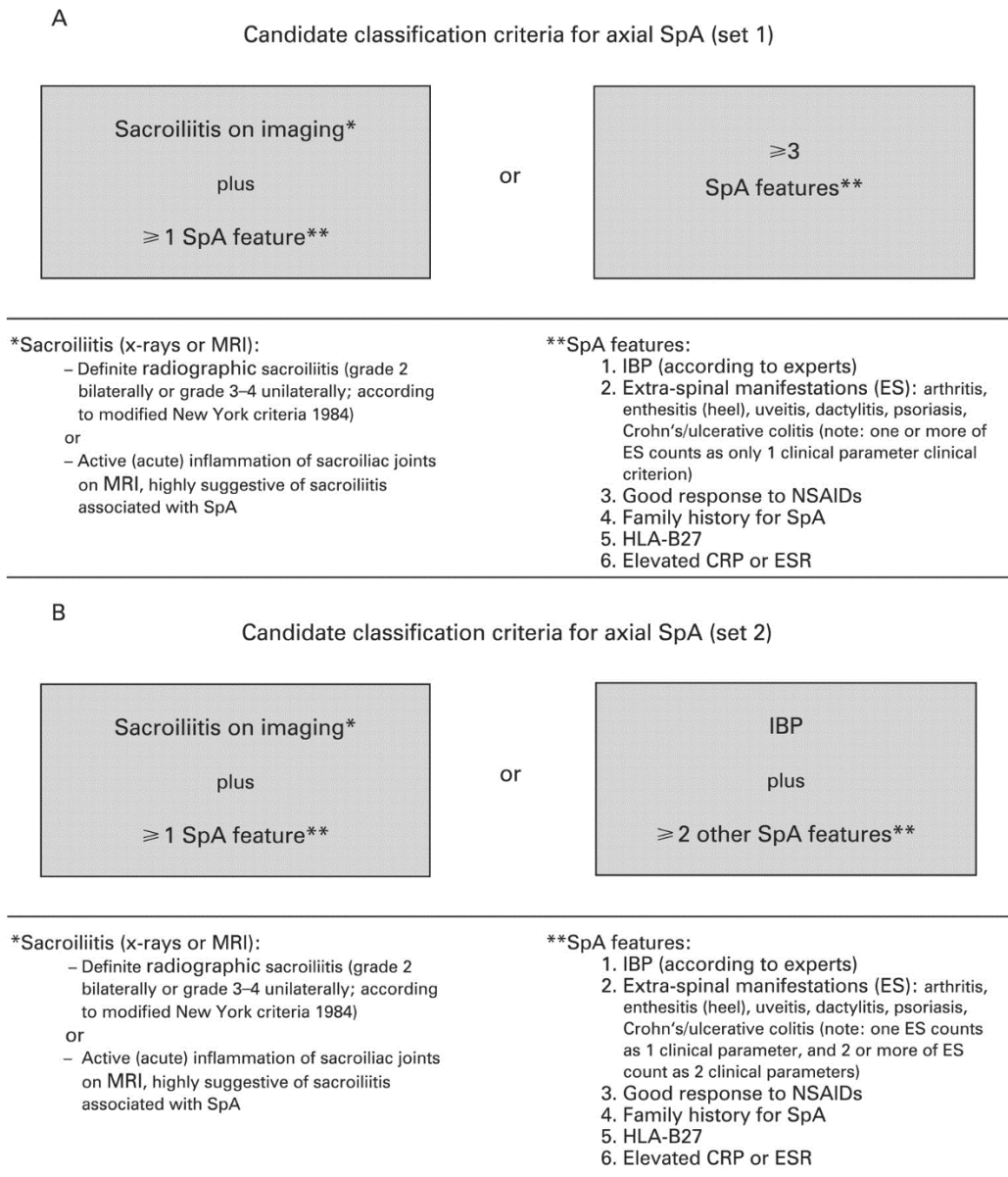


Figure 1 : Les critères diagnostiques de la spondylarthropathie axiale selon l'Assessment of SpondyloArthritis international Society(15)

La sacro-iliite isolée est définie par une douleur de type inflammatoire de l'articulation sacro-iliaque, sans autres atteintes associées.

Les atteintes périphériques

Les atteintes périphériques comprennent les atteintes articulaires de type I et II. D'après une étude menée sur une cohorte anglaise (16):

- Les atteintes de type 1 touchent le plus souvent moins de 5 grosses articulations. Elles précèdent le diagnostic de la MICI, évoluent parallèlement à l'atteinte digestive et durent généralement moins de 10 semaines.
- Les atteintes périphériques de type 2, quant à elles touchent le plus souvent plus de 5 petites articulations. Elles ont la particularité d'évoluer de façon indépendante à l'atteinte digestive et sur de longues périodes (parfois plusieurs années).

Parmi les atteintes périphériques on distingue également l'arthralgie définie comme la présence de douleurs articulaires en l'absence de gonflement ou d'épanchement. Sa prévalence varie selon les études de 5,3 à 14% dans la RCH et de 14,3 à 22% dans la MC(16,17).

(3) Examens complémentaires

Le diagnostic des manifestations extra-digestives articulaires nécessite une consultation spécialisée par un rhumatologue. En plus des arguments cliniques décrits ci-dessus, le diagnostic repose également sur des examens complémentaires.

Imagerie

Dans l'atteinte axiale, il s'agit de radiographie du bassin et de la colonne vertébrale pouvant mettre en évidence une sacro-iliite (Tableau 2), ou un aspect en « colonne de bambou ».

	Atteinte radiologique
Stade 0	Sacro-iliaques normales
Stade 1	Douteux
Stade 2	Erosion
Stade 3	Erosion et sclérose
Stade 4	Ankylose

Tableau 2 : Les différents stades radiologiques de la sacro-iliite.

L'IRM est également intéressant pour évaluer la présence ou non d'une inflammation.

Dans l'atteinte périphérique, les lésions sont caractérisées par l'absence de destruction articulaire et donc des radiographies normales ou avec des lésions minimales.

Human Leukocyte Antigen (HLA) B27

Le phénotype HLA-B27 est un outil diagnostique de la spondylarthropathie. En effet 95% des patients porteurs d'une spondylarthropathie ont le phénotype HLA-B27 contre seulement 9% dans la population générale(18). Cependant chez les patients porteurs de spondylarthropathie avec atteinte digestive la prévalence est moins importante (73%)(19).

D. Manifestations dermatologiques

(1) Epidémiologie

La peau constitue le deuxième organe extra-digestif le plus fréquemment atteint dans les MICI. Les manifestations extra-digestives dermatologiques sont présentes chez environ 15% des patients(12).

(2) Définitions, classifications

Les principales lésions dermatologiques retrouvées dans les MICI sont : l'érythème noueux, le *pyoderma gangrenosum*, et le syndrome de Sweet(20). Les manifestations dermatologiques induites par les traitements et notamment par les anti-TNF α seront développées dans le chapitre dédié.

Erythème noueux

Il se définit comme l'apparition de nodules douloureux érythémateux, siégeant préférentiellement à la face d'extension des jambes (Figure 2). Il peut être accompagné de

signes généraux comme de la fièvre, une asthénie ou encore des arthralgies. Les nodules sont le plus souvent au nombre de trois ou quatre et mesurent de 10 à 40mm. L'érythème noueux évolue parallèlement à l'atteinte digestive dans 90% de cas(21). Une étude de cohorte suisse a montré qu'il était plus fréquent chez la femme et chez les patients atteints de MC(12).



Figure 2 : Erythème noueux(22)

Pyoderma gangrenosum

Il s'agit d'une dermatose neutrophile inflammatoire stérile. Il se caractérise par la présence de lésions initialement pustuleuses puis ulcéreuses, douloureuses, violacées à bords mal limités (Figure 3). Il est localisé préférentiellement sur les membres inférieurs. On peut également le retrouver au pourtour des orifices de stomies. Il apparaît alors généralement 2 à 3 semaines après l'intervention chirurgicale. On distingue 4 formes de *pyoderma gangrenosum* : la forme pustuleuse (la plus typique), bulleuse (atypique), ulcéreuse et végétante. Il évolue indépendamment de l'atteinte digestive(23).



Figure 3 : *Pyoderma gangrenosum* (22)

Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet ou dermatose neutrophilique aigüe fébrile, se localise préférentiellement au niveau de la face externe des jambes, mais peut-être retrouvé sur n'importe quelle autre partie du corps. Il s'agit de l'apparition brutale de lésions papuleuses ou vésiculeuses, érythémateuses et douloureuses. Il est plus fréquent chez les patients de sexe féminin atteints de MC avec une atteinte colique ou périnéale et présentant d'autres manifestations extra-digestives(22).

(3) Examens complémentaires

Le diagnostic des lésions dermatologiques est avant tout clinique. Cependant, en cas de doute diagnostique, des biopsies cutanées peuvent être réalisées. On retrouve alors :

- Dans l'érythème noueux : la présence d'un infiltrat neutrophilique, avec d'importants dépôts de fibrine le long de la jonction dermo-hypodermique et dans les septums interlobulaires associés à une réaction granulomateuse.
- Dans le *pyoderma gangrenosum* : un infiltrat de polynucléaires neutrophiles avec vascularite.
- Syndrome de Sweet : un infiltrat de polynucléaires neutrophiles sans atteintes vasculaires.

E. Manifestations ophtalmologiques

(1) Epidémiologie

Les manifestations ophtalmologiques touchent selon les études 4 % à 10% des patients atteints de MICI(24). Dans certaines études où l'ensemble des patients bénéficie d'une consultation d'ophtalmologie, ce chiffre peut monter jusqu'à plus de 40%(25). On les retrouve plus fréquemment chez les femmes, atteintes de MC(26). Elles sont communément associées à d'autres manifestations extra-intestinales, notamment l'érythème noueux et les atteintes articulaires(27).

(2) Définitions, classifications

Les atteintes oculaires sont classées en deux groupes(28):

- Les atteintes oculaires primaires : elles regroupent principalement l'épisclérite, la sclérite et l'uvéite.

- Les atteintes oculaires secondaires : sont liées à des complications des atteintes primaires ou des traitements utilisés dans la prise en charge de l'atteinte digestive sous-jacente (par exemple les cataractes induites par les corticoïdes). Elles ne constituent donc pas des manifestations extra-intestinales à proprement parler, nous ne les détaillerons donc pas.

L'épisclérite

Elle constitue la manifestation oculaire la plus fréquente et est souvent le reflet d'une atteinte digestive mal contrôlée. Elle correspond à une rougeur de l'œil liée à une inflammation de l'épisclère. Le diagnostic repose sur l'instillation intra-oculaire d'un vasoconstricteur : la neosynéphrine qui fait disparaître la rougeur.

La sclérite

Elle correspond à une inflammation de la sclère et se caractérise par la présence d'un œil rouge douloureux. Contrairement à l'épisclérite, cette rougeur ne disparaît pas à l'instillation de neosynéphrine.

L'uvéite antérieure

Elle se caractérise par une inflammation de l'iris et du corps ciliaire à l'origine d'un œil rouge douloureux associé à une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle. Comme pour l'épisclérite son évolution est indépendante de l'atteinte digestive sous-jacente. Il a été démontré une association entre la présence d'une uvéite antérieure et l'antigène HLA-B27.

De même les patients porteurs d'une uvéite antérieure, sont plus susceptibles de développer un érythème noueux ou des arthralgies(29).

(3) Examens complémentaires

Le diagnostic des manifestations oculaires est avant tout clinique. Il nécessite une consultation spécialisée chez un ophtalmologue afin d'affirmer le diagnostic. Un examen à la lampe à fente ainsi qu'un fond d'œil pourront ainsi être réalisés.

F. Manifestations hépatobiliaires

(1) Epidémiologie

Les manifestations hépatobiliaires sont présentes chez environ 5% des patients atteints de MICI(30). On distingue 3 groupes d'atteintes : les maladies associées aux MICI (cholangite sclérosante primitive, lithiase biliaire) celles secondaires, liées aux modifications métaboliques et physiopathologiques liées au MICI (stéato-hépatite non alcoolique, thrombose porte, hépatite amyloïde) et enfin celles induites par les traitements (hépatite et pancréatite aiguës, les réactivations virales).

(2) Définitions, classifications

Parmi les manifestations hépatobiliaires on trouve :

La cholangite sclérosante primitive (CSP)

Elle correspond à une inflammation chronique des voies biliaires intra et extra-hépatiques. C'est la plus fréquente des manifestations hépatobiliaires. Dans une étude suédoise(31), elle est retrouvée chez 2,2% des patients atteints de MICI. La CSP est plus fréquente chez les hommes et chez les patients atteints de RCH. Ainsi dans 46,5 à 98,7% des cas de CSP, il existe une MICI associée(32). L'atteinte digestive est alors le plus souvent

étendue à l'ensemble du colon, et son activité est modérée voire quiescente(33). Le principal risque évolutif de la CSP, est le développement d'un cholangiocarcinome ou d'une cirrhose biliaire secondaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique. L'incidence annuelle du cholangiocarcinome chez les patients atteints de CSP est de 1,5%(34).

Les lithiases biliaires

Chez les patients atteints de MICI et plus particulièrement chez ceux atteints de MC il existe un risque augmenté de développer des calculs biliaires(35). La prévalence des calculs biliaires chez les patients atteints de MC est notamment augmentée chez ceux ayant bénéficié d'une résection iléale. Ce surrisque n'est pas démontré chez les patients atteints de RCH(36).

La stéatopathie non alcoolique

En anglais « non alcoholic fatty liver disease », il s'agit d'une entité regroupant les atteintes hépatiques liées au syndrome métabolique, de la stéatose à la stéato-hépatite (NASH). Le principal risque évolutif de cette pathologie est l'évolution vers une cirrhose. Il a été démontré que sa prévalence était augmentée 6,2 à 40%(37) chez les patients atteints de MICI.

La thrombose porte

La thrombose porte survient le plus souvent en période post-chirurgicale et dans 40% des cas selon une étude menée par le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) elle intervient sur une maladie quiescente (38).

L'amylose hépatique

Elle correspond à un dépôt amyloïde au niveau hépatique. Elle est plus fréquente dans la MC (0,9%) que dans la RCH (0,07%)(39) et plus souvent retrouvée chez les hommes avec une atteinte colique(35).

(3) Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur :

- le bilan sanguin qui va montrer selon le type d'atteinte, une cytolysse et/ou une cholestase hépatique. Il va permettre également le dosage de certains marqueurs spécifiques. Ainsi, dans la CSP, les ANCA sont positifs dans 30 à 80% des cas(39).

- L'imagerie :

*L'échographie : qui va permettre une étude morphologique du foie, de mettre en évidence la présence de calculs biliaires, d'objectiver une thrombose porte...

*L'IRM et notamment la bili-IRM dans la CSP va montrer un aspect en chapelet en lien avec des sténoses diffuses des voies biliaires.

*Ponction biopsie hépatique : n'est uniquement réalisée qu'en cas de doute diagnostique. En cas de CSP, il existe une inflammation péri-portale biliaire, une atrophie des canaux biliaires et une ductopénie voire une cirrhose en cas d'atteinte avancée. Dans la stéatopathie non alcoolique, on peut observer une stéatose, une ballonnisation des hépatocytes, voire une fibrose.

G. Manifestations rares

Au cours des MICI d'autres MEI beaucoup plus rares peuvent être rencontrés.

(1) Manifestations neurologiques

Elles sont retrouvées selon les publications chez 3 à 39%(12) des patients atteints de MICI. Cette disparité peut être expliquée par un biais de classification. En effet, parmi les manifestations neurologiques certaines sont secondaires à des carences vitaminiques, d'autres à des infections en lien avec l'immunosuppression ou encore aux traitements(40). De ce fait les manifestations neurologiques comme manifestations extra-intestinales à proprement parler sont rares et difficilement évaluables(41). L'atteinte neurologique la plus fréquemment retrouvée est la neuropathie périphérique, les atteintes centrales sont exceptionnelles(42). Le diagnostic positif repose sur l'IRM et l'électromyographie.

(2) Manifestations pulmonaires

Les manifestations pulmonaires dans les MICI sont extrêmement rares, leur prévalence est donc mal connue. Elles ont pour la première fois été décrites en 1976 par Kraft qui rapporte l'existence d'une bronchite chronique chez 6 patients atteints de MICI(43). Ces données ont été confirmées par une étude de cohorte suédoise qui a montré que les patients atteints d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avaient une augmentation du risque de développer une MICI par rapport à la population générale(44). Parmi les atteintes pulmonaires associées aux MICI il est retrouvé en plus des BPCO, les pneumopathies interstitielles, les bronchiolites oblitérantes, les panbronchiolites(45). Le diagnostic est confirmé par l'imagerie et les épreuves respiratoires.

(3) Manifestations cardio-vasculaires

Elles sont en lien avec l'inflammation chronique et l'hypercoagulabilité induite par les MICI à l'origine d'une augmentation des pathologies coronariennes(46). En cas de maladie sous-jacente quiescente ce surrisque n'est pas retrouvé(47).

(4) Manifestations rénales

Les principales manifestations rénales associées aux MICI, sont les néphrites tubulo-interstitielles, les glomérulonéphrites, l'amylose et les lithiases rénales. Ces dernières sont les plus fréquentes des manifestations rénales, elles sont retrouvées chez 4 à 23% des patients avec une MICI(48).

H. Physiopathologie des MEI

De même que la physiopathologie des MICI est encore mal élucidée, les mécanismes impliqués dans la genèse des MEI ne sont pas connus à ce jour non plus. De nombreuses hypothèses ont été développées et il semble que différents mécanismes notamment génétiques, auto-immuns mais aussi le microbiote intestinal soient impliqués.

(1) Réponse inflammatoire aberrante

Dans les MICI il existe une inflammation chronique et de nombreuses molécules pro-inflammatoires sont surexprimées au niveau du tube digestif, mais aussi au niveau des organes pouvant être la cible de MEI. Par exemple, l'interleukine 23 (IL-23) est surexprimée chez les patients atteints de MICI(49) mais aussi dans le *pyoderma gangrenosum* ou encore dans les spondylarthropathies(50).

(2) Dysrégulation immunitaire

Cette hypothèse repose sur le constat que dans les MICI, il existe une dysfonction du système immunitaire entraînant une réponse aberrante et exacerbée au niveau du tube digestif. De nombreux travaux se sont attachés à démontrer l'existence d'auto-anticorps dirigés contre un épitope commun aux cellules de différents organes (articulations, yeux, peau...).

Ainsi une équipe américaine a mis en évidence que les patients atteints de RCH exprimaient une immunoglobuline dirigée contre une protéine de 40 kilo Dalton (7E12H12). Ils ont ensuite mis au point un anticorps murin dirigé contre cette protéine et démontré qu'elle était présente au niveau d'autres organes : les articulations et les yeux(51,52). Une autre équipe a montré que les manifestations hépatiques des MICI étaient liées à un adressage hépatique des lymphocytes T du colon par le biais du système porte. Ces lymphocytes T vont ensuite être capables de se fixer sur des molécules d'adhésion situées sur les hépatocytes grâce à des réactions croisées(53). Des observations similaires ont été faites pour expliquer les atteintes articulaires(54,55).

(3) Facteurs génétiques

Il existe une susceptibilité génétique aux MEI. L'étude des caractéristiques cliniques des formes familiales de MICI a montré que, lorsqu'un patient avait une MEI, les apparentés qui présentaient également une MICI avaient une plus forte probabilité de développer une MEI(11).

De même dans les manifestations articulaires, selon le type d'atteinte, il existe une association avec l'expression de certains gènes. Ainsi l'atteinte de type I est associée au HLA-B*27 (HLA-B*27), B*35, et HLA antigen D RelatedB1*0103 (HLA-DRB1*0103), l'atteinte de type II avec HLA-B*44 et MHC class I polypeptide-related sequence A*008 (MICA*008) et l'atteinte axiale avec HLA-B*27 et DRB1*0101(56).

Cette susceptibilité génétique est également retrouvée dans les manifestations hépatobiliaires. Chez les patients atteints de CSP, il existe un profil génétique proche de celui des patients atteints de RCH(32).

(4) Le microbiote intestinal

Dans les MICI, on observe une modification du microbiote intestinale avec par exemple une diminution de *Firmicutes* et une augmentation de *Bacteroidetes* (57). De même, dans les MEI on observe certaines modifications du microbiote (7) : ainsi il a été démontré la surexpression d'*Enterobacteriaceae* chez les patients avec une MC associée à une spondylarthropathie comparé aux patients avec une MC isolée (58).

I. Traitements des MEI

Le traitement des MEI ne fait pas l'objet d'un consensus, mais il est admis qu'il nécessite une prise en charge pluridisciplinaire avec une collaboration étroite entre les différents spécialistes. Il passe également par la mise en rémission de l'atteinte digestive sous-jacente. Les données de la littérature sur le traitement des MEI dans les MICI sont rares.

(1) Les anti-TNF α

Les anti-TNF α sont les molécules ayant le plus prouvés leur efficacité. Dans l'étude CARE (Crohn's treatment with Adalimumab : patient Response to a safety and Efficacy study), 497 patients présentant une MC en poussées associées à une MEI traités par adalimumab ont été inclus. Dans 51% des cas, on observait une rémission de l'atteinte extra-intestinale(59). Une étude espagnole prospective monocentrique, confirme ces résultats.

Dans cet article, 42 patients atteints de MC mis sous adalimumab et présentant au moins une MEI ont été inclus. Chez 66% d'entre eux on observait une rémission de la MEI(60).

Pour le traitement du *pyoderma gangrenosum*, une étude randomisée multicentrique en double aveugle a été menée chez 30 patients. On observait une amélioration de l'atteinte cutanée chez 46% des patients dans le groupe infliximab versus 6% dans le groupe placebo(61).

Les anti-TNF α ont également démontré leur efficacité dans le traitement des spondylarthropathies (62).

(2) Autres thérapeutiques

D'autres thérapeutiques sont utilisées dans le traitement des MEI, mais leurs utilisations reposent sur un niveau de preuve faible. Le méthotrexate est ainsi utilisé pour la prise en charge des atteintes articulaires par extrapolation du fait de son efficacité dans le rhumatisme inflammatoire(63). Peu de données existent actuellement sur l'efficacité des nouvelles molécules utilisées pour les traitements des MICI comme par exemple le vedolizumab.

J. Manifestations paradoxales induites par les anti-TNF α

Chez certains patients l'utilisation des anti-TNF α peut être à l'origine de lésions le plus souvent cutanées appelées : manifestations paradoxales induites par les anti-TNF α . Leur prévalence varie selon les séries de 20,5 à 29% (64,65) pour les manifestations cutanées et de 2 à 11% pour les manifestations rhumatologiques(66,67). Elles apparaissent en moyenne 6 mois à 2 ans après l'initiation du traitement (65,68). Elles sont plus fréquentes chez les femmes et les patients fumeurs. La forme cutanée la plus fréquente est le psoriasis suivi par les lésions eczématiformes. Elles sont le plus souvent localisées au niveau palmo-plantaire.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces manifestations ne sont pas bien connus. Une étude bordelaise a démontré que leurs apparitions n'étaient pas liées au taux résiduels d'infliximab(69). L'hypothèse principale est l'existence d'une réponse immunitaire inadaptée chez des patients génétiquement prédisposés. Une autre étude a ainsi montré

que le risque de développer un psoriasis était augmenté en présence de variant génétique au niveau des gènes IL23R et IL12B. Il existe également un rôle de l'interféron α (IFN α). En effet, le TNF inhibe la production de l'IFN α et la maturation des cellules dendritiques plasmacytoïdes du derme. De ce fait, les anti-TNF α vont donc entraîner l'effet inverse et ainsi favoriser l'apparition de phénomène d'auto-immunité à l'origine des manifestations paradoxales.

Le traitement des manifestations paradoxales induites par les anti-TNF α repose avant tout sur l'utilisation de topiques (kératinolytiques, dérivés de la vitamine D, corticoïdes...). Dans la majorité des cas ces traitements seuls suffisent et les anti-TNF peuvent être poursuivis. Leur arrêt est nécessaire dans 6 à 34% des cas(66).

K. Le vedolizumab : une nouvelle molécule dans le traitement des MICI

Le vedolizumab (Entyvio®) est un antagoniste de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ ayant récemment obtenu son autorisation de mise sur le marché dans le traitement des MICI :

- lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une MC non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),

- lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une RCH non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain spécifiquement dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il s'administre selon le protocole suivant : 300mg à la première semaine, à deux semaines, à 6 semaines puis un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

(1) Rappel d'immunologie

Les intégrines

Les intégrines sont des protéines transmembranaires constituées de 2 sous-unités : une sous-unité α et une sous-unité β . Elles jouent un rôle dans l'adhésion et la signalisation cellulaires. On dénombre 24 sous-unités pouvant s'associer les unes aux autres pour former différentes interleukines (Figure 4)

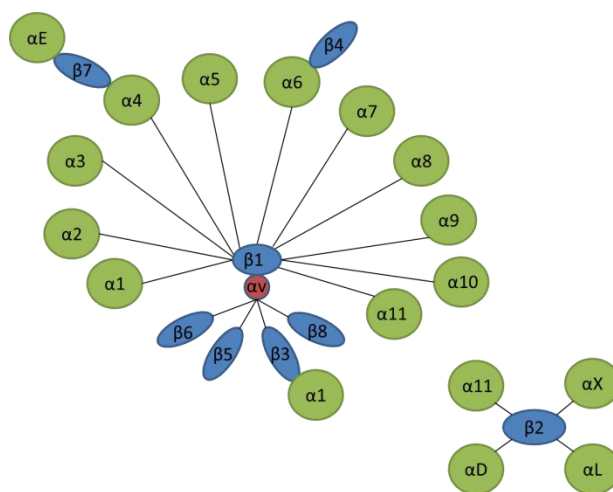


Figure 4 : Les différentes intégrines(70)

Les intégrines sont principalement exprimées à la surface des lymphocytes et vont permettre leur adressage au niveau d'organes cibles par leur fixation sur un récepteur spécifique.

Le « homing » lymphocytaire

Il existe dans notre organisme un système de veille immunitaire. En permanence des lymphocytes matures circulent du sang vers des organes cibles et inversement. Cette circulation ne s'effectue pas au hasard. En effet les lymphocytes vont exprimer à leur surface des molécules, en l'occurrence les intégrines, capables de se fixer sur des molécules d'adhésion exprimée spécifiquement au niveau des organes cibles. Ceci constitue le « homing » lymphocytaire(71).

Au niveau intestinal le homing des lymphocytes se fait grâce à l'interaction entre les intégrines $\alpha 4\beta 7$ et les molécules d'adhésion MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule).

MAdCAM-1 est une molécule d'adhésion exprimée au niveau de l'endothélium des veinules de la *lamina propria* du tube digestif, au niveau des plaques de Peyer et au niveau du tissu lymphoïde associé aux intestins(72).

La liaison entre le lymphocyte exprimant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et les cellules endothéliales exprimant MAdCAM-1 va permettre l'extravasation du lymphocyte et donc sa migration vers le tissu cible : le tube digestif.

(2) L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ une cible thérapeutique

Dans les MICI, comme indiqué précédemment il existe une exacerbation de la réponse inflammatoire au niveau intestinal. Une étude anglaise menée par Briskin en 1997, a montré une surexpression de MAdCAM-1 au niveau de la muqueuse intestinale et colique de patients atteints de RCH et MC(72).

A partir de ces constatations s'est développée l'idée de cibler l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et MAdCAM-1 pour traiter les patients atteints de MICI.

Une première molécule le natalizumab a été mise au point. Il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale dirigée contre la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine. Les études ENACT-1 et 2 (Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy) , ont démontré l'efficacité de ce traitement dans la prise en charge de la MC (73). Dans cette étude 905 patients présentant une MC modérée à sévère ont été randomisés en 2 groupes : placebo et natalizumab. Une première analyse était réalisée après 10 semaines de traitement. Il existait un taux de réponse à S10 de 49% dans le groupe placebo versus 56% dans le groupe natalizumab ($p=0,12$). Une seconde étude était ensuite réalisée et les patients répondeurs au natalizumab étaient séparés en deux groupes : un groupe placebo et un groupe avec poursuite du natalizumab toutes les 4 semaines. Il existait une réponse soutenue à la semaine 36 chez 28% des patients dans le groupe placebo versus 61% dans le groupe natalizumab ($p<0.001$).

Cette étude démontre donc l'efficacité du natalizumab dans le traitement de la MC.

Cependant, elle souligne également la survenue d'un effet indésirable mortel : l'apparition d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive par réactivation du virus JC.

En effet le natalizumab en bloquant la sous-unité $\alpha 4$ agit aussi bien sur la lésion entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et le MAdCAM-1 que sur la lésion entre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ et Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) (Figure). Or VCAM-1 est une molécule d'adhésion exprimée au niveau des cellules endothéliales du système nerveux central. Le natalizumab en bloquant l'interaction entre VCAM-1 et l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ va inhiber le « homing » cérébral. Il va ainsi diminuer la réponse immunitaire au niveau cérébral et favoriser la prolifération du virus JC(74).

De cette constatation est partie l'idée de développer une molécule ciblant spécifiquement les cellules du tube digestif afin de diminuer les effets indésirables.

(3) Etude GEMINI (Study of the Induction and maintenance of clinical response and remission by vedolizumab in patients with moderate to severe ulcerative colitis)

Il a donc été mis au point un anticorps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, mais n'interagissant pas avec les sous-unités isolées : le vedolizumab. L'efficacité de cette molécule dans le traitement des MICI a été démontrée dans l'étude GEMINI I et II (respectivement dans le traitement de la RCH et de la MC) (75,76).

GEMINI I (RCH)

Dans cette étude, 895 patients atteints de RCH avec un score Mayo supérieur à 6 et en échec de traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF α ont été inclus. Une première partie de l'étude a consisté à évaluer l'efficacité du vedolizumab comme traitement d'induction. Pour se faire 225 patients ont été randomisés pour recevoir du vedolizumab et 149 patients un placebo. A la sixième semaine, 106 patients du groupe vedolizumab (47,1%) et 38 du groupe placebo (25,5%) étaient en rémission ($p < 0,001$).

La seconde partie de l'étude devait évaluer l'efficacité du vedolizumab dans le maintien de la réponse chez 373 patients. Les patients étaient randomisés en trois groupes : un groupe recevant du vedolizumab toutes les 8 semaines, un groupe recevant du vedolizumab toutes les 4 semaines et un groupe placebo. A la 52^e semaine, 41,8% des patients recevant du vedolizumab toutes les 8 semaines, 44,8% des patients recevant du vedolizumab toutes les 4 semaines et 15,6% des patients du groupe placebo étaient en rémission ($p < 0,001$).

GEMINI II (MC)

Cette étude a évalué l'efficacité du vedolizumab dans le traitement de la MC. Pour se faire, 1115 patients présentant une MC active avec un CDAI (Crohn Disease Activity Index) supérieur à 220 ont été inclus. Le protocole de cette étude était le même que l'étude GEMINI I. Elle a démontré une efficacité du vedolizumab :

- pour l'induction de la rémission : 14,5% dans le groupe vedolizumab vs 6,8% dans le groupe placebo à la 6^{ème} semaine ($p=0.02$)
- pour le maintien de la rémission : 39,0% dans le groupe recevant du vedolizumab toutes les 8 semaines, 36,4% dans le groupe recevant du vedolizumab toutes les 4 semaines vs 21,6% dans le groupe placebo ($p < 0.001$)

(4) Vedolizumab et MEI : les données de la littérature

Le vedolizumab est donc une nouvelle ligne thérapeutique dans le traitement des MICI. Il existe très peu de données bibliographiques sur son action sur les MEI. Les rares études existantes sont contradictoires. Ainsi, une étude belge de l'équipe de Varkas (2017), a rapporté les cas de 5 patients atteints de MICI et ayant présenté une apparition ou une exacerbation de manifestations rhumatologiques sous vedolizumab(77). Ces constatations ont ensuite été contredites par les résultats préliminaires d'une étude prospective monocentrique montrant l'efficacité du vedolizumab pour le traitement des spondylarthropathies associées aux MICI(78).

L. Conclusion

Ainsi, les MEI sont retrouvées chez un peu moins de la moitié des patients atteints de MICI. Elles sont globalement plus fréquentes chez les patients atteints de MC que chez les patients atteints de RCH. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans leur genèse ne sont pas encore totalement élucidés. L'hypothèse principale est l'existence d'une réponse inflammatoire exacerbée avec un dysfonctionnement du système immunitaire chez des patients génétiquement prédisposés. Du fait de leur fréquence et leur impact sur la qualité de vie, les MEI constituent donc un enjeu majeur dans la prise en charge des patients atteints de MICI. Cependant les données concernant l'efficacité des nouvelles thérapeutiques ciblant spécifiquement le tube digestif pour le traitement des MEI sont rares.

C'est la raison pour laquelle une étude multicentrique observationnelle rétrospective a été menée pour étudier la rémission des MEI chez des patients atteints de MICI traités par vedolizumab.

II. DEUXIEME PARTIE: Vedolizumab's efficacy for the treatment of extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective multicenter observational study

A. Abstract:

Introduction:

Vedolizumab is a monoclonal antibody specifically targeting $\alpha 4\beta 7$ integrin expressed by T cells. This integrin is implicated in homing of T cells to inflamed gut tissue. Vedolizumab is indicated in the management of inflammatory bowel diseases (IBD): Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Few studies have focused on the effect of vedolizumab on extraintestinal manifestations (EIM) associated with IBD. Our study aims to compare EIM's remission at M6 between a group of patients treated with vedolizumab and another group of patients treated with infliximab.

Methods:

In this retrospective, multi-center, observational study, all patients treated 6 consecutive months with vedolizumab from May 2014 to January 2016 in 4 French university hospital centers were included. For the group infliximab, all patients treated with infliximab during 6 consecutive months from January 2013 to December 2015 in a French university hospital center were included. According to patient's clinical data, EIM's remission at sixth month (M6) was recorded.

Results:

In this study, 76 patients (45.2%) with an EIM were included in vedolizumab group versus 36 (35.3%) in the infliximab group (p value = 0.1). At M6 no statically difference were observed between EIM's remission between vedolizumab group (46.9%) and infliximab group (35.4%) (p value = 0.1). In multivariate analysis, female gender, UC and IBD's remission at M6 were associated with EIM's response to vedolizumab. Rheumatological manifestations were the most frequent regardless the group or underlying disease. In 80%, paradoxical manifestations induced by anti-TNF α were in remission with vedolizumab at M6.

Conclusion:

Almost half of patients with EIM were in remission after 6 months of treatment with vedolizumab. IBD's remission was associated with vedolizumab's response. Vedolizumab also induced remission of paradoxical manifestations induced by anti-TNF α .

Key-words: Extraintestinal manifestations, inflammatory bowel diseases, vedolizumab, infliximab

B. Introduction:

Inflammatory bowel disease (IBD) is an entity regrouping two main diseases: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Their etiologies are multifactorial: auto-immune disorder, environmental and genetic factors, part of the microbiota(79). They primarily involve the bowel, but they can also affect other organs: joints, eyes, skin, liver... Between 6.3 and 43% of the patient with IBD develop extra-intestinal manifestations (EIM) (10,12). EIM most commonly affect joints, skin and eyes and are more associated with CD than UC(11). Frequently, EIM's activity correlates with underlying IBD. However, some do not follow the clinical course of the IBD (primary sclerosing cholangitis and ankylosing spondylitis). Because of their impact on the quality of life and morbidity, clinicians have to deal with EIM in the management of IBD. It's now recognized that a multidisciplinary approach is needed. Unfortunately, there is little published information on their management. Anti-tumor necrosis factor α (TNF α) drugs are the most effective proven treatment of EIM in IBD. In the CARE's study, 497 patients were treated by adalimumab for acute CD associated with an EIM. Remission of the EIM was obtained in 51% of cases(59). Other molecules such as immunosuppressors can be used but the level of proof about their efficacy is poor. Data of the efficacy of new drugs used in IBD's management is limited.

Vedolizumab is a new drug which has recently been developed for the treatment of moderate to severe CD or UC which have failed other previous treatments, particularly the anti-TNF α (75,76). Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody against $\alpha 4\beta 7$ integrin. It blocks the interaction between this integrin and its receptor mucosal addressin-cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) which is usually expressed in inflamed gut(72). Its efficacy was demonstrated in GEMINI 1 and 2 studies. In these works, 39% of the patients with CD, and 41.8% of the patients with UC who received vedolizumab, were in clinical remission after 52 weeks of treatment(75,76).

Due to its supposed gut selectivity, the action of vedolizumab on EIM remains unclear. The aim of our study was to explore vedolizumab's effect on EIM in patients with IBD. For this we conducted a retrospective multicenter observational study in order to compare the remission of EIM at six month (M6) between a group of patients treated with vedolizumab and another with infliximab. Then we focused on the evolution of EIM regarding its time of occurrence. We also looked at EIM's characteristics.

C. Materials and method

(1) Patients

This was a retrospective multicenter observational study of patients treated with vedolizumab, from May 2014 to January 2016 in four French university hospital centers: Lyon, Nantes, Rennes and Tours. The control group included IBD patients whose treatment with infliximab was initiated, from January 2013 to December 2015 at the university hospital center of Tours. Patients were included only if they had a complete induction phase of treatment and a 6 month follow-up. The infliximab and vedolizumab induction's schema consisted of injections at weeks 0, 2 and 6 and then injections every 4 to 8 weeks. All patients' diagnoses were established on the bases of usual clinical, endoscopic and histological criteria. Data regarding age, sex, surgical and familial history, smoking habits, disease's duration, clinical presentation, previous treatment and biological results, were analyzed for each patient at the initiation of the treatment (M0) and M6. Associated treatments (immunosuppressive therapy, corticosteroids) were also recorded. Variables were recorded in a computer spreadsheet by one physician.

(2) Ethics

We informed all patients in writing that their data would be used for our work. Our institutional ethics committee approved the study (approval reference number: 2017_065).

(3) Study design

EIMs were classified in 5 major groups: rheumatological, dermatological, hepatobiliary, ocular and others. We analyzed their evolution at M6 (remission or not) according to their time of occurrence:

- Past history of EIM
- EIM present at the initiation of treatment
- EIM occurring during the treatment.

EIM's and IBD's remission were evaluated from the patient's files records and consultation data (clinical data). Remission was defined as the complete EIM symptom's lysis. For this analysis we excluded patients with hepato-biliary manifestations, because remission was not based on clinical data. Patients, who presented more than one EIM, were considered not in remission if they had at least one symptomatic EIM at M6. IBD's remission was defined by a clinical response to vedolizumab based on clinical data associated with endoscopic or imaging improvement when they are available.

(4) Statistical analysis

Categorical variables collected in the study are shown as numbers (percentage). Quantitative variables are shown as mean \pm standard deviation. For the bi-variate analysis we used for categorical variable the chi-square test or the Fisher exact test as appropriate and for the quantitative variable the t test or Mann-Whitney test as appropriate. To identify predictive factor of EIM's remission at M6 in the vedolizumab group, we performed at first an univariate analysis using the chi-square test. Then we performed a multivariate analysis using binary logistic regression models. We included in the model, variables with p value <0.1 in the univariate analysis. Probability values and confidence interval were calculated at the 95% level. P value of 0.05 or lower considered to indicate statistical significance. All data were performed using Prism, version 5.0 (GraphPad, San Diego, CA) and XLSTAT 2017.4. (Adinsoft, Paris, FR).

D. Results

(1) Patients' characteristics

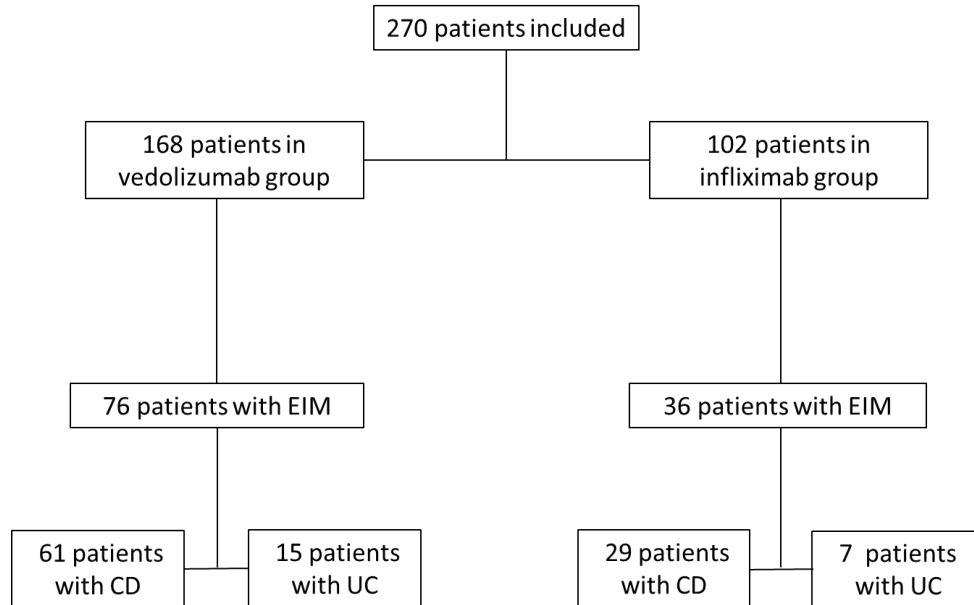


Figure 5: Study's flow charts

EIM = Extra-Intestinal Manifestations; **CD** = Crohn's disease; **UC** = Ulcerative colitis

In this study, we included 270 patients (Figure 5), 168 treated by vedolizumab (76 patients with EIM and 92 patients without EIM) and 102 patients treated by infliximab (36 patients with EIM and 66 patients without). There was no significant statistical difference between the two groups concerning the number of patients with EIM: 45.2% in the vedolizumab group vs 35.3% in the infliximab group (p value = 0.1).

Patients with EIM had more frequently CD (80%) than UC (20%) in both groups. Patients' characteristics in each group are shown in Table 3. There were significantly more women in the vedolizumab group, 71.1 vs. 50.0% (p value = 0.03). We found that there were more ileocolic diseases in patients with CD (52.5 vs 31%) in the vedolizumab group, and more pancolitis in patients with UC (73.3 vs 28.6%) but the difference was not statistically significant. In the vedolizumab group there was a significant difference regarding perineal

disease (62.3 vs 31.0%, p value = 0.001), surgical history (52.6 vs 27.8%, p value = 0.01) and smoking habits (51.3 vs 16.7%, p value = 0.008).

The vedolizumab group contained more patients who had already received azathioprine (92.1 vs. 47.2 %, p value < 0.0001), adalimumab (82.9 vs. 25.0%, p value < 0.0001), and golimumab (11.8 vs. 0%, p value = 0.006) than in the group infliximab.

Finally, there was an IBD's remission at M6 in 44.7% of patients in the vedolizumab group vs. 72.2% in the infliximab group (p value = 0.06).

	Not available data	Vedolizumab group n=76	Infliximab group n=36	p value
Age (years)	0	38.1 ± 1.5	41.6 ± 2.4	0.1
Gender n(%)	0			
Female		54 (71.1)	18 (50)	0.03
Duration of disease (years)	0	13.3 ± 1.1	11.5 ± 1.4	0.4
CD	0	61 (80.3)	29 (80.6)	1
Location n(%)	0			0.1
<i>Crohn's disease (n=90)</i>				
L1		11 (18.0)	11 (37.9)	
L2		18 (29.5)	9 (31.0)	
L3		32 (52.5)	9 (31.0)	
L4		6 (9.8)	5 (17.2)	
<i>Ulcerative colitis(n=22)</i>				0.8
E1		0 (0)	0 (0)	
E2		4 (26.7)	5 (71.4)	
E3		11 (73.3)	2 (28.6)	
Phenotype Crohn's disease n=90 (%)	0			0.2
B1		22 (28.9)	16 (44.4)	
B2		22 (28.9)	7 (19.4)	
B3		24 (31.6)	8 (22.2)	
Perineal disease n(%)	0	61 (62.3)	9 (31.0)	0.001
Familial history n(%)	27	17 (22.4)	6 (16.7)	0.7
Surgical history n(%)	0	40 (52.6)	10 (27.8)	0.01
Smokers n(%)	13	39 (51.3)	6 (16.7)	0.008
5-ASA n(%)	0	44 (57.9)	23 (63.9)	0.5
AZA n(%)	0	70 (92.1)	17 (47.2)	<0.0001
MTX n(%)	0	33 (43.4)	10 (27.8)	0.1
LAN n(%)	0	3 (3.9)	0 (0)	0.5
PUR n(%)	0	7 (9.2)	2 (5.6)	0.7
ADA n(%)	0	63 (82.9)	9 (25)	<0.0001
GOL n(%)	0	9 (11.8)	0 (0)	0.006
IFX n(%)	0	66 (86.8)	36 (100)	0.03
CER n(%)	0	6 (7.9)	0 (0)	0.2
UST n(%)	0	3 (3.9)	0 (0)	0.5
Associated treatment n(%)	0	46 (60.5)	28 (77.8)	0.09
HB M0	0	7.4 ± 0.7	5.4 ± 0.9	0.09
Score Mayo M0	0	5.9 ± 0.9	9.1 ± 0.7	0.03
CRP M0 (mg/l)	2	14.8 ± 3.0	26.3 ± 6.7	0.07
HB M6	0	4.8 ± 0.6	2.6 ± 0.8	0.06
Score Mayo M6	0	2.1 ± 0.7	1.1 ± 0.6	0.4
CRP M6 (mg/l)	0	4.6 ± 0.6	5.1 ± 1.3	0.7
IBD's remission at M6 n(%)	0	34 (44.7)	26 (72.2)	0.006

Table 3: Characteristics of patients with EIM treated by vedolizumab or infliximab

Location according to the Montreal's classification: **L1** = ileal; **L2** = colic; **L3** = ileo-colic; **L4** = upper digestive

CD = Crohn's disease; **UC** = Ulcerative colitis; **5-ASA** = 5-aminosalicylic acid; **AZA** = Azathioprine; **MTX** = Methotrexate; **LAN** = Lanvis; **PUR** = Purinethol; **ADA** = Adalimumab; **IFX** = Infliximab; **CER** = Certolizumab; **UST** = Ustekinumab; **GOL** = Golimumab; **HB** = Harvey Bradshaw's score; **M0** = at the initiation of the treatment, **M6** = at 6 months; **IBD** = Inflammatory Bowel Disease

(2) EIM's remission at M6

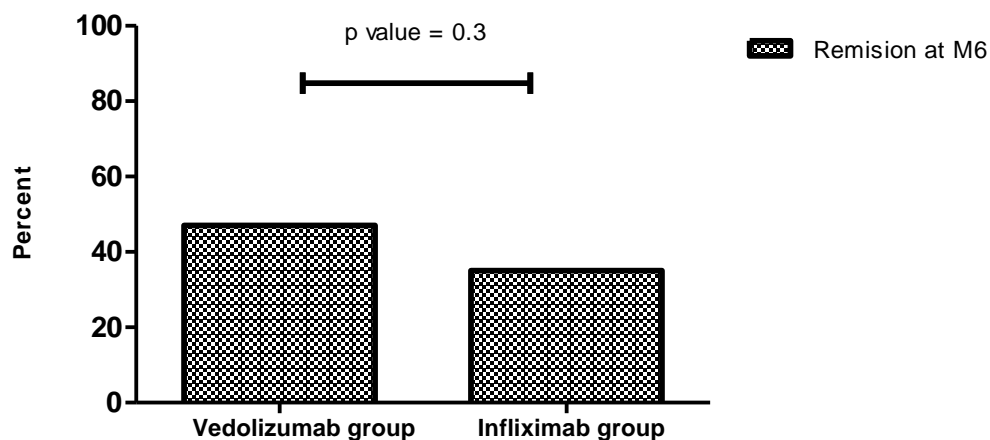


Figure 6: Proportion of EIM's remission at M6 in vedolizumab (n = 76) and infliximab group (n = 36)

We first looked at EIM's remission at M6 whatever its time of occurrence (Figure 6). Interestingly there was no significant difference between vedolizumab and infliximab group: 46.9 vs 35.4% (p value = 0.1).

Secondly, we focused on EIM's remission regarding its time of occurrence (Table 4). In vedolizumab group, an EIM occurred in 13 patients during the initiation of treatment vs. 8 patients in the infliximab group (20.3 vs 25.8%, p value = 0.6). Among these, 4 patients of the vedolizumab group were in remission of their EIM at M6, versus one patient of the infliximab group (30.7 vs 12.5%, p value = 0.6). We observed 5 rheumatological, 7 dermatological and 1 ocular EIM occurrences in the vedolizumab group and, 7 rheumatological and 1 dermatological EIM occurrences in the infliximab group.

We also noticed that 10 patients in the vedolizumab group and 3 patients in the infliximab group had a reactivation of a past EIM during the initiation of treatment (54.5 vs 57.1%, p value = 1). There was no statistically difference of remission at M6 between both groups for EIM which were present at M0 (45.2 vs 37.5%, p value = 0.8).

	Vedolizumab group n=64	Infliximab group n=31	p value
EIM occurring during treatment n(%)	13 (20.3)	8 (25.8)	0.6
Remission at M6	4 (30.7)	1 (12.5)	0.6
Past EIM n(%)	22 (34.4)	7 (22.6)	0.3
Remission at M6	12 (54.5)	4 (57.1)	1
EIM present at M0 n(%)	31 (48.4)	16 (51.6)	0.8
Remission at M6	14 (45.2)	6 (37.5)	0.8

Table 4: EIM's remission according to the time of EIM's occurrence

EIM = Extra-intestinal manifestation; **M0** = at the initiation of treatment, **M6** = at sixth month

Continuing, we then focused on EIM's remission regarding its location (Figure 7). Interestingly it's seemed that proportion of rheumatological EIM's remission was higher in the vedolizumab group but the difference was not statistically significant (43.9 vs 28%, p value = 0.2). In contrast, there was no difference of dermatological EIM's remission between the two groups (59.3 vs 50%, p value = 0.7).

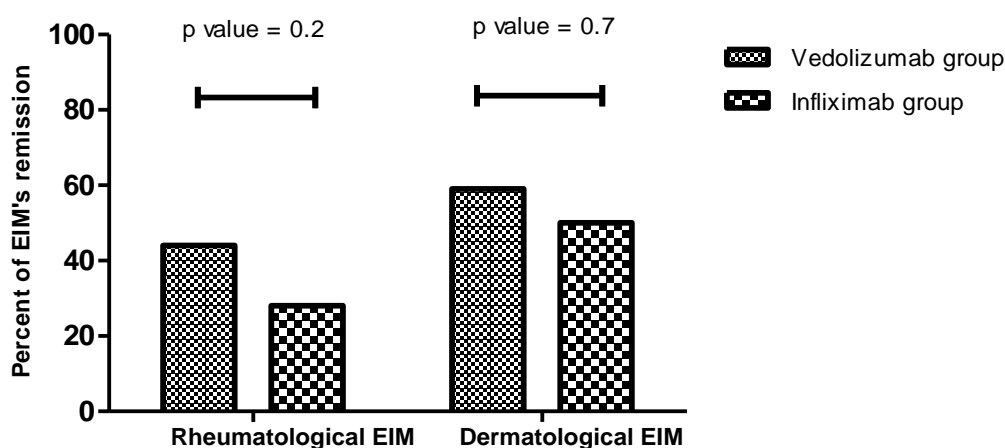


Figure 7: EIM's remission in vedolizumab and infliximab group according to its location

EIM = Extra-intestinal manifestation

Finally, we looked at the evolution of EIM induced by anti-TNF α . Ten patients had an EIM induced by anti-TNF α in the vedolizumab group. Eight patients were in remission about their EIM at M6 (80%). There were only dermatological manifestations, the most frequent being psoriasis (60%).

(3) Predictive factors of EIM's remission at M6

Univariate analysis indicated only one significant difference according to EIM's remission at M6 (Table 5) based on the underlying disease (30.0 vs 5.9% of patients with UC, p value = 0.02).

In multivariate analysis, underlying disease (OR = 9.4; 95%CI [1.5-57.8], p value = 0.02), female gender (OR = 5.6; 95%CI [1.3-25.6], p value = 0.02) and IBD's remission at M6 (OR = 3.1; 95%CI [1.0-9.8], p value = 0.05) differed significantly (Figure 8).

Variable	Univariate analysis				Multivariate analysis	
	No EIM's remission at M6 (n = 34)	EIM's remission at M6 (n = 30)	p value	Odds ratio [CI95%]	Odds ratio [CI95%]	p value
UC n(%)	2 (5.6)	9 (30.0)	0.02	6.9[1.3-34.9]	9.4[1.5-57.8]	0.02
Female gender n(%)	23 (67.7)	26 (86.6)	0.09	3.1[0.9-11.1]	5.6[1.3-25.6]	0.02
IBD's remission at M6 n(%)	16 (47.1)	20 (66.7)	0.1	0.4[0.2-1.2]	3.1[1.0-9.8]	0.05
Smokers n(%)	21 (61.7)	15 (50.0)	0.2	1.9[0.7-5.3]	-	-
Surgery history n(%)	21 (61.7)	15 (50.0)	0.3	1.6[0.6-4.4]	-	-
Familial history n(%)	8 (23.5)	8 (26.7)	0.8	0.8[0.2-2.5]	-	-

Table 5: Univariate analysis of different variables between patients treated by vedolizumab and with EIM's remission or no at sixth month (n = 64).

EIM = Extra intestinal manifestations; **UC** = Ulcerative Colitis; **IBD** = Inflammatory Bowel Disease; **M0** = at the initiation of treatment; **M6** = sixth month

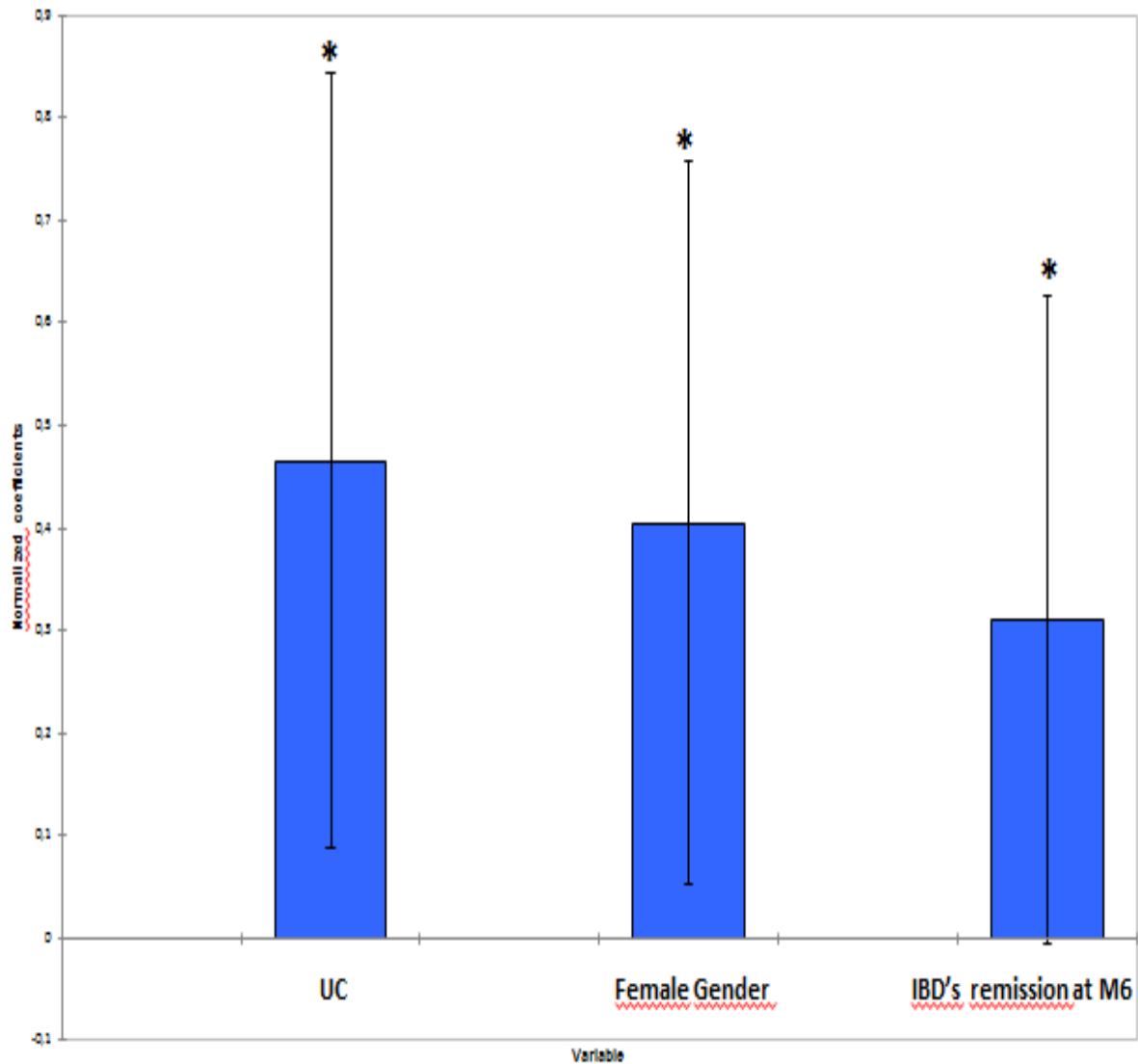


Figure 8: Normalized coefficient of different variable related to EIM remission at M6

EIM = extra intestinal manifestation; **UC** = Ulcerative colitis; **IBD** = Inflammatory Bowel Disease; **M0** = at the initiation of treatment, **M6** = sixth month

(4) General data about EIM

Among the 76 patients in the vedolizumab group, 67 had one EIM, 5 had two EIM and 4 had none. In the infliximab group, among the 36 patients, 33 had one EIM and 3 had two. The total number of EIM in each group was 89 for the vedolizumab group and 39 for the infliximab group.

The most frequent type of EIM was rheumatological (46.1 and 66.7%), regardless of the treatment (vedolizumab or infliximab) (Figure 9). This was followed by dermatological (30.3 and 20.5%) and the hepato-biliary (15.7 and 12.8%). Ocular manifestations were rare (4.5 and 0%) (Table 6-7).

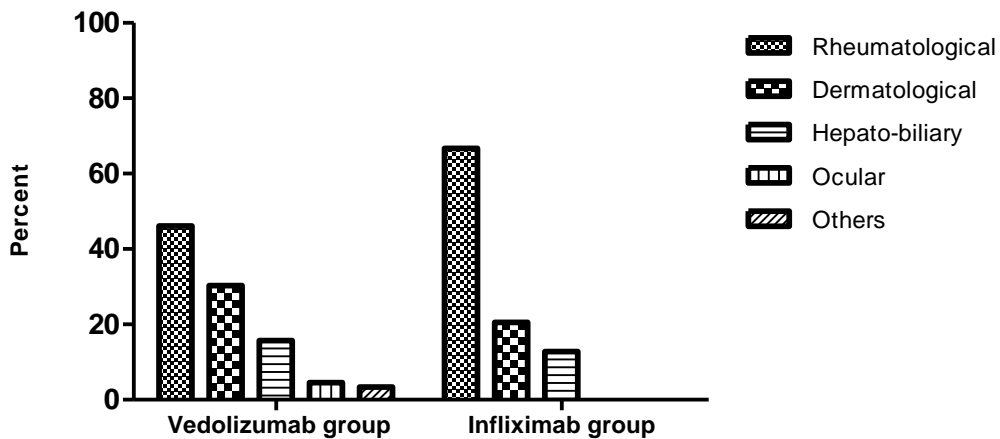


Figure 9: EIM's repartition in vedolizumab and infliximab group

EIM = Extra-intestinal manifestation

Localization EIM	n=89(%)	EIM	n(%)
Rheumatological	41 (46.1)	Axial arthropathy	18 (43.9)
		Arthralgia	16 (39.0)
		Peripheral arthropathy	7 (17.1)
Dermatological	27 (30.3)	Psoriasis	15 (55.6)
		Erythema nodosum	4 (14.8)
		Pyoderma gangrenosum	2 (7.4)
		Eczema	2 (7.4)
		Verneuil's disease	2 (7.4)
		Sweet's syndrom	1 (3.7)
		Folliculitis	1 (3.7)
Hepato-biliary	14 (15.7)	PSC	14 (100)
Ocular	4 (4.5)	Uveitis	4 (100)
Other	3 (3.4)	Lupus	2 (66.7)
		Obliterans bronchiolitis	1 (33.3)

Table 6: Extra-intestinal manifestations in patients treated by vedolizumab

EIM = Extra-Intestinal Manifestation; **PSC** = Primary sclerosing cholangitis

Localization EIM	n=39 (%)	EIM	n(%)
Rheumatological	26 (66.7)	Axial arthropathy	10 (38.5)
		Arthralgia	11 (42.3)
		Peripheral arthropathy	5 (19.2)
Dermatological	8 (20.5)	Erythema nodosum	3 (37.5)
		Psoriasis	2 (25)
		Pyoderma gangrenosum	1 (12.5)
		Eczema	1 (12.5)
		Rosacea	1 (12.5)
Hepato-biliary	5 (12.8)	PSC	5 (100)

Table 7: Extra-intestinal manifestations in patients treated by infliximab

EIM = Extra-Intestinal Manifestations

(5) Hepatobiliary manifestations

Then we focused on hepatobiliary manifestations and more particular PSC. Our study showed that 14 patients had a PSC in vedolizumab group (4 patients with UC and 11 with CD). No improvement of liver function test was observed when we compared hepatic enzyme levels at M0 and M6 (Figure 10).

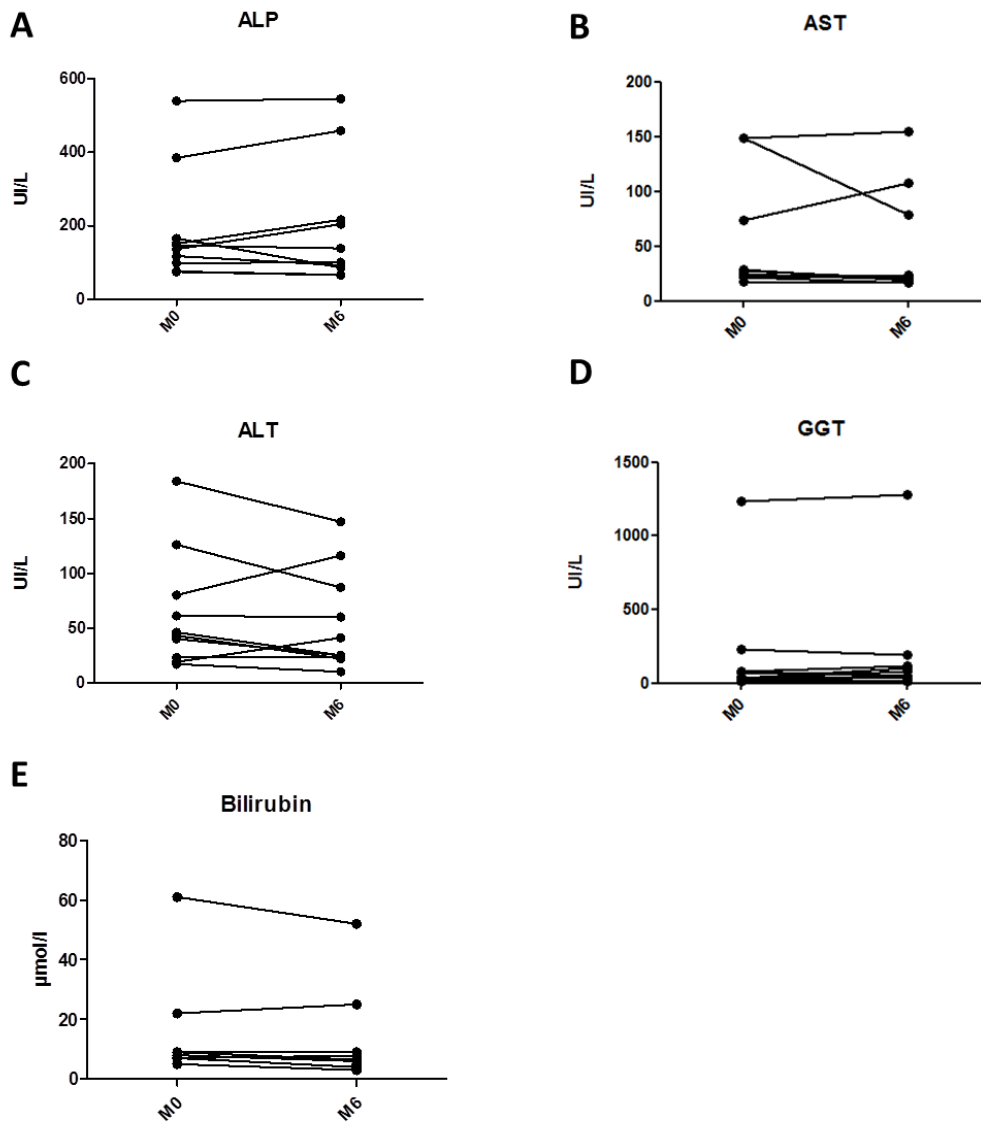


Figure 10: Hepatic enzyme levels at M0 and M6 in patients with PSC in vedolizumab group (n= 14)

A. ALP levels at M0 and M6 **B.** AST levels at M0 and M6 **C.** ALT levels at M0 and M6 **D.** GGT levels at M0 and M6 **E.** Bilirubin levels at M0 and M6

M0= at the initiation of treatment; **M6**= at sixth month, **ALP**= alkalin phosphatase; **AST**= aspartate transaminase; **ALT**= alanine transaminase; **GGT**= gamma-glutamyl transferase

E. Discussion

Vedolizumab has demonstrated its efficacy in the treatment of IBD but published data about its effect on the management of EIM is limited. As far as we know, our study is the first to investigate the effectiveness of vedolizumab for the management of EIM and to compare it to group of patients treated with infliximab. We chose infliximab because according to the literature it's the most effective drug for the treatment of EIM (59,60). Among the 270 patients included, 76 (45.2%) patients presented an EIM in the vedolizumab group vs. 36 (35.3%) in the infliximab group. Consistent with the literature, rheumatological and dermatological EIM are the most frequent(12). EIM occurred more frequently in patients with CD than UC as seen in other studies(11,80).

There was no significant difference of EIM's remission at M6 between the two groups (46.9 vs 35.4%) regardless the time of EIM's occurrence. One EIM's remission's predictive factor at M6 in the vedolizumab group was IBD's remission of the underlying disease. Due to vedolizumab gut's specificity of its action on T cells expressing $\alpha 4\beta 7$ integrin, it could be hypothesized the inaction of vedolizumab on EIM. However, these results further support the idea that EIM are mediated by circulating T cells expressing integrin $\alpha 4\beta 7$, in other organs than gut, and the expression of MadCAM-1 in other tissue than intestinal(55,81–83).

Our research has highlighted a non-significant trend of more rheumatological EIM's remission in vedolizumab group compared to infliximab group. These finding may be somewhat limited because of the small sample size. Although, these results differ from the published study of Varkas (2017)(77), but they are consistent with those of Orlando (2017)(78). The Varkas's study reported on new onset or exacerbation of arthritis/sacroiliitis in vedolizumab-treated patients. But it was a retrospective study based on only 5 cases reports. In contrast, Orlando's study is preliminary results of a prospective study based on 53 patients treated with vedolizumab that showed the effectiveness of vedolizumab in the treatment of IBD's associated spondylarthropathy. Our results also corroborate those of Feagan (2016)(84). His work is a GEMINI 2 post hoc analysis which highlighted a trend for both reduced incidence of new or worsening arthritis and arthralgia in patients receiving vedolizumab.

Likewise, we have noticed, that vedolizumab seemed to be more efficient on dermatological EIM with 59.3% of remission at M6 compared to 43.9% for rheumatological EIM. Our results are in line with those of Tadbiri(85) which reported in a prospective cohort study 44.7% of rheumatological EIM's remission after 54 weeks of treatment by vedolizumab versus 75% of remission for dermatological EIM.

Patients treated by anti-TNF α , described paradoxical manifestations that had been induced by these drugs (66). Depending on the study, they occurred in 20.5 to 29% of cases, most of which were dermatological (64,65,86). In our study, we reported 3 patients with skin paradoxical manifestations induced by vedolizumab. There are in accordance with those of Tadbiri's study in which they reported 14 incident cases of paradoxical skin manifestations. They concluded, paradoxical inflammation may be not just be restricted to the anti-TNF α drug class but could also be caused by other biological agents. This finding has to be discussed. Our study specifically looked at the evolution of paradoxical manifestations induced by anti-TNF α in patients treated by vedolizumab. We reported 10 patients with paradoxical manifestations induced by anti-TNF α , and 8 of them (80%) were in remission at M6. This finding supports that there are certainly several mechanisms in paradoxical manifestations induced by biological agents. Some of them are a drug-class effect which explains their improvement with vedolizumab. Others are related to autoimmune mechanism of IBD's intestinal activity, independent of the treatment.

PSC is one of the most frequent EIM. Its pathogenesis is multifactorial and not fully known. One hypothesis, postulates that activated T cells from the intestine expressing integrin $\alpha 4\beta 7$ are recruited to the liver and binding on MAdCAM-1 which initiates immune-mediated damage (87). Moreover, an oral publication, now retracted, had reported a possible effectiveness of vedolizumab for the treatment of PSC (88). Our study investigated the evolution of liver function test in patients treated with vedolizumab with PSC. No liver function test improvement was observed, but our sample size might have been too small.

Our work showed that, female gender, underlying disease and IBD's remission at M6 are predictive factors for EIM's remission in multivariate analysis. These results, therefore,

need to be interpreted with caution. Given that this was a retrospectively study and that the two groups were dissimilar. As the vedolizumab group contained more females than in the infliximab group, the female gender could be a confounding factor. We must take into account that some patients of our study belonged to the cohort OBSERV-IBD which was studied by Tadbiri(85). The infliximab group patients came only from one University Hospital Center, which may indicate that this group could be less representative than vedolizumab group.

We also have to highlight that in the vedolizumab group, more patients were previously treated by azathioprine, adalimumab, golimumab or infliximab. It's explained by the fact that vedolizumab is approved in France as a second line treatment for the management of IBD. It might be used after the failure of anti-TNF α . In the same way, associated treatment could be a major bias in our study. Interestingly, we observed no difference of the number of patients with an associated treatment between the two groups.

In accordance to the existing literature, the most frequent EIM (11,79) in our study were rheumatological, followed by dermatological and hepato-biliary. All EIM reported were well-known to be associated with IBD except perhaps lupus which was found in 2 patients. We chose to consider them as EIM, as they were recorded as this by specialists in the patient's clinical data. Some publications report an association between IBD and lupus(89).

F. Conclusion:

Our study was the first to undertake the evaluation of vedolizumab's efficacy for the treatment of EIM in patients with IBD. We have shown a remission at M6 in approximatively half of the patients with EIM. This shows that, despite its gut selectivity vedolizumab could be an efficient treatment for patients with EIM. However, a randomized prospective study needs to be performed to confirm these results, especially for vedolizumab's action on rheumatological manifestations, regarding contradictory conclusion of previous publications(77,78).

III. TROISIEME PARTIE: Références bibliographiques

1. 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 Mar;12(3):218–26.
2. 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 Apr 1;62(4):630–49.
3. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014 Aug 1;8(8):717–25.
4. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien – FMC-HGE [Internet]. [cited 2017 Apr 27]. Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/>
5. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Am J Gastroenterol*. 2015 avril;110(4):564–71.
6. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599–603.
7. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 May;18(5):968–84.
8. Colman RJ, Rubin DT. Fecal Microbiota Transplantation as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Dec 1;8(12):1569.
9. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov;99(11):2235–41.
10. 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.
11. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug 31;106(1):110–9.
12. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
13. Bernklev T, Jahnsen J, Aadland E, Sauar J, Schulz T, Lygren I, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease five years after the initial diagnosis. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Apr;39(4):365–73.
14. Dougados M, Linden SVD, 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 Oct 10;34(10):1218–27.
15. Rudwaleit M, Landewé R, Heijde D van der, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial

spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):770–6.

16. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387–91.
17. Palm Ø, Bernklev T, Moum B, Gran JT. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. *J Rheumatol*. 2005 Sep 1;32(9):1755–9.
18. 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 Apr;55(4):268.
19. 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 IBSSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar 1;29(3):511–5.
20. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 20];3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3273725/>
21. Gravina AG, Federico A, Ruocco E, Schiavo AL, Romano F, Miranda A, et al. Crohn's disease and skin. *United Eur Gastroenterol J*. 2016 Apr;4(2):165.
22. Pellicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, Alonso V, Antón R, Bosca MM. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(1):21.
23. Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005 Dec;23(6):612–20.
24. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Sep;55(5):401–12.
25. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):29–34.
26. Cloché V, Buisson A, Tréchet F, Batta B, Locatelli A, Favel C, et al. Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Mar;45(3):195–9.
27. Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, et al. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan 1;10(1):43–9.
28. Mady R, Grover W, Butrus S, Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular Complications of Inflammatory Bowel Disease, Ocular Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Sci World J Sci World J* [Internet]. 2015 Mar 23 [cited 2016 Oct 20];2015, 2015. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/438402/abs/>, <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/438402/abs/>

29. Taylor SRJ, McCluskey P, Lightman S. The ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Dec;17(6):538–44.
30. Gay G, Granel F, Regent D. Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Acta Endosc*. 1999 Jun;29(3):263–81.
31. Rönnblom A, Holmström T, Tanghøj H, Rorsman F, Sjöberg D. Appearance of hepatobiliary diseases in a population-based cohort with inflammatory bowel diseases (Inflammatory Bowel Disease Cohort of the Uppsala Region). *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug 1;30(8):1288–92.
32. Vries AB de, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Feb 14;21(6):1956.
33. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KMJ, Drenth JPH, Poen AC, Witteman BJM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2270–6.
34. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002 Mar;36(3):321–7.
35. Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2017 May 10]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1111/liv.13265/full>
36. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015 Nov 1;16(11):634–41.
37. Chao C-Y, Battat R, Khoury AA, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7727.
38. Landman C, Nahon S, Cosnes J, Bouhnik Y, Brix-Benmansour H, Bouguen G, et al. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):582–9.
39. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 14;19(42):7327.
40. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights. *J Crohns Colitis*. 2010 Jun 1;4(2):115–24.
41. Morís G. Inflammatory bowel disease: An increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Feb 7;20(5):1228.
42. García-Cabo C, Morís G. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2015 Sep;26(7):468–75.
43. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med*. 1976 Apr;136(4):454–9.

44. Ekbohm A, Brandt L, Granath F, Löfdahl C-G, Egesten A. Increased Risk of Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in a Population Suffering from COPD. *Lung*. 2008 Jun 1;186(3):167–72.
45. Ji X-Q, Wang L-X, Lu D-G. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Oct 7;20(37):13501.
46. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):741–7.
47. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS One*. 2013;8(2):e56944.
48. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb 1;10(2):226–35.
49. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1090–100.
50. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1203–5.
51. Das KM, Sakamaki S, Vecchi M, Diamond B. The production and characterization of monoclonal antibodies to a human colonic antigen associated with ulcerative colitis: cellular localization of the antigen by using the monoclonal antibody. *J Immunol*. 1987 Jul 1;139(1):77–84.
52. Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):103–8.
53. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jan 12;359(9301):150–7.
54. Salmi M, Jalkanen S. Human Leukocyte Subpopulations from Inflamed Gut Bind to Joint Vasculature Using Distinct Sets of Adhesion Molecules. *J Immunol*. 2001 Apr 1;166(7):4650–7.
55. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2006 Mar;6(3):244–51.
56. 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 Feb;118(2):274–8.
57. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. 2011;11:7.
58. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. The Link between Ankylosing Spondylitis, Crohn's Disease, Klebsiella, and Starch Consumption. *Clin Dev Immunol [Internet]*. 2013 [cited 2017 Aug

12];2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3678459/>

59. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):1–9.
60. Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig*. 2012 Sep;104(9):468–72.
61. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006 Apr;55(4):505.
62. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthritis 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 Dec;63(12):1664–9.
63. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;15(3):314.
64. Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, Bigard M-A, Schmutz J-L, Barbaud A, et al. Cumulative Incidence of, Risk Factors for, and Outcome of Dermatological Complications of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A 14-Year Experience. *Am J Gastroenterol*. 2015 Aug;110(8):1186–96.
65. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vandecandelaere P, Vande Casteele N, Breynaert C, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 5;164(1):10–22.
66. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;9(9):496–503.
67. Thiebault H, Boyard-Lasselín 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 Aug;28(8):876–81.
68. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec 1;34(11–12):1318–27.
69. 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 Nov 1;9(11):982–7.
70. Cox D, Brennan M, Moran N. Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Oct;9(10):804–20.

71. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte Homing and Homeostasis. *Science*. 1996 Apr 5;272(5258):60–7.
72. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997 Jul;151(1):97–110.
73. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2005 Nov 3;353(18):1912–25.
74. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2005 Jul 28;353(4):362–8.
75. 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 Aug 22;369(8):699–710.
76. 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 Aug 22;369(8):711–21.
77. 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 May;76(5):878–81.
78. 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 Jan 17;
79. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct 1;10(10):585–95.
80. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Dec 14;20(46):17463–7.
81. Salmi M, Jalkanen S. Human Leukocyte Subpopulations from Inflamed Gut Bind to Joint Vasculature Using Distinct Sets of Adhesion Molecules. *J Immunol*. 2001 Apr 1;166(7):4650–7.
82. Grant AJ, Lalor PF, Hübscher SG, Briskin M, Adams DH. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatol Baltim Md*. 2001 May;33(5):1065–72.
83. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010 Sep;4(3):257–68.
84. 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 Apr 1;152(5):S597.

85. Sara Tadbiri, Laurent Peyrin-Biroulet, Melanie Serrero, Jerome Filippi, Benjamin Pariente, Xavier Roblin, et al. Effectiveness of vedolizumab therapy for extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 en cours de soumission;
86. Eligius Hellström A, Färkkilä M, Kolho K-L. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016 May;51(5):563–71.
87. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1161–70.
88. Eksteen B, Heatherington J, Oshiomogo J, Panaccione R, Kaplan G, Ghosh S. RETRACTED: Efficacy and Safety of Induction Dosing of Vedolizumab for Reducing Biliary Inflammation in Primary Sclerosing Cholangitis (Psc) in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *J Hepatol.* 2016;64(2S):S199.
89. Katsanos KH, Voulgari PV, Tsianos EV. Inflammatory bowel disease and lupus: A systematic review of the literature. *J Crohns Colitis.* 2012 Aug 1;6(7):735–42.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

TAKOUDJU Céline

64 pages – 7 tableaux – 10 figures

Résumé :

Introduction : Le vedolizumab est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ exprimée par les lymphocytes T. Cette intégrine permet l'adressage de ces lymphocytes T au niveau du tissu digestif inflammatoire. Il est indiqué dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH). Il existe peu de données concernant l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales (MEI) associées à ces pathologies. Cette étude avait pour but de comparer l'évolution des MEI après 6 mois de traitement entre un groupe de patients traité par vedolizumab et un groupe traité par infliximab. **Matériels et méthodes :** Dans cette étude rétrospective, multicentrique et observationnelle, étaient inclus tous les patients ayant bénéficié de 6 mois consécutifs de traitement par vedolizumab entre mai 2014 et janvier 2016 dans 4 centres français. Le groupe infliximab incluait les patients ayant bénéficié de 6 mois de traitement par infliximab entre janvier 2013 et décembre 2015 dans un centre français. Pour chaque patient était déterminée à partir des données du dossier médical, l'activité des MEI à l'initiation du traitement et au sixième mois (M6). **Résultats :** Dans cette étude, 76 patients sur 168 (45,2%) présentant un antécédent de MEI ont été inclus dans le groupe vedolizumab contre 36 sur 102 (35,3%) dans le groupe infliximab (p value = 0,1). A M6 il n'a pas été observé de différence significative des taux de rémission entre le groupe vedolizumab (46,9%) et le groupe infliximab (35,4%) (p value = 0,1). En analyse multivariée, le sexe féminin, la présence d'une RCH et la rémission de la MICI sous-jacente étaient les trois seuls facteurs associés à la réponse de la MEI au vedolizumab. Les MEI les plus fréquentes étaient les manifestations rhumatologiques quelque soit le groupe ou la pathologie sous-jacente. Dans 80% des cas les manifestations paradoxales induites par les anti-TNF α étaient mises en rémission par le vedolizumab à M6. **Conclusion :** Le vedolizumab permet une mise en rémission des MEI dans environ 45% des cas. La mise en rémission de la MICI sous-jacente est associée à la réponse au vedolizumab. Il permet également une mise en rémission des manifestations paradoxales liées aux anti-TNF α .

Mots-clés : manifestations extra-intestinales, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, vedolizumab, infliximab

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE
Directeur de thèse : Docteur Alexandre AUBOURG
Membres du Jury : Professeur Arnaud BOURREILLE
Professeur Driffa MOUSSATA
Docteur Laurence PICON

Date de soutenance : 2 octobre 2017