



**HAL**  
open science

# Evaluation des taux résiduels d’Infliximab comme facteur prédictif d’efficacité du traitement chez les enfants suivis pour maladie de Crohn à l’Hôpital d’Enfants de Nancy

Marjorie Bonneton

► **To cite this version:**

Marjorie Bonneton. Evaluation des taux résiduels d’Infliximab comme facteur prédictif d’efficacité du traitement chez les enfants suivis pour maladie de Crohn à l’Hôpital d’Enfants de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732336

**HAL Id: hal-01732336**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732336>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

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

par

**Marjorie BONNETON**

le 4 Octobre 2012

**Evaluation des taux résiduels d’Infliximab  
comme facteur prédictif d’efficacité du traitement chez  
les enfants suivis pour maladie de Crohn à l’Hôpital  
d’Enfants de Nancy**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Cyril SCHWEITZER	Professeur	Président
Monsieur Bruno LEHEUP	Professeur	Juge
Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Juge
Monsieur Alain MORALI	Médecin des Hôpitaux, HDR	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI  
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD Vice  
Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ Vice  
Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN  
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Asseseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques  
BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean  
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel  
MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre  
MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude  
PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN Professeur

Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétiologie)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN Professeur  
Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD Professeur François  
SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER Docteur Pierre

THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA



**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY Professeur  
Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur  
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de  
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô  
Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

**A notre président du jury**

**M. le Professeur Cyril SCHWEITZER**

**Professeur de Pédiatrie**

*Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.*

*Nous sommes reconnaissants de votre soutien, votre disponibilité et votre confiance afin de mener à bien nos projets.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.*

**A notre juge,**

**M. le Professeur Bruno LEHEUP,**

**Professeur de Génétique**

**Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques**

*Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.*

**A notre juge,**

**M. le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET**

**Professeur d'Hépatogastroentérologie**

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous remercions pour les compétences que vous nous avez transmises et pour votre participation à l'élaboration de ce projet.*

*Veillez trouver par ce travail tout notre respect et notre sincère gratitude.*

**A notre juge et directeur de thèse,**

**M. le Docteur Alain MORALI,**

**Docteur en médecine, Habilitation à Diriger les Recherches**

*Nous vous remercions de la confiance dont vous nous avez honorés en nous proposant ce sujet de thèse et pour votre aide précieuse dans sa réalisation. Nous espérons que ce travail réponde à votre attente.*

*Nous sommes fiers d'avoir pu apprendre à vos côtés.*

*Veillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, notamment :

**Le Docteur Abderrahim Oussalah** pour ton aide statistique précieuse et ta disponibilité

**Maryline Martin** pour ta patience et la transformation de ton bureau en « mini archives »

Nous remercions l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui nous ont accompagnées et formées durant notre cursus, en particulier :

L'équipe de **pédiatrie de Thionville** pour son soutien durant nos premiers mois d'internat

L'équipe d'**hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandres à Lille** pour son accueil chaleureux (malgré la pluie !) et son enseignement: les professeurs Gottrand et Turck, les docteurs Michaux, Guimber, Coopman, Wizla sans oublier les chefs de cliniques et assistantes Amélie, Marine, Charlotte, Dorothée

L'équipe d'**hépatogastroentérologie adulte du CHU de Brabois** notamment le docteur Abdenour Babouri, merci pour ta disponibilité, ta patience et tes conseils qui m'ont été d'une grande aide quand on passe de la pédiatrie au « monde des grands »

L'équipe de **réanimation pédiatrique** : les docteurs Letacon, Maria, Girard, Denis, Thomas qui nous ont appris beaucoup et dans la bonne humeur durant ces derniers mois d'internat

Nous remercions nos différents **co-internes** grâce à qui ces 4 années sont passées encore plus vite

**Un grand MERCI** à toutes les personnes qui m'entourent et m'accompagnent :

*A mes parents, Annick et Bernard*, pour leur amour, leur soutien, eux qui ont toujours cru en moi (ça y est je fais le même métier que Laure dans Sous le soleil !)

*A ma sœur Marlène*, pour sa complicité et ses encouragements des dernières semaines. Je suis contente et fière d'avoir une sœur comme toi

*A mes grands-parent, Elda et Fernand*, voici un travail qui permettra d'avoir un 1<sup>er</sup> « docteur » dans la famille, encore une bonne occasion pour faire un ban bourguignon !

*A la mémoire de Lulu et Monmon*

*A Romina*, pour cette belle amitié sincère née sur les bancs de la fac de Nice et pour ta présence en toute circonstance

*A Magaly*, pour tes talents de globetrotteuse (Lyon, Vence, Nancy, Lille) et tous les bons moments passés ensemble qui ne sont pas prêts de s'arrêter malgré la distance

*A Gaëlle*, notre parisienne et la plus assidue du groupe pour partir à la découverte des hauts lieux de la gastronomie lorraine

*A Marie R. et Marie R.*, (elles sont bien 2 !) les M&M's alsaciennes, pour l'organisation du pèlerinage annuel au marché de Noël, pour notre belle escapade aux States et les souvenirs sauvages du Wyoming...

*A Caro*, pour ta bonne humeur et les bons goûters apéro du dimanche après-midi

*A Emilie*, pour tes conseils avisés de réanimatrice

*A Anne-Laure*, pour notre amitié issue d'une rencontre thionvilloise et poursuivie dans une sympathique coloc lilloise

*A Amélie S. et Emeline*, en espérant former une belle (et bonne) équipe de gastro pédiatrie lorraine

En vous souhaitant une agréable lecture...

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*



## Table des matières

Liste des abréviations .....	18
I. Introduction.....	20
II. Revue de la littérature .....	21
A-    Maladie de Crohn .....	21
1- Epidémiologie .....	21
a- Caractéristiques démographiques .....	21
b- Incidence et prévalence .....	21
c- Topographie.....	22
2- Etiologies .....	22
a- Génétique .....	22
b- Facteurs environnementaux .....	23
c- Microbiote .....	24
3- Clinique.....	25
a- Manifestations digestives .....	25
b- Signes généraux .....	26
c- Croissance .....	26
d- Signes extradiigestifs .....	27
e- Lésions ano-périnéales .....	27
4- Classification.....	28
5- Biologie.....	29
6- Examens des selles.....	30
7- Imagerie .....	30
8- Endoscopie .....	31
9- Anatomopathologie .....	31
10- Vidéocapsule.....	32
11- Evolution.....	32
12- Complications de la maladie de Crohn .....	35
13- Diagnostics différentiels.....	35
14- Traitements.....	36
a- Nutrition .....	37

b-	5- Amino-salycilés.....	37
c-	Corticothérapie.....	38
d-	Immunosuppresseurs.....	38
e-	Anti-TNF.....	39
f-	Anti-VCAM.....	39
g-	Antibiothérapie.....	40
h-	Traitements symptomatiques .....	40
i-	Chirurgie .....	40
j-	Soutien psychologique .....	40
k-	Nouvelles thérapeutiques .....	41
B-	Traitement par Infliximab.....	42
1-	Classe thérapeutique.....	42
2-	Rôle du TNF $\alpha$ .....	42
3-	Mécanisme d'action de l'infliximab.....	43
4-	Indications .....	44
a-	Pédiatrie.....	44
b-	Gastro-entérologie adulte .....	45
c-	Rhumatologie .....	45
d-	Dermatologie .....	45
5-	Contre-indications .....	45
6-	Effets indésirables .....	46
7-	Bilan pré-thérapeutique.....	47
8-	Posologie .....	47
9-	Efficacité .....	48
10-	Infliximabémie .....	48
11-	Anticorps anti-infliximab (HACA) .....	50
III.	Etude personnelle .....	51
A-	Intérêt.....	51
B-	Méthodologie.....	51
1-	Critères d'inclusion .....	51
2-	Critères d'exclusion.....	52
3-	Critères de jugement principal et secondaire.....	52

4-	Variables étudiées.....	52
5-	Statistiques.....	54
C-	Résultats .....	54
1-	Caractéristiques des patients : .....	55
2-	Perfusions de Rémicade® : caractéristiques .....	56
3-	Facteurs associés à la rémission de la MC .....	58
4-	Taux résiduel d’infliximab en fonction de l’activité de la maladie .....	66
IV.	Discussion .....	69
	Recommandations .....	75
V.	Conclusion.....	76
	Sommaire des figures .....	77
	Sommaire des tableaux.....	77
	Références .....	78

## Liste des abréviations

5-ASA : 5 amino-salycilés

6-MMP: 6-méthylmercaptopurine

6-TGN: 6 thioguanines nucléotides

AGA: American Gastroenterological Association

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASP : Abdomen Sans Préparation

ATCD : antécédents

ATG16L1: autophagy related 16-like 1 protein complex

AUC: Area under the curve (aire sous la courbe)

BCG: bacille de Calmette et Guérin

CARD 15: caspase activating recruitment domain 15

CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity

CMax: concentration maximale

CMV: cytomégalovirus

CRP: protéine C réactive

DNA: acide désoxyribonucléique

EBV: virus d'Epstein Barr

GETAID: groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif

GWAS: genome wide association study

HACA: (human anti-chimeric antibody) anticorps anti-infliximab

HBI: Harvey Bradshaw Index

IFX: Infliximab

IL: Interleukine

IMC: Indice de Masse Corporelle

IQR: Interquartile Range

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

JAK : Janus kinase

LR : likelihood ratio

MC: Maladie de Crohn

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

MTHFR: méthylène-tetra-hydrofolate reductase

MTX: Methotrexate

NFkB: nuclear factor kappa B

NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain containing 2

NYHA: New York heart association

OR: odd ratio

PCDAI: Pediatric Crohn disease Activity Index

RCH: rectocolite hémorragique

ROC: Receiver Operating Characteristic

TGF: transforming growth factor

TNF: tumor necrosis factor

TPMT: thiopurine méthyltransférase

VCAM: vascular-cell adhesion molecule

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

VPN: valeur prédictive négative

VPP: valeur prédictive positive

VS: vitesse de sédimentation

## I. Introduction

La maladie de Crohn (MC) a été décrite pour la première fois en 1932 par Crohn, Ginzburg et Oppenheimer suite à l'observation de plusieurs cas présentant la même symptomatologie clinique avec une atteinte iléale terminale[1]. Il sera démontré ultérieurement qu'il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre tout le tube digestif avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon droit.

L'incidence de cette maladie est en constante augmentation ces dernières années et son diagnostic est fréquent à l'âge pédiatrique. La maladie de Crohn est une pathologie chronique avec des modes de révélation variés. Chez l'enfant, une attention particulière est à porter sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire qui conditionnent la prise en charge thérapeutique. De nouveaux traitements comme les anti-TNF (anti Tumor Necrosis Factor) apparus dans le début des années 1990 ont modifié les stratégies thérapeutiques et l'évolution de la maladie. Les anti-TNF ont prouvé leur efficacité sur la rémission clinico-biologique et la cicatrisation muqueuse dans les maladies de Crohn résistantes.

Le premier anti-TNF commercialisé était l'Infliximab (IFX, Rémicade®), un anticorps monoclonal chimérique administré par voie intraveineuse. Ce traitement a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la maladie de Crohn pédiatrique active sévère en 2007. La posologie et la fréquence d'administration du traitement peuvent être modifiées en fonction de la réponse thérapeutique. Malgré cette optimisation thérapeutique, on constate chez certains patients une perte progressive d'efficacité du traitement avec apparition d'anticorps humains anti chimériques (HACA) et diminution des taux sanguins résiduels d'IFX [2]. Concernant la relation échappement thérapeutique et faible taux d'IFX, les différents résultats sont parfois contradictoires et peu d'études existent chez l'enfant.

**L'objectif principal est donc d'évaluer l'intérêt des taux sanguins résiduels d'Infliximab comme facteur prédictif de réponse au traitement de la maladie de Crohn pédiatrique.**

**Les objectifs secondaires consistent à comparer les taux résiduels d'infliximab, de CRP (protéine C réactive), de calprotectine et l'évolution clinique de la maladie et à observer les effets secondaires du traitement.**

## II. Revue de la littérature

### A- Maladie de Crohn

#### 1- Epidémiologie

##### *a- Caractéristiques démographiques*

En France la maladie de Crohn touche une personne sur mille et majoritairement l'adulte jeune entre 15 et 40 ans mais elle n'est pas rare chez l'enfant de moins de 10 ans. Un second pic moins marqué existe vers l'âge de 65-75 ans. La MC est plus fréquente chez le garçon avant 15 ans puis le sexe ratio tend à s'inverser après cet âge [3]. Elle touche toutes les classes socio-économiques. Certaines populations comme les juifs ont plus de risque de développer une MC [4].

A l'hôpital d'enfants de Nancy, en août 2012, notre cohorte comprend 231 MICI avec 50,6% de garçons, 148 MC (64%), 69 RCH (30%), 14 colites inclassées (6%). En ne prenant que la filière active, on compte 155 maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) dont 102 MC, 44 RCH et 9 colites inclassées. Pour la MC, l'âge moyen au diagnostic est de 12,2 ans, la médiane à 12,7 ans avec un âge minimum au diagnostic de 1,2 ans et maximum de 17 ans. Les moins de 5 ans représentent 8,3% des enfants atteints de MC.

Sur le plan topographique, il existe un gradient nord-sud marqué avec une plus forte incidence de MC dans la moitié nord de la France [5] tout comme dans la moitié nord de l'Europe ou des Etats-Unis.

##### *b- Incidence et prévalence*

L'incidence de la MC augmente en France et en particulier chez les jeunes enfants. Les formes pédiatriques représentent environ 15% de l'ensemble des MC. Sur la cohorte EPIMAD regroupant des enfants du nord de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme, Seine

Maritime), le taux d'incidence entre 1988 et 2007 est passé de 5,2 cas pour 100000 à 6,7 cas pour 100000 soit une augmentation de 29%. Le taux d'incidence chez les enfants de 10 à 19 ans a augmenté de 71% durant la même période passant de 6,5 à 11,1 pour 100000 enfants [6]. Cette tendance se confirme dans le reste du monde avec une augmentation d'incidence de la MC de 8,7% par an chez les enfants de 5 à 10 ans d'Ontario au Canada.[7]

### *c- Topographie*

Les atteintes iléo-coliques sont prédominantes au diagnostic et lors du suivi. Les lésions ano-périnéales sont également fréquentes. Dans la cohorte EPIMAD, les atteintes du tractus digestif supérieur concernent 36% des enfants au diagnostic et ce taux augmente au cours de l'évolution de la maladie. Il est constaté au cours du suivi une extension de la maladie chez environ un tiers des enfants. Au diagnostic, l'atteinte iléocolique concerne 63% des enfants de la cohorte, 27% ont 3 segments atteints, 23% ont une atteinte extradigestive et 5% ont une atteinte périnéale. [3]

## **2- Etiologies**

Avec la rectocolite hémorragique et les colites inclassées, la MC fait partie des MICI dont l'étiologie précise reste non démontrée. Il s'agit de maladies multi factorielles. L'hypothèse actuelle semble être une réaction inappropriée et exagérée du système immunitaire de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'antigènes d'origine microbienne de la flore intestinale.

### *a- Génétique*

On sait maintenant qu'il y a une prédisposition génétique chez les patients atteints de MC. Des antécédents familiaux sont retrouvés chez 8 à 15% des personnes ayant une MC. Dans une étude réalisée en France chez 1316 patients adultes ayant une MC, il y a 152 patients ayant un antécédent familial de MC soit 12% [8]. Le risque relatif est de 2 à 16% si un des parents du premier degré à une MC, de 30 à 40% si les deux parents sont atteints et de 5 à



22% si un des parents du 1<sup>er</sup> degré à une MICI que ce soit une MC ou une RCH [9]. Plusieurs études récentes ont trouvé un taux de concordance pour la MC chez les jumeaux monozygotes de 20 à 50% significativement supérieur aux dizygotes (0 à 7%) [10]. Le premier gène de susceptibilité NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) /CARD15 (caspase activating recruitment domain 15) localisé sur le chromosome 16 a été découvert en 2001. Récemment les études de génome (GWAS) ont permis d'identifier de nombreux autres gènes et mutations codant pour le récepteur de l'interleukine 23 ou pour la molécule ATG16L1 (autophagy related 16-like 1 protein complex) [11, 12]. En utilisant une analyse GWA dans une cohorte pédiatrique de 1011 enfants ayant une maladie inflammatoire du tube digestif, Kugathasan a pu fournir de nouvelles informations sur la pathogénie de la maladie en identifiant 2 nouveaux loci sur les chromosomes 20 et 21 [13]. D'autres études de ce type sont réalisées et mettent régulièrement en évidence de nouveaux loci (chromosome 3,5,10,18) associés à la MC [14]. Ces découvertes génétiques ont pour objectif de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

L'association est la plus significative avec NOD2, codant pour une protéine jouant un rôle essentiel dans le système immunitaire en contrôlant la flore bactérienne commensale de l'intestin. Sa portion N-terminal contient 2 caspases impliquées dans l'apoptose. Le gène CARD15 est reconnu comme facteur de risque de MC. Trois mutations sont associées avec la MC. La mutation 1007fs diminue l'expression des défensines et s'associe chez l'enfant à un risque plus élevé d'atteinte iléale et à une pathologie plus sévère avec risque élevé de sténose et de chirurgie précoce avant 17 ans [15]. La présence d'une mutation hétérozygote de CARD 15 augmente le risque relatif de développer une MC par 3 tandis que le risque est multiplié par 38 à 44 chez les homozygotes [16].

De nouvelles associations génétiques dans la MC sont constamment découvertes et s'associent préférentiellement avec : un phénotype, un âge de diagnostic, une localisation, la sévérité de la maladie, le devenir chirurgical ou encore avec une population donnée.

### ***b- Facteurs environnementaux***

Le tabac est le seul facteur à avoir un rôle établi dans la MC. Contrairement à la RCH, il multiplie par 2 le risque de développer la maladie et son arrêt diminue l'incidence des

poussées [17]. Les patients avec une MC semblent être plus exposés au tabac que ce soit en prénatal ou durant leur enfance. Tout comme le tabagisme actif, le tabagisme passif durant l'enfance influence le développement de la MC [18].

L'émergence de la MC, chez des personnes venant de population à faible incidence de MICI et qui migrent vers des pays développés, suggère l'impact de facteurs environnementaux.

Les agents infectieux, notamment la rougeole ou des mycobactéries, ont souvent été incriminés mais il n'existe pas de preuve qu'ils participent à la genèse des MICI. Cependant la présence de bactérie intracellulaire pourrait être la conséquence d'un défaut de l'immunité innée. On sait que les mutations de NOD2 entraînent ce déficit, avec une altération de la fonction macrophagique responsable d'une diminution de la clairance des bactéries intracellulaires. Ceci provoquerait une stimulation chronique de l'immunité cellulaire.

Le rôle de l'alimentation reste discuté et controversé dans plusieurs études. Une étude réalisée au Canada chez 130 enfants ayant une MC et 202 cas témoins a analysé le rôle de l'alimentation comme facteur étiologique de MC. Les aliments mis en évidence associés à un faible risque de MC sont les fruits, les légumes, le poisson, les fibres ainsi qu'un ratio élevé d'acide gras à longues chaînes  $\omega 3/\omega 6$  [19].

Plusieurs facteurs environnementaux ont été incriminés comme l'antibiothérapie, les infections digestives néonatales, l'allaitement maternel, la contraception orale, la vaccination par le BCG mais aucun lien n'a clairement été établi du fait de biais méthodologiques ou d'études contradictoires [20].

### *c- Microbiote*

Il existe chez les patients atteints de MC une réponse inflammatoire médiée par les lymphocytes T qui pourrait être due à une perte de tolérance vis-à-vis de la microflore intestinale et/ou à un changement dans la composition du microbiote des patients. Chez les patients présentant une mutation du gène NOD2/CARD15, la reconnaissance des motifs microbiens est altérée. Il y a un défaut de recrutement initial des cellules inflammatoires lors d'une agression microbienne. La modification de composition de la flore intestinale causerait secondairement une réaction inflammatoire adaptative exagérée voire pathologique. Ceci

rejoint l'hypothèse des agents infectieux. La microflore a un effet de barrière et s'oppose à la colonisation de l'intestin par des micro-organismes pathogènes. Elle participe au développement des réponses immunitaires. La dysbiose est un déséquilibre entre les bactéries protectrices et délétères. Le microbiote fécal des patients atteints de MICI est différent de celui des patients sains. Les *firmicutes* constituent, avec les *acinetobacteria* et les *bacteroidetes*, les 3 phyla majeurs du microbiote humain dominant [21]. La relation entre microbiote intestinal et MC active a été analysée chez 40 enfants et met en évidence chez ces enfants une diminution significative de *Faecalibacterium Prausnitzii*. Les enfants avec une maladie active ont un nombre significativement plus élevé d'*Escherichia Coli* [22]. Ces résultats ont aussi été retrouvés chez les adultes avec une diminution de *F. prausnitzii* en cas de MICI [23]. Ces bactéries ont un rôle important dans l'homéostasie intestinale. *F. prausnitzii* a des propriétés anti-inflammatoires dues à des métabolites bloquant l'activation de NFkB et la sécrétion d'IL 8. Un taux bas est donc associé à une diminution de protection de la muqueuse intestinale. Une des perspectives, pour contrôler et prévenir l'inflammation, serait d'agir sur la microflore en modifiant le microbiote intestinal par la bactériothérapie.

### 3- Clinique

La MC se présente sous une grande variété de symptômes en fonction de l'âge du diagnostic, de la localisation et de la sévérité de l'inflammation. Le début de la maladie est souvent insidieux avec des signes cliniques banals généralement à l'origine d'un retard diagnostic. Une étude anglaise retrouve un délai médian, entre les premiers symptômes et le diagnostic, de 5 mois bien que 20% des enfants aient des manifestations cliniques depuis au moins un an [24].

#### a- Manifestations digestives

Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales et la diarrhée. La diarrhée est intermittente pouvant s'accompagner de glaires et de sang avec des envies impérieuses ou des selles nocturnes. Les douleurs abdominales sont de localisation variable, à type de spasmes ou

de faux besoins. L'atteinte fréquente en fosse iliaque droite, responsable d'un syndrome abdominal aigu, peut être confondue avec une appendicite, mode de révélation possible de la maladie. L'examen abdominal peut palper une anse intestinale sensible à cause de l'inflammation. On recherche un syndrome de Koenig associant des douleurs abdominales, un ballonnement post prandial, disparaissant après un bruit de gargouillis, et un rassasiement précoce. Ce syndrome est spécifique d'une atteinte sténotique iléale. Plus rarement, il peut exister une dysphagie ou des épigastralgies révélant une atteinte œsophagienne ou gastrique.

### *b-Signes généraux*

Les phases actives de la maladie s'accompagnent d'une altération de l'état général avec une asthénie, une anorexie et un amaigrissement. La fièvre est souvent concomitante d'un syndrome inflammatoire biologique.

### *c- Croissance*

La perte de poids avec amaigrissement est fréquente lors des poussées avec : une diminution des apports liée à la symptomatologie digestive, une majoration des besoins causée par l'hyper catabolisme, et des pertes pathologiques par exsudation. Il en résulte une cassure de la courbe pondérale puis staturale avec un décalage d'environ 3 mois. Dans la cohorte Epimad, les données recueillies chez 261 enfants entre 1988 et 2004 montrent ,6 ans après le diagnostic de la MC, une dénutrition touchant 15% des enfants et un retard de croissance de 6,9%. Il y a 4 facteurs prédictifs retrouvés : le sexe masculin, le jeune âge au diagnostic, le retard staturopondéral et les manifestations extra intestinales présentes au diagnostic [25]. Le retard de croissance est un élément essentiel à prendre en compte dans la maladie de Crohn de l'enfant. Il s'accompagne généralement d'un retard de maturation osseuse laissant espérer un rattrapage statural lors du contrôle de la maladie. La vélocité staturale est diminuée dans 80% des cas au diagnostic. Un retard pubertaire est fréquent chez le garçon comme chez la fille (30 à 40%). On peut retrouver chez la fille une aménorrhée secondaire.

Il est donc nécessaire lors de chaque consultation ou hospitalisation de mesurer le poids et la taille de l'enfant, de calculer son indice de masse corporelle et sa vélocité staturale et d'évaluer les stades pubertaires selon la classification de Tanner.

#### *d- Signes extradigestifs*

La fréquence est variable, elle est de 25% dans la cohorte française Epimad.

Il s'agit surtout de manifestations articulaires : arthralgies, touchant de préférence les grosses articulations (genou, poignet, coude). On peut retrouver des atteintes axiales en particulier sacro-iliaque.

L'examen de la cavité buccale peut montrer un aphte ou une stomatite.

Les atteintes cutanées (10%), en dehors des lésions ano-périnéales, regroupent des manifestations évocatrices à type d'érythème noueux ou de lésions de pyoderma gangrenosum.

Les manifestations oculaires sont fréquentes (10 à 20%) avec des uvéites, épisclérites ou ulcérations conjonctivales.

Sur le plan hépatique, on peut observer une augmentation des transaminases amenant à rechercher une cholangite sclérosante associée.

Les complications thromboemboliques sont exceptionnelles chez l'enfant mais redoutables à cause de l'atteinte préférentielle des gros troncs veineux.

#### *e- Lésions ano-périnéales*

Elles sont présentes chez 30 à 50% des enfants au cours de la maladie. Il peut s'agir de fissures, ulcérations, abcès ou fistules. Dans la cohorte Epimad, il y a 9% d'atteinte périnéale au diagnostic et 27% au cours du suivi de la maladie, en ne prenant en compte que les abcès et les fistules [3].

#### 4- Classification

La MC est classée en fonction de sa topographie, de l'âge de l'enfant au diagnostic, de son phénotype. Ces critères permettent d'établir la classification de Vienne puis de Montréal. Plus récemment une nouvelle classification est utilisée. Cette dernière reprend les mêmes critères en y ajoutant le ralentissement ou non de la croissance : c'est la classification de Paris datant de 2010.[26]

	Vienne
<b>Âge de diagnostic</b>	A1 : < 40 ans A2 : > 40 ans
<b>Localisation</b>	L1 : iléal L2 : colon L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon
<b>Intensité</b>	B1 : non fistulisante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulisante

Tableau 1. Classification de Vienne

	<b>Montreal</b>	<b>Paris</b>
<b>Age au diagnostic</b>	A1: <17 ans A2: 17-40 ans A3: >40 ans	A1a: <10 ans A1b: 10-17 ans A2: 17-40 ans A3: >40 ans
<b>Localisation</b>	L1: iléon +/- caecum L2: côlon seul L3: iléo colique L4: tube digestif haut	L1: 1/3 distal de l'iléon +/- caecum L2: côlon seul L3: iléo colique L4a: tube digestif au-dessus du Treitz L4b: jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon
<b>Evolution</b>	B1: inflammatoire B2: sténosante B3: fistulissante p: maladie périnéale	B1: inflammatoire B2: sténosante B3: fistulissante B2B3: sténosante et fistulissante p: maladie périnéale
<b>Croissance</b>	—	G <sub>0</sub> : pas de retard de croissance G <sub>1</sub> : retard de croissance

**Tableau 2. Classification de Montréal et Paris**

## 5- Biologie

Elle met en évidence des signes d'inflammation avec l'augmentation de la VS et de la CRP [27]. On dose lors du diagnostic les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae ayant une spécificité de 93% pour la MC et une valeur prédictive positive de 75% [28]. On recherche une anémie liée à l'inflammation ou à une carence (en fer, en folate ou en vitamine B12). La

carence en B12 se rencontre essentiellement en cas de résection iléale. Les personnes atteintes de MC ont des taux sanguins d'homocystéine (acide aminé soufré dérivant du catabolisme de la méthionine) plus élevés et sont à risque d'hyperhomocystéinémie. Cette anomalie ne semble pas associée au risque de complications thromboemboliques. Il y a un risque augmenté de MICI chez les patients présentant la mutation C677T de MTHFR et ce risque est d'autant plus grand en cas de carence en folate [29]. La biologie peut aussi montrer des signes de dénutrition ou d'entéropathie exsudative avec une hypoalbuminémie.

## 6- Examens des selles

La calprotectine fécale est un bon marqueur non invasif d'inflammation muqueuse dans la MC [30]. Elle permet de différencier une poussée de MC des troubles fonctionnels intestinaux. Des analyses de selles : virologie, coproculture, parasitologie et recherche de clostridium difficile et ses toxines sont faites lors de chaque poussée dans le cadre du diagnostic différentiel ou pour rechercher une infection associée.

## 7- Imagerie

Les examens radiologiques, notamment l'échographie abdominale et l'entéro-IRM, font partie du bilan initial. L'échographie abdominale est un bon examen de débrouillage et peut orienter le diagnostic avec des signes de sclérolipomatose ou un épaississement pariétal. Elle est aussi utilisée pour le suivi de la maladie. L'imagerie est également utile en cas de complications. L'abdomen sans préparation (ASP) peut montrer des niveaux hydro-aériques, signes d'occlusion, ou une dilatation des anses digestives en cas de colectasie. Le scanner recherche des foyers infectieux profonds en cas de sepsis mais son indication est à limiter en pédiatrie de par son caractère irradiant. L'entéro-IRM, est utile pour le diagnostic de sténose et permet d'explorer le grêle *sans irradiation*. La préparation consiste à être à jeun et ingérer une quantité importante de mannitol afin de distendre le grêle. On injecte aussi une ampoule de glucagon pour ralentir le péristaltisme. L'analyse des images en diffusion met en évidence une inflammation active. Cette séquence est intéressante pour différencier les lésions inflammatoires, capables de régresser à distance des poussées, des lésions cicatricielles



définitives. Chez l'adulte, la colo-IRM semble plus performante pour le diagnostic de poussée de MC colique que la coloscopie d'après l'étude de Garcia-Bosch réalisée chez 100 patients et présentée à l'AGA 2012 (abstract 90).

## 8- Endoscopie

Elle permet d'établir un diagnostic initial et d'effectuer une cartographie des lésions. Dans l'iléo coloscopie de la MC, contrairement à la RCH, il existe des intervalles de muqueuse saine, l'atteinte est donc segmentaire et focale. L'iléon seul peut être atteint. L'oesogastroduodénoscopie est également utile dans le diagnostic différentiel avec la RCH. Cet examen est systématique. Certaines lésions comme l'aspect pavimenteux, les ulcérations aphtoïdes ou les ulcérations creusantes sont spécifiques de la MC. L'examen macroscopique peut aussi montrer un érythème, des pseudopolypes, des ulcérations superficielles, des sténoses, des ponts muqueux. On peut ainsi distinguer une atteinte ancienne d'une atteinte récente en fonction du caractère creusant ou sténosant des lésions. Un score endoscopique, le CDEIS (crohn's disease endoscopic index of severity) a été validé chez l'adulte. Il est particulièrement utile pour uniformiser les données dans les essais cliniques [31].

## 9- Anatomopathologie

Au cours de chaque endoscopie des biopsies multiples en zone saine et lésée sont réalisées. L'histologie en faveur d'un diagnostic de MC est une inflammation transmurale avec des lésions focales hétérogènes, la présence d'une mucosécrétion, des abcès cryptiques en foyers, une absence de distorsion des glandes, une hyperplasie lymphoïde diffuse ou une métaplasie des cellules de Paneth. Le signe spécifique de la MC est le granulome épithélioïde gigantocellulaire mais son absence n'exclut pas le diagnostic (40%). Les biopsies recherchent aussi des atteintes infectieuses virales, notamment le CMV ou l'EBV, ou un diagnostic différentiel avec la tuberculose.

## 10- Vidéocapsule

Elle est indiquée chez les enfants présentant une suspicion de MC avec bilan endoscopique normal pour rechercher des ulcérations au niveau de l'intestin grêle, notamment jéjunales, non accessibles autrement [32]. Les limites de cette nouvelle technique sont l'absence de définition consensuelle des lésions et l'impossibilité de diagnostic histologique[33]. De nouvelles vidéocapsules, avec bras radioguidés pour la réalisation de biopsies, sont en cours d'élaboration. Il existe un risque réel de rétention. Préalablement, l'utilisation d'une vidéocapsule Patency avec enveloppe au lactose donc dégradable ou la réalisation d'une imagerie à la recherche de sténose est conseillée.

## 11- Evolution

Le phénotype de la maladie évolue avec le temps : 32% passe d'une MC non sténosante non pénétrante au diagnostic (forme B1 de la classification de Montréal) à une forme sténosante (B2), 11% passe d'une forme B1 à une forme pénétrante (B3) et 16% d'une forme B2 à B3 [3]. Les adultes ayant une MC débutée dans l'enfance ont une pathologie plus sévère avec un risque augmenté de chirurgie avant l'âge de 30 ans et des complications (sténoses, fistules) plus précoces [34].

La MC est une maladie chronique caractérisée par l'alternance de phases de rémission et de poussées avec une répercussion clinique variable. Le score *clinique* d'Harvey Bradshaw facilement réalisable lors des consultations témoigne d'une maladie active si il est supérieur ou égal à 5 et sévère au-delà de 12[35].

<b>Bien-être général</b>	
0 - très bien (vie normale)	
1 - pas très bien (asthénie, perte appétit)	
2 - médiocre (perte P ou fièvre)	
3 - mal (perte P et fièvre)	
4 - très mal (alitement)	
<b>Douleurs abdominales</b>	
0 - aucune	
1 - légères	
2 - modérées	
3 - sévères	
<b>Nb selles liquides / jour</b>	
<b>Masse abdominale</b>	
0 - absente 1 – douteuse 2 – présente 3 – présente et sensible	
<b>Complications</b>	
arthralgie, uvéite, érythème noueux, aphtes, pyoderma, fissure anale, fistule, abcès	
<b>total</b>	

**Tableau 3. Score de Harvey Bradshaw**

On peut s'appuyer également sur un score d'activité *clinico-biologique* comme le PCDAI (Pediatric Crohn disease Activity Index) [36]. Un score  $\geq 30$  correspond à une activité modérée de la maladie.

**Tableau 4. PCDAI**

<b>Selles/jour</b>	
aucune	0
< 5 + sang	5
≥ 5 et sang abondant	10
<b>Douleurs abdominales</b>	
absentes	0
modérées	5
sévères	10
<b>Etat général</b>	
bon	0
moyen (activité limitée)	5
mauvais (arrêt de scolarité ou alitement)	10
<b>Poids</b>	
gain normal	0
stagnation	5
perte de poids ≥ 10 %	10
<b>Taille/vitesse de croissance</b>	
≥ - 1 DS	0
< - 1 DS et > - 2 DS	5
≤ - 2 DS	10
<b>Masse abdominale</b>	
absente	0
douteuse	5
certaine	10
<b>Lésions anales</b>	
absentes	0
fissures	5
fistules / abcès	10
<b>Manifestations extra-intestinales, articulaires, cutanées, fièvre &gt; 38 °C, uvéite</b>	
absentes	0
une	5
plusieurs	10
<b>Hématocrite (%)</b>	
≥ 34	0
29-33	5
< 29	10
<b>Vitesse de sédimentation (mm à la 1<sup>re</sup> heure)</b>	
< 20	0
20-50	5
> 50	10
<b>Albumine (g/L)</b>	
≥ 35	0
31-34	5
≤ 30	10
<i>Total :</i>	
<b>Rémission : &lt; 20</b>	
<i>Atteinte moyenne : 30-50</i>	
<i>Poussée sévère : &gt; 50</i>	

## 12- Complications de la maladie de Crohn

Les sténoses, les abcès et les fistules sont fréquents dans les maladies de Crohn pédiatriques. L'incidence des sténoses et fistules augmente au cours du suivi de la maladie passant de 27%, 5 ans après le diagnostic, à 38% à 10 ans du diagnostic sur une cohorte de 989 enfants atteints de MC [37]. Les facteurs de risque de complications sont les atteintes iléales et péri anales au diagnostic [38]. Les péritonites liées aux perforations intestinales sont plus rares et nécessitent un traitement chirurgical urgent. Dans la cohorte Epimad, le taux de complications conduisant à une hospitalisation est de 37% et inclus les hémorragies digestives, la dénutrition, les perforations digestives et les anémies nécessitant des transfusions ou des injections intraveineuses de fer [3].

La principale complication de la MC pédiatrique, et spécifique de l'enfant, est le retard de croissance staturo-pondérale.

Chez l'adulte des cancers coliques associés à la MC sont décrits. Aucun cas n'a encore été rapporté chez l'enfant.

## 13- Diagnostics différentiels

*La rectocolite hémorragique*, qui est l'autre principale maladie inflammatoire digestive intestinale, se différencie entre autre par sa *localisation* restreinte au rectum et au colon, *macroscopiquement* par l'absence d'intervalle de muqueuse saine, l'absence d'ulcérations aphtoïdes ou d'aspect pavimenteux et *histologiquement* par l'absence de granulome, la distorsion des glandes et l'inflammation muqueuse et sous-muqueuse.

L'iléite aiguë isolée peut être révélatrice d'une MC mais peut aussi correspondre à une atteinte *infectieuse par yersinia enterocolitica*.

*La tuberculose intestinale* peut mimer macroscopiquement les lésions de la MC. Il faut alors s'aider pour le diagnostic : de l'interrogatoire, de l'anatomopathologie qui montre un granulome avec nécrose caséuse, contrairement à la MC où la nécrose caséuse est absente, de la positivité du quantiféron®, test très spécifique de la présence de *mycobacterium hominis* et du tubertest®.

*Les troubles fonctionnels intestinaux* sont associés à un examen clinique normal sans retard de croissance staturo-pondéral et sans syndrome inflammatoire ce qui les différencie d'une MC.

*L'IPEX syndrome* est une maladie récessive liée au chromosome X, touchant donc les garçons, associant un dérèglement immunitaire, une polyendocrinopathie et une entéropathie avec diarrhée grave rebelle. La perte de fonctionnalité homozygote du gène responsable *foxp3* entraîne la disparition d'une sous-population lymphocytaire CD4+ CD25+ ayant la capacité d'inhiber certaines réponses immunitaires.

Les colites précoces avant l'âge de 1 an peuvent être dues à des *mutations du récepteur de l'interleukine 10* entraînant une réponse immune intestinale inflammatoire [39, 40]. La reconnaissance de tels déficits immunitaires est importante pour réorienter la prise en charge.

Les lésions *néoplasiques* ulcérées (adénocarcinome, lymphomes), pouvant être prise initialement pour des lésions de MC, sont exceptionnelles chez l'enfant.

## 14- Traitements

Il n'existe pas de traitement médical curatif. **L'objectif est de traiter les poussées, prévenir les rechutes et les complications de la maladie afin de permettre une qualité de vie acceptable aux patients.** Le traitement dépend de l'âge du patient, de la sévérité de la poussée et de la localisation de la maladie. Deux stratégies thérapeutiques peuvent être employées : celle du « step up » avec une majoration progressive de l'intensité des traitements ou celle du « top down », en cas de maladie sévère d'emblée, avec utilisation en première intention d'un traitement comme les anti-TNF. Une première étude pédiatrique a montré la supériorité du traitement « top down » pour induire et maintenir la rémission à 8 semaines et à 1 an [41].

On distingue différentes molécules selon la phase de la maladie :

- la mise en rémission : 5 amino-salicylés, Modulen® IBD, corticoïdes (prednisone, budesonide), anti TNF
- la prévention des rechutes : immunodépresseurs (Azathioprine, Méthotrexate), anti TNF.

### *a- Nutrition*

Les techniques nutritionnelles ont une place importante en pédiatrie en corrigeant la dénutrition et le retard de croissance et en contrôlant rapidement les poussées de la maladie. L'alimentation entérale exclusive est une alternative efficace à la corticothérapie sans en avoir les effets secondaires [42]. L'utilisation des solutés polymériques a une efficacité identique à celle des solutés élémentaires ou semi-élémentaires [43]. Les enfants reçoivent en général 6 à 8 semaines de nutrition, per os ou entérale, exclusive par Modulen®, riche en facteur de croissance TGF-β2 avec un effet anti-inflammatoire.

La nutrition parentérale est indiquée en cas de forme occlusive ou fistulisée, en péri-opératoire ou en cas de forme inaccessible à la chirurgie et résistante à tout autre traitement.

Aucun régime alimentaire n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des poussées de MC. Une supplémentation en fer est indiquée en cas de carence martiale. Une supplémentation par vitamine B12 peut être nécessaire en cas de résection iléale et/ou de mutation sur MTHFR.

Le traitement par nutrition entérale (Modulen®...) au long cours pourrait pour certains auteurs permettre une prévention des rechutes avec une rémission clinique et un plus faible taux de rechute endoscopique après chirurgie [44].

### *b- 5- Amino-salycilés*

Les amino-salycilés comme l'acide 5-amino salicylique (5-ASA) traitent les poussées et préviennent les rechutes d'intensité faible à modérée. Il y a de nombreux produits d'efficacité similaire : mésalazine (Pentasa®, Rowasa®), osalazine (Dipentum®). Ces molécules anciennes sont de moins en moins utilisées avec l'émergence des nouveaux traitements. Chez l'enfant, une étude française multicentrique randomisée analysant la mésalazine versus placebo n'a pas mis en évidence de différence significative sur le taux de rechutes à un an [45].

### *c- Corticothérapie*

Les corticoïdes, per os ou par voie intraveineuse, constituent un traitement d'attaque des poussées d'intensité moyenne à sévère. La posologie est de 1 à 2 mg/kg/j avec un maximum de 60 mg/j. Une fois la rémission obtenue la décroissance est progressive. Ils sont à éviter si possible en pédiatrie surtout en période pré pubertaire et pubertaire à cause de leurs nombreux effets secondaires. Une supplémentation en calcium et vitamine D est classiquement associée à la corticothérapie ainsi qu'un régime pauvre en sel et sucres rapides. Le taux de rémission est d'environ 85% dans la maladie de Crohn nouvellement diagnostiquée.

Le traitement par budésonide (Entocort®), un corticoïde à faible diffusion systémique, est validé chez l'enfant pour les poussées iléo-coliques droites (9 mg/j pendant 8 semaines) [46].

### *d- Immunosuppresseurs*

L'azathioprine Imurel® et son dérivé le 6-mercaptopurine Purinethol® ont un rôle bien démontré dans le maintien de la rémission. Une surveillance biologique rapprochée (NFS réticulocytes, bilan hépatique et lipase) est nécessaire les premiers mois de traitement. La tolérance médicamenteuse est bonne [47]. Le génotypage enzymatique par la TPMT (thiopurine méthyltransférase) et la surveillance des taux de métabolites, par les 6 TGN (6 thioguanines nucléotides) et 6 MMP (6-méthylmercaptopurine), ont augmenté la sécurité de ces traitements et permettent des adaptations thérapeutiques [48]. Le taux thérapeutique de 6-TGN est supérieur à 320-360 pmoles/8\*10.8 érythrocytes [49].

Le Méthotrexate (MTX) administré en sous cutané à une efficacité autour de 50% dans le maintien de la rémission à long terme de la MC sévère. La tolérance du traitement est correcte avec environ 10 % d'effets secondaires [50] essentiellement des hépatites. On y associe un traitement systématique par acide folinique.

Les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) sont prescrits en traitement d'attaque dans les colites aiguës graves. D'autres immunosuppresseurs ont été essayé comme la Thalidomide, en cas de MC sévère réfractaire aux anti-TNF [51], ou le mycophénolate mofétil (Cellcept®).



### *e- Anti-TNF*

Depuis une vingtaine d'années, le TNF $\alpha$  a été identifié comme un des effecteurs majeurs de l'inflammation dans la MC. Le premier anti-TNF étudié a été l'IFX Rémicade® et a montré son efficacité dans le traitement de la MC sévère corticorésistante, en cas de lésion périnéale, en cas de corticodépendance avec échec des immunosuppresseurs, en cas de lésions fistulisantes ou de colite aiguë grave. Ce traitement sera détaillé dans la deuxième partie. Par la suite d'autres anti-TNF se sont développés comme l'adalimumab Humira® ou le certolizumab pegol Cimzia® mais n'ont pas encore l'AMM dans les MICI en pédiatrie.

L'Humira® est un anticorps monoclonal humain qui s'administre tous les 15 jours par injections sous cutanées. Ce traitement est bien toléré. Il est utilisé en cas de MC modérée à sévère chez des enfants présentant des effets secondaires ou échappant au traitement par Rémicade® [52]. L'AMM devrait être obtenu prochainement en pédiatrie.

Le Cimzia® est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé PEGylé qui a montré son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission chez les patients adultes avec une MC modérée à sévère [53]. Il n'y a pas de résultat d'étude pédiatrique actuellement disponible.

### *f- Anti-VCAM*

Le natalizumab Tysabri® est un anticorps monoclonal qui se fixe à la sous-unité alpha-4 des intégrines présentes à la surface des leucocytes. Ces intégrines interagissent normalement avec des récepteurs de type VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule-1) présents à la surface des cellules endothéliales. Le natalizumab en se fixant aux intégrines empêche ces interactions et leurs conséquences. Il est administré à S0, S4 et S8 à la dose de 3 mg/kg. Il y a une étude dans la MC réfractaire de l'enfant qui trouve une réponse clinique dans 55% des cas et une rémission à la 10<sup>ème</sup> semaine de 29% [54]. Ce traitement n'a pas l'AMM chez l'enfant. Plusieurs cas de leuco encéphalopathie ont été rapportés sous natalizumab.

### *g- Antibiothérapie*

Il n'y a pas d'indication dans les maladies de Crohn non compliquées. Une antibiothérapie (métronidazole, ciprofloxacine) prolongée est utilisée en première ligne [55] dans le traitement des abcès ou des lésions suppuratives chroniques ano-périnéales ou iléo caecales.

### *h- Traitements symptomatiques*

Les antalgiques, les antispasmodiques et les anti-diarrhéiques (racécadotril) peuvent être utilisés au cours des poussées (le loperamide est contre indiqué). En présence de rectorragies, des lavements quotidiens à base de 5 ASA (Pentasa 1 g) ou corticoïdes (Proctocort ® Colofoam®) soulagent les douleurs.

Il est recommandé de ne pas fumer.

### *i- Chirurgie*

Elle est palliative dans la MC et indiquée en cas de complications, de lésions périnéales ou de colite grave. Elle se fait généralement en deux ou trois temps pour les résections intestinales (stomie temporaire). Elle doit être la plus conservatrice possible. Des stricturoplasties peuvent être faites pour traiter les sténoses.

### *j- Soutien psychologique*

Le suivi psychologique est à proposer systématiquement comme pour toutes les maladies chroniques. Le retentissement de la MC peut être majeur sur le plan social. L'Education thérapeutique occupe une place importante dans la prise en charge de la maladie. La MC doit être expliquée et comprise par les enfants afin d'obtenir une bonne observance thérapeutique notamment à l'adolescence et durant les phases de rémission clinique asymptomatiques.

## *k-Nouvelles thérapeutiques*

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MC est un point essentiel dans le développement de nouvelles thérapeutiques. Cette pathologie fait intervenir l'immunité innée et adaptative. Chaque nouvelle molécule impliquée devient une nouvelle cible thérapeutique et de nombreux essais cliniques sont actuellement en cours pour trouver une alternative thérapeutique aux traitements actuellement validés. L'ensemble de ces différentes thérapeutiques est repris dans l'article de Danese et classé en fonction de leur mécanisme d'action [56]

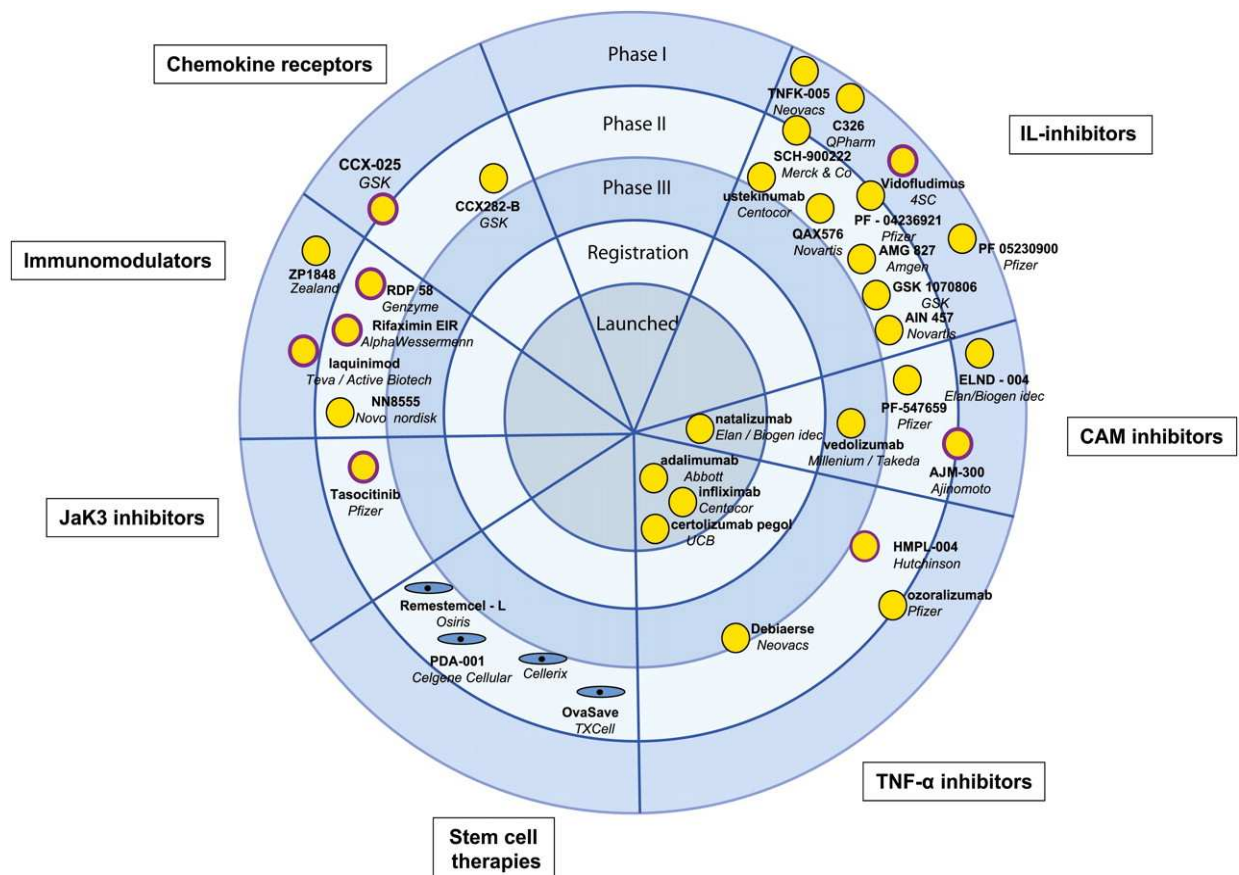
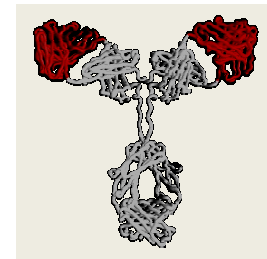


Figure 1. Thérapeutiques validées ou en cours d'étude dans la MC (d'après l'étude de Danese et al.)

## B- Traitement par Infliximab

### 1- Classe thérapeutique

La première fabrication d'anticorps monoclonal murin date de 1975 et d'anticorps monoclonal chimérique de 1980. L'IFX est un anticorps monoclonal capable de neutraliser de façon spécifique le TNF $\alpha$ . Il est constitué du fragment constant d'une immunoglobuline G1 humaine pour 75% et du domaine variable d'une immunoglobuline de souris pour 25% ce qui aboutit à un anticorps chimérique de type IgG1. La médiane de la demi-vie, pour une posologie de 5 mg/kg chez les enfants avec une MC, est de 10,9 jours et la clairance est de 8,3 mL/h [57]. La distribution est intravasculaire. Les propriétés pharmacocinétiques sont comparables entre les adultes et les enfants. La clairance d'IFX augmente quand l'albuminémie diminue ou lors de la formation d'HACA. La clairance diminue en cas de traitement immunosuppresseur concomitant [58].



### 2- Rôle du TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro inflammatoire produite par les macrophages, les monocytes et les lymphocytes T en réponse à une agression. Son gène est situé sur le chromosome 6 et sa transcription est activée par le NF $\kappa$ B. Le TNF $\alpha$  est synthétisé sous la forme d'un propeptide inséré dans la membrane cellulaire : c'est le TNF $\alpha$  transmembranaire. Il est clivé par une métalloprotéinase (TACE : TNF $\alpha$  converting enzyme). Le TNF $\alpha$  est libéré et s'agrège en complexe tri-moléculaire. Il rejoint les sites effecteurs où il se fixe grâce à 2 récepteurs transmembranaires : p55 TNF récepteur 1 et p75 TNF récepteur 2 [59]. Les mécanismes de régulation font intervenir des cytokines ou le TGF qui inhibent sa production et le NF $\kappa$ B qui l'active.

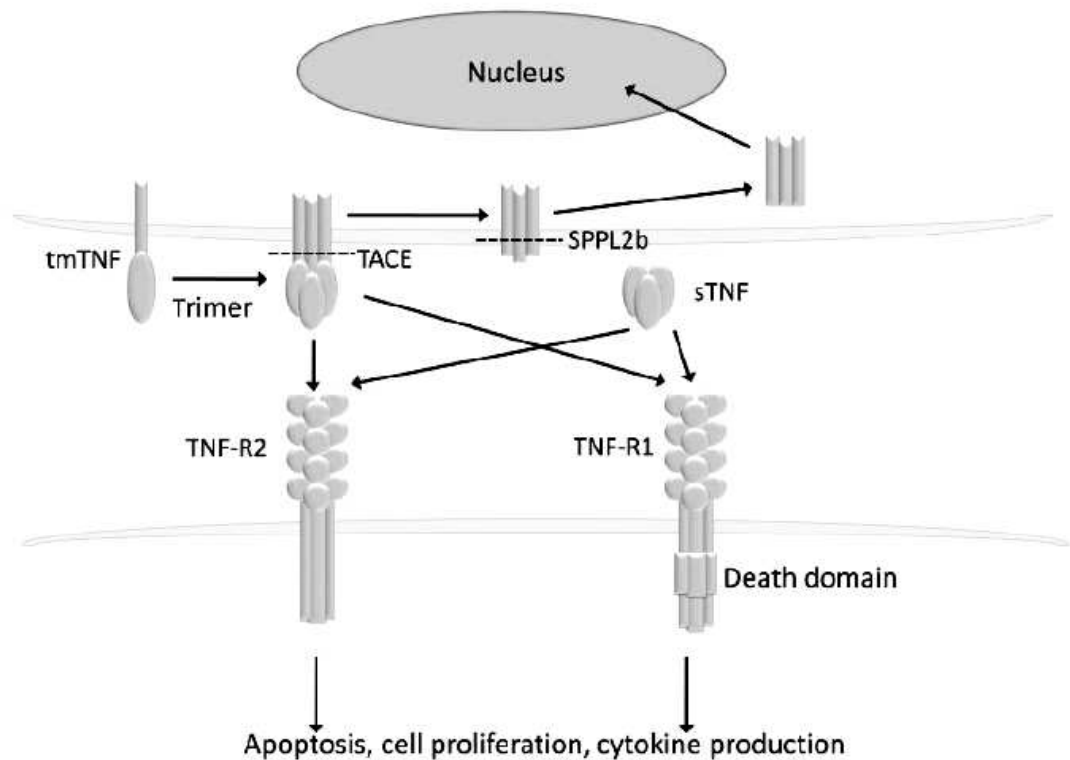


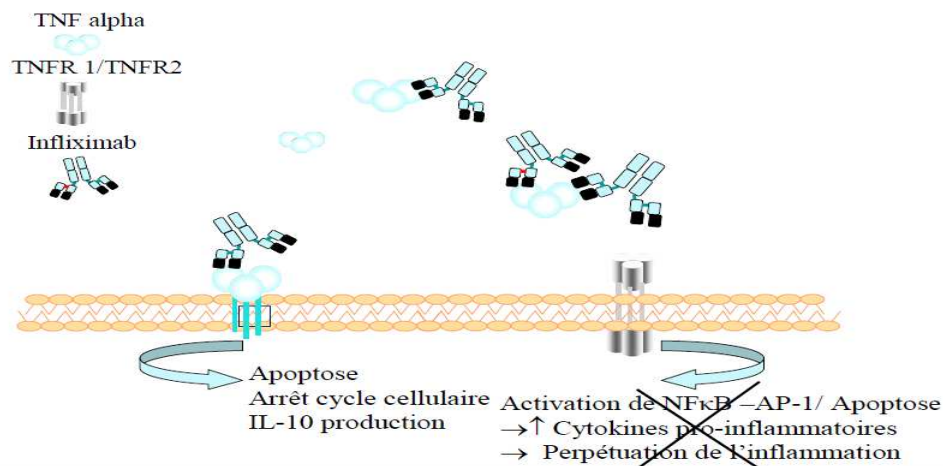
Figure 2. Mécanisme d'action et rôle du TNF (d'après l'article d'Horiuchi et al.)

Le TNF $\alpha$  est impliqué dans de nombreuses pathologies chroniques : réaction du greffon contre l'hôte, maladies inflammatoires intestinales et rhumatologiques, cancers ...

Le TNF $\alpha$  joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. Sa production est accrue dans les MICI. Il est synthétisé en excès par les macrophages de la lamina propria de la muqueuse pathologique des personnes atteintes de MC.

### 3- Mécanisme d'action de l'infliximab

L'IFX se lie avec une forte affinité au TNF  $\alpha$  soluble diminuant le taux de TNF  $\alpha$  circulant et sa fixation aux récepteurs TNFR1 et TNFR2. Il se lie également au TNF $\alpha$  transmembranaire entraînant l'activation de la voie de signalisation inverse (apoptose).



**Figure 3. Mécanisme d'action de l'Infliximab**

Il ne se lie pas au TNF $\beta$  (lymphotoxine  $\alpha$ ). In vivo, l'IFX forme des complexes stables avec le TNF $\alpha$  avec pour conséquence sa perte d'activité. Il entraîne l'apoptose des monocytes 4 heures après son administration. L'apoptose est importante dans la rémission clinique à long terme : 4 semaines après la perfusion d'IFX, l'apoptose des cellules T de la lamina propria est toujours présente [60]. L'examen histologique des biopsies coliques avant et 4 semaines après l'IFX révèle une importante diminution du TNF  $\alpha$  décelable. Il bloque aussi la voie CD40/CD40 Ligand impliquée dans l'inflammation et l'immunité innée.

#### 4- Indications

##### *a- Pédiatrie*

L'IFX a obtenu l'AMM :

- en 2007 en France (Mai 2006 aux USA) pour la MC pédiatrique active sévère chez les enfants de 6 à 17 ans et ne répondant pas à un traitement conventionnel par corticoïdes, immunosuppresseurs et traitement nutritionnel. L'AMM ne spécifie pas l'utilisation du Rémicade® dans les formes fistulisantes de MC pédiatriques mais son efficacité a été démontrée [61],

- en 2012, pour les poussées sévères de RCH n'ayant pas répondues aux corticoïdes et immunosuppresseurs.

#### *b- Gastro-entérologie adulte*

L'utilisation chez les adultes est recommandée :

- dans la MC active modérée à sévère et ne répondant pas à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseur en traitement d'attaque, et dans le maintien de la rémission [62].
- dans la MC fistulisée réfractaire au traitement par immunosuppresseur, antibiothérapie et drainage
- dans la rectocolite hémorragique échappant aux corticoïdes et à l'Azathioprine ou à la 6-Mercaptopurine

#### *c- Rhumatologie*

L'IFX est prescrit dans les formes actives et réfractaires de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante.

#### *d- Dermatologie*

Il traite le psoriasis, modéré à sévère, en plaques des adultes ne répondant pas aux traitements systémiques par Ciclosporine, Méthotrexate ou Puvathérapie.

### **5- Contre-indications**

Les contre-indications sont les patients atteints de tuberculose ou autres infections sévères (sepsis, abcès, infections opportunistes), les patients atteints d'insuffisance cardiaque stade III/IV de la classification NYHA, les patients aux antécédents d'hypersensibilité à l'IFX.

## 6- Effets indésirables

Le principal effet indésirable est l'immunisation à l'IFX qui est une molécule étrangère à l'organisme. Avec le temps, des anticorps dirigés contre le traitement (HACA) peuvent se développer et entraîner des réactions allergiques ou une perte d'efficacité thérapeutique ou n'avoir aucune conséquence. Les réactions allergiques surviennent essentiellement lors des perfusions d'où la nécessité de les réaliser en hospitalisation sous surveillance médicale. Sur une large cohorte pédiatrique de 243 enfants ayant reçu un total de 1652 perfusions de Rémicade®, 16,5% des enfants ont fait une réaction allergique lors d'une perfusion ce qui représente 3,5% des perfusions. Dans cette étude, l'utilisation d'une prémédication en prévention primaire ne semble pas réduire le taux de réactions aux perfusions [63]. Cependant, en cas de réactions lors d'une perfusion, une prémédication par anti-histaminiques, corticoïdes ou antipyrétiques est indiquée pour les perfusions suivantes. En cas de réaction peu intense le débit de perfusion est ralenti sinon le traitement est interrompu et l'anti-TNF est remplacé par un autre anticorps monoclonal (adalimumab Humira®).

L'IFX peut aussi entraîner des éruptions cutanées de type psoriasis (psoriasis paradoxal) ou favoriser les infections opportunistes.

Il existe, chez de jeunes patients traités par IFX, des cas de lymphomes T hépatospléniques. En 2007, 8 cas avaient été recensés chez de jeunes patients âgés de 12 à 31 ans, 7 garçons et 1 fille, dont 7 avaient une MC et 1 une RCH. Tous étaient traités par IFX et avaient un traitement immunosuppresseur associé, par azathioprine ou 6-mercaptopurine. L'évolution a été fatale pour 6 des 8 patients [64]. On recenserait actuellement 80 cas touchant prioritairement de jeunes garçons.



## 7- Bilan pré-thérapeutique

Il comprend :

- la recherche d'infection évolutive, d'abcès, d'insuffisance cardiaque, de grossesse chez les adolescentes
- les sérologies virales (VIH, hépatites B et C, infection à cytomégalovirus ou par le virus varicelle-zona), le statut vaccinal et les rappels nécessaires
- la recherche d'une tuberculose latente avec réalisation au minimum d'une intradermoréaction et d'une radiographie pulmonaire
- un examen gynécologique chez les jeunes femmes.

Comme tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, oreillons, rubéole, rougeole, tuberculose, varicelle. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être effectués au moins 3 semaines avant le début du Rémicade®. Les vaccins inactivés comme celui de la grippe peuvent être réalisés en cours de traitement.

L'ensemble des mesures et bilans pré-thérapeutiques recommandés sont résumés dans une check liste validée par la société nationale française de gastro-entérologie et par le groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID).

## 8- Posologie

Le schéma posologique comprend 2 phases. Une première phase d'induction avec 3 perfusions à S0-S2-S6 par voie intraveineuse sur 2 heures. Après ces 6 semaines, c'est le traitement d'entretien avec une perfusion toutes les 8 semaines, soit la première perfusion de la phase d'entretien à S14. La dose administrée lors de chaque perfusion est de 5 mg/kg. Il y a une perte de réponse chez environ 30 à 40 % des patients initialement répondeurs, souvent la 1<sup>ère</sup> année de traitement. Dans ces cas, un ajustement posologique est possible avec une augmentation de la dose jusque 10 mg/kg par perfusion et/ou un raccourcissement de l'intervalle d'administration jusque 4 semaines. Pour les patients adultes répondeurs initiaux

qui ont une perte de réponse sous IFX à 5 mg/kg, l'augmentation de la posologie de l'IFX à 10 mg/kg permet l'obtention d'une réponse clinique dans 90 % des cas [65].

## 9- Efficacité

A ce jour, plusieurs études ont montré l'efficacité du traitement par IFX chez les adultes comme en pédiatrie. Il est efficace en traitement d'attaque et permet une bonne cicatrisation muqueuse. Le taux de rémission après la phase d'induction est plus élevé chez les enfants que chez les adultes. Il est de 60% à la 2<sup>ème</sup> semaine et 90% à la 6<sup>ème</sup> semaine [57]. Il est aussi utilisé avec succès pour le maintien de la rémission et dans la maladie de Crohn fistulisée.

L'étude REACH inclut 112 patients de 6 à 17 ans avec une MC active, modérée à sévère, avec une réponse inadéquate aux thérapies conventionnelles. Tous les patients étaient sous immunosuppresseurs et ont reçu un traitement d'induction par IFX. A la 10<sup>ème</sup> semaine, la proportion de réponse était de 88,4% (99/112) et la rémission clinique de 58,9% (66/112). Au-delà de 10 semaines les patients répondeurs sont randomisés pour une perfusion toutes les 8 ou toutes les 12 semaines. Les résultats montraient une supériorité du traitement d'entretien toutes les 8 semaines [66]. Un traitement régulier toutes les 8 semaines est également plus efficace qu'un traitement à la demande [67]. Dans la cohorte de l'étude REACH, 22 sujets présentaient des fistules : 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) et 68,2% (15/22) avaient une réponse clinique complète sous IFX aux semaines 10, 30 et 54 respectivement [61]. Ce traitement semble aussi être efficace sur les manifestations extra-digestives comme le pyoderma gangrenosum [68], l'érythème noueux ou le lymphœdème idiopathique [69], l'uvéïte [70].

## 10- Influximabémie

Les taux sériques chez les enfants atteints de MC sont similaires à ceux des adultes. Le prélèvement par prise de sang est fait avant la perfusion d'IFX. A Nancy, le prélèvement est envoyé à Paris Necker dans le laboratoire d'Immunologie du Pr Chatenoud (Dr Candon) pour réalisation des analyses. Le dosage est réalisé en technique ELISA par capture à l'aide de TNF recombinant. Le seuil de sensibilité du dosage d'influximab est de 1 µg/mL.

Plusieurs études réalisées chez les adultes ont analysé l'infliximabémie, que ce soient les taux résiduels ou les taux après la perfusion (Cmax).

L'étude de Maser est réalisée chez 105 patients adultes traités par IFX pour MC réfractaire ou fistulisante. Il n'y a pas de différence significative dans le taux médian résiduel d'IFX, que l'intervalle entre 2 perfusions soit de 6, 7 ou 8 semaines et que le traitement soit ou non associé à un immunosuppresseur. Elle montre une corrélation positive entre l'infliximabémie, la rémission clinique, la rémission endoscopique et une corrélation négative avec le taux de CRP. En cas de taux résiduel d'IFX détectable, la rémission clinique est de 82% versus 6% ( $p < 0,001$ ), la CRP est plus basse (2 vs 11,6 mg/L ;  $p < 0,001$ ) et une amélioration endoscopique d'au moins 75% est notée chez 88% des patients versus 33% ( $p < 0,001$ ) [71]. L'étude de Van Moerkercke s'est également intéressée à la cicatrisation muqueuse donc endoscopique chez 210 adultes avec MC. Le taux médian résiduel d'IFX est plus élevé en cas de cicatrisation muqueuse complète ou partielle : 5 versus 0,95  $\mu\text{g/mL}$  en l'absence de rémission. De plus, on note un effet dose dépendant avec un taux résiduel à 5,77  $\mu\text{g/mL}$  en cas de cicatrisation muqueuse complète et de 3,89  $\mu\text{g/mL}$  en cas de rémission partielle [89].

Le travail de Yamada porte sur 31 adultes avec une MC ayant répondu au traitement d'induction par IFX. Il s'est intéressé, d'une part, au taux sanguin d'IFX immédiatement après la perfusion (Cmax). Ce taux est significativement moins élevé chez les patients qui échappent au traitement (126,3  $\mu\text{g/mL}$  vs 149,5  $\mu\text{g/mL}$  ;  $p = 0,048$ ). D'autre part, concernant le taux résiduel d'IFX, il n'est pas retrouvé de différence significative quelle que soit la fréquence des perfusions (4 ou 8 semaines) [72].

Dans la RCH, l'étude de Seow a montré l'intérêt d'obtenir un taux thérapeutique d'IFX résiduel. Sur les 115 patients adultes inclus, un taux sanguin d'IFX détectable était associé de manière significative avec un taux de rémission plus élevé (69% Vs 15% ;  $p < 0,001$ ) et avec une cicatrisation muqueuse (76% Vs 28% ;  $p < 0,001$ ). Le risque de colectomie était augmenté lorsque le taux résiduel était indétectable (55 Vs 7% ;  $p < 0,001$ ) [73].

Chez l'enfant, nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant au taux résiduel d'IFX.

Les taux résiduels d'IFX sont aussi étudiés dans d'autres spécialités comme la dermatologie ou la rhumatologie adulte. On retrouve la même association entre l'infliximabémie et la rémission de la maladie.

## 11- Anticorps anti-infliximab (HACA)

La recherche d'une immunisation anti-IFX n'est réalisée, par le laboratoire de l'hôpital Necker, qu'en cas de taux résiduel circulant d'Infliximab indétectable. Les HACA sont détectés par une technique ELISA d'inhibition de la capture du TNF recombinant biotinylé. Le taux est exprimé en pourcentage d'inhibition de la capture du TNF à une dilution du sérum test au 1/100<sup>ème</sup> et comparativement à un sérum contrôle. A Nancy, ce dosage est envoyé à Necker et réalisé dans le même laboratoire que le dosage des taux résiduels d'IFX. La présence d'anticorps est corrélée avec une diminution des taux résiduels d'IFX, une augmentation des réactions anaphylactiques aux perfusions et une diminution de la réponse clinique comme le montre Baert dans son étude de cohorte prospective réalisée chez 125 adultes atteints de MC. Le taux d'incidence des HACA est de 37 à 61% chez les patients recevant un traitement épisodique contre 6 à 16% chez ceux ayant un schéma classique avec des perfusions régulières. La formation d'HACA est diminuée en cas d'association thérapeutique de l'infliximab avec un immunosuppresseur [2].

### **III. Etude personnelle**

#### **A- Intérêt**

L'utilisation de l'anti-TNF a changé la pratique clinique dans les MICI en modifiant les stratégies thérapeutiques. L'IFX est le premier anti-TNF à avoir prouvé son efficacité dans la MC et le seul à avoir l'AMM dans le traitement de la MC pédiatrique. La réponse est évaluée sur l'évolution clinique, biologique et endoscopique permettant une optimisation du traitement en cas de besoin. Des adaptations thérapeutiques sont possibles en cas d'échappement au schéma classique d'administration de l'IFX. Quelques laboratoires peuvent, grâce à la technique ELISA, mesurer le taux résiduel d'IFX. Il est important de savoir si ce dosage est utile et permet ou non de prédire l'efficacité ou le risque d'échappement au traitement, afin d'optimiser les doses d'IFX administrées, sachant qu'il s'agit d'un médicament coûteux.

Ces études ont déjà été réalisées en gastroentérologie chez des adultes souffrant de MC ou de RCH.

Très peu de données existent chez les enfants à ce sujet.

#### **B- Méthodologie**

##### **1- Critères d'inclusion**

Les patients inclus dans notre étude sont :

- les enfants âgés de moins de 18 ans suivis pour maladie de Crohn à l'hôpital d'enfants de Nancy (diagnostic selon les critères de Porto 2005 [74])
- traités par IFX
- avec un nombre de perfusions d'IFX strictement supérieur à 3 c'est-à-dire après la phase d'induction

- ayant au minimum une valeur de taux résiduel d'IFX

La date de fin de notre étude est le 31 août 2011.

## 2- Critères d'exclusion

Les enfants suivis pour rectocolite hémorragique ou pour colite inclassée sont exclus ainsi que ceux n'ayant pas eu de dosage de taux résiduels effectué.

## 3- Critères de jugement principal et secondaire

**L'objectif principal** de notre étude est d'évaluer le taux résiduel d'IFX comme facteur prédictif de l'efficacité du traitement dans la maladie de Crohn pédiatrique. L'IFX a fait ses preuves dans le traitement de la poussée et d'entretien de la MC, cependant un certain nombre d'enfants échappent au traitement. Peut-on mettre en évidence un taux résiduel seuil au-delà duquel le risque de perte d'efficacité du traitement augmente ?

**Les objectifs secondaires** sont :

- de comparer les taux résiduels d'IFX, de CRP et de calprotectine avec la rémission clinique de la maladie évaluée sur le score d'Harvey Bradshaw
- d'observer l'apparition d'une immunisation contre l'IFX avec l'apparition d'anticorps anti-IFX et leur association avec d'éventuels effets secondaires du traitement.

## 4- Variables étudiées

Notre étude est **rétrospective observationnelle**.

Nous avons recueilli sur dossiers :

- les données démographiques : sexe, âge au moment du diagnostic
- les antécédents d'allergie

- la localisation de la MC au diagnostic selon la classification de Montréal
- le recours à la chirurgie au moment du début de l'IFX
- la présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natif au moment du diagnostic
- la durée de la maladie lors de la première perfusion (S0)

Pour chaque perfusion d'IFX sont notés :

- le numéro de la perfusion à partir de la première perfusion de la phase d'entretien (S14), la dose de médicament reçue en mg/kg, l'espacement entre les perfusions, la présence d'effets secondaires à la perfusion (immédiats ou retardés)
- l'activité clinique de la maladie avec le score de Harvey Bradshaw
- pour la biologie : la CRP, le taux résiduel d'IFX prélevé avant la perfusion, la présence d'HACA si détectables
- la calprotectine réalisée sur un prélèvement de selle avant la perfusion
- les traitements associés : corticoïdes, azathioprine, méthotrexate, nutrition entérale

Le taux résiduel d'IFX est prélevé avant chaque perfusion par prise de sang. Le premier dosage est réalisé avant la 4<sup>ème</sup> perfusion, correspondant à la première perfusion du traitement d'entretien.

Les marqueurs biologiques que nous comparerons à l'infliximabémie sont la CRP et la calprotectine.

## 5- Statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées par une médiane et des percentiles (IQR pour Inter Quartile Range : 25 % et 75 %). Les proportions sont exprimées par un pourcentage et un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95%). Les corrélations ont été étudiées par le test de corrélation non paramétrique de Spearman. La comparaison des taux résiduels d'IFX entre les différents groupes d'activité de la maladie a été réalisée par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. La performance diagnostique du taux résiduel d'IFX, de la CRP et de la calprotectine fécale pour la détection de la rémission clinique, définie par un score de Harvey-Bradshaw index  $<5$ , a été évaluée par l'analyse ROC (*Receiver Operating Characteristic*) selon la méthode de DeLong et *al.*[75] afin de calculer la sensibilité, la spécificité, les likelihood ratio (LR) positifs et négatifs, l'aire sous la courbe ROC et la P-value associée. La comparaison des aires sous la courbe ROC a été réalisée selon méthode de DeLong et *al.*[75]. L'analyse par régression logistique a été réalisée afin d'étudier l'association entre les trois variables biologiques susmentionnées (taux résiduel d'IFX, CRP et calprotectine fécale) et la rémission clinique (HBI  $<5$ ) selon la méthode stepwise. Les variables avec un  $P < 0,1$  ont été incluses dans le modèle et les variables avec un  $P < 0,05$  ont été retenues dans le modèle. Les résultats ont été rapportés en Odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95 %. Toutes les P-values sont bilatérales et les valeurs de  $P < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives. Les données ont été analysées grâce au logiciel MedCalc® (MedCalc Software, Belgium).

## C- Résultats

Au moment de notre étude, 122 enfants sont suivis à Nancy pour une MC et 46 d'entre eux (38%) sont traités par IFX. **Trente-trois** de ces enfants ayant une MC et des taux résiduels d'IFX analysables ont été **inclus**.



## 1- Caractéristiques des patients :

Maladie de Crohn, n	33
Sexe féminin, n (%)	13 (39%)
Age au diagnostic, médiane en année (IQR)	11 (IQR : 9,7 à 13)
ATCD allergie, n (%)	11 (33%)
MC iléale L1, n (%)	3 (9%)
MC colique L2, n (%)	3 (9%)
MC iléocolique L3, n (%)	27 (82%)
MC atteinte digestive haute L4, n (%)	23 (70%)
MC sans sténose ni fistule B1, n (%)	12 (36%)
MC avec sténose B2, n (%)	10 (30%)
MC avec fistule +/- sténose B3, n (%)	11 (33%)
MC atteinte péri-anale P, n (%)	24 (73%)
Corticothérapie associée, n (%)	22 (67%)
Immunosuppresseur : Azathioprine, n (%)	21 (64%)
Immunosuppresseur : Méthotrexate, n (%)	2 (6%)
Nutrition entérale	13 (39%)

**Tableau 5. Caractéristiques des enfants inclus**

Dans notre étude l'atteinte péri-anale prend en compte les fissures, les fistules et les abcès. La classification de la MC est réalisée à partir du bilan initial d'extension de la maladie.

**La durée de la maladie lors de la première perfusion** a pu être relevée chez 31 des 33 enfants : la médiane est de **29 mois** (IQR : 17 à 47,3 mois). L'âge médian lors des premières nouvelles est de 11,5 ans soit 6 mois après l'âge médian du diagnostic.

Sur les 33 patients, 8 (soit 24%) ont subi une intervention chirurgicale entre le diagnostic de la MC et le début du traitement par Rémicade®. Il s'agit pour la plupart de mise à plat d'abcès.

Au diagnostic, les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez un enfant sur 17 (6%) et les anticorps anti-nucléaires chez 11 enfants sur 20 (55%).

## 2- Perfusions de Rémicade® : caractéristiques

Les **33** enfants inclus ont reçu un total de **409 perfusions** de Rémicade® avec une **médiane de 7 perfusions** (IQR : 3 à 13) après induction soit **10 perfusions depuis l'instauration du traitement**. La médiane de la dose reçue d'IFX est de 5 mg/kg (IQR : 4,9 à 5,4) avec un nombre médian de 8 semaines écoulées entre 2 perfusions. Le traitement a été optimisé chez 12 enfants (36,4%) : posologie doublée à 10mg/kg pour 5 enfants, raccourcissement de l'intervalle à 7 semaines pour 4 enfants, double dose et intervalle de 7 semaines pour 2 enfants, double dose et intervalle de 4 semaines pour 1 enfant.

- **Infliximabémies** :

Sur les 409 perfusions :

- **le taux sanguin résiduel de Rémicade® a été dosé 232 fois, 177 résultats sont strictement >0 soit 76%**. La médiane des taux résiduels est de 1µg/mL (sur l'ensemble des prélèvements, quel que soit le statut évolutif rémission/rechute).

- **Rémission lors des perfusions**

- sur 322 scores de HBI disponibles, 241 soit 75% sont strictement inférieurs à 5, donc **75 % de perfusions d'IFX sont réalisées chez des patients en rémission clinique**
- de même, sur 304 dosages de CRP, 215 soit **71%** sont inférieurs à 10 mg/L valeur prise pour exprimer la **rémission biologique**
- sur 253 taux de calprotectine disponibles, 91 soit **36%** sont inférieurs à 150 µg/g, valeur prise pour exprimer la **cicatrisation muqueuse** (« rémission pariétale ») soit près de la moitié de la rémission clinique. Pour un seuil de cicatrisation muqueuse moins sévère de 250 µg/ g de selles, cette valeur est de 51% (sur l'ensemble des prélèvements, quel que soit le statut évolutif rémission/rechute).

- **HACA** :

Dix-huit des 33 enfants soit **54,5%** ont développé une immunisation au Rémicade® avec au moins un taux d'anticorps strictement positif.

Si on étudie l'ensemble des taux résiduels d'IFX disponibles (n=232), il y a 55 perfusions avec des taux indétectables (23,7%). Parmi ces 55 perfusions, 10 n'ont pas non plus d'anticorps détectables.

- **Effets secondaires** :

- **Treize effets secondaires immédiats** ont été notés au cours des perfusions chez 11 enfants (33%) :

- céphalées (n=2), vomissements (n=2), prurit isolé (n=1) : poursuite de la perfusion sans modification
- fièvre (n=3) : ralentissement puis poursuite de la perfusion
- urticaire (n=1) : corticothérapie puis arrêt de la perfusion et changement d'anti-TNF
- palpitation (n=1) avec à la perfusion suivante dyspnée/érythème/prurit (n=1) : corticothérapie avec arrêt du traitement, hospitalisation et changement d'anti-TNF (Adalimumab)
- œdème de Quincke (n=1) : corticothérapie, arrêt du traitement, hospitalisation et changement d'anti-TNF
- prurit/dyspnée/douleur thoracique (n=1) : corticothérapie et arrêt du traitement.

Tous les patients, ayant présenté un effet secondaire immédiat grave entraînant une hospitalisation ou un arrêt de traitement, avaient des anticorps anti-infliximab supérieur à 30%. Un arrêt de traitement par IFX est nécessaire chez 4 enfants sur 33, soit 4 /409 perfusions d'IFX (1% des perfusions).

- 10 des 33 patients (30%) ont présenté des effets secondaires retardés au traitement :
  - tuberculose puis pancréatite à la reprise du traitement : arrêt et changement d'anti-TNF
  - varicelle, herpès, zona
  - abcès de fesse
  - psoriasis, mycose, érythème polymorphe
  - orgelet, kératocône

Seul un arrêt thérapeutique a eu lieu suite à l'ensemble de ces manifestations.

**Au total, un arrêt de traitement par IFX est nécessaire dans 5/409 perfusions, soit 1.2%.**

### 3- Facteurs associés à la rémission de la MC

L'étude se fait par analyse des courbes ROC

- étude du taux résiduel d'IFX pour obtenir une rémission clinique (HBI<5)

L'analyse porte sur 206 dosages de taux résiduel d'IFX (166 mesures avec un HBI<5 et 40 mesures avec un HBI ≥5) : le taux résiduel d'IFX retrouvé associé à la rémission clinique ayant la meilleure sensibilité et spécificité est  $>0$  soit un seuil détectable. La sensibilité du test est de 83,73% et la spécificité de 47,5%, le likelihood ratio positif (LR+) de 1,59. L'aire sous la courbe (AUC) est de 0,6. Cette AUC n'est pas significativement différente de 0,5 ( $p=0,077$ ).

Un taux résiduel d'infliximab détectable n'est pas associé de manière significative à la rémission clinique dans notre étude, lorsque l'on retient le seuil classique de 5 pour le score de HBI.

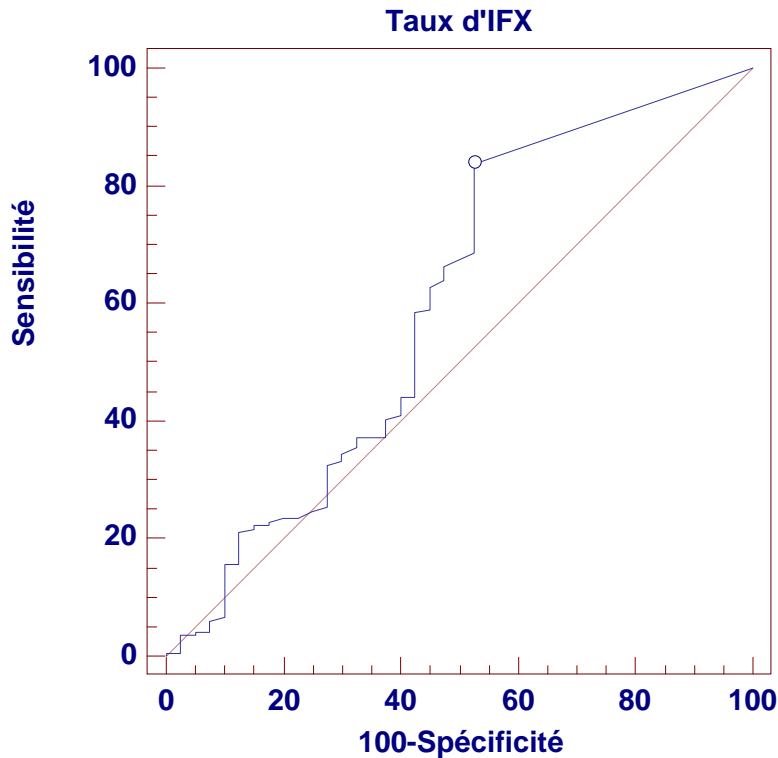


Figure 4. Courbe ROC taux résiduel IFX et HBI<5

En retenant un seuil de HBI<4 (plus exigeant quant à la rémission clinique), le taux résiduel d'infliximab  $>0$  (soit un seuil détectable) associé à la rémission clinique devient alors à la limite de la significativité ( $p=0,046$  ; sensibilité de 84,9% et spécificité de 46,8%).

- **Etude du taux de CRP pour obtenir une rémission clinique avec HBI<5 :**

L'analyse porte sur 262 mesures de CRP (202 avec HBI<5 et 60 avec un HBI  $\geq 5$ ) : l'AUC est de **0,892**, le taux de CRP associé à la rémission clinique est  $\leq 8,2$  mg/L. La sensibilité est de 86,14%, la spécificité de 83,33%, le LR+ de 5,17. La courbe est significativement supérieure à 0,5 avec  $p<0,0001$ .

**Donc une CRP  $\leq 8,2$  mg/L est assez spécifique et s'associe significativement à la rémission clinique.**

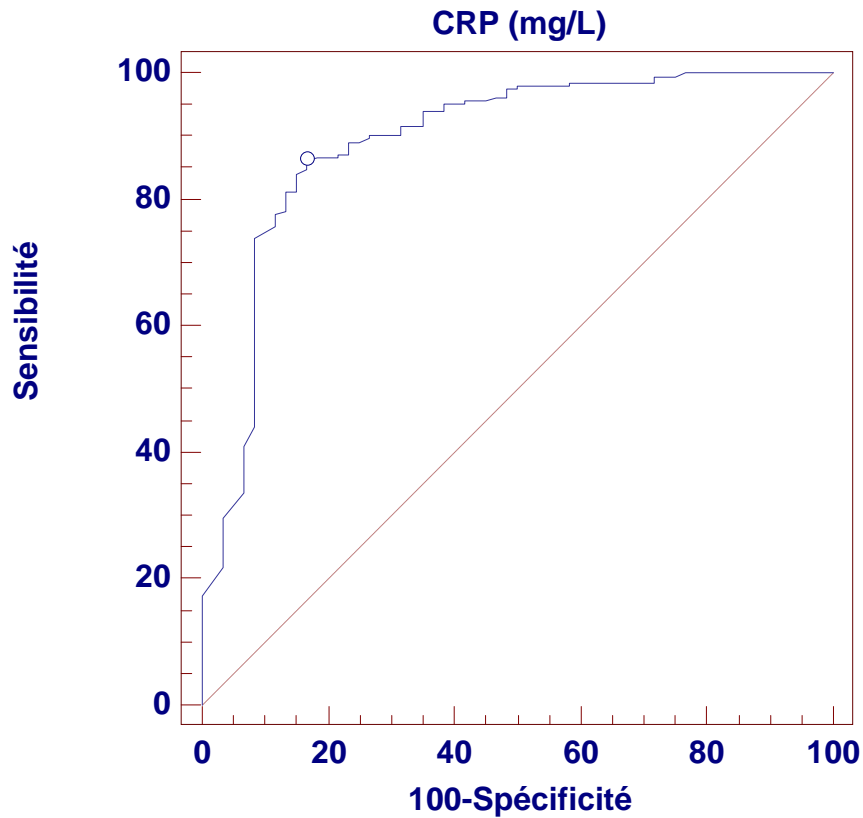


Figure 5. Courbe ROC : CRP et HBI<5

- **Etude du taux de calprotectine pour obtenir une rémission clinique avec HBI<5 :**

L'analyse porte sur 210 mesures (149 avec HBI<5 et 61 mesures avec HBI≥5) : l'AUC est de **0,805**, la valeur seuil de calprotectine associée à la rémission clinique est **≤413 µg/g de selles**. La sensibilité est de 80,54%, la spécificité de 68,85% et le LR+ de 2,59. La courbe est significativement supérieure à 0,5 avec un **p<0,0001**.

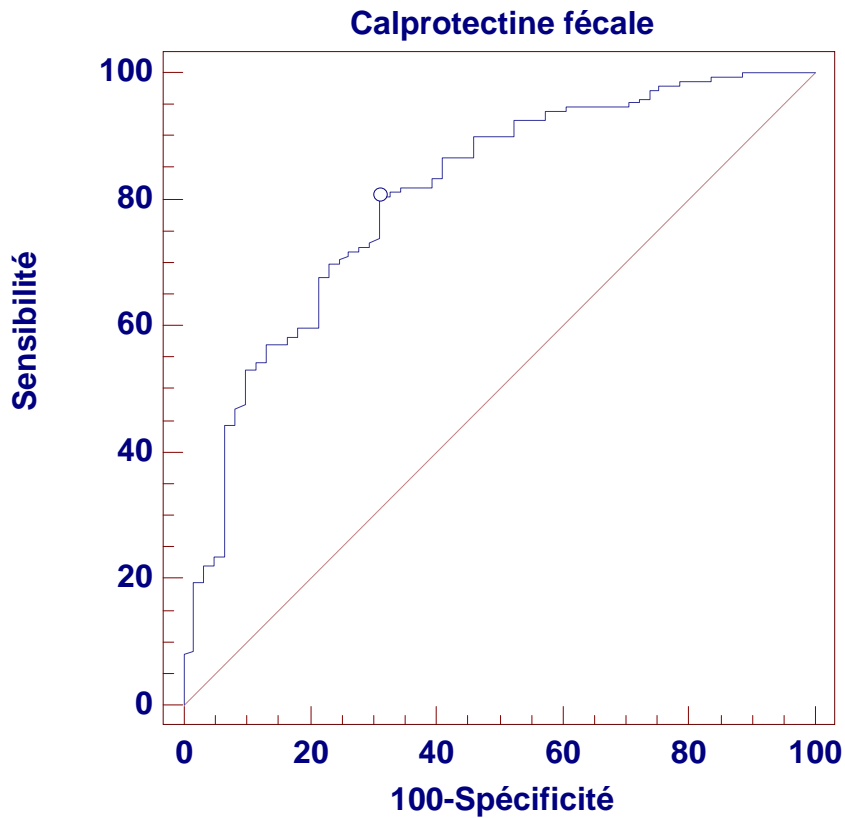


Figure 6. Courbe ROC : calprotectine et HBI<5

- **Comparaison des courbes ROC pour le taux résiduel d'IFX, la CRP et la calprotectine associés à un HBI<5 :**

L'analyse est faite sur 129 mesures complètes (99 avec HBI<5 et 30 avec HBI≥5), comportant les 4 évaluations (HBI, infliximabémie, PCR, calprotectine).

	AUC	95% CI
CRP	0,87	0,80 à 0,92
Calprotectine fécale	0,83	0,75 à 0,89
Taux d'IFX	0,65	0,56 à 0,73

En comparant les courbes ROC 2 à 2 :

- courbe du taux résiduel d'IFX et courbe de la CRP : la différence d'AUC est de 0,219 (IC 95% : 0,07-0,37) en faveur de la CRP avec **p=0,0036**. La CRP est donc un meilleur marqueur d'association à la rémission clinique que l'infliximabémie.
- courbe du taux résiduel d'IFX et courbe de calprotectine : la différence d'AUC est de 0,175 (IC 95% : 0,01-0,34) en faveur de la calprotectine avec **p=0,036**. La calprotectine est un meilleur marqueur d'association à la rémission clinique que l'infliximabémie.
- courbe de la CRP et courbe de la calprotectine : la différence d'AUC est de 0,044 (IC 95% : 0-0,132) en faveur de la CRP mais p=0,33. Il n'y a pas de bénéfice significatif d'une des 2 mesures pour la prédiction de la rémission clinique : elles ont toutes les deux une valeur prédictive positive de rémission clinique

**Par ordre décroissant de puissance et selon l'étude des courbes ROC, les meilleurs marqueurs associés à la rémission clinique sont la CRP puis la calprotectine puis l'Infliximabémie.**

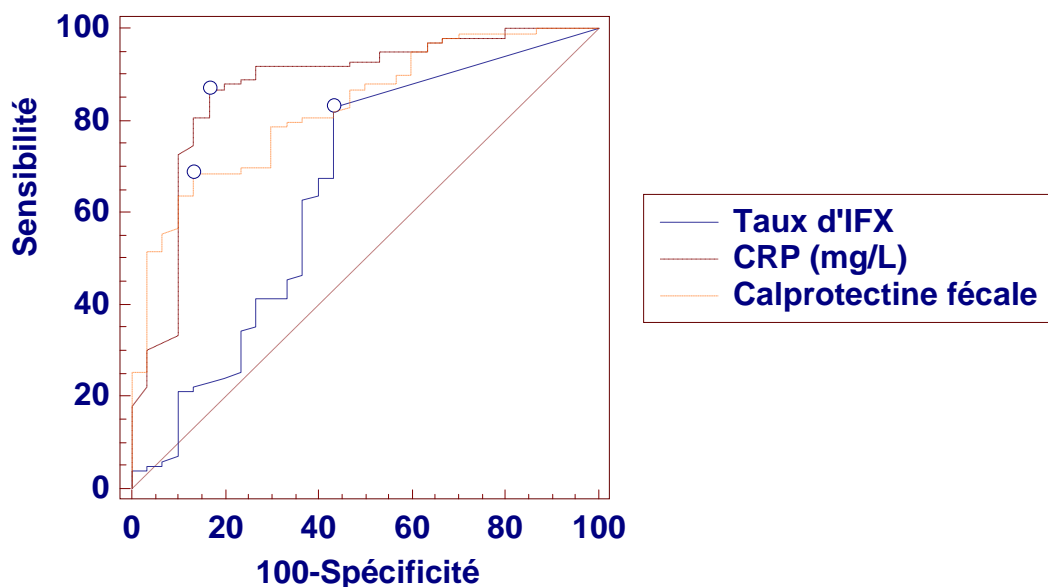


Figure 7. Comparaison des courbes ROC calprotectine, taux résiduel IFX et CRP avec HBI<5



- **Régression logistique utilisant les cut-offs définis par les courbes ROC pour le taux résiduel d'IFX, la CRP et la calprotectine associés à HBI<5 :**

L'analyse porte sur 129 mesures (99 avec HBI<5 soit 76,74% et 30 avec HBI≥5 soit 23,26%)

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-value</b>
<b>CRP ≤ 8,2 mg/L</b>	<b>17,33</b>	4,5 - 66,78	<b>&lt;0,0001</b>
Taux d'IFX>0	2,78	0,88 - 8,75	0,08
Calprotectine fécale ≤413 µg/g	1,46	0,38 - 5,52	0,58

En analyse multivariée en régression logistique, la CRP ≤8,2 mg/L est le seul facteur indépendamment associé à la rémission clinique avec un OR de 17,3.

- **Régression logistique utilisant un taux résiduel d'infliximab >0, une CRP <10mg/L et une calprotectine <150 µg/g associés à la rémission clinique (HBI<5)**

L'analyse porte sur le même échantillon de 129 mesures que l'analyse précédente

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-value</b>
<b>CRP &lt;10 mg/L</b>	<b>11,92</b>	3,90 - 36,43	<b>&lt;0,0001</b>
Taux d'IFX>0	3,02	1,00 - 9,11	0,049
Calprotectine fécale <150 µg/g	3,03	0,69 - 13,21	0,14

En analyse multivariée en régression logistique, la CRP<10 mg/L est le seul facteur indépendamment associé à la rémission clinique avec un OR de 11,9. Le taux résiduel d'IFX est à la limite de la significativité.

**Que ce soit en prenant nos marqueurs prédéfinis ou les cut-off retrouvés par les courbes ROC, seule la CRP est indépendamment associée à la rémission clinique.**

Courbes ROC analysant les taux résiduels d'IFX et la rémission biologique ou « pariétale » :

- **Etude du taux résiduel d'IFX associé à une CRP<10 mg/L :**

Analyse sur 213 mesures (159 mesures avec une CRP<10 et 54 mesures avec une CRP≥10mg/L) : l'AUC est de 0,611 et **p=0,0245**. Un taux résiduel d'IFX détectable a une sensibilité de 84,91%, une spécificité de 44,44% et un LR+ de 1,53 pour l'association à la rémission biologique.

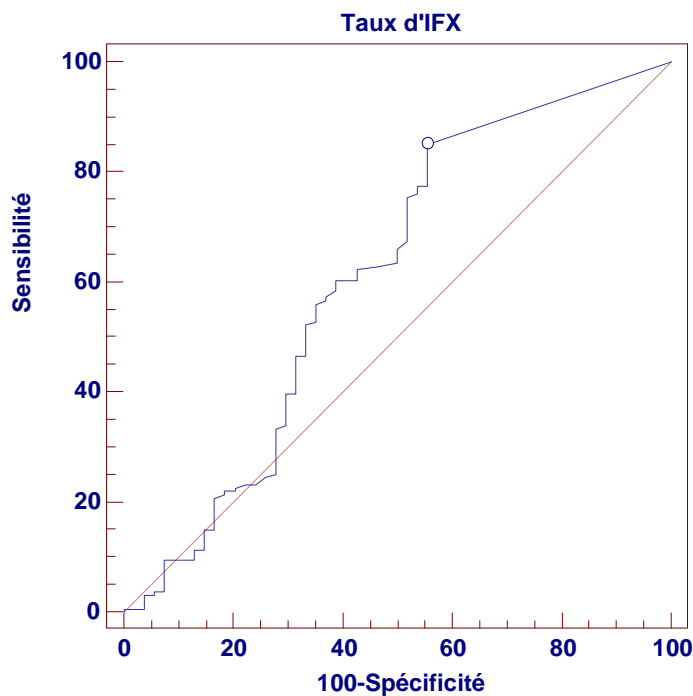


Figure 8. Courbe ROC : taux résiduel d'IFX et CRP < 10 mg/L

- **Comparaison des courbes ROC pour le taux résiduel d'infliximab et la calprotectine fécale associés à une CRP<10 mg/L :**

Analyse sur 145 mesures (105 mesures avec une CRP<10 et 40 mesures avec une CRP≥10 mg/L)

	AUC	95% CI
Calprotectine fécale	0,89	0,83 - 0,94
Taux d'IFX	0,68	0,6 - 0,76

La différence entre les 2 courbes est de 0,21 et **p=0,0007**. **La calprotectine** (dont l'AUC est la plus élevée) **est un meilleur marqueur d'association à la rémission biologique que l'infliximabémie.**

- **Taux résiduel d'IFX associé à une calprotectine <150 µg/g :**

Analyse faite sur 160 mesures (69 avec une calprotectine <150 et 91 avec une calprotectine ≥150µg/g) : l'AUC est de 0,746 et **p<0,0001**. Un taux résiduel d'IFX détectable a une sensibilité de 92,75%, une spécificité de 46,15% et un LR+ de 1,72 pour l'association à la cicatrisation muqueuse.

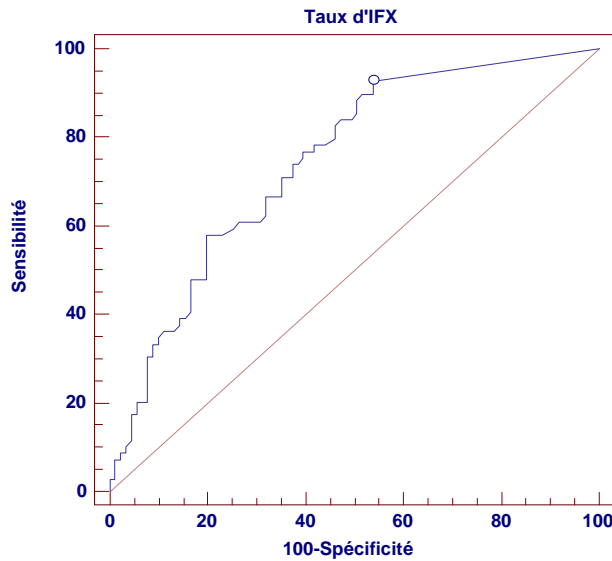


Figure 9. Courbe ROC : taux résiduel d'IFX et calprotectine <150 µg/g

**Donc, un taux d'IFX détectable s'associe de manière significative avec la rémission biologique (CRP<10 mg/L) et avec la rémission pariétale (calprotectine <150 µg/g).**

#### 4- Taux résiduel d'infliximab en fonction de l'activité de la maladie

On utilise le test de Mann-Whitney.

Le premier échantillon compte 166 taux d'IFX associé à un HBI<5 (en rémission clinique). Les taux résiduels sont compris entre 0 et 25 µg/mL. **Le taux résiduel médian est de 4,6 µg/mL** (IQR : 3,7 à 5,5). L'écart interquartile est de 1,9 à 8,4.

Le deuxième échantillon compte 40 taux d'IFX associé à un HBI≥5 (rechute clinique). Les taux résiduels varient entre 0 et 16 µg/mL. **La médiane est de 2,8 µg/mL** (IQR : 0 à 6). L'écart interquartile est de 0 à 8,45.

La différence entre les taux résiduels médians d'IFX de ces 2 échantillons est à la limite de la significativité avec **p=0,048**.

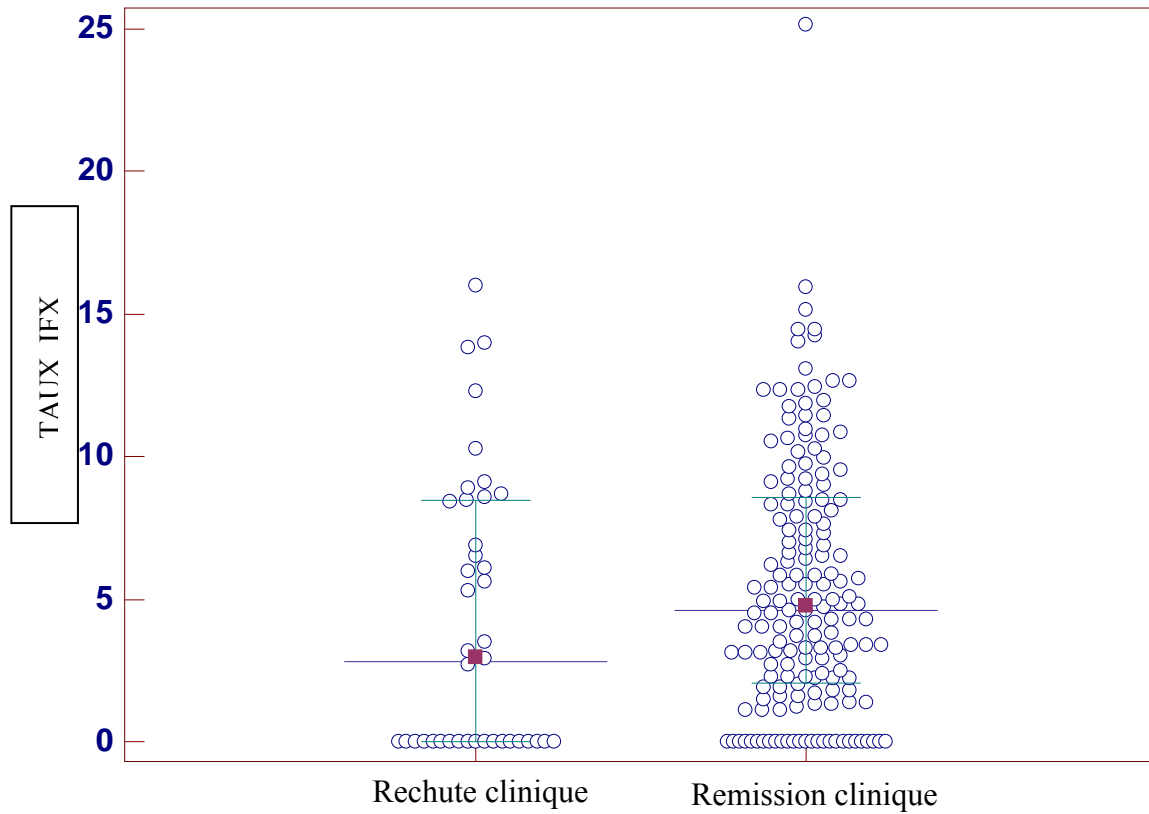


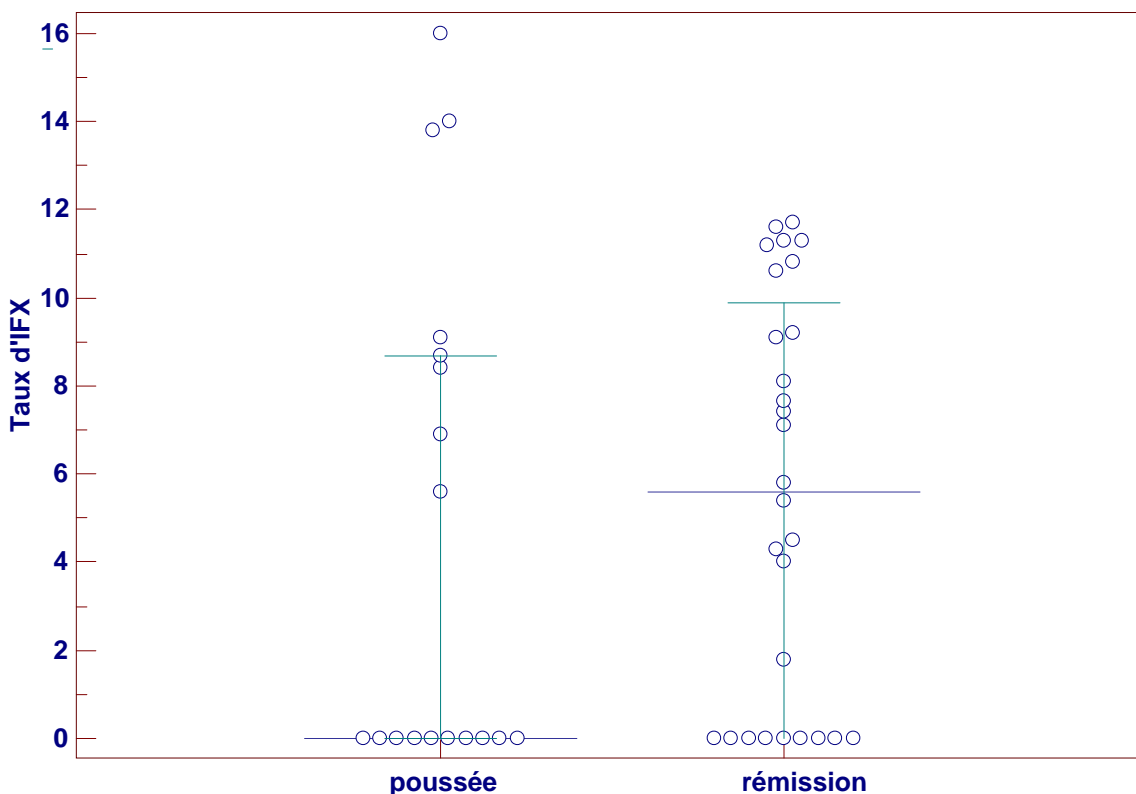
Figure 10. Taux résiduel médian d'IFX en fonction de la rémission clinique ou non

On note, lorsque l'on a une rémission clinique plus stricte avec un **HBI<4**, une différence d'autant plus significative avec un taux médian associé à la rémission de **4,7 versus 2,7 $\mu\text{g/mL}$**  pour la poussée (**p=0,023**).

**L'infliximabémie est donc plus élevée dans les cas de rémission clinique et ceci de manière significative.**

- **Evaluation des taux résiduels d'IFX associés à l'activité de la maladie chez les enfants ayant eu une optimisation thérapeutique par augmentation de la dose d'IFX:**

Huit enfants (8/33 soit 24%) ont reçu une augmentation de la posologie d'IFX suite à un échappement thérapeutique avec un total de 46 perfusions associées à un taux résiduel analysable. Il y a 28 mesures associées à la rémission clinique (HBI<5) et 18 mesures associées à la rechute clinique ou poussée (HBI≥5). Le taux médian résiduel d'IFX après augmentation de posologie chez les patients en rémission clinique est de **5,6 µg/mL** (IQR : 0 à 9,9) contre une médiane à **0 µg/mL** (IQR : 0 à 8,7) chez les patients en poussée. La p-value est à 0,39. Il n'y a pas de différence statistiquement significative



**Figure 11. Taux résiduels médians d'IFX en fonction de la rémission clinique après optimisation thérapeutique**

## IV. Discussion

Nous avons suivi de manière rétrospective, mais standardisée quant aux conditions d'évaluation du statut du patient et aux propositions thérapeutiques (un seul observateur, un seul centre), une série de 33 enfants totalisant un nombre relativement important de 409 perfusions. La durée moyenne de suivi avant introduction du Rémicade est de 2,4 ans et s'inscrit dans une démarche thérapeutique de « step up » avec une majoration progressive des traitements. Durant les premiers mois de traitement par infliximab, 2/3 des enfants de notre étude ont reçu un traitement associé par immunosuppresseur (azathioprine) ou par corticothérapie en cours de décroissance.

Tous les enfants de notre étude présentent une MC sévère puisque le principal critère d'inclusion est un traitement par IFX et que cet anti-TNF est utilisé, dans notre pratique et selon les recommandations de l'AMM, en cas de maladie résistante à un traitement comportant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel. L'importance des formes hautes (69,7%) dans notre étude est un des facteurs de gravité de la MC et contribue à caractériser ce groupe par une atteinte plus étendue de la maladie. Dans la littérature, on a une atteinte digestive haute (L4) chez 36% des enfants au diagnostic qui passe à 48% des enfants au cours du suivi (médiane de suivi 7 ans dans le registre Epimad) [3]. Ceci s'explique chez l'enfant par la plus grande fréquence des atteintes jéjunales [76]. On retrouve aussi un taux de 73% d'atteinte périnéale beaucoup plus élevé que dans la littérature où il avoisine les 30%. Ceci est lié au fait d'avoir pris en compte les fissures anales dans les atteintes périnéales.

La découverte du Rémicade® a modifié la prise en charge thérapeutique et amélioré la morbidité de la MC. L'étude REACH démontre l'efficacité de l'IFX pour induire et maintenir la rémission [66]. Nous avons étudié la rémission dans ses 3 dimensions : la rémission clinique avec le score de HBI, la rémission biologique avec la CRP et la cicatrisation muqueuse avec la calprotectine. Nos résultats obtenus avec l'IFX montrent un taux de rémission clinique de 75%, un taux de rémission biologique de 71% et un taux de rémission pariétale (ou cicatrisation muqueuse) de 36% durant le traitement d'entretien. Ce faible pourcentage de rémission pariétale peut être lié au taux de calprotectine relativement bas de 150 µg/g de selles que nous avons choisi pour définir la rémission sachant que le taux cible

associé à un HBI<5 en courbe ROC est de 413 µg/g. En 2004, l'équipe de Morali a étudié la calprotectine fécale chez 22 enfants atteints de MC et 9 atteints de RCH. Un taux élevé est significativement associé à une poussée. Un taux de 600 µg/g est prédictif d'une rechute avec une sensibilité de 87%, une spécificité de 74%, une VPP de 65% et une VPN de 91% [90]. Il est montré chez des patients adultes (n=15), une baisse significative de la calprotectine fécale avec une amélioration endoscopique dans 73 % des cas au bout des 3 premiers mois de traitement par IFX (induction) [77].

La CRP est un bon marqueur d'activité de la maladie chez les patients sous infliximab. Dans l'étude de Jurgens et al. une normalisation rapide de la CRP est corrélée avec une durée de rémission plus longue ( $p<0,001$ ), une bonne réponse thérapeutique à l'infliximab ( $p=0,001$ ) et avec la cicatrisation endoscopique ( $p=0,033$ ) [78]. Elle ne semble par contre pas associée à la rémission radiologique [27]. Les résultats de nos courbes ROC donnent des cut-off significativement associés à la rémission clinique de 8,2 mg/L pour la CRP et de 413 µg/g de selles pour la calprotectine. Parmi nos différents marqueurs étudiés, c'est la CRP qui a la meilleure sensibilité et spécificité.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer les taux résiduels d'IFX et leur association à l'efficacité thérapeutique. Existe-t-il un seuil d'efficacité thérapeutique chez l'enfant ? Y-a-t-il un intérêt à doser les taux résiduels d'IFX pour adapter le traitement, et avec quelle fréquence ?

Comme la plupart des données de la littérature, notre étude montre qu'un taux résiduel d'IFX détectable est associé de manière significative avec la rémission biologique ( $p=0,0245$ ) et muqueuse ( $p<0,0001$ ) de la maladie de Crohn. Nous ne retrouvons pas de différence significative avec la rémission clinique (HBI<5). Cependant, il existe pour un seuil de rémission plus strict d'HBI<4, une différence à la limite de la significativité ( $p=0,045$ ). Ceci suggère une relation importante entre le taux résiduel d'IFX et l'évolution de la maladie.

En rhumatologie aussi, les résultats de l'étude multicentrique EXPRESS, réalisée chez des adultes traités par IFX toutes les 8 semaines pour psoriasis, montrent qu'un taux résiduel détectable améliore de 75% l'étendue de leur psoriasis et l'index de sévérité durant les 50 semaines d'évaluation, tandis qu'un sérum indétectable est lié à une rémission plus faible, qu'il y ait ou non des HACA [79].



Le dosage des taux résiduels d'IFX a été étudié en gastroentérologie chez l'adulte. Comme nous l'avons vu dans l'étude de Maser [80], un taux résiduel d'IFX détectable s'associe de manière significative à une rémission de la maladie. *L'originalité majeure de notre travail est qu'il s'agit d'une analyse de l'infliximabémie en gastro-pédiatrie.* A notre connaissance, il n'y a actuellement pas d'étude publiée chez l'enfant. **Nous avons mis en évidence un taux résiduel médian d'infliximab associé à la rémission clinique de 4,6 µg/mL, taux qui est significativement plus élevé que chez les enfants en poussée (2,8 µg/mL ; p=0,048).** Cette différence est d'autant plus significative en prenant un critère de rémission plus stricte avec un HBI<4 : le taux médian résiduel associé à la rémission est de 4,7 µg/mL significativement plus élevé que chez les enfants en poussée (2,7 µg/mL ; p=0,023). Ce résultat est similaire à l'étude de Yamada, chez des adultes atteints de MC, où le taux résiduel médian d'IFX à la 8<sup>ème</sup> semaine est de 4,7 µg/mL [72].

Chez les enfants dont le traitement est optimisé, le taux résiduel médian associé à la rémission clinique est de 5,6 µg/mL contre un taux résiduel médian à 0 µg/mL pour les patients en poussée. Il existe une différence arithmétique certaine entre ces 2 groupes mais pas de différence statistiquement significative (p=0,39). Ceci est probablement lié à un manque de puissance de cette analyse étant donné le faible nombre de perfusions (n=46) étudiées. D'autres études doivent être réalisées afin de pouvoir comparer les taux résiduels médians en fonction de la dose d'IFX administrée.

Il existe un *effet dose* confirmé par les infliximabémies mesurées 1h après la perfusion. Celles-ci sont plus élevées lorsque la dose est à 10 mg/kg ce qui suggère une Cmax proportionnelle à la dose administrée comme le montre les résultats de l'étude multicentrique ATTRACT faite chez 428 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et chez lesquels la rémission clinique, biologique et radiographique est associée à des taux sanguins résiduels plus élevés [81]. Les études de Yamada [72] et de Maser [71] retrouvent également une concentration maximale proportionnelle à la dose administrée mais le taux résiduel n'est pas influencé par la durée entre 2 perfusions (ce qui est surprenant). L'étude de Hibi et al. trouve qu'un raccourcissement à 4 semaines de l'intervalle entre 2 perfusions induit une rémission clinique et augmente les taux résiduels d'infliximab [82]. Les modèles pharmacocinétiques montrent aussi des taux résiduels d'infliximab plus élevés en raccourcissant l'intervalle de

perfusion ou en augmentant la dose. Les résultats de ces études sont donc contradictoires. Dans notre analyse, l'effectif d'enfants concerné par un raccourcissement de l'intervalle entre 2 perfusions et le nombre de perfusions sont faibles. Nous n'avons pas pris en compte ce délai entre 2 perfusions.

Une limitation possible du traitement par IFX est l'apparition d'*anticorps anti-infliximab* qui interfèrent avec l'efficacité thérapeutique (échappement). Ils sont potentiellement responsables du développement d'effets indésirables. Tous les enfants ayant eu un effet secondaire grave responsable d'une hospitalisation ou d'un arrêt thérapeutique avaient un taux élevé d'HACA (>30%). Il faut souligner toutefois, que certains enfants tolèrent bien leur perfusion malgré une positivité des anticorps. Dans notre étude, la moitié des enfants ont développé des anticorps anti-IFX. Ce résultat est légèrement plus élevé que dans la littérature pédiatrique où il avoisine les 35% [83]. Chez les adultes, les taux d'HACA varient entre 6 et 70% en fonction du mode d'administration de l'IFX, de la dose délivrée ou encore des traitements associés. Quel est le rôle du traitement par azathioprine chez les patients qui fabriquent ces HACA ? Il sera intéressant d'étudier chez nos 18 enfants ayant des HACA, l'administration ou non d'azathioprine (corticoïdes également). Un taux élevé d'anticorps a clairement été associé avec une perte d'efficacité clinique et des effets secondaires à la perfusion. Dans notre étude, l'apparition d'anticorps est liée à un taux d'infliximab indétectable, condition préalable nécessaire à leur dosage par la méthode choisie par le laboratoire d'immunologie de l'hôpital Necker (Dr Candon). Un suivi avec une autre méthode d'analyse des taux circulants d'IFX permettrait d'avancer dans cette réflexion. La rémission biologique et pariétale est corrélée à un taux d'infliximab détectable, donc l'apparition d'anticorps est signe de perte d'efficacité du traitement. L'association IFX et immunosuppresseur est connue pour diminuer la formation d'HACA [2]. L'étude SONIC réalisée chez 508 adultes atteints de MC modérée à sévère montre une supériorité thérapeutique de l'association IFX et Imurel® comparée à chacune de ces 2 thérapeutiques seules et sans augmentation du nombre d'infection sévère [84]. Ce résultat serait à évaluer chez l'enfant mais il faut rester prudent étant donné les cas décrits de lymphome T hépatosplénique au pronostic redoutable.

Il semblerait également exister des variations inter individuelles dans la clairance de l'IFX avec une élimination plus rapide chez les patients mauvais répondeurs. Van der Laken montre que la formation d'anticorps anti-IFX accélère la clairance sanguine du traitement chez les patients non répondeurs [85]. Les causes de modification de la clairance restent encore floues. On pourrait émettre l'hypothèse d'un génotype d'élimination lente ou rapide de l'IFX. On sait par exemple que l'étude du génotype de la TPMT a un impact sur l'utilisation de l'Imurel® : une activité TPMT élevée est associée à des taux de 6 TGN plus bas et à une moindre réponse clinique, les patients homozygotes mutés sont plus à risque de myélotoxicité [86] et de même, à un degré moindre, pour les hétérozygotes. La clairance de l'IFX serait diminuée de 14% en cas de traitement immunosuppresseur associé et augmentée de 45% en cas d'hypo-albuminémie inférieure à 31 g/L [58]. Au contraire, une albumine élevée augmente l'activité du récepteur Fc, entraînant une conservation des anticorps et par conséquent réduit l'élimination des anticorps monoclonaux. L'hypo-albuminémie, fréquemment observée au cours des poussées est un facteur (confondant) de variation de l'Infliximabémie tout comme l'association à un traitement immunosuppresseur ou l'apparition d'HACA.

**Quel est l'intérêt de disposer du taux résiduel d'Infliximabémie et de la présence ou non d'HACA pour un patient donné? Doit-on modifier aussitôt le traitement ou bien s'agit-il d'un marqueur qui contribue, avec d'autres, à l'adaptation thérapeutique ?**

Dans l'étude rétrospective d' Afif réalisée chez 155 adultes ayant une MICI (121 MC) le suivi des taux résiduels d'IFX et des HACA a conduit à une modification thérapeutique dans 73% des cas. Le switch d'anti-TNF (changement IFX/adalimumab), chez les patients HACA positifs, entraîne une réponse thérapeutique dans 92% des cas contre 17% quand la dose d'IFX est optimisée ( $p < 0,004$ ). Chez les patients avec une concentration d'IFX sub-thérapeutique (taux résiduel indétectable ou concentration inférieure à 12  $\mu\text{g/ml}$  4 semaines après la perfusion), l'optimisation du traitement par IFX est associée à une réponse thérapeutique de manière significative : 86% contre 33% en cas de changement d'anti-TNF ( $p < 0,016$ ) [87]. Ce travail montre l'utilité clinique de l'évaluation conjointe des taux d'IFX et des HACA. L'adaptation proposée par ces auteurs semble particulièrement déterminée puisque la seule présence d'HACA (taux détectable) entraîne le rejet de l'IFX pour l'adalimumab.

Chez certains enfants avec un taux résiduel d'IFX indétectable et l'apparition d'HACA, l'augmentation de posologie à 10 mg/kg d'IFX a permis de rendre le taux d'HACA indétectable et d'augmenter les taux résiduels d'IFX. Ce résultat est également démontré chez les adultes [88].

Parmi les limites de notre étude, on retient son caractère rétrospectif. L'étude est observationnelle, nous n'avons pas analysé les éventuelles modifications thérapeutiques résultant du dosage de l'Infliximabémie. La rémission endoscopique n'a pas été prise en compte, l'objectif étant d'analyser l'infliximabémie à chaque perfusion de Rémicade®, donc les différents facteurs pouvant être recueillis le jour même de la perfusion. On a cependant les taux de calprotectine qui sont un reflet de la cicatrisation muqueuse.

Il n'y a pas encore d'étude pédiatrique publiée sur ce sujet. D'autres travaux sont donc nécessaires afin de confirmer nos résultats.

## Recommandations

Actuellement à Nancy, les taux résiduels d'IFX font partie intégrante, avec la CRP et la calprotectine, des marqueurs biologiques utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement par IFX. Nous proposons, suite à ce travail, un arbre décisionnel définissant une adaptation thérapeutique qui prendrait en compte principalement l'efficacité clinique ainsi que l'ensemble de ces dosages, pour les patients atteints de maladie de Crohn recevant une biothérapie par infliximab.

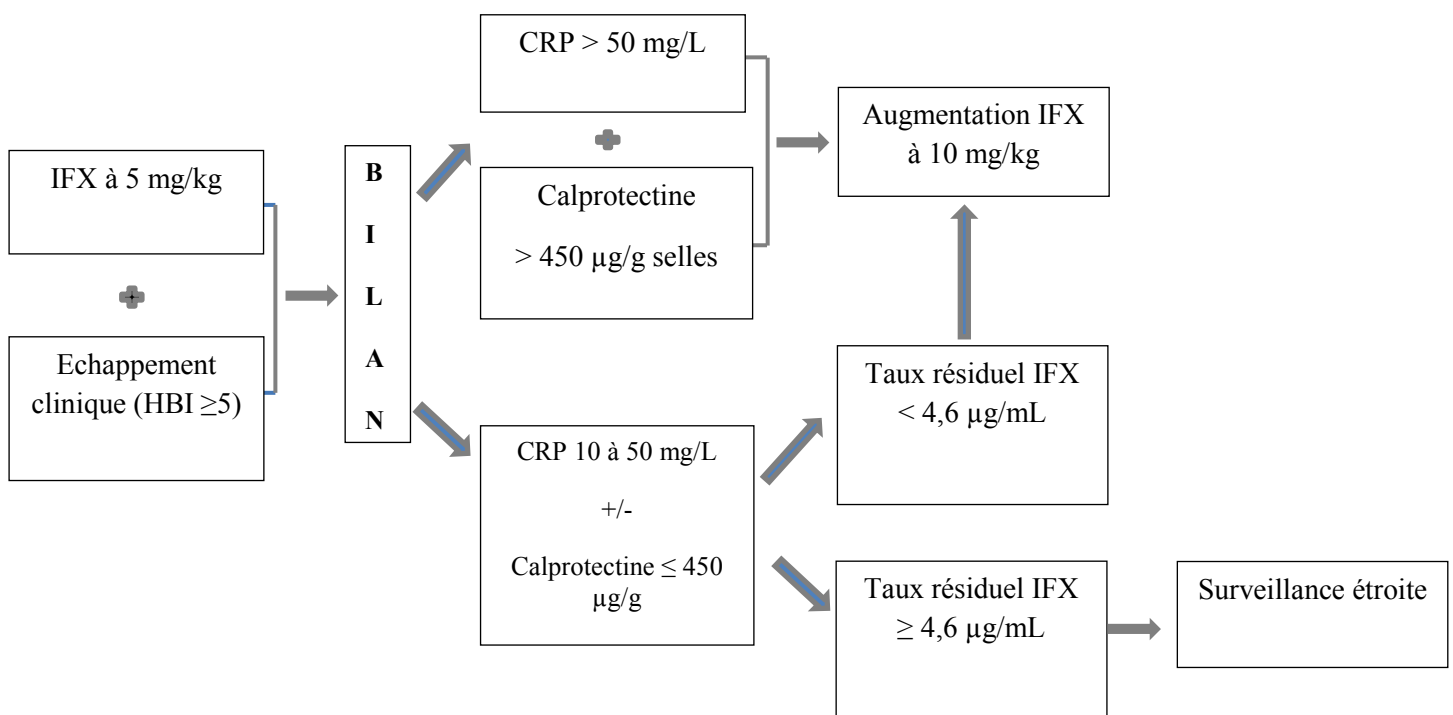


Figure 12. Conduite à tenir thérapeutique

## V. Conclusion

La maladie de Crohn est une pathologie de plus en plus fréquente avec une incidence en constante augmentation y compris chez l'enfant. L'objectif thérapeutique est d'induire et de maintenir la rémission de la maladie pour permettre une disparition de la symptomatologie et une croissance statur pondérale satisfaisante. L'avènement des anti-TNF a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique. Le seul anti-TNF ayant l'AMM chez l'enfant en France est l'Infliximab (Rémicade®). Plusieurs études pédiatriques ont prouvé son efficacité clinique, biologique et sur la cicatrisation muqueuse. Il existe parfois une perte de réponse au traitement avec le développement d'une immunisation contre l'Infliximab mise en évidence par l'apparition d'HACA pouvant être responsables de réactions allergiques aux perfusions. Nous avons retrouvé une apparition d'HACA chez la moitié des enfants de notre étude mais seulement 1,2% d'effets indésirables, ayant conduit à un arrêt thérapeutique, sur les 409 perfusions.

Notre étude a analysé les taux résiduels d'IFX et leur association à la rémission clinique, biologique et pariétale. Il s'agit d'une des premières études pédiatriques. Les résultats confirment l'efficacité de ce traitement. Des taux d'infliximab détectables ( $>0$ ) sont associés de manière significative, comme chez l'adulte, à la rémission biologique et à la cicatrisation muqueuse. L'association à la rémission clinique est significative pour un score HBI $<4$ . La médiane des taux résiduels associée à la rémission clinique (HBI $<5$ ) est significativement plus élevée que chez les patients en poussée (4,6 contre 2,8  $\mu\text{g/mL}$ ).

Le dosage des taux résiduels d'Infliximab, associé à d'autres marqueurs biologiques, est donc utile pour évaluer la probabilité d'obtenir une rémission clinique. Il serait intéressant d'effectuer une analyse pédiatrique prospective, en adaptant les posologies en fonction de la concentration résiduelle d'Infliximab et du développement des anticorps anti-infliximab afin de confirmer ce résultat et en évaluant la cicatrisation muqueuse.

## Sommaire des figures

Figure 1. Thérapeutiques validées ou en cours d'étude dans la MC (d'après l'étude de Danese et al.)	41
Figure 2. Mécanisme d'action et rôle du TNF (d'après l'article d'Horiuchi et al.)	43
Figure 3. Mécanisme d'action de l'Infliximab	44
Figure 4. Courbe ROC taux résiduel IFX et HBI<5	59
Figure 5. Courbe ROC : CRP et HBI<5	60
Figure 6. Courbe ROC : calprotectine et HBI<5	61
Figure 7. Comparaison des courbes ROC calprotectine, taux résiduel IFX et CRP avec HBI<5	62
Figure 8. Courbe ROC : taux résiduel d'IFX et CRP < 10 mg/L	64
Figure 9. Courbe ROC : taux résiduel d'IFX et calprotectine <150 µg/g	66
Figure 10. Taux résiduel médian d'IFX en fonction de la rémission clinique ou non	67
Figure 11. Taux résiduels médians d'IFX en fonction de la rémission clinique après optimisation thérapeutique	68
Figure 12. Conduite à tenir thérapeutique	75

## Sommaire des tableaux

Tableau 1. Classification de Vienne	28
Tableau 2. Classification de Montréal et Paris	29
Tableau 3. Score de Harvey Bradshaw	33
Tableau 4. PCDAI	34
Tableau 5. Caractéristiques des enfants inclus	55

## Références

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: **Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer.** *JAMA* 1984, **251**(1):73-79.
2. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A *et al*: **Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2003, **348**(7):601-608.
3. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O *et al*: **Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study.** *Gastroenterology* 2008, **135**(4):1106-1113.
4. Yan B, Panaccione R, Sutherland L: **I am Jewish: what is my risk of developing Crohn's disease?** *Inflamm Bowel Dis* 2008, **14 Suppl 2**:S26-27.
5. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S *et al*: **Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data.** *Inflamm Bowel Dis* 2006, **12**(3):218-226.
6. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V *et al*: **The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007).** *Aliment Pharmacol Ther* 2011, **33**(10):1133-1142.
7. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H *et al*: **Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data.** *Gut* 2009, **58**(11):1490-1497.
8. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J: **Crohn's disease severity in familial and sporadic cases.** *Gut* 1999, **44**(1):91-95.
9. Russell RK, Satsangi J: **IBD: a family affair.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004, **18**(3):525-539.
10. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K: **Family and twin studies in inflammatory bowel disease.** *World journal of gastroenterology : WJG* 2006, **12**(23):3668-3672.
11. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S *et al*: **Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis.** *World journal of gastroenterology : WJG* 2012, **18**(5):412-424.
12. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J: **The genetics of inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2007, **102**(12):2820-2831.
13. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, Sleiman PM, Imielinski M, Guthery SL *et al*: **Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease.** *Nat Genet* 2008, **40**(10):1211-1215.
14. **Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls.** *Nature* 2007, **447**(7145):661-678.



15. Lacher M, Helmbrecht J, Schroepf S, Koletzko S, Ballauff A, Classen M *et al*: **NOD2 mutations predict the risk for surgery in pediatric-onset Crohn's disease.** *Journal of pediatric surgery* 2010, **45**(8):1591-1597.
16. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J: **New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases?** *Lancet* 2006, **367**(9518):1271-1284.
17. Cosnes J: **Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004, **18**(3):481-496.
18. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S: **Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2007, **13**(4):431-438.
19. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G *et al*: **Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children.** *Am J Gastroenterol* 2007, **102**(9):2016-2025.
20. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F: **[Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)].** *Gastroenterol Clin Biol* 2006, **30**(6-7):859-867.
21. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M *et al*: **Diversity of the human intestinal microbial flora.** *Science* 2005, **308**(5728):1635-1638.
22. Schwartz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Kohler H: **Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease.** *J Pediatr* 2010, **157**(2):240-244 e241.
23. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L *et al*: **Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota.** *Inflamm Bowel Dis* 2009, **15**(8):1183-1189.
24. Sawczenko A, Sandhu BK: **Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland.** *Arch Dis Child* 2003, **88**(11):995-1000.
25. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B *et al*: **Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study.** *Am J Gastroenterol* 2010, **105**(8):1893-1900.
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK *et al*: **Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification.** *Inflamm Bowel Dis* 2011, **17**(6):1314-1321.
27. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: **Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2005, **11**(8):707-712.
28. Mainardi E, Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Rossi E, Incardona P *et al*: **Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders.** *Digestion* 2007, **75**(4):210-214.
29. Oussalah A, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L: **Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases.** *Aliment Pharmacol Ther* 2011, **34**(10):1173-1184.

30. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C *et al*: **Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease.** *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2008, **40**(7):547-553.
31. Mary JY, Modigliani R: **Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study.** *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).* *Gut* 1989, **30**(7):983-989.
32. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F, Riccioni ME, Staiano A, Lombardi G *et al*: **Usefulness of wireless capsule endoscopy in paediatric inflammatory bowel disease.** *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2011, **43**(3):220-224.
33. Lucendo AJ, Guagnozzi D: **Small bowel video capsule endoscopy in Crohn's disease: What have we learned in the last ten years?** *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2011, **3**(2):23-29.
34. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP *et al*: **Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2010, **16**(6):953-961.
35. Harvey RF, Bradshaw JM: **A simple index of Crohn's-disease activity.** *Lancet* 1980, **1**(8167):514.
36. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS *et al*: **Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991, **12**(4):439-447.
37. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA *et al*: **Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients.** *Inflamm Bowel Dis* 2010, **16**(4):638-644.
38. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr.: **Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort.** *Gastroenterology* 2010, **139**(4):1147-1155.
39. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, Goulet O, Morali A, Canioni D *et al*: **Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2011, **106**(8):1544-1555.
40. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F *et al*: **Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor.** *N Engl J Med* 2009, **361**(21):2033-2045.
41. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH: **Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies.** *Acta Paediatr* 2011, **100**(3):451-455.
42. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H: **Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children.** *Aliment Pharmacol Ther* 2007, **26**(6):795-806.

43. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM: **Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000542.
44. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR: **Review article: diet and inflammatory bowel disease--epidemiology and treatment.** *Aliment Pharmacol Ther* 2009, **30**(2):99-112.
45. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A *et al*: **Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** *Gastroenterol Clin Biol* 2009, **33**(1 Pt 1):31-40.
46. Escher JC: **Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, **16**(1):47-54.
47. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D *et al*: **Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2011, **17**(10):2138-2143.
48. Armstrong L, Sharif JA, Galloway P, McGrogan P, Bishop J, Russell RK: **Evaluating the use of metabolite measurement in children receiving treatment with a thiopurine.** *Aliment Pharmacol Ther* 2011, **34**(9):1106-1114.
49. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD: **Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis.** *Gastroenterology* 2006, **130**(4):1047-1053.
50. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R *et al*: **Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease.** *Am J Gastroenterol* 2007, **102**(12):2804-2812; quiz 2803, 2813.
51. Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS: **Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, **54**(1):28-33.
52. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD *et al*: **Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease.** *Am J Gastroenterol* 2009, **104**(12):3042-3049.
53. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J *et al*: **Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2007, **357**(3):239-250.
54. Hyams JS, Wilson DC, Thomas A, Heuschkel R, Mitton S, Mitchell B *et al*: **Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, **44**(2):185-191.
55. Bressler B, Sands BE: **Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2006, **24**(9):1283-1293.
56. Danese S: **New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside.** *Gut* 2012, **61**(6):918-932.
57. Klotz U, Teml A, Schwab M: **Clinical pharmacokinetics and use of infliximab.** *Clin Pharmacokinet* 2007, **46**(8):645-660.

58. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM: **Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials.** *Clin Ther* 2011, **33**(7):946-964.
59. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T: **Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents.** *Rheumatology (Oxford)* 2010, **49**(7):1215-1228.
60. Veres G, Baldassano RN, Mamula P: **Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease.** *Drugs* 2007, **67**(12):1703-1723.
61. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A *et al*: **Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, **49**(2):183-190.
62. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF: **Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, **6**(6):644-653.
63. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD *et al*: **Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium.** *Inflamm Bowel Dis* 2005, **11**(5):442-446.
64. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M: **Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, **44**(2):265-267.
65. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF *et al*: **Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2004, **126**(2):402-413.
66. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J *et al*: **Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children.** *Gastroenterology* 2007, **132**(3):863-873; quiz 1165-1166.
67. Rummelle FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Muraige C, Ginies JL *et al*: **Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy.** *Inflamm Bowel Dis* 2009, **15**(3):388-394.
68. Batres LA, Mamula P, Baldassano RN: **Resolution of severe peristomal pyoderma gangrenosum with infliximab in a child with Crohn disease.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, **34**(5):558-560.
69. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG: **Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, **37**(2):150-154.
70. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS: **Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab.** *Ophthalmology* 2006, **113**(2):308-314.
71. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR: **Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, **4**(10):1248-1254.

72. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y: **Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF.** *Inflamm Bowel Dis* 2010, **16**(11):1898-1904.
73. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR: **Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis.** *Gut* 2010, **59**(1):49-54.
74. **Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005, **41**(1):1-7.
75. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: **Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.** *Biometrics* 1988, **44**(3):837-845.
76. Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A, Sena L, Baldassano R: **Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management.** *Inflamm Bowel Dis* 2005, **11**(7):696-704.
77. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U *et al*: **Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2008, **14**(10):1392-1398.
78. Jurgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W *et al*: **Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, **9**(5):421-427 e421.
79. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C *et al*: **Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial.** *Lancet* 2005, **366**(9494):1367-1374.
80. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR: **Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, **4**(10):1248-1254.
81. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A *et al*: **The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**(6):1451-1459.
82. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K *et al*: **Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2012, **18**(8):1480-1487.
83. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP: **Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease.** *Clin Immunol* 2006, **118**(1):11-19.
84. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D *et al*: **Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2010, **362**(15):1383-1395.
85. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G *et al*: **Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled**

- infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2007, **66**(2):253-256.
86. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM: **Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, **2**(5):410-417.
87. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA *et al*: **Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2010, **105**(5):1133-1139.
88. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C *et al*: **Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2012, **18**(7):1199-1206.
89. Van Moerkercke W, Ackaert C, Compernelle G, et al. **High infliximab trough levels are associated with mucosal healing in Crohn's disease.** *Program and abstracts of Digestive Disease Week (DDW)* 2010; May 1-5, 2010; New Orleans, Louisiana. Abstract 405
90. Morali A, Gastin I, Thirion F, Kapel N. **Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in children with IBD, through evolutionary stages and under treatment.** *JPGN* 2004, **39**, Suppl.1, S331.

VU

**NANCY, le 10 septembre 2012**

Le Président de Thèse

**Professeur C. SCHWEITZER**

**NANCY, le 10 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4090

NANCY, le 17/09/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** La maladie de Crohn est une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement y compris chez l'enfant. L'Infliximab, seul anti-TNF ayant l'AMM chez l'enfant, a une très bonne efficacité. Le monitoring des taux résiduels d'IFX a déjà été étudié chez l'adulte mais aucune étude n'a été publiée chez l'enfant.

**Objectif :** Evaluer chez l'enfant l'utilité des taux résiduels d'IFX comme facteur prédictif d'efficacité du traitement et les comparer avec la CRP et la calprotectine.

**Méthodes :** Etude rétrospective monocentrique avec un suivi standardisé, incluant 33 enfants avec 409 perfusions de Rémicade® et 232 taux résiduels d'IFX.

**Résultats :** un taux d'IFX strictement positif est associé de manière significative avec la rémission biologique et la cicatrisation muqueuse. Les enfants en rémission clinique ont des taux médians résiduels d'infliximabémie plus élevés (4,6 vs 2,8 µg/mL ; p=0,048). Le marqueur le plus sensible et spécifique de la rémission reste la CRP.

**Conclusion :** Un taux résiduel d'IFX élevé semble donc être prédictif d'une bonne efficacité thérapeutique. L'utilisation de ce dosage associé aux autres marqueurs, qui sont la CRP et la calprotectine, permettent une meilleure adaptation thérapeutique. Ces résultats seraient à confirmer de manière prospective sur une cohorte pédiatrique.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Infliximab trough levels as predictive values for treatment efficacy in Crohn's disease – Study from IBD Cohort at Children's University Hospital of Nancy

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

---

MOTS CLEFS : Crohn, infliximabémie, rémission

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---