



HAL
open science

Etude comparative des RCH "classiques" et des RCH associées à d'autres atteintes auto-immune. Etude rétrospective de la cohorte pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants au CHU de Nancy Brabois (1993-2012)

Chloé Guinet-Charpentier

► To cite this version:

Chloé Guinet-Charpentier. Etude comparative des RCH "classiques" et des RCH associées à d'autres atteintes auto-immune. Etude rétrospective de la cohorte pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants au CHU de Nancy Brabois (1993-2012). Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01733153

HAL Id: hal-01733153

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733153>

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Chloé GUINET-CHARPENTIER

Le 17 novembre 2014

ETUDE COMPARATIVE DES RCH « CLASSIQUES » ET DES RCH ASSOCIEES A D'AUTRES ATTEINTES AUTO-IMMUNES

Etude rétrospective de la cohorte pédiatrique de l'Hôpital
d'Enfants du CHU de Nancy Brabois (1993-2012)

Examineurs de la thèse :

M. François FEILLET	Professeur	Président
M. Bruno LEHEUP	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
M. Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Juge
M. Alain MORALI	Médecin des Hôpitaux, HDR	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 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 - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel 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

=====

1 PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

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

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;

addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

2 PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

3 MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

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

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

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

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

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

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} 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

Docteure Elisabeth STEYER

=====

4 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

5 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

6 DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-

PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

DEDICACES

A notre Président de Jury

Monsieur le Professeur François Feillet,

Professeur de Pédiatrie,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Merci de nous faire partager vos vastes connaissances, lors de nos cours de DES de Pédiatrie, et de nous les rendre abordables et percutantes, grâce à toutes les anecdotes cliniques passionnantes qui ponctuent la transmission de votre message et le rendent bien vivant.

**A notre Juge,
Monsieur le Professeur Bruno Leheup,
Professeur de Génétique,
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,**

Vous compter parmi les membres de mon jury est pour moi un honneur. Votre rigueur scientifique et votre Savoir immense sont pour moi un exemple. C'est l'image d'une main de fer dans un gant de velours que je retiens de vous, en tant qu'Externe puis Interne de Pédiatrie, et qui m'impressionnera toujours.

**A notre Juge,
Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,
Professeur de Pédiatrie,**

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.

C'est en tant que coordonnateur de DES et de référente de Pédiatrie que nous échangeons le plus souvent, et que d'échanges ces derniers temps !

Mais je dois vous remercier de m'avoir rappelé, très tôt dans mon internat, que nous sommes Pédiatres avant tout, et qu'à ce titre, la formation en Pédiatrie doit être la plus solide possible, sur tous les plans, afin d'être bien armé pour un avenir professionnel qui se bâtit jour après jour, en commençant par les fondations pour avoir la chance, ensuite, et peut-être, d'élever les étages.

Au fil du temps, j'ai mieux compris votre message et je vous en remercie profondément.

**A notre Juge,
Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet,
Professeur de Gastro-Entérologie et Hépatologie,**

C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Je voudrais m'étendre dans mes remerciements car bien plus d'une fois, je vous ai dû « une fière chandelle », mais je tenterai de rester concise car mes écrits sont toujours trop longs à votre goût...

Alors simplement et sincèrement MERCI !

Merci de me guider par votre Savoir et votre expérience, dans toutes mes entreprises cliniques et de recherche. Si vous m'amenez à une constante et parfois déboussolante remise en cause de mon travail personnel, vos conseils sont toujours justes, francs et enrichissants quand je les réanalyse « à froid ».

Merci mille fois pour votre disponibilité sans faille et votre guidance, concise et précise, qui me permettent de progresser !

Vous êtes pour moi un modèle de travail, de Savoir et d'encadrement pédagogique.

**A notre Juge et Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Alain Morali,
Médecin des Hôpitaux, Habilitation à diriger la recherche,**

C'est avec une grande joie que j'ai été votre disciple pour ce travail de thèse et durant les six mois passés en consultations auprès de vous. Vous m'avez ouvert les portes de la Gastro-Pédiatrie, moi qui aimais la Pédiatrie et la Gastroentérologie séparément ! Je n'aurais jamais imaginé avoir la chance de pouvoir concilier avec autant de bonheur et d'intérêt ces deux spécialités.

De vous je retiens ce sens aigu de la précision, cette quête constante de la perfection et ce Savoir immense en Pédiatrie, mis au service de la Gastro-Pédiatrie. J'ai énormément appris auprès de vous, grâce à votre pédagogie, à votre patience et à votre indulgence, et je souhaiterais pouvoir continuer à le faire encore. Vous êtes pour moi un Médecin et un Gastro-Pédiatre modèle et impressionnant de Savoir et de volonté de le transmettre, tout en humilité.

Merci sincèrement, Docteur Morali, de m'offrir le cadeau d'apprendre à vos côtés. Nos rendez-vous de travail sont toujours pour moi une joie professionnelle et humaine.

Merci également à toutes les personnes qui ont gravité ou gravitent encore autour de moi et m'ont permis d'arriver à cette étape importante.

Au Docteur Jacqueline Champigneulle, Anatomopathologiste,

Je vous remercie sincèrement pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée pour les analyses anatomopathologiques de ce travail. Le temps que vous m'avez consacré en revoyant avec moi les critères pertinents à relever puis en relisant une bonne partie des lames, ainsi que votre patience bienveillante, m'ont beaucoup apporté. Merci énormément !

Au Docteur Nicolas Williet, Gastro-entérologue, Statisticien,

Merci d'avoir consacré autant de temps à l'analyse statistique des résultats de mon étude ! Le logiciel R n'a, j'en suis sûre, plus de secret pour toi après tout ce travail !

A Maryline, de la Brigade de Recherche des Dossiers Introuvables,

Merci pour votre aide précieuse et votre dévouement !

A mes Assistants Chefs de Clinique, à tous les Médecins qui ont participé à ma formation et continuent encore d'y participer,

Apprendre par mimétisme est fondamental en Médecine. C'est toujours avec un immense intérêt et une très grande joie que je construis mon savoir théorique et pratique en vous observant, car chacun de vous, sans exception, représente pour moi un modèle de Savoir et de Savoir-faire dont je souhaite m'inspirer du meilleur.

J'ai à cœur d'être digne de la transmission du Savoir précieux dont je m'imprègne grâce à vous, et, à mon tour, de pouvoir perpétuer cette transmission aux jeunes Médecins en devenir.

A mes parents, Papa, Maman,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté depuis toutes ces années. C'est en vous imitant que j'ai appris le goût à l'effort et la volonté de faire de mon mieux, quelles que soient les difficultés.

Vous me dites que ce que j'ai, je ne le dois qu'à moi-même, mais non, sans vous, je ne serai rien du tout !

Alors MERCI du fond du cœur pour votre soutien, pour votre bienveillance et pour cet amour dont vous m'avez choyée. Ce moment solennel de concrétisation professionnelle est enfin arrivé, grâce à vous. Partageons-le ensemble avec joie !

A ma famille,

Elle est grande... ! Mais tout particulièrement aux petites sœurs de Papa et à leur petite famille respective, à Robi, Alice et Christophe. Merci à tous d'être là et chaleureusement là !

A Mamie, Papi et Mémère disparus physiquement ou moralement déjà. Le bon vieux temps me manque.

A mes Amis,

Emilie, les Elodies Petite et Grande, Jean-Matthieu, et toute la joyeuse bande des amis de Nico, devenus mes amis.

A Emmeline, Emilie et Prisca.

Avoir des amis tels que vous est un bien précieux. Franches rigolades, moments à table autour d'un repas ou d'une partie de jeux, messages de soutien dans les moments moins drôles, vous êtes là, toujours, et c'est une chance pour moi de pouvoir compter sur vous !

A mes co-internes,

Claire, Nicolas et Jean-Baptiste, mes supers co-internes de la dream-team du secteur 2 ! Ce semestre passé avec vous a été le meilleur que je n'aie jamais vécu jusque-là ! Merci pour ces moments chaleureux et joyeux !

A tous mes co-internes avec qui j'ai partagé mes stages, à Aris et Anne-Charlotte, mes compagnons de galère mastérienne. Les co-internes sont un peu comme une 2^è famille : que de temps passé ensemble, à se serrer les coudes dans les moments difficiles, et à relâcher la pression en riant dès que possible ! J'ai vécu et continue à vivre cela avec bonheur grâce à vous. Merci !

Et surtout, à Nicolas, mon mari, mon ami, mon plus fidèle confident,

Tout en discrétion, jamais un mot plus haut que l'autre, je sais que tu préfères la sobriété des sentiments à l'expansivité. Pourtant, depuis toutes ces années, du lycée à l'internat, en passant par la P1 et nos années d'externat, tu as toujours su me prêter main forte et me choyer de réconfort et d'encouragements chaleureux à chaque fois que j'en ai eu besoin.

Je suis si heureuse et fière de partager chaque moment avec toi, qu'il soit solennel ou dans la simplicité, joyeux ou maussade, facile ou épineux. Avec et grâce à toi je franchis les étapes et construis l'Avenir.

A toi, ma petite luciole, et à la belle équipe que nous formons !

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 ».

Sommaire

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX	21
INDEX DES ANNEXES	23
LISTE DES ABRÉVIATIONS	24
INTRODUCTION	26
1^{ERE} PARTIE : ANALYSE DE LA LITTERATURE.....	28
1. EPIDEMIOLOGIE	29
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	29
2.1. FACTEURS GENETIQUES	30
2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	32
2.3. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES ET MICROBIOTE	33
3. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET EVALUATION DE L'ACTIVITE	34
3.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA RCH.....	34
3.2. CALPROTECTINE FECALE : REFLET DE L'ATTEINTE MUQUEUSE	36
3.3. UN CONCEPT RECENT : LA CICATRISATION MUQUEUSE.....	37
3.4. SCORES D'EVALUATION DE L'ACTIVITE	37
4. PATHOLOGIES ASSOCIEES A LA RCH	43
4.1. MALADIES DIGESTIVES EXTRA-INTESTINALES ASSOCIEES	43
4.2. MALADIES EXTRA-DIGESTIVES ASSOCIEES	44
4.2.1. <i>Atteintes articulaires.....</i>	<i>44</i>
4.2.2. <i>Manifestations cutanées</i>	<i>45</i>
4.2.3. <i>Manifestations neurologiques</i>	<i>46</i>
4.2.4. <i>Autres manifestations extra-digestives</i>	<i>46</i>
4.3. AGREGATION DE MALADIES AUTO-IMMUNES	46
4.4. DISTINCTION ENTRE RCH DE FORME CLASSIQUE ET DE FORME ASSOCIEE A L'AUTO- IMMUNITE	47
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	49

5.1.	DERIVES DU 5-ASA	49
5.2.	AZATHIOPRINE	51
5.3.	BIOETHERAPIES	52
5.4.	CORTICOTHERAPIE.....	54
5.5.	CHIRURGIE	55
5.6.	CICLOSPORINE	57
5.7.	NOUVELLES MOLECULES : TOFACINIB ET VEDOLIZUMAB	58
5.8.	METHOTREXATE	59
5.9.	MICROBIOTE ET NOUVELLES THERAPEUTIQUES	60
5.9.1.	<i>Probiotiques</i>	60
5.9.2.	<i>Transplantation fécale</i>	60
6.	SUIVI EVOLUTIF ET PRONOSTIC	61
6.1.	OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE SUR LE LONG TERME	61
6.2.	SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE	62
6.3.	POURSUITE DU SUIVI AUPRES DU GASTRO-ENTEROLOGUE POUR ADULTES	63
	2^E PARTIE : ETUDE MENE E A L'HÔPITAL D'ENFANTS DU CHU DE NANCY ...	64
1.	METHODOLOGIE DE L'ETUDE	65
1.1.	POPULATION ETUDIEE.....	65
1.2.	RECUEIL DES DONNEES INITIALES	65
1.3.	SUIVI EVOLUTIF APRES 10 ANS	67
1.4.	ANALYSE STATISTIQUE	68
1.5.	DEMARCHES ETHIQUES	68
2.	RESULTATS	69
2.1.	CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC	69
2.1.1.	<i>Présentation clinique</i>	69
2.1.2.	<i>Paramètres biologiques</i>	71
2.1.3.	<i>Lésions endoscopiques</i>	71
2.1.4.	<i>Auto-anticorps</i>	72
2.1.5.	<i>Analyses anatomo-pathologiques</i>	72
2.2.	EVOLUTION APRES LE DIAGNOSTIC	73
2.2.1.	<i>Pathologies auto-immunes digestives</i>	73

2.2.2.	<i>Pathologies auto-immunes extra-digestives</i>	75
2.2.3.	<i>Recours aux traitements médicamenteux et à la chirurgie</i>	75
2.2.3.1.	5-ASA et dérivés	75
2.2.3.2.	Corticoïdes	75
2.2.3.3.	Azathioprine	76
2.2.3.4.	Infliximab	78
2.2.3.5.	Chirurgie	79
2.2.4.	<i>Evolution des RCH diagnostiquées depuis plus de 10 ans</i>	80
3.	DISCUSSION	81
4.	CONCLUSION	87
	BIBLIOGRAPHIE	88
	ANNEXES	98

Index des figures et tableaux

Figures

<i>Figure 1</i> : Les gènes impliqués dans les MICI	30
<i>Figure 2</i> : La cascade de réactions cytokiniques impliquées dans la physiopathologie de la RCH.....	31
<i>Figure 3</i> : Aspect endoscopique d'une RCH.....	35
<i>Figure 4</i> : Score PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)	39
<i>Figure 5</i> : Score Mayo	41
<i>Figure 6</i> : Score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)	42
<i>Figure 7</i> : Mécanismes d'action des nouvelles molécules dans le traitement de la RCH.....	59
<i>Figure 8</i> : Nombre de cas de RCH diagnostiqués chaque année.....	69
<i>Figure 9</i> : Répartition des maladies auto-immunes dans le groupe RCHAI.....	74
<i>Figure 10</i> : Taux cumulés de recours aux corticoïdes du diagnostic à la fin du suivi	76
<i>Figure 11</i> : Taux cumulés de recours à l'azathioprine du diagnostic à la fin du suivi	77
<i>Figure 12</i> : Nombre d'enfants ayant chaque année débuté un traitement par azathioprine	77
<i>Figure 13</i> : Nombre d'enfant ayant chaque année débuté un traitement par infliximab	78
<i>Figure 14</i> : Taux cumulés de recours à l'infliximab du diagnostic à la fin du suivi	79

Tableaux

<i>Tableau 1</i> : Caractéristiques cliniques au diagnostic.....	70
<i>Tableau 2</i> : Histoire familiale de maladies auto-immunes	70
<i>Tableau 3</i> : Caractéristiques biologiques au diagnostic.....	71
<i>Tableau 4</i> : Caractéristiques endoscopiques au diagnostic.....	71
<i>Tableau 5</i> : Caractéristiques immunologiques au diagnostic.....	72
<i>Tableau 6</i> : Caractéristiques anatomopathologiques au diagnostic.....	73

Index des annexes

<i>Annexe 1 : Niveaux de preuve et grades de recommandations</i>	98
<i>Annexe 2 : Avis du CPP Est-III.....</i>	98

Liste des abréviations

ACAN : AntiCorps Anti-Nucléaires

ADA : Adalimumab

CAI : Colitis Associated with auto-Immunity

5-ASA : Acide 5-AminoSalicylique

CHARGE (syndrome) : Coloboma, Heart defects, Atresia choanae, Retardation of growth and development, Genitourinary problems, Ear abnormalities

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

CUC : Classical Ulcerative Colitis

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

DS : Déviation Standard

ECCO : European Crohn and Colitis Organisation

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GFHGNP : Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition

Pédiatriques

GGT : Gamma Glutamyl Transférases

GWAS : Genome Wide Association Studies

HAI : Hépatite Auto-Immune

HLA : Human Leucocyte Antigens

HR : Hazard Ratio

IFX : Infliximab

Ig : Immuno-Globulines

IL : Inter-Leukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITP : Inosine Tri-Phosphatase

JAK : JAnus Kinase

LKM 1 : Liver Kidney Microsomal type 1

Lymphocytes Th : Lymphocytes T helper
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
OR : Odds Ratio
PAI : Pancréatite Auto-Immune
PAL : Phosphatases ALcalines
pANCA : peri-nuclear Anti-Neutrophyl Cytoplasm Antibodies
PUCAI : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RCH : Recto Colite Hémorragique
RCHC : Recto Colite Hémorragique Classique
RCHAI : Recto Colite Hémorragique associée à l'Auto-Immunité
SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
6-MMP : 6-Méthyl Mercapto Purine
6-TGN : 6-Thio Guanine
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
TPMT : Thio Purine Méthyl Transférèse
UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

La RCH (Recto Colique Hémorragique) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) rare chez l'enfant. Tout au long de la vie de l'enfant puis de l'adulte, elle évolue par poussées, associant douleurs abdominales, rectorragies, selles liquides, voire fièvre, entrecoupées par des phases de rémission.

Maladie à tropisme intestinal, la RCH s'associe aussi à de nombreuses autres pathologies : digestives, à expression biliaire, hépatique, pancréatique ; ou encore extra-digestives, à expression articulaire, cutanée voire neurologique. Ces atteintes concomitantes constituent des co-morbidités non négligeables qui aggravent le pronostic global de la RCH et peuvent contraindre à la mise en place de traitements plus lourds. En effet, le suivi des enfants porteurs de maladies chroniques telles que la RCH impose d'une part de contrôler la maladie chronique, mais également de rester extrêmement vigilants quant aux effets secondaires potentiels des traitements. L'objectif, outre la mise en rémission de la maladie, est, en Pédiatrie, d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale et un développement somatique et psychologique le plus normal possible.

Dans son étude parue en 2012, Ordonez (1) compare les RCH dites classiques aux RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes, essentiellement digestives. Il suggère qu'il s'agit de deux entités distinctes avec de nettes différences cliniques, biologiques, histologiques et moléculaires, aboutissant à des traitements et à un pronostic différents (1). Il s'agit pour le moment de la seule étude affirmant une telle différence dans l'histoire naturelle de ces deux types de RCH.

Le but de notre étude est de comparer les RCH dites « classiques » - c'est-à-dire non associées à d'autres pathologies auto-immunes - aux RCH associées à d'autres maladies auto-immunes, au sein de la cohorte de RCH pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy.

Au terme de cette comparaison, nous étudierons s'il est possible d'établir des critères prédictifs de « complexification » d'une RCH a priori « classique » afin d'améliorer la prise en charge globale des enfants.

1ère PARTIE

ANALYSE DE LA LITTERATURE

1. Epidémiologie

La fréquence globale des MICI chez l'enfant a considérablement augmenté au cours de ces cinquante dernières années.

Plusieurs études pédiatriques rapportent un accroissement de la prévalence de la RCH : de $16,2 / 10^5$ enfants < 18 ans en 1994, à $19,7 / 10^5$ en 2005 (2). L'incidence de la RCH, en revanche, reste plutôt stable, d'après une étude canadienne menée entre 1994 et 2005 ($4.1 - 4.2 / 10^5 / \text{an}$) (2). Chez l'adulte, elle avoisine les $4,4 / 10^5$ habitants / an en France (3) et les 8 à $12 / 10^5$ habitants / an aux Etats Unis (4), et est également restée relativement stable au cours des 50 dernières années.

Pour la maladie de Crohn pédiatrique, en revanche, l'augmentation de l'incidence est nettement plus marquée, passant de $6,5 / 10^5$ enfants de moins de 20 ans / an à $12,9 / 10^5 / \text{an}$ au cours des 20 dernières années (3).

Parmi l'ensemble des patients atteints par une MICI, 25 % sont diagnostiqués à l'âge pédiatrique (5–7). L'âge moyen au diagnostic varie de 10 à 14 ans selon les études (5). A l'échelle de la France, plus de 400 nouveaux cas de RCH sont diagnostiqués chaque année en pédiatrie.

Chez les enfants, la RCH atteint préférentiellement les filles alors que l'inverse se produit chez les adultes (8).

2. Physiopathologie

Les explications physiopathologiques de la RCH sont multiples. Toutefois, aucun facteur ne permet d'expliquer pourquoi cette pathologie peut parfois survenir précocement, à l'âge pédiatrique, plutôt qu'à l'âge adulte.

2.1. Facteurs génétiques

L'influence de facteurs génétiques est supposée depuis 1934 par Burril B. Crohn qui mit en évidence l'existence de formes familiales de MICI (9). Les déterminants génétiques semblent moins marqués dans la RCH que dans la maladie de Crohn (10 % versus 37 %) (10,11), toutefois, 60 gènes de susceptibilité ont été identifiés dans les MICI, dont 21 exclusivement dans la RCH (*Figure 1*).

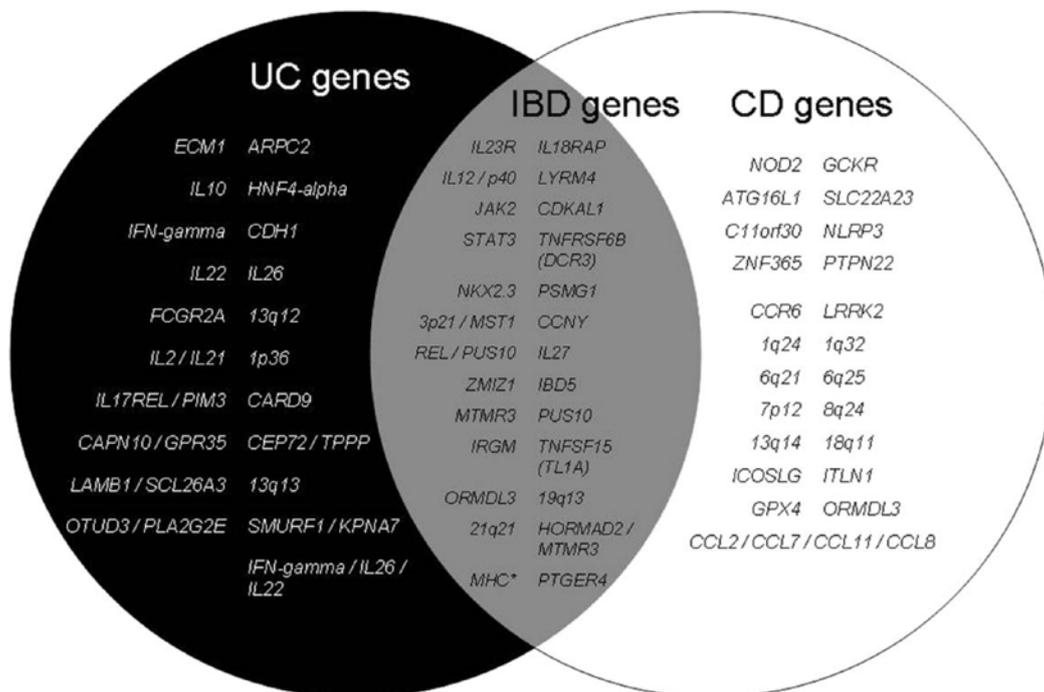


Figure 1 : Les gènes impliqués dans les MICI

D'après Thompson et al, *Inflamm Bowel Dis* 2011, vol 17 (10).

Les GWAS (Genome Wide Association Studies), dont la première a été réalisée en 2005 dans le cadre de la recherche sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), ont mis en évidence une forte implication des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), de l'interleukine 23 (IL-23) et de l'IL-10 (10).

Le principal facteur de risque de RCH est représenté par les gènes HLA (Human Leukocyte Antigens) de classe II (11). Parmi ceux-ci, les allèles DRB1*0103

(OR 4,6) et DRB1*1502 (OR 3,3), mais également DRB1*1309*1320*1325*1329 (DR13) sont en effet associés à des co-morbidités multiples : topographie plus étendue, échec du traitement médical d'où surrisque de colectomie, et manifestations extra-intestinales (10,12). En revanche, certains gènes HLA tel que DR4 constituent un facteur protecteur contre la RCH (13).

Le rôle de l'IL-23 a également été cité. Chez les patients présentant une RCH, des mutations du gène codant pour cette cytokine pro-inflammatoire ont en effet été identifiées. Ces mutations de l'IL-23 engendrent une cascade immunitaire aboutissant, in fine, à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires : la différenciation des lymphocytes T CD4 en cellules Th17 aboutit à la production d'IL-17 (une autre cytokine pro-inflammatoire), elle-même à l'origine de la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 ou le TNF- α . Le blocage de l'IL-23 par un anticorps monoclonal (ustekinumab) est ainsi à l'essai dans la maladie de Crohn, et a, pour l'heure, montré des résultats thérapeutiques prometteurs (10) (Figure 2).

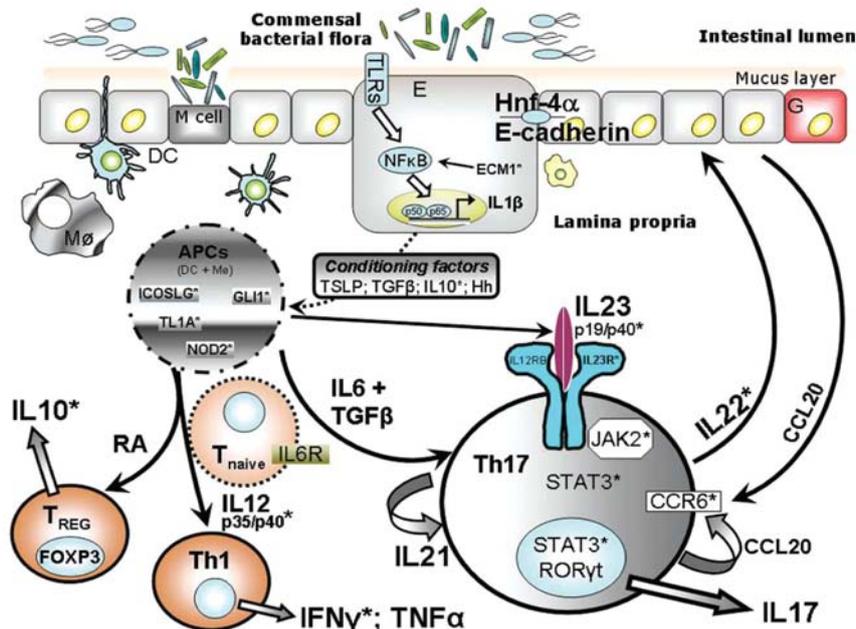


FIGURE 1. Inflammatory bowel disease pathogenesis.¹⁷⁶ *Inflammatory bowel disease susceptibility genes. APC: antigen-presenting cell; DC: dendritic cell; E: enterocyte; G: goblet cell; Hh: hedgehog; MDP: muramyl dipeptide; Mφ: macrophage; P: Paneth cell; RA: retinoic acid; TLR: toll-like receptor.

Figure 2 : La cascade de réactions cytokiniques impliquées dans la physiopathologie de la RCH

D'après Thompson et al, *Inflamm Bowel Dis* 2011, vol 17 (10).

L'IL-10 est également impliquée dans la physiopathologie de la RCH. Il s'agit d'une cytokine anti-inflammatoire dont plusieurs variants ont été identifiés chez les patients atteints de RCH. L'étude expérimentale d'un modèle de souris IL-10 $-/-$ a permis de montrer l'apparition d'une inflammation de la muqueuse intestinale associée à des modifications histologiques architecturales (élargissement des cryptes, réduction du nombre de cellules en gobelet et dégénérescence des cellules épithéliales superficielles) (10). Une surexpression des gènes du CMH de classe II a également été démontrée chez ces souris, ceci témoignant de l'intrication des mécanismes physiopathologiques. Une nouvelle thérapie est actuellement à l'épreuve, utilisant un recombinant génétiquement modifié de *Lactococcus lactis* produisant de l'IL-10. Il s'agit pour le moment d'essais cliniques de phase II chez les patients atteints de RCH (10).

La fréquence des cas familiaux de MICI prouve bien l'importance des facteurs génétiques. En effet, 3 à 30 % des enfants atteints de MICI présentent dans leur entourage, d'autres cas de MICI (9). De même, le risque de déclarer une MICI est de 5 à 40 fois supérieur en cas d'apparenté au premier degré présentant lui aussi une MICI (9).

Les facteurs génétiques expliquent une part importante de la physiopathologie de la RCH, mais ils ne sont pas l'unique étiologie en cause.

2.2. Facteurs environnementaux

L'influence des facteurs environnementaux dans la survenue de la RCH est maintenant clairement établie. Plusieurs études ont par exemple prouvé le rôle protecteur du tabagisme et de l'appendicectomie.

Dans une étude cas-contrôles de 2007, De Saussure (14) identifie un risque de développer une RCH 2,4 fois supérieur chez les non-fumeurs ou les anciens fumeurs comparativement aux fumeurs.

L'appendicectomie est également citée parmi les autres facteurs protecteurs. Réalisée précocement, elle permettrait une survenue plus tardive de la RCH, une

activité moins importante, une réduction de la nécessité de recourir aux corticoïdes et un moindre taux de rechutes, voire même une diminution du risque de développer la maladie (OR 0,23) (10,14). Le rôle immuno-modulateur de l'appendicectomie serait à l'origine de cet effet protecteur.

2.3. Facteurs immunologiques et microbiote

La flore microbienne ne cesse de croître au fur et à mesure de la progression dans le tube digestif. Au niveau colique, celle-ci atteint 10^{14} bactéries et plus de 400 espèces différentes. La muqueuse intestinale est donc une interface majeure entre les bactéries et le système immunitaire de l'hôte, particulièrement dans les MICI où la muqueuse digestive est altérée. De nombreuses pistes de recherche sont en cours d'exploration.

La flore microbienne se constitue dès la naissance puis change rapidement dès la première année de vie (11). Chez les adultes, le microbiote est relativement stable dans le temps, mais est modulé sous l'effet de facteurs environnementaux voire de maladies (11,15). Chez les patients atteints de RCH, une flore microbienne différente de celle des sujets sains a été mise en évidence. On parle de « dysbiose ». Il existe une diminution significative de la variété des souches bactériennes de *Clostridium* de type IV et des bactéries impliquées dans le métabolisme du butyrate et du propionate (15). Par ailleurs, on retrouve une augmentation des bactéries opportunistes telles que *Fusobacterium sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Helicobacter sp.*, *Campylobacter sp.*, de même que *Clostridium difficile* (15). D'autres agents pathogènes ont été incriminés, mais aucun n'a fait la preuve de sa véritable imputabilité (16).

Dans les MICI, l'atteinte muqueuse se traduit par des érosions et ulcérations. Deux mécanismes physiopathologiques sont retenus : il existe d'une part une altération des mécanismes de réparation de l'épithélium en raison de l'inflammation chronique ; et d'autre part, les jonctions serrées et l'espace paracellulaire sont altérés dans la RCH, ce qui favorise la pénétration des bactéries de la lumière intestinale vers la circulation sanguine (11). Des mutations des gènes

impliqués dans la structuration de la barrière intestinale ont été identifiées. Il s'agit par exemple de ECM1, HNF4A ou encore CDH1, appartenant tous au complexe des jonctions apicales (14).

Une fois la barrière épithéliale franchie, les bactéries sont reconnues par les cellules du système immunitaire. Cette première rencontre est primordiale car elle détermine l'instauration d'une tolérance ou au contraire, d'une réponse inflammatoire de l'hôte vis-à-vis des bactéries exogènes. Depuis la fin des années 1980, le rôle des lymphocytes T helper (Th) a été mis en évidence dans les MICI (17). La voie Th2, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-5, est classiquement incriminée dans la physiopathogénie de la RCH, à la différence de la maladie de Crohn où la voie Th1 est mise en cause. Cependant, il a été plus récemment démontré une implication non négligeable des cellules Th17 dans la sévérité de la RCH, ceci démontrant toute la complexité et les intrications des mécanismes immunologiques contribuant à l'apparition de cette MICI. Parallèlement, un défaut des cellules T régulatrices (Treg) a également été identifié, ceci étant à l'origine d'une inhibition des effets suppresseurs des Treg sur les cellules Th17 (18).

La dysrégulation de la balance immune est donc un des mécanismes majeurs dans le déclenchement de la RCH, ceci conduisant aux signes inflammatoires cliniques classiquement identifiés dans les MICI (11).

3. Diagnostic clinique et évaluation de l'activité

3.1. Diagnostic clinique de la RCH

L'âge moyen de survenue de la RCH chez les enfants se situe entre 10 et 14 ans (2,5,8).

Les symptômes évocateurs sont des douleurs abdominales, une diarrhée sanglante, voire un ténésme. Dans les formes avancées, une perte de poids et une franche altération de l'état général peuvent survenir.

Chez l'enfant, la RCH a une topographie volontiers étendue : 60 à 80% des cas, ce qui est deux fois plus que chez l'adulte (19). Au diagnostic, la répartition topographique des atteintes est globalement la suivante : 28% de formes recto-sigmoïdiennes, 35% de formes coliques gauches et 37% de formes pancoliques (8). Au cours de l'évolution, 50% des enfants connaîtront une extension de l'atteinte initiale, pour atteindre 60% de formes pancoliques au terme d'un délai médian de suivi de 77 mois (8). Chez l'adulte, l'extension de l'atteinte est beaucoup plus rare (5,20).

Le diagnostic est effectué à partir d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques (*Figure 3*).

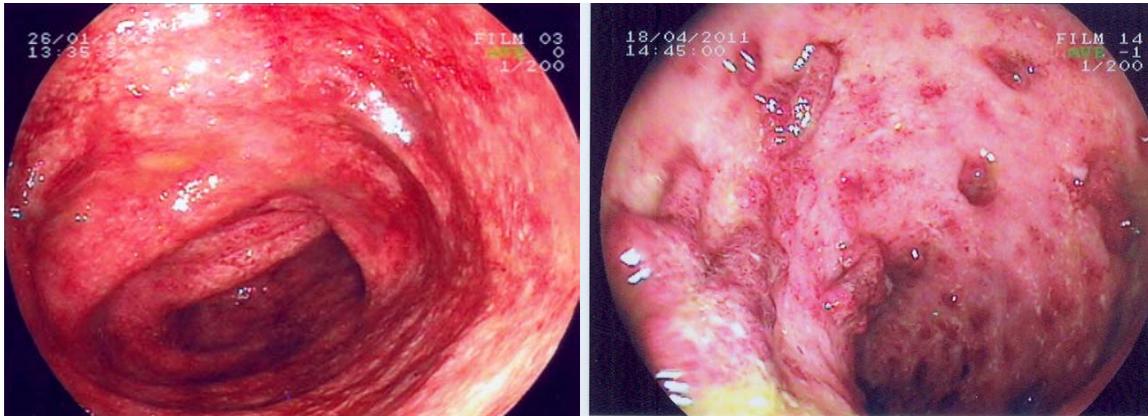


Figure 3 : Aspect endoscopique d'une RCH

A gauche : RCH récente pleurant le sang, avant introduction d'un traitement

A droite : RCH ancienne, sous traitement, avec pseudo-polypes sur fond atrophie

D'après les photos per-endoscopiques de la collection personnelle du Docteur A. Morali

Bien que les manifestations cliniques restent les mêmes, la RCH de début pédiatrique se distingue par divers aspects évolutifs de la RCH débutant à l'âge adulte.

3.2. Calprotectine fécale : reflet de l'atteinte muqueuse

La calprotectine fécale est un outil biologique d'évaluation de l'activité des MICI dont le principal avantage est d'être non invasif.

Cette protéine est présente dans les granules des polynucléaires neutrophiles, mais elle est également synthétisée par les monocytes et les macrophages et représente 60% de leurs protéines cytosoliques. Le dosage de la calprotectine fécale est ainsi le reflet du degré d'infiltration inflammatoire de la muqueuse intestinale (21).

Son dosage repose sur une technique immuno-enzymatique, de type ELISA, après extraction des protéines fécales (21).

Le seuil de 70 μg / g de selles est retenu pour distinguer les enfants présentant une colite, des enfants présentant de banals troubles fonctionnels intestinaux. Pour cette valeur de calprotectine, la valeur prédictive positive (VVP) est de 97 % et la valeur prédictive négative (VPN) est de 77 % (21).

En cas de pathologie intestinale organique, la concentration de la calprotectine fécale augmente davantage. La valeur pathologique seuil définie est de 150 μg / g de selles. Toutefois, chez les enfants en bas âge (moins de quatre ans), la concentration de la calprotectine fécale est physiologiquement plus élevée (21).

La calprotectine fécale est un biomarqueur corrélé à la cicatrisation muqueuse et à la régression des anomalies anatomopathologiques (22). Aucun outil d'évaluation consensuel de la « cicatrisation muqueuse » n'est encore clairement défini, mais celle-ci ne peut toutefois pas reposer sur le seul critère de la calprotectine fécale (22).

3.3. Un concept récent : la cicatrisation muqueuse

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge des RCH a longtemps été d'obtenir le contrôle des symptômes cliniques. Cependant, au cours de ces dix dernières années, et parallèlement à l'arrivée des biothérapies, le concept de « cicatrisation muqueuse endoscopique » est progressivement apparu, devenant le véritable objectif à atteindre (23).

Ainsi, en 2014, la cicatrisation muqueuse pourrait être définie par la disparition de tout saignement, érosion ou ulcère dans tous les segments explorés endoscopiquement chez les patients atteints de RCH. Une anomalie de la trame vasculaire est toutefois acceptable, à condition qu'elle soit isolée (23).

L'évaluation de la cicatrisation muqueuse repose donc actuellement sur les analyses endoscopiques et anatomopathologiques (23). La stabilisation de la maladie ne s'interprète ainsi plus uniquement en fonction des signes cliniques et de la valeur de la calprotectine (23).

Seule la cicatrisation muqueuse est corrélée à la rémission clinique durable, à l'absence de complications et à la survie sans chirurgie (24–26).

3.4. Scores d'évaluation de l'activité

L'évaluation de l'activité de la RCH est une donnée extrêmement utile pour le suivi de l'enfant et de sa maladie. Le but est en effet d'apprécier, par un score chiffré, l'état général et digestif, et ainsi de disposer d'un paramètre de suivi longitudinal reproductible, fiable et simple d'utilisation.

De nombreux scores ont été testés avant d'aboutir au score clinique PUCAI, actuellement utilisé chez l'enfant (27).

Le score clinico-biologique de Truelove et Witts a été le premier et est actuellement encore le plus utilisé des scores chez l'adulte. Cependant, il présente deux inconvénients non négligeables : il n'est pas spécifique de l'enfant et ne permet

que deux gradations (légère ou sévère), ce qui le rend principalement utile pour identifier les patients en phase de colite aiguë sévère (28).

Le score de Lichtiger, exclusivement clinique, a été longtemps utilisé par manque de score plus performant chez l'enfant. Des tentatives de classer ce score en catégories (rémission ; poussée légère, modérée ou sévère) ont été menées, mais sans grande fiabilité (28). A ce jour, le score de Lichtiger est exclusivement utilisé pour définir le score d'activité des colites aiguës graves (28).

D'autres scores, tels que le score de Seo, l'Endoscopic Clinical Correlation Index ou le Lloyd-Still Index ont été testés, mais leurs nombreux défauts et leur caractère invasif pour certains, n'ont pas permis une utilisation pérenne (28).

Le score PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) est actuellement le score le plus employé pour évaluer l'activité des RCH chez l'enfant (*Figure 4*). Son utilisation est relativement récente puisque qu'elle remonte à 2007 (27). L'intérêt de ce score est d'être un test non invasif (car exclusivement clinique), validé, hautement reproductible et fiable permettant d'évaluer l'activité de la RCH chez l'enfant. Il est établi sur la base de six items (douleurs abdominales, rectorragies, consistance des selles, nombre de selles par jour, selles nocturnes et niveau d'activité générale) ; chaque item est pondéré d'un nombre de points relatif au degré de sévérité de la maladie (27).

© Score PUCAI

Date : Nom et prénom du patient :

Date de naissance :

Les réponses doivent refléter une moyenne quotidienne des 2 derniers jours. Si les conditions cliniques viennent de changer (par ex. pendant une thérapie intravéneuse intense), les dernières 24 heures doivent être prise en compte. Les patients avec un score de PUCAI de 35 ou plus ont une maladie d'activité modérée à sévère et peuvent être non contrôlés.

		Entourer une seule réponse
Douleurs abdominales		
Pas de douleur	0	
La douleur peut être ignorée	5	
La douleur ne peut pas être ignorée	10	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
Saignement rectal		
Pas de sang observé	0	
Faible quantité (moins de 50% des selles)	10	
Faible quantité (dans les selles molles)	20	
Quantité importante (dans plus de 50% du contenu des selles)	30	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
Consistance des selles		
Formées/Normales/Solides	0	
Partiellement formées/Molles	5	
Liquide	10	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
Nombre de selles par 24h		
0-2	0	
3-5	5	
6-8	10	
>8	15	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)		
Non	0	
Oui	10	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
Niveau d'activité		
Pas de limitation de l'activité	0	
Limitation occasionnelle de l'activité	5	
Restriction sévère de l'activité	10	
		Inscrire le résultat dans la case <input type="checkbox"/>
		=
		Additionner les résultats inscrits ci-dessus <input type="checkbox"/>
		TOTAL



Figure 4 : Score PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

Fiche BeSPGHAN, d'après Turner et al, Gastroenterology 2007, vol 133 (27).

On distingue ainsi différents niveaux d'activité : rémission (PUCAI < 10 points), activité légère (10 - 34), activité modérée (35 - 64) et activité sévère (> 65 points).

Une réponse clinique est définie par une baisse d'au moins 20 points du PUCAI (27).

Bien qu'étant le score pédiatrique le plus utilisé depuis 2007, le score PUCAI présente quelques inconvénients (27). Tout d'abord, il n'est pas adapté aux enfants présentant une forme de topographie confinée au rectum. Bien que cela ne représente qu'une minorité de patients, ces atteintes distales ont souvent des présentations cliniques et des thérapies différentes (27). Par ailleurs, le score PUCAI ne convient pas à l'évaluation des formes graves puisque son effet plafond (valeur maximale limitée à 65 points) ne lui permet pas de distinguer les formes sévères, des formes fulminantes (27).

Cependant, en pratique courante, le score PUCAI reste actuellement l'outil d'évaluation clinique le plus employé dans la RCH de l'enfant.

Chez les adultes, le sous-score endoscopique Mayo permet d'évaluer la sévérité de la poussée de RCH (27). Ce score combine des items cliniques (comme la fréquence des selles) et un item endoscopique (recto-sigmoïdoscopie normale ou anomalies légères à sévères) (27) (*Figure 5*). Cependant, le score Mayo demeure d'usage moins courant en pédiatrie car, outre son caractère extrêmement observateur-dépendant, il présente en plus l'inconvénient d'être invasif et donc moins utilisable chez les enfants (27).

Mayo-score UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index) (À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)		
Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
Total Score		_

Score <2 : maladie inactive
 Score compris entre 3 et 5 : activité faible
 Score entre 6 et 10 : activité modérée
 Score >11 : activité sévère

Figure 5 : Score Mayo

Fiche GETAID, d'après Rutgeerts et al, N Engl J Med. 2005 ; vol 353 (29)

Depuis peu, un nouveau score endoscopique est en cours de validation chez l'enfant : l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (23) (Figure 6). Contrairement au sous-score endoscopique Mayo, il a l'avantage de ne prendre en compte que ses 3 items les plus reproductibles : aspect de la trame vasculaire,

existence d'un saignement et présence d'érosions ou d'ulcérations (23). L'item de la friabilité est donc ici abandonné du fait de sa médiocre reproductibilité. Toutefois, le score UCEIS n'est encore pas validé et doit donc pour le moment être utilisé avec prudence en pratique clinique (30).

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®) (À remplir par le médecin lors de la coloscopie)			
Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (<5mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (>5mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

Figure 6 : Score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

Fiche du GETAID, d'après Travis et al. Gut 2012, vol 61 (30).

4. Pathologies associées à la RCH

4.1. Maladies digestives extra-intestinales associées

Les pathologies hépato-pancréato-biliaires sont les manifestations digestives extra-intestinales les plus communément associées aux MICI. Trois cadres nosologiques sont évoqués.

Les cholangites sclérosantes primitives (CSP), les hépatites auto-immunes (HAI) et les pancréatites auto-immunes (PAI) semblent être expliquées par la même physiopathologie que celle de la RCH : facteurs génétiques (gènes HLA), altération de l'auto-immunité et environnement microbiologique modifié (29).

Les lithiases du cholédoque, les thromboses veineuses portales, de même que les abcès hépatiques sont considérés comme ayant une évolution parallèle à la RCH : favorisés par des anomalies de l'absorption des sels biliaires et par l'état d'hypercoagulabilité dû à l'inflammation chronique (31).

Enfin, certaines hépatites et pancréatites résultent des effets indésirables des thérapeutiques employées dans la RCH et sont donc qualifiées de « iatrogéniques médicamenteuses » (31).

Peu d'études pédiatriques existent, mais chez l'adulte, de nombreux auteurs ont déjà mis en évidence la fréquence de l'association entre la RCH et les atteintes hépato-biliaires (32,33). L'explication la plus habituelle à l'élévation transitoire des transaminases est l'activité même de la RCH (33). Par ailleurs, plusieurs études rapportent la présence non exceptionnelle de modifications histologiques hépato-biliaires modérées chez les patients atteints de RCH. Pour autant, celles-ci surviennent sans être associées à un retentissement biologique et sans être liées ni à l'activité, ni à l'extension de la RCH (33). Dans d'autres cas en revanche, ces modifications histologiques sont associées aux lésions rencontrées dans la cholangite sclérosante primitive (33). L'association de la RCH à des perturbations du bilan hépatique, et, a fortiori, à une cholangite sclérosante primitive, a un impact négatif majeur sur l'évolution à long terme avec diminution non négligeable de la survie (40 ans versus 80 ans) (32). En revanche, l'absence de perturbation du bilan

hépatique durant les premières années de suivi serait en faveur de l'absence de survenue ultérieure de complications hépato-biliaires (33).

Les atteintes pancréatiques liées à la RCH sont plutôt rares chez l'enfant. Dans l'étude de Le Large-Guiheneuf C. en 2002 (34), 27% des enfants atteints de MICI présentaient une pancréatite symptomatique ou non. La sévérité de la RCH était un facteur significativement associé à la survenue de pancréatites, mais son extension, en revanche, n'était pas identifiée comme un critère discriminant. Dans cette même étude française, 25% des pancréatites étaient dues aux thérapeutiques utilisées, et notamment à l'azathioprine et aux dérivés du 5-ASA (34). Toutefois le critère retenu étant une amylasémie supérieure à $2 \times n$, il est possible que ces 25 % aient été surévalués par rapport au seuil plus spécifique et actuellement retenu d'une lipasémie supérieure à $3 \times n$.

Chez les adultes, de nombreuses études rapportent également la survenue d'atteintes pancréatiques auto-immunes lors de l'évolution des RCH (35,36). La prévalence rapportée de cette association est de 5,6 à 7 % et elle témoigne d'une plus grande sévérité de la RCH (36).

4.2. Maladies extra-digestives associées

La RCH peut également s'associer à de nombreuses manifestations extra-digestives. Certaines sont en relation directe avec la sévérité de la maladie (mono- et oligo-arthrites), d'autres suivent un cours indépendant (spondylarthrite ankylosante, uvéite) (37).

4.2.1. Atteintes articulaires

Les atteintes articulaires sont les plus fréquentes (38) et peuvent être classées en 4 types.

Les mono-arthrites périphériques concernent 15-20% des patients présentant une MICI. Elles atteignent surtout les chevilles et les genoux. Leur incidence est plus marquée dans la maladie de Crohn que dans la RCH.

Les spondylarthrites se rencontrent chez 3-6% des patients. Elles sont cliniquement et radiologiquement indissociables des spondylarthrites ankylosantes idiopathiques et sont fréquemment associées au HLA-B27 (53-75% des cas).

Les sacro-iliites bilatérales constituent le troisième type de manifestations articulaires associées aux MICI. Elles touchent 4-18% des patients.

Enfin, des complications rhumatologiques non auto-immunes peuvent survenir dans les MICI, telles que de l'ostéoporose, des arthrites septiques et des complications liées à la corticothérapie (39). Nous ne les développerons pas dans ce travail.

La plupart de ces manifestations coïncident avec une poussée de MICI, et évoluent favorablement après une colectomie (40). L'incidence des atteintes articulaires augmente avec la durée d'évolution de la maladie (41), mais leur survenue n'est en revanche pas systématiquement liée à la sévérité de la MICI (38).

4.2.2. Manifestations cutanées

Des manifestations cutanées telles que le pyoderma gangrenosum peuvent également survenir. Farhi (42), dans une étude prospective menée en France entre 2000 et 2005, mettait en évidence une association significative entre la survenue d'un pyoderma gangrenosum, une histoire familiale de RCH, la topographie pancolique et la présence d'une atteinte oculaire (42).

Les lésions psoriasiques font aussi partie des atteintes dermatologiques associées aux MICI. De substratum auto-immun également, le psoriasis est une manifestation dermatologique très fréquente dans la RCH, concernant 7 à 11 % des patients adultes atteints de MICI versus 1 à 3 % dans la population générale (43). De façon plus surprenante, des lésions psoriasiques peuvent également apparaître au cours du traitement des MICI, suite à l'utilisation des biothérapies (infliximab et adalimumab). On parle alors de psoriasis paradoxal. Sa physiopathologie est encore mal comprise (44).

4.2.3. Manifestations neurologiques

Des atteintes neurologiques sont également décrites : thromboses cérébrales, pathologies de la substance blanche du système nerveux central et atteintes du système nerveux périphérique. Dans son étude, Lossos (45) évoquait des manifestations neurologiques chez 3% des patients atteints de MICI. Toutefois, ces atteintes étaient moins fréquentes dans la RCH que dans la maladie de Crohn (45).

4.2.4. Autres manifestations extra-digestives

Les atteintes oculaires, pulmonaires, musculaires (myosite, myasthénie) et les vascularites font également partie des manifestations extra-digestives potentiellement associées à la RCH, mais leur incidence est moindre.

4.3. Agrégation de maladies auto-immunes

Comme précédemment exposé, la RCH peut s'accompagner de diverses pathologies digestives et extra-digestives, dont certaines partagent un mécanisme auto-immun similaire à celui de la RCH. L'association de plusieurs pathologies auto-immunes n'est ainsi pas si exceptionnelle que cela chez l'enfant. Dans l'étude de La Russo (46) menée en Europe du Nord et aux Etats-Unis en 2006, 70 à 85% des enfants atteints de cholangite sclérosante primitive souffraient conjointement d'une MICI. L'âge moyen au diagnostic était de 13-14 ans, avec une prédominance masculine. Saarinen (47) rapportait quant à lui que 25% des MICI associées à une cholangite sclérosante primitive étaient également associées à d'autres pathologies auto-immunes, versus 9% seulement parmi les MICI non associées à une cholangite sclérosante.

Les pathologies auto-immunes associées sont variées : thyroïdite, arthrite, maladie coeliaque voire lupus systémique (1,48). Dans l'étude d'Ordenez (1) de 2012, des auto-anticorps étaient présents chez 70-80% des patients présentant une

agrégation de maladies auto-immunes versus 45% des patients atteints de RCH isolée.

Ces cas particuliers d'association de multiples maladies auto-immunes chez certains enfants atteints de RCH s'expliqueraient en partie par une surreprésentation du HLA-DRB1*03 (47).

4.4. Distinction entre RCH de forme classique et de forme associée à l'auto-immunité

En 2012, Ordonez (1) a étudié une cohorte de 57 enfants suivis à l'Hôpital Necker (Paris) : 28 enfants présentant une RCH associée à une ou plusieurs pathologies auto-immunes (groupe « colite associée à l'auto-immunité » : CAI (Colitis associated with Auto-Immunity)) appariés avec 27 enfants présentant une RCH isolée (groupe RCH « classique » : CUC (Classical Ulcerative Colitis)). D'après ses constatations, ces deux entités différaient par bien des aspects, tant du point de vue clinique, qu'histologique, endoscopique ou encore immunologique (1).

D'après cette étude (1), au plan physiopathologique, les formes classiques de RCH étaient associées à une réponse Th2 alors que les formes associées à l'auto-immunité étaient plutôt reliées à une réponse Th1.

L'âge des premiers symptômes était plus précoce en cas de colite classique (9,5 ans) qu'en cas de colite associée à l'auto-immunité (10 ans), mais le délai entre le début des symptômes digestifs et le diagnostic de RCH était significativement plus long en cas de colite associée à l'auto-immunité (11 mois) qu'en cas de colite classique (6,1 mois).

En revanche, dans cette étude (1), les colites associées à l'auto-immunité, bien que de topographie plus étendue (pancolique), étaient moins sévères et se compliquaient moins fréquemment de rechutes que les colites classiques.

Dans certaines études menées chez les adultes (35,36), en revanche, il existe, une association entre la survenue de pancréatites auto-immunes et la sévérité des RCH.

Dans l'étude d'Ordonez (1), 26 des 27 enfants du groupe « RCH associée à l'auto-immunité » présentaient des anomalies du bilan hépatique dès le diagnostic de la RCH versus aucun des 26 enfants du groupe « RCH classique ».

Par ailleurs, une histoire familiale de RCH était plus fréquemment identifiée chez les enfants présentant une RCH associée à l'auto-immunité (1).

Sur le plan immunologique, la présence d'auto-anticorps était plus fréquente chez les colites associées à l'auto-immunité que les colites classiques : positivité des anticorps anti-muscle lisse chez 16/28 cas versus 0/27 cas respectivement ; de même pour les anticorps anti-nucléaires : 7/28 enfants versus 0/27 respectivement.

L'analyse anatomopathologique distinguait également deux pathologies différentes. Dans les RCH associées à l'auto-immunité, l'infiltrat était composé de cellules éosinophiles, alors que dans les colites classiques, il s'agissait de polynucléaires neutrophiles. Les abcès cryptiques étaient retrouvés dans 100% des colites classiques et seulement 46% des colites associées à l'auto-immunité.

Enfin, la prise en charge thérapeutique était également différente. Dans l'étude d'Ordonez (1), le recours aux corticoïdes était plus fréquent chez les enfants atteints de colite classique (44% versus 18% en cas de colite associée à l'auto-immunité), mais il n'existait pas de différence quant à la corticodépendance. Le traitement de maintien de la rémission par la sulfazalazine ou la mésalamine était plus efficace dans les colites associées à l'auto-immunité (17/28 enfants) comparativement aux colites classiques (8/27 enfants). Le recours aux biothérapies était en revanche davantage nécessaire dans les colites classiques (81%) que dans les colites associées à l'auto-immunité (46%) (1).

L'hypothèse de l'existence de deux entités différentes a déjà été émise précédemment. Dans une étude menée chez des patients adultes de la Mayo Clinic en 2005, Loftus (49) rapportait une survie globale à cinq ans significativement réduite chez les patients atteints de MICI associée à une cholangite sclérosante primitive

(79%) comparativement aux MICI isolées (97%). Saarinen (47) affirmait également que la survenue de maladies auto-immunes était plus fréquente parmi les patients présentant une MICI associée à une cholangite sclérosante primitive, que chez les patients présentant une MICI isolée, sans atteinte hépatique.

Jusqu'à présent, il était admis que les RCH pédiatriques comprenaient un sous-groupe de patients présentant des maladies auto-immunes associées. Mais en conclusion de son étude, Ordonez (1) remet en cause, de façon originale, cette notion, et isole un véritable groupe de patients présentant des pathologies auto-immunes au sens général du terme, dont un sous-groupe présente une atteinte colique de type recto-colite.

Nous verrons si dans notre étude, nous pouvons tirer les mêmes conclusions et donc optimiser la prise en charge de ses enfants.

5. Prise en charge thérapeutique

Les recommandations de l'ECCO et de l'ESPGHAN parues en 2012 (19) constituent des lignes de conduite consensuelles permettant l'uniformisation des prises en charge thérapeutiques des patients atteints de RCH.

5.1. Dérivés du 5-ASA

Les dérivés oraux du 5-ASA (mésalazine, sulfasalazine...) sont recommandés (consensus à 93%) (19) en traitement d'induction de la rémission et en première intention, chez les enfants atteints de RCH de sévérité légère à modérée, ainsi que pour le maintien de la rémission, quels que soient les traitements initialement utilisés (grade de recommandation D) (*Annexe 1*).

Pour une plus grande efficacité, le 5-ASA par voie orale peut être associé au 5-ASA topique (lavements par voie anale). Cette combinaison favorise l'obtention d'une amélioration clinique conduisant à une rémission en quatre à huit semaines dans les colites légères à modérées, même en cas de topographie étendue (19).

Les effets indésirables, communs à tous les dérivés du 5-ASA, comprennent :

- des réactions d'hypersensibilité : céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie. Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament.

- des péricardites et, plus rarement, des myocardites se manifestant par des douleurs thoraciques et une dyspnée, réversibles à l'arrêt du traitement. Elles contre-indiquent formellement toute réintroduction du traitement.

- des pneumopathies interstitielles se traduisant par une toux fébrile, et évoluant exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.

- des pancréatites aiguës, d'évolution bénigne, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.

- une cytolysé hépatique

- des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles

- des troubles digestif : nausées, vomissements, dyspepsie, voire aggravation des symptômes de la RCH (50).

La mésalazine et la sulfasalazine sont les dérivés de choix du 5-ASA. La mésalazine per os est administrée à la posologie de 60-80 mg / kg / j en deux prises, et la sulfasalazine à celle de 40-70 mg / kg / j en deux prises.

Il n'existe aucune preuve de la supériorité de la sulfasalazine par rapport à la mésalazine. La sulfasalazine, chef de file et molécule la plus ancienne de la famille des dérivés du 5-ASA, présente certes plusieurs avantages (19) : elle est particulièrement efficace dans le traitement des arthropathies associées à la RCH, est peu onéreuse et est disponible sous forme liquide. Malheureusement, la sulfasalazine est pourvoyeuse d'effets indésirables plus nombreux que ceux des autres dérivés du 5-ASA, du fait de complications spécifiques : éruptions cutanées, anémies hémolytiques, leucopénies et thrombopénies (51).

Les nouvelles molécules dérivées du 5-ASA telles que la mésalazine et l'olsalazine offrent quant à elles l'avantage de posséder la même efficacité que la sulfasalazine, tout en causant moins d'effets indésirables.

En cas de non-efficacité après deux semaines d'utilisation rigoureuse du 5-ASA, une thérapie alternative doit être envisagée : ajout d'un traitement topique (s'il n'a pas déjà été associé), voire corticothérapie générale.

En cas de suspicion d'intolérance aiguë au 5-ASA, la régression des signes à l'arrêt du traitement et leur récurrence en cas de reprise de celui-ci permettent de poser le diagnostic d'intolérance médicamenteuse. L'utilisation ultérieure des traitements par 5-ASA est alors contre-indiquée chez ces patients.

5.2. Azathioprine

L'article conjoint de l'ESPGHAN et de l'ECCO (19) permet d'établir les principales recommandations 2012 quant à l'utilisation de l'azathioprine dans la RCH de l'enfant.

L'azathioprine est un traitement immuno-modulateur. Elle appartient à la classe des thiopurines qui comprennent l'azathioprine et la 6 mercapto-purine. L'azathioprine est recommandée (consensus à 89%) en traitement de maintien de la rémission chez les enfants intolérants au 5-ASA, chez ceux présentant des rechutes fréquentes (plus de deux à trois par an) ou encore en cas de cortico-dépendance (grade de recommandation C) (19,52). Les thiopurines sont inefficaces pour induire une rémission (grade de recommandation C) (*Annexe 1*).

L'effet thérapeutique des thiopurines n'est atteint que 10 à 14 semaines après le début du traitement (53). La dose cible est de 2,5-3 mg / kg / jour en une prise unique (19).

Les principaux effets indésirables de l'azathioprine sont les pancréatites (précoces et par idiosyncrasie), la myélosuppression et les hépatites (19).

Avant de débuter un traitement par thiopurines, l'analyse du génotype ou de l'activité enzymatique de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) est recommandée afin de prévoir et de minimiser le risque de survenue des effets indésirables (19). L'enzyme TPMT participe au métabolisme des thiopurines et sa mutation prédispose à la survenue d'effets secondaires, notamment d'une immuno-suppression. En cas de mutation à l'état hétérozygote (10 %), les thiopurines peuvent être utilisées, à condition que ce soit à faible dose et sous surveillance stricte ; en cas de mutation (génotypes TPMT 3*A, 3*B ou *2) à l'état homozygote (3%), les thiopurines sont en revanche formellement contre-indiquées (19).

Une fois le traitement instauré, la surveillance de la toxicité des thiopurines repose sur le dosage régulier de ses métabolites dérivés : 6-thioguanines (6-TGN) et 6-méthyl-mercaptopurines (6-MMP) (19,54).

Les thiopurines sont donc un traitement efficace dans le maintien de la rémission, mais leurs effets indésirables, potentiellement sévères, imposent un suivi régulier : analyse du gène TPMT avant introduction du traitement ; puis dosage régulier des métabolites dérivés, surveillance rigoureuse de l'hémogramme (avec le compte des réticulocytes) et du bilan hépatique (55) une fois le traitement instauré.

Toutefois, le métabolisme des thiopurines est complexe, et fait intervenir différentes enzymes (TPMT, ITP), ce qui explique que la majorité des cas de complications hématologiques rapportées l'aient été chez des patients ne présentant aucune mutation de TPMT (55).

5.3. Biothérapies

Les biothérapies actuellement disponibles sont l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA), deux anticorps monoclonaux.

L'IFX est recommandé (consensus à 93%) chez les enfants de 6 à 17 ans présentant une RCH active ou cortico-dépendante, non contrôlée sous 5-ASA et thiopurines (grade de recommandation B) (*Annexe 1*) (19).

Le traitement par IFX comporte une phase d'induction suivie d'une phase d'entretien. A la phase d'induction, les perfusions sont réalisées selon le schéma séquentiel suivant (exprimé en semaines) : S0, S2 et S6, à la dose de 5 mg / kg. Lors de la phase d'entretien, le traitement repose sur des perfusions toutes les 8 semaines à la dose de 5 mg / kg. Dans une étude menée en 2012 chez des enfants de 6 à 17 ans présentant une RCH active, Hyams (56) rapportait qu'à S8, 73 % des enfants sous infliximab à la dose de 5 mg / kg, présentaient une réponse clinique (réduction du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points, et diminution du sous -score de rectorragies ≥ 1 point ou sous-score ≤ 1), 40 % étaient en rémission clinique (score Mayo ≤ 2 sans aucun sous -score > 1), et 68 % présentaient une cicatrisation muqueuse (score Mayo endoscopique de 0 ou 1).

En cas de réponse insuffisante à l'IFX, le traitement peut être optimisé. Deux stratégies thérapeutiques sont envisageables et peuvent être combinées : augmenter la dose à 10 mg / kg / 8 semaines ou réduire l'intervalle entre deux perfusions. D'après une autre étude de Hyams (57), menée en 2010, chez des enfants de moins de 16 ans présentant une MICI, 16 % devaient bénéficier d'un traitement par IFX. Parmi ces patients, une adaptation des doses d'entretien était nécessaire chez 53 % des patients, que ce soit par augmentation des doses (33 %), rapprochement des perfusions (8 %) ou optimisation reposant sur ces deux paramètres (12 %).

L'infliximab représente donc une option thérapeutique très intéressante en troisième ligne de traitement dans les formes actives et sévères. Il permet d'obtenir le sevrage en corticoïdes chez 38% des enfants après 12 mois de traitement (20) et d'éviter la colectomie à deux ans chez 61 % des enfants.

Le suivi biologique de l'efficacité du traitement repose sur le dosage du taux résiduel d'IFX et sur la recherche d'anticorps anti-IFX (19). En cas de taux résiduel bas, la dose d'IFX peut être augmentée pour assurer une meilleure efficacité. Par ailleurs, un taux résiduel bas associé à la présence d'anticorps anti-IFX, suggère un échappement au traitement et peut également conduire à augmenter les doses d'IFX, voire à recourir à une autre thérapeutique (19).

Les biothérapies, ainsi que l'azathioprine, en tant que traitements immunosuppresseurs, imposent un suivi régulier sur les plans dermatologique

(consultation tous les ans en l'absence de recommandations officielles (58), photoprotection) et vaccinal (mise à jour du calendrier avant de débuter le traitement et vaccination par PNEUMO 23®, puis schéma vaccinal classique) (19).

Le traitement par IFX n'est pas exclusivement prescrit en monothérapie. D'autres traitements tels que l'azathioprine, peuvent être utilisés concomitamment. Il n'existe pas de consensus clairement établi (comme l'étude « SONIC » (59) dans la maladie de Crohn) quant à l'utilisation conjointe de l'IFX et des thiopurines (19), et la balance bénéfice-risque doit être consciencieusement étudiée. L'association des deux traitements a pour but de réduire l'immunogénicité de l'IFX et d'améliorer son efficacité, mais constitue cependant un surrisque d'infections et de dégénérescence maligne, précisément en raison de son action sur l'auto-immunité (60).

5.4. Corticothérapie

La corticothérapie orale est utilisée dans le traitement d'induction de la rémission, mais non pour son maintien, en raison de ses nombreux effets indésirables, notamment sur la croissance (grade de recommandation C) (*Annexe 1*) (19). Quatre-vingt pour cent des enfants atteints de RCH bénéficient d'une corticothérapie au cours des trois mois suivant le diagnostic (19).

Les corticoïdes oraux sont toutefois recommandés (consensus à 96 %) dans les RCH modérées associées à des symptômes systémiques, dans les RCH sévères ou chez les enfants en échec de traitement par 5-ASA (grade de recommandation D) (19). La corticothérapie intra-veineuse est réservée aux RCH sévères.

La dose de prednisone/prednisolone est habituellement de 1 mg / kg / j. Après huit semaines de traitement, une réponse clinique est obtenue dans 90 % des cas et une cicatrisation muqueuse dans 40% des cas (61).

La *corticodépendance* est définie soit par une rémission sous corticoïdes associée à une récurrence des symptômes dès la baisse des posologies en-dessous d'un certain seuil, soit par l'impossibilité d'interrompre le traitement au bout de 14 à 16 semaines (19). Chez l'enfant en particulier, la corticodépendance doit être évitée

au maximum compte-tenu des effets délétères sur la croissance de la corticothérapie au long cours.

En effet, même avec des doses adaptées au poids et avec de faibles posologies de 0.3 mg / kg / j (62), les effets indésirables de la corticothérapie prolongée sont principalement l'ostéoporose et le retard de croissance staturale. D'autres effets indésirables tels que le glaucome, le diabète et la cataracte peuvent également être cortico-induits.

Aussi la corticothérapie doit être exclusivement réservée l'induction de la rémission. Le traitement d'épargne cortisonique repose sur le 5-ASA et les thiopurines voire les biothérapies, et doit donc très rapidement être débuté en relais de la corticothérapie initiale (19). En cas de rechute des rectorragies, l'escalade thérapeutique sera la suivante : traitement topique par 5-ASA puis 5 ASA per os puis, uniquement en cas d'échec, à nouveau une corticothérapie orale, mais de courte durée (19).

5.5. Chirurgie

La colectomie n'est pas anodine, c'est pourquoi ses indications restent limitées :

- recto-colites actives ou cortico-dépendantes malgré un traitement maximum par 5-ASA, thiopurines ou biothérapies (consensus à 96%, grade de recommandation D) (*Annexe 1*) (19)
- besoins transfusionnels, asthénie marquée ou qualité de vie médiocre (19)

Le risque cumulé de colectomie est de 8% à un an, 15% à trois ans et 20% à cinq ans (8). Les facteurs de risque majeurs de colectomie sont la présence de manifestations extra-intestinales au diagnostic (HR 3,5), et l'extension de l'atteinte (HR 13,3) (8). En revanche, l'âge au diagnostic, le sexe, les maladies associées (d'origine auto-immune telles que la spondylarthrite ankylosante, le lupus érythémateux, ou le psoriasis), le délai entre le début des symptômes et le

diagnostic, et l'utilisation de corticoïdes au diagnostic ne semblent pas être associés à un surrisque de colectomie (8).

Thérapeutique de dernière ligne, la colectomie n'est en effet pas dénuée de risques, comme en témoigne l'étude de Barrena (63) en 2009. Sur 29 colectomies réalisées (27 % des enfants suivis pour une RCH), neuf avaient dû être pratiquées en urgence (mégacolon toxique ou complication hémorragique) et un décès était survenu. Par ailleurs, le nombre de complications post-opératoires n'était pas négligeable : abcès intra-abdominaux, fistules, pouchites et sténoses notamment, concernaient 14 des 29 enfants opérés. Réalisée en situation d'urgence, les risques liés à la chirurgie étaient augmentés et conduisaient par ailleurs à réintervenir un minimum de deux fois chez chaque enfant (63).

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être employées. Le plus souvent, il s'agit d'une colectomie avec anastomose iléo-anale ou iléo-rectale (19). L'anastomose iléo-anale consiste en la confection d'un réservoir. Cette technique expose, outre les troubles de la continence, à un risque d'infertilité et n'est pas privilégiée chez les jeunes filles nullipares (19). L'anastomose iléo-rectale, ne comporte pas ce risque de lésion des organes pelviens, mais nécessite, en revanche, une surveillance attentive du segment digestif restant, en raison du risque de persistance voire de récurrence de la RCH sur le rectum laissé en place.

Lorsque cela est possible, l'intervention se déroule en deux temps avec résection colique et confection d'une iléostomie de décharge dans un premier temps, puis rétablissement de la continuité dans un second temps (19). Dans les cas où la confection d'un réservoir n'est pas immédiatement possible (malnutrition sévère, hautes doses de corticoïdes), l'intervention doit être effectuée en trois temps (premier temps dédoublé avec colectomie d'abord, puis confection d'une poche dans un deuxième temps) (19).

La complication majeure de la colectomie avec confection d'un réservoir est la survenue d'une pouchite, qui correspond à une inflammation du réservoir iléal ou iléo-anal. La pouchite est relativement fréquente puisqu'elle touche 30 à 75% des patients (19). Son traitement repose sur une antibiothérapie par ciprofloxacine ou métronidazole durant 14 jours (19). Les probiotiques peuvent être employés dans

les pouchites récurrentes afin de maintenir la rémission induite par les antibiotiques (19). Plus récemment, l'option d'un traitement par transplantation fécale a été testée. Cette thérapeutique apparaît prometteuse chez les patients atteints de pouchites réfractaires (5-30 %) ou associées à des infections à *Clostridium difficile* (64).

De nombreuses études ont analysé l'influence des thérapeutiques médicamenteuses déjà existantes sur le risque de colectomie. Sandborn (65) rapportait une réduction de 7 % du risque de colectomie après 54 semaines d'infliximab. D'après Chaparro (66), 2/3 des colectomies seraient évitées grâce à l'infliximab, chez les patients cortico-résistants en échec de la ciclosporine. En revanche, pour Williet (67), le risque de colectomie n'est en rien influencé par la prise de 5-ASA, d'azathioprine ou encore d'anti-TNF. Cannom (68) souligne quant à lui l'absence de changement du nombre total d'actes chirurgicaux réalisés, malgré l'utilisation croissante de l'infliximab. Les avis restent donc encore très partagés, et le recours à la chirurgie ne demeure donc qu'exceptionnel.

5.6. Ciclosporine

La ciclosporine fait partie des médicaments dits « de sauvetage ». D'abord utilisée pour prévenir le rejet après les transplantations d'organes, la ciclosporine a ensuite été utilisée dans la RCH pour diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires et induire l'apoptose des lymphocytes T (66). Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études, mais son utilisation reste délicate.

En effet, si la réponse à court terme est de 81 %, la ciclosporine ne permet, à long terme, d'éviter la colectomie que chez 39 % des enfants (69). De plus, ses effets indésirables sont nombreux : néphrotoxicité, infections graves, paresthésies, hypomagnésémie, hypertension artérielle, hypertrichose, céphalées, hyperkaliémie, convulsions, voire, mais plus rarement, décès (69). Aussi, dans le cadre des traitements dits « de sauvetage », la ciclosporine n'est désormais plus utilisée en première intention, et a cédé sa place à l'infliximab.

5.7. Nouvelles molécules : tofacinib et vedolizumab

De nouvelles molécules ont fait leur apparition pour le traitement de la RCH dans le but d'apporter des solutions thérapeutiques aux enfants en échec des traitements classiques, et notamment, de l'infliximab. Plusieurs molécules ont été testées, mais certaines n'ont eu qu'une utilisation très limitée en raison de leurs effets secondaires délétères (natalizumab par exemple) (70).

Le tofacinib, un inhibiteur de JAK 1 et JAK 3, semblerait efficace dans le traitement de la RCH, en supprimant la réponse Th2 (prépondérante dans la RCH) et en potentialisant les réponses Th1 et Th17 (71). Les essais ne sont actuellement qu'en phase 2, destinée à faire la preuve de l'efficacité et de la sécurité du tofacinib dans la RCH, mais les études de phase 3 ne sauraient tarder.

L'autre classe thérapeutique à l'essai est représentée par les antagonistes des intégrines, molécules d'adhésion à la surface des cellules, impliquées dans la migration des leucocytes (70). Il semblerait en effet que l'invasion de la muqueuse intestinale par les leucocytes joue un rôle dans la pathogénie des MICI. Ainsi, le vedolizumab est un nouvel antagoniste des intégrines, avec la particularité de ne cibler que les intégrines spécifiques de l'intestin, contrairement au natalizumab qui ne possédait pas cette spécificité et était donc à l'origine d'effets secondaires graves tels que des leucoencéphalopathies multifocales progressives (*Figure 7*). Pour l'heure, les études concernant le vedolizumab témoignent d'une bonne efficacité pour l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH modérées à sévères et en échec des traitements classiques (70).

Toutefois, ces études n'ont été menées que chez les adultes et nécessitent donc d'être validées chez les enfants avant que ces traitements puissent être intégrés dans l'arsenal thérapeutique des RCH pédiatriques.

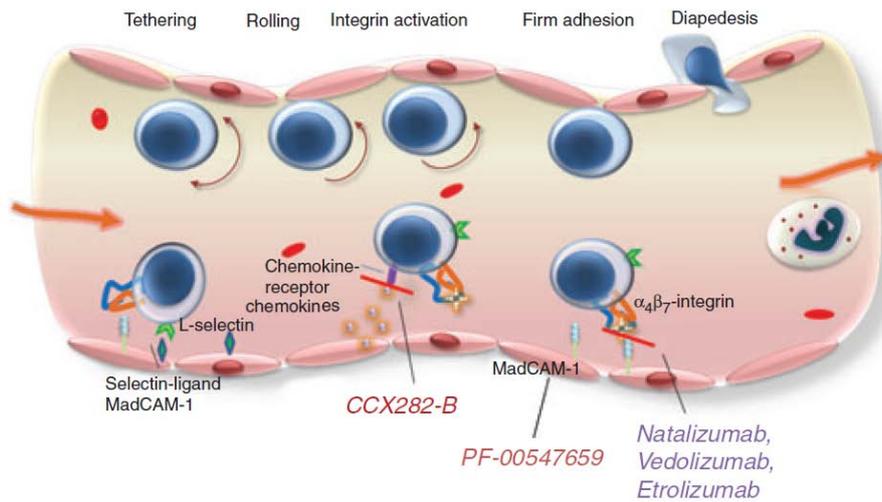


Figure 7 : Mécanismes d'action des nouvelles molécules dans le traitement de la RCH

D'après Lobaton et al, Aliment Pharmacol Ther. 2014, vol 39 (72)

5.8. Méthotrexate

Le méthotrexate est une thérapeutique employée dans la maladie de Crohn, mais dont l'utilisation n'était pas recommandée dans la RCH jusque-là.

De nouvelles études ont cependant mise en évidence un intérêt thérapeutique potentiel. Herfarth (73), dans une méta-analyse de 2010, concluait à son efficacité chez les patients cortico-dépendants et en échec ou intolérants à l'azathioprine. Willot (74) confirmait également l'efficacité du méthotrexate dans l'induction de la rémission à long terme chez les patients pédiatriques en échec des thiopurines ou des anti-TNF. Toutefois, dans cette étude, les effets indésirables du méthotrexate, tels que les troubles digestifs (nausées), les perturbations du bilan hépatique voire les atteintes médullaires ou pulmonaires (73,74), imposaient l'arrêt du traitement dans 15 % des cas (74).

5.9. Microbiote et nouvelles thérapeutiques

Un des mécanismes physiopathologiques évoqué dans les MICI est la dysbiose (75). Les études récentes s'intéressent donc à l'intérêt de traitements agissant sur la flore microbienne intestinale.

5.9.1. Probiotiques

De récentes études ont mis en évidence l'intérêt des probiotiques dans le traitement des MICI, et notamment de la RCH (76). Dans une méta-analyse menée parmi des patients adultes, Shen (76) relate un effet bénéfique des probiotiques en traitement d'induction de la rémission des RCH ainsi qu'en traitement de maintien de la rémission.

D'autres études rapportent que des souches d'*E. coli Nissle 1917* pourraient avoir un rôle d'antagoniste envers les bactéries pathogènes telles que *Salmonella enteritidis* (76).

Toutefois, les études concernant les probiotiques doivent encore être approfondies car le choix de la bactérie, de la dose, ainsi que de la durée de traitement ne sont encore pas définis (76).

5.9.2. Transplantation fécale

La transplantation fécale est un des traitements récemment proposés dans la RCH. Dans l'étude pédiatrique pilote de Kunde (77), cette nouvelle thérapeutique permettait une réponse clinique chez 78 % des enfants après une semaine de traitement avec maintien de la réponse clinique chez 67 % des enfants à un mois (77). Bien que ce traitement soit prometteur car potentiellement efficace et bien toléré en termes d'effets indésirables (77), les études pédiatriques restent peu nombreuses et des données complémentaires nécessitent d'être colligées avant de recourir à un tel traitement.

6. Suivi évolutif et pronostic

6.1. Objectifs de la prise en charge sur le long terme

La RCH est une maladie chronique imposant un suivi régulier et sur le long terme.

Un des paramètres à surveiller attentivement est la croissance staturo-pondérale, bien que cela soit davantage évident dans la maladie de Crohn que dans la RCH. Chaque consultation doit donc comporter une évaluation des données anthropométriques afin de dépister et de prendre en charge le plus précocement possible, tout ralentissement de la croissance dû à l'état inflammatoire intrinsèque aux MICI ou aux thérapeutiques employées. Actuellement, seuls 7 à 8 % des enfants atteints de MICI ont une taille inférieure à – 2 DS, ce qui témoigne bien de l'efficacité des démarches préventives (9).

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de RCH a également pour objectif de leur permettre de vivre la vie la plus proche possible de celle des enfants de leur âge. Dans son étude, Ferguson (78) rapportait toutefois que 50 % des enfants atteints de MICI estimaient, 14 ans en moyenne après le diagnostic, que leur MICI avait représenté un handicap pour leur éducation et leur carrière professionnelle. Dans cette même étude, 57 % des enfants atteints de MICI avaient dû s'absenter de l'école pendant au moins deux mois, et 21 % avaient été contraints de ne pas se présenter à un examen (78).

Un aménagement du temps scolaire est toujours envisageable, mais malgré cela, le non-contrôle de la RCH impacte obligatoirement le cursus des enfants. Le maintien d'une scolarité normale est donc bien un objectif supplémentaire pour tout Gastro-Pédiatre, dans la prise en charge thérapeutique des enfants (9). La mise en place de structures d'Education Thérapeutique du Patient (EDU MICI Pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Nancy) s'inscrit dans cette démarche d'amélioration de la qualité de vie des patients.

6.2. Surveillance endoscopique

La surveillance endoscopique est également nécessaire au cours du suivi de la maladie. Le risque évolutif le plus grave de la RCH est la cancérisation. Ce risque est estimé à 1 %, 2 % et 5 % après 10, 20 et plus de 20 ans d'évolution respectivement (79). En 2013, le comité de l'ECCO a établi des recommandations sur la surveillance endoscopique de la dysplasie dans les MICI de l'adulte (80). Le rythme de surveillance doit être défini en fonction des facteurs de risque tels que l'existence d'une cholangite sclérosante primitive, les antécédents familiaux de cancer colo-rectal ou encore la persistance d'une activité inflammatoire macro- ou microscopique malgré les traitements. En fonction du niveau de risque, la surveillance endoscopique débute six à huit ans après le début de la maladie et est réalisée tous les quatre ans en cas de risque modéré, voire tous les ans en cas de cholangite sclérosante primitive associée à la RCH ou d'antécédent personnel de dysplasie (80).

La coloscopie doit, dans ce cadre, être pratiquée lors d'une période de rémission, et être précédée d'une préparation colique optimale. La chromo-endoscopie avec réalisation de biopsies ciblées fait partie des recommandations du consensus de l'ECCO 2013 (80).

Au cours du suivi pédiatrique, l'indication d'une endoscopie digestive peut également être posée par le clinicien dans d'autres situations. Celles-ci ont été reprises dans la mise au point de la SFED et du GFHGPN (81) parue en 2012 et se limitent au contrôle évolutif de la cicatrisation muqueuse sous traitement médicamenteux pour la RCH. Chez l'enfant, les moyens non invasifs tels que l'échographie abdominale, l'entéro-IRM, ou encore le dosage de la calprotectine fécale sont toujours préférés en première intention pour le suivi évolutif (81).

6.3. Poursuite du suivi auprès du Gastro-entérologue pour adultes

Le relais du suivi par les Gastro-Entérologues pour adultes est une étape importante dans la prise en charge des adolescents devenus adultes. Tout au long du suivi pédiatrique, il est indispensable d'apprendre à l'adolescent à se responsabiliser et à s'autonomiser au maximum dans la prise en charge personnelle de sa RCH. La transition avec la médecine pour adultes doit se préparer, afin qu'elle se déroule au moment opportun, en dehors d'une phase de poussée, et qu'elle ne corresponde pas à une perte de repère dans la vie du jeune adulte (9).

2^e PARTIE

**ETUDE MENEES A L'HÔPITAL
D'ENFANTS DU CHU DE NANCY**

1. Méthodologie de l'étude

1.1. Population étudiée

Les dossiers médicaux de tous les enfants suivis pour une RCH à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy-Brabois, entre le 1er janvier 1993 et le 31 décembre 2012 (n = 70), sont étudiés rétrospectivement. Trois dossiers sont exclus : deux cas réévalués comme colite indéterminée et un cas de tableau plus complexe (syndrome CHARGE avec transplantation cardiaque précoce et RCH). L'étude porte donc sur 67 cas.

Les critères d'inclusion sont fondés sur les critères de Porto édités par l'ESPGHAN (82). Deux groupes distincts sont constitués :

- le groupe des RCH dites classiques (RCHC)
- le groupe des RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes (RCHAI)

1.2. Recueil des données initiales

Les données recueillies au diagnostic sont les suivantes : âge au diagnostic, âge au début des symptômes, histoire familiale de maladies auto-immunes et extension de la maladie d'après la classification de Montréal (83). L'activité de la maladie est cotée par le score de Lichtiger pour les patients diagnostiqués avant 2011, et par le score PUCAI pour ceux diagnostiqués après 2011.

L'activité de la maladie est ensuite classée en trois catégories : légère (Lichtiger < 7 ou PUCAI < 30), modérée (Lichtiger [7-11] ou PUCAI [35-64]) et sévère (Lichtiger > 12 ou PUCAI > 65) (27,28).

La date du diagnostic des pathologies auto-immunes, le type de traitements utilisés pour la RCH (corticoïdes, azathioprine et infliximab) et le recours à la colectomie sont également relevés.

Les valeurs de PCR, d'hémoglobine et de calprotectine fécale, de même que la présence de pANCA et d'anticorps anti-nucléaires sont aussi recueillies. Les valeurs des IgG, des IgM et des sous classes d'IgG ne sont pas relevées dans ce travail.

Les constatations endoscopiques sont colligées lors de la première évaluation. La sévérité (hémorragie muqueuse sévère) et l'ancienneté (pseudo-polypes, aspect tubulaire) des lésions endoscopiques sont jugées par l'endoscopiste (Dr Alain Morali, Hôpital d'Enfants, CHU Nancy-Brabois). Le sous-score endoscopique Mayo et le score UCEIS ne sont pas utilisés dans cette étude.

Les prélèvements anatomopathologiques sont analysés par un pathologiste senior (Madame le Dr Jacqueline Champigneulle, Laboratoire d'Anatomopathologie, CHU Nancy-Brabois) :

- nature de l'infiltrat (neutrophile ou éosinophile) ; présence, rareté ou absence d'un infiltrat inflammatoire mononucléé et de follicules lymphoïdes
- significativité de l'infiltrat éosinophile si supérieur aux différents seuils définis comme normaux dans les divers sites du tractus gastro-intestinal (84)
- présence ou absence d'abcès cryptiques, d'anomalies des glandes
- présence ou absence d'une plasmocytose basale
- topographie prédominante de la distorsion architecturale et de l'infiltrat : colon droit, colon gauche ou indifférent.

L'inclusion dans le groupe RCHAI est définie dès lors qu'une pathologie auto-immune, digestive ou extra-digestive, est diagnostiquée chez l'enfant, en plus de sa RCH, tout au long du suivi. Si aucune pathologie auto-immune autre que la RCH ne survient, alors l'enfant est inclus dans le groupe RCHC.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune chez l'enfant repose sur un faisceau d'arguments repris dans les critères de l'International Autoimmune Hepatitis Group (85) : augmentation des transaminases (ALAT), hyper-gammaglobulinémie, présence d'auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse ou anti-LKM1 (liver kidney microsomal antibodies de type 1)) et surtout exclusion de tout virus hépatotrope.

Le diagnostic de cholangite sclérosante primitive est quant à lui porté devant une élévation des PAL et des GGT associée à des anomalies des voies biliaires (alternance de sténoses multifocales et de dilatations des voies biliaires intra- et extra hépatiques) constatées sur la cholangio-IRM (86).

Les critères du diagnostic de pancréatite auto-immune ne sont pas consensuels, mais celui-ci repose sur un faisceau d'arguments (87) : biologiques (augmentation de la lipasémie $> 3 \cdot n$), sérologiques (hyper IgG, augmentation des IgG4, présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-anhydrase carbonique), radiologiques (amincissement focal ou diffus du canal pancréatique et augmentation segmentaire ou diffuse du volume du pancréas), voire histologiques (fibrose interlobulaire et infiltrat lymphocytaire), non évalués systématiquement dans ce travail (87).

1.3. Suivi évolutif après 10 ans

Afin de suivre l'évolution des patients dont le diagnostic est porté plus de 10 ans avant la date de recueil des données ($n = 16$), un questionnaire est envoyé aux médecins succédant au suivi pédiatrique à l'issue de la dernière consultation à l'Hôpital d'Enfants. Ce questionnaire nominatif permet de recueillir les informations suivantes :

- survenue de manifestations auto-immunes digestives
- apparition d'un cancer colo-rectal
- apparition d'un cholangio-carcinome
- nécessité d'une intervention chirurgicale

Ces données, ayant été recueillies a posteriori, sont présentées à titre informatif, mais ne sont pas intégrées dans l'analyse statistique.

1.4. Analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées par leur pourcentage et leur intervalle de confiance à 95%. Elles sont analysées par le test du Chi 2, sans correction de continuité de Yates ($n > 40$).

Les données quantitatives sont exprimées par leur médiane et leurs valeurs extrêmes. Elles sont comparées par le test du Chi 2 de Pearson.

Les incidences cumulées des recours aux traitements sont calculées par l'estimateur de Kaplan Meyer et comparées en utilisant le log rank.

Une différence statistique est considérée comme significative pour $p \leq 0,05$.

Les analyses statistiques sont réalisées par le logiciel R Development Core Team (2005) (88) (Dr Nicolas Williet, Gastro-entérologue, CHU Nancy-Brabois Adultes).

1.5. Démarches éthiques

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective, le Président du CPP-Est III, Monsieur le Docteur Patrick Peton, confirme qu'aucun consentement ni aucun avis du Comité de Protection des Personnes ne sont nécessaires (*Annexe 2*).

2. Résultats

2.1. Caractéristiques au diagnostic

2.1.1. Présentation clinique

Vingt-deux enfants (32.8%) sont inclus dans le groupe « RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes » (RCHAI) et **45** (67.2%) dans le groupe dans le groupe « RCH classiques » (RCHC). La *figure 8* présente la répartition des cas de RCH diagnostiqués chaque année de 1993 à 2012. A partir de 2004, on note une nette augmentation des cas incidents, tous groupes confondus.

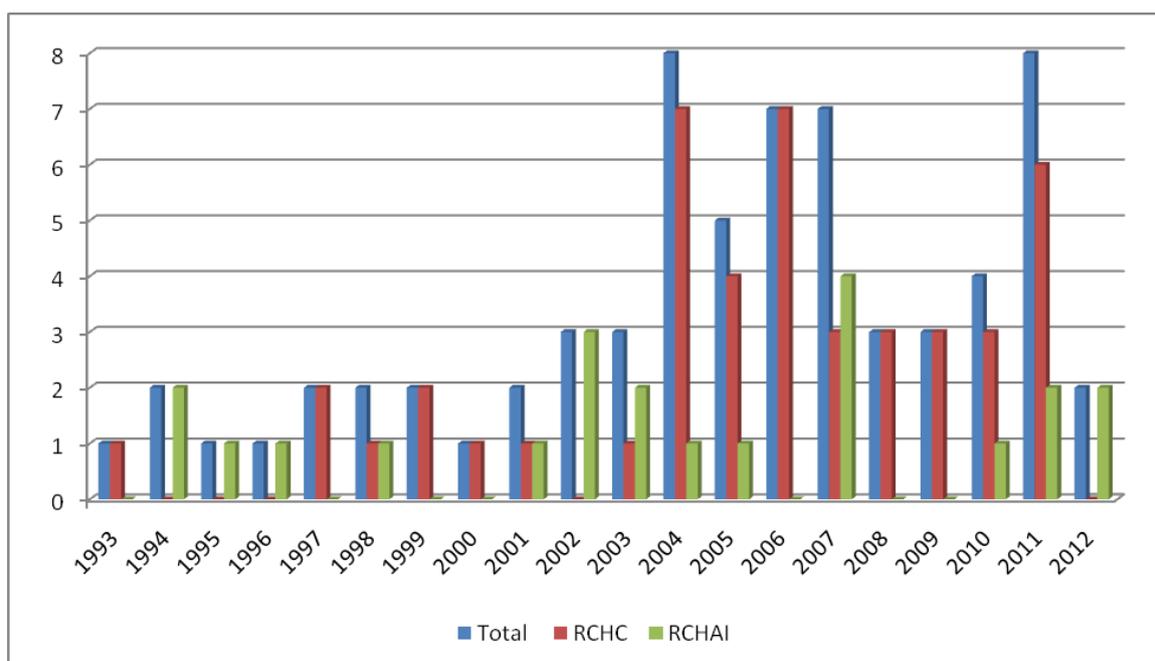


Figure 8 : Nombre de cas de RCH diagnostiqués chaque année

La durée médiane de suivi est de 4,8 ans dans les deux groupes.

Les caractéristiques au diagnostic (RCHAI versus RCHC) sont présentées dans le tableau ci-après. L'âge médian au diagnostic est de 11,6 ans versus 9,8 ans

respectivement. Les filles sont moins nombreuses que les garçons dans le groupe RCHAI, mais la différence n'est pas significative (*Tableau 1*).

Le délai médian entre la survenue du premier symptôme et le diagnostic de RCH est inférieur à trois mois dans les deux groupes (*Tableau 1*).

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre d'enfants présentant une activité sévère (PUCAI > 65 ou Lichtiger > 12) (*Tableau 1*).

	RCHAI (n = 22)	RCHC (n = 45)	p
Garçons / Filles	12 / 10	20 / 25	0,43
Age (années)	11,6 [2,3 - 14,7]	9,8 [1,8 - 16,3]	0,59
Age aux 1 ^{ers} symptômes (années)	11,3 [1,9 - 14,7]	9,3 [1,6 - 16,1]	0,38
Délai entre le 1 ^{er} symptôme et le diagnostic (mois)	2,1 [0 - 9,5]	3 [0,0 - 51,6]	0,72
Activité au diagnostic			0,72
Légère	8/19 (42,1 %)	15/42 (35,7 %)	
Modérée	7/19 (36,8 %)	14/42 (33,3 %)	
Sévère	4/19 (21,1 %)	13/42 (31 %)	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques au diagnostic

(médiane et valeurs extrêmes ou proportion)

Il n'y a pas plus d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes dans le groupe RCHAI (13/21) que dans le groupe RCHC (24/42) (*Tableau 2*).

	RCHAI (n = 22)**	RCHC (n = 45)**	p
MICI	3/21 (14,3 %)	6/42 (14,3 %)	0,71
Psoriasis	2/21 (9,5 %)	4/42 (9,5 %)	
Dysthyroïdie	3/21 (14,3 %)	8/42 (19 %)	
Diabète de type 1	1/21 (4,8 %)	1/42 (2,4 %)	
Autres*	5/21 (23,8 %)	8/42 (19 %)	

* Beçhet, vitiligo, spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, asthme

** Certains apparentés cumulent plusieurs pathologies auto-immunes

Tableau 2 : Histoire familiale de maladies auto-immunes

2.1.2. Paramètres biologiques

Aucune différence significative entre les deux groupes n'apparaît concernant les paramètres suivants au diagnostic : hémoglobine, PCR, calprotectine (*Tableau 3*).

	RCHAI (n = 22)	RCHC (n = 45)	p
Hémoglobine (g / dL)	10,6 [4,8 - 13,6]	11 [4 - 14]	0,87
PCR (mg / L)	4 [0,2 - 126]	4 [1 - 115]	0,71
Calprotectine fécale (µg / g selles)	808 [305 - 4675]	1330 [18 - 11200]	0,93

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques au diagnostic

(médiane ; valeurs extrêmes)

2.1.3. Lésions endoscopiques

Une évaluation endoscopique (oeso-gastroscopie et iléo-coloscopie) est réalisée au diagnostic chez l'ensemble des enfants. Il n'y a pas de différence significative concernant l'étendue des lésions entre les deux groupes. Un seul enfant dans le groupe RCHAI a une atteinte recto-sigmoïdienne versus sept dans le groupe RCHC, mais la différence n'est pas significative (*Tableau 4*).

Les lésions endoscopiques sont jugées sévères par l'endoscopiste chez quatre enfants du groupe RCHAI et 12 du groupe RCHC. On rappellera que, jusqu'en 2012, il n'a pas été établi d'évaluation à partir des scores endoscopiques Mayo ou UCEIS (*Tableau 4*).

	RCHAI (n = 22)	RCHC (n = 45)	p
Classification de Montréal			0,28
E1 (recto-sigmoïde)	1/22 (4,5 %)	7/45 (15,5 %)	
E2 (colique gauche)	9/22 (40,9 %)	12/45 (26,7 %)	
E3 (pancolique)	12/22 (54,6 %)	26/45 (57,8 %)	
Sévérité endoscopique	4/21 (19 %)	12/44 (27,3 %)	0,47

Tableau 4 : Caractéristiques endoscopiques au diagnostic

2.1.4. Auto-anticorps

Les anticorps anti-nucléaires (ACAN) sont positifs chez 8/22 enfants du groupe RCHAI et 7/38 du groupe RCHC.

La présence des pANCA est statistiquement plus fréquente chez les enfants du groupe RCHAI que chez ceux du groupe RCHC ($p = 0,007$).

Les autres auto-anticorps (anti-muscle lisse, anti-LKM1, anti-thyroïde peroxydase) ne constituent pas un facteur discriminant entre les deux groupes.

Enfin, la puissance de l'étude des pANCA peut être renforcée par l'analyse de l'association pANCA + ACAN. Celle-ci est statistiquement plus fréquente dans le groupe RCHAI comparativement au groupe RCHC (*Tableau 5*).

	RCHAI (n = 22)	RCHC (n = 45)	p
ACAN > 1/256	8/22 (36,4 %)	7/38 (18,4 %)	0,12
pANCA	19/22 (86,4 %)	22/42 (52,4 %)	0,007
Autres auto-anticorps	10/21 (47,6 %)	8/29 (27,5 %)	0,14
pANCA + ACAN > 1/256	7/21 (33,3 %)	3/28 (7,1 %)	< 0,05

Tableau 5 : Caractéristiques immunologiques au diagnostic

2.1.5. Analyses anatomo-pathologiques

On ne note pas de différence significative chez les enfants des groupes RCHAI et RCHC concernant l'infiltrat à cellules neutrophiles ou éosinophiles.

Les abcès cryptiques ne sont pas plus fréquents dans le groupe RCHAI que dans le groupe RCHC. Des anomalies des glandes et des cryptes sont identifiées chez 78,6 % des enfants du groupe RCHAI et 81,5 % du groupe RCHC.

La plasmocytose basale semble plus fréquente dans le groupe RCHAI que dans le groupe RCHC, sans différence significative toutefois.

Les follicules lymphoïdes sont retrouvés chez 15,4 % et 19,2 % des enfants des groupes RCHAI et RCHC respectivement.

Enfin, la désorganisation architecturale prédomine dans le colon droit chez 2/13 enfants du groupe RCHC versus aucun des enfants du groupe RCHAI, mais cette différence n'est pas significative (*Tableau 6*).

L'architecture pseudo-villeuse (1) n'a pas été étudiée dans notre travail.

	RCHAI (n = 22)	RCHC (n = 45)	p
Infiltrat éosinophile	2/21 (18,2 %)	7/28 (25 %)	0,64
Infiltrat neutrophile	3/11 (27,3 %)	8/28 (28,6 %)	0,93
Infiltrat mononucléé	11/14 (78,6 %)	22/28 (78,6 %)	1
Abcès cryptiques	8/13 (61,5 %)	15/26 (57,7 %)	0,81
Anomalies des cryptes et des glandes	11/14 (78,6 %)	22/27 (81,5 %)	0,89
Plasmocytose basale	8/12 (66,7 %)	16/27 (59,3 %)	0,66
Follicules lymphoïdes	2/13 (15,4 %)	5/26 (19,2 %)	0,76
Désorganisation architecturale			0,38
Colon droit	0	2/13 (15,4 %)	
Colon gauche	5/8 (62,5 %)	5/13 (38,5 %)	
Indifférent	3/8 (37,5 %)	6/13 (46,2 %)	

Tableau 6 : Caractéristiques anatomopathologiques au diagnostic

2.2. Evolution après le diagnostic

2.2.1. Pathologies auto-immunes digestives

Treize des 22 enfants du groupe RCHAI développent une hépatite auto-immune, 10 une cholangite sclérosante primitive, et quatre une pancréatite auto-immune.

Dix des 22 enfants (50%) ont au moins deux pathologies auto-immunes digestives, en plus de la RCH (*Figure 9*).

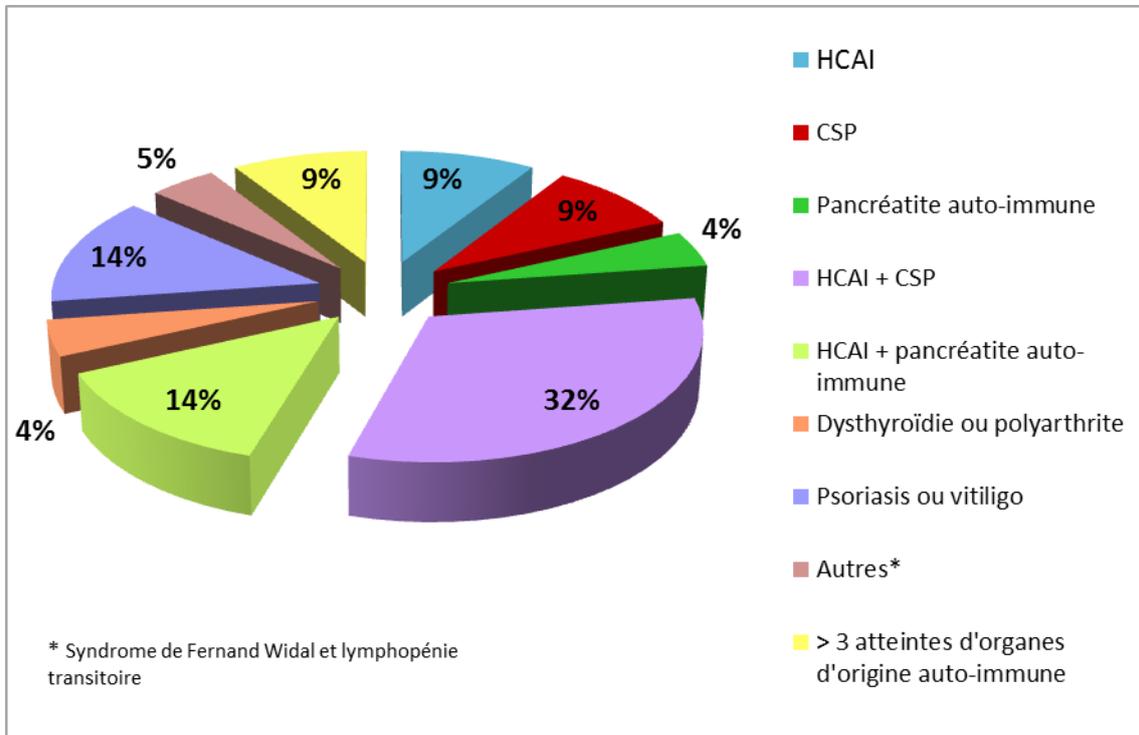


Figure 9 : Répartition des maladies auto-immunes dans le groupe RCHAI

Les pathologies auto-immunes surviennent essentiellement au cours des premiers mois après le diagnostic de RCH (*délai médian de 2,3 mois* : 0,2 mois pour les hépatites auto-immunes, 2,0 mois pour les cholangites sclérosantes primitives et moins de 0,08 mois (concomitamment) pour les pancréatites auto-immunes).

Chez cinq enfants seulement, le diagnostic de pathologie auto-immune digestive (HAI, CSP et PAI) est porté avant celui de la RCH.

2.2.2. Pathologies auto-immunes extra-digestives

Les pathologies extra-digestives les plus fréquentes dans le groupe RCHAI sont les pathologies dermatologiques : trois cas de psoriasis (13,6 %) et un cas de vitiligo (4,5 %).

Aucun cas de vascularite n'est relevé.

On note la présence d'un cas de myasthénie auto-immune dans le groupe RCHAI.

Parmi les autres atteintes auto-immunes relevées, on peut citer : une hyperthyroïdie, une polyarthrite, un syndrome de Fernand Widal et une anémie hémolytique auto-immune.

2.2.3. Recours aux traitements médicamenteux et à la chirurgie

2.2.3.1. 5-ASA et dérivés

Comme prévisible, le 5-ASA est la première ligne de traitement chez 91 % des enfants, tous groupes confondus (93,3 % dans le groupe RCHC et 86,4 % dans le groupe RCHAI).

2.2.3.2. Corticoïdes

A un an, les corticoïdes sont prescrits chez 52,6 % des enfants du groupe RCHAI versus 66,8 % des enfants du groupe RCHC.

A cinq ans, la probabilité cumulée de recevoir des corticoïdes est respectivement de 75,6 % dans le groupe RCHAI et 75,5 % dans le groupe RCHC ($p = 0,69$) (Figure 10).

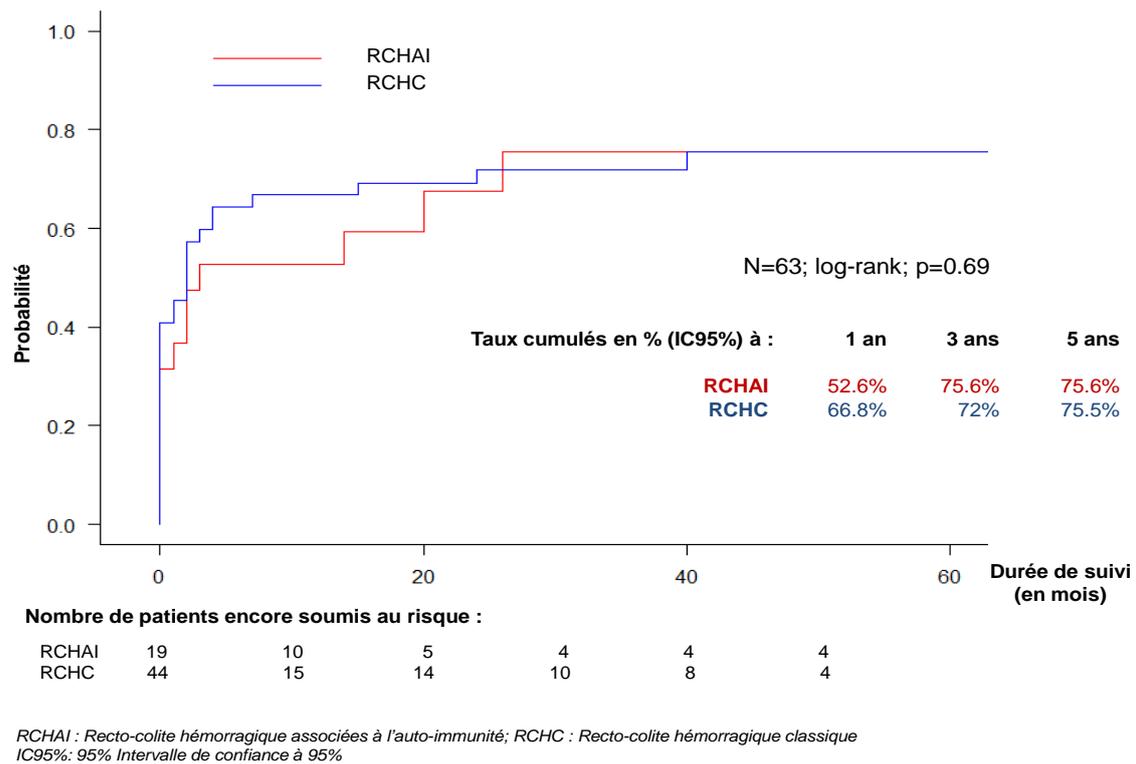


Figure 10 : Taux cumulés de recours aux corticoïdes du diagnostic à la fin du suivi

2.2.3.3. Azathioprine

L'azathioprine est initiée chez 47,6 % des enfants du groupe RCHAI versus 54,2 % des enfants du groupe RCHC, un an après le diagnostic.

La probabilité cumulée de recevoir de l'azathioprine, à cinq ans, est respectivement de 78,8 % et 72,9 %. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,92$) (Figure 11).

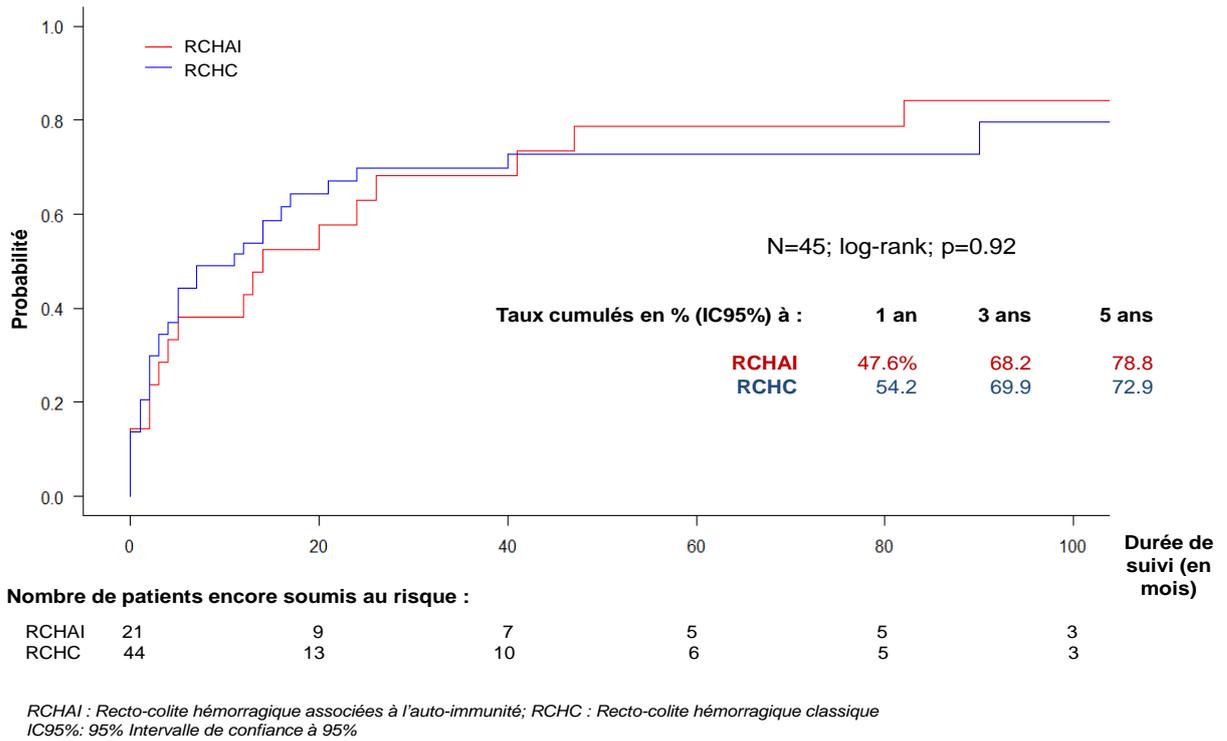


Figure 11 : Taux cumulés de recours à l'azathioprine du diagnostic à la fin du suivi

On note toutefois, dans notre pratique, une augmentation franche de l'utilisation de l'azathioprine à partir de 2005 (Figure 12).

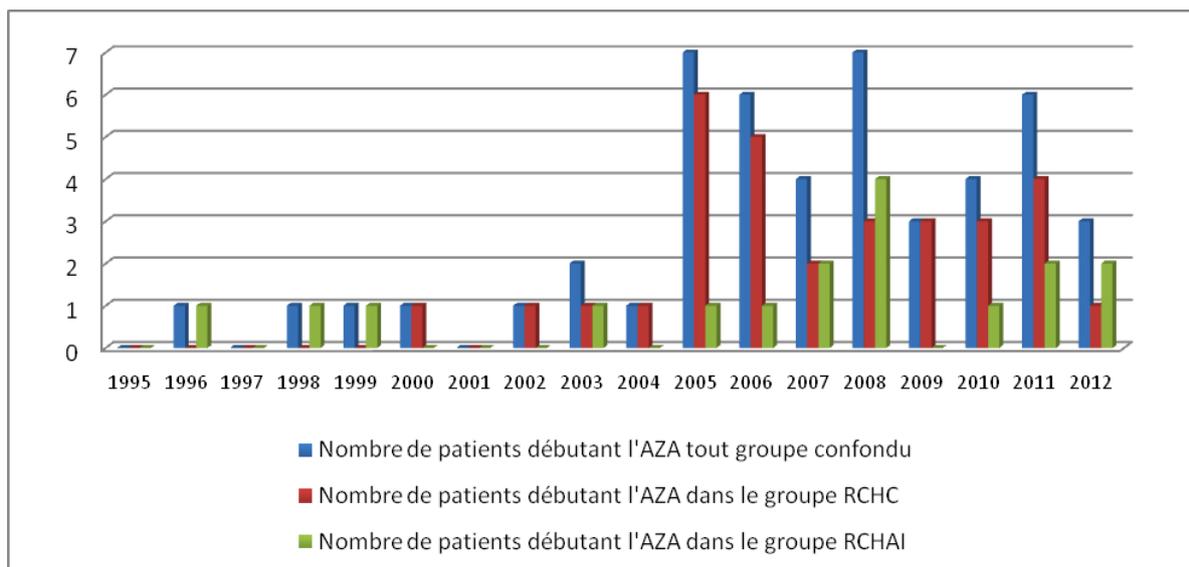


Figure 12 : Nombre d'enfants ayant chaque année débuté un traitement par azathioprine

2.2.3.4. *Infliximab*

L'utilisation de l'infliximab est beaucoup plus récente. Dans notre étude, le recours à cette biothérapie ne date que de 2004, et augmente nettement en 2012 (*Figure 13*).

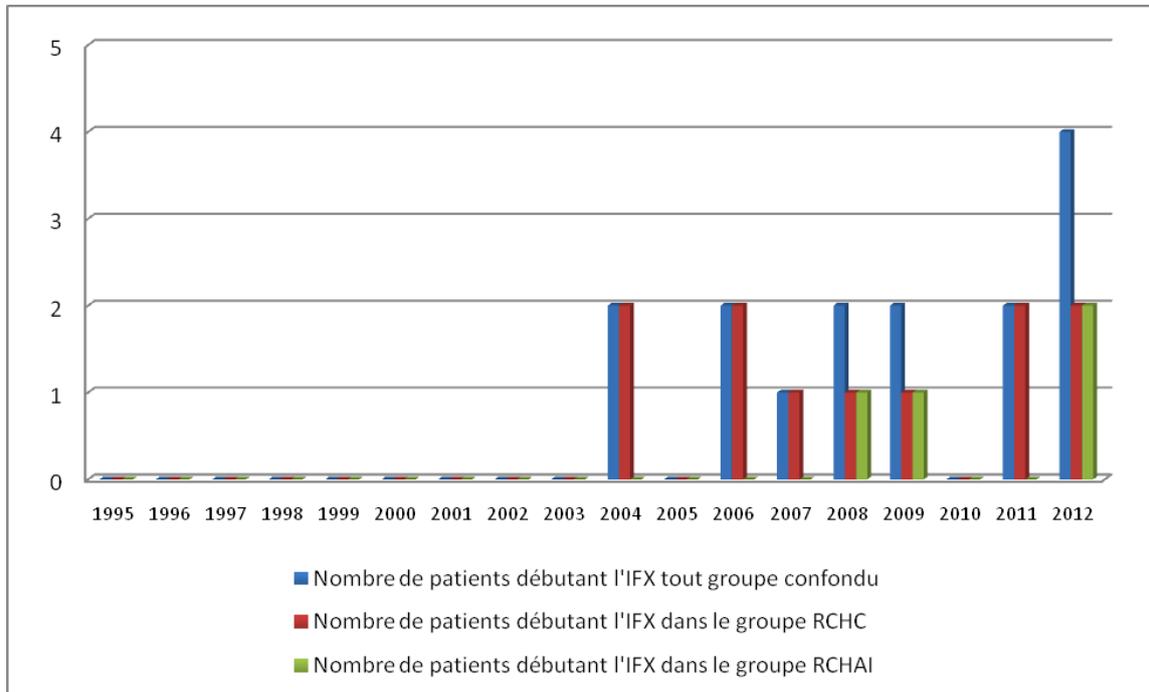


Figure 13 : Nombre d'enfant ayant chaque année débuté un traitement par infliximab

Trente-huit pour cent des enfants du groupe RCHAI ont reçu de l'infliximab à un an versus 53,9 % dans le groupe RCHC.

A cinq ans, la probabilité cumulée de recevoir de l'infliximab est de 68,6 % dans le groupe RCHAI versus 72,3 % dans le groupe RCHC ($p = 0,52$) (*Figure 14*).

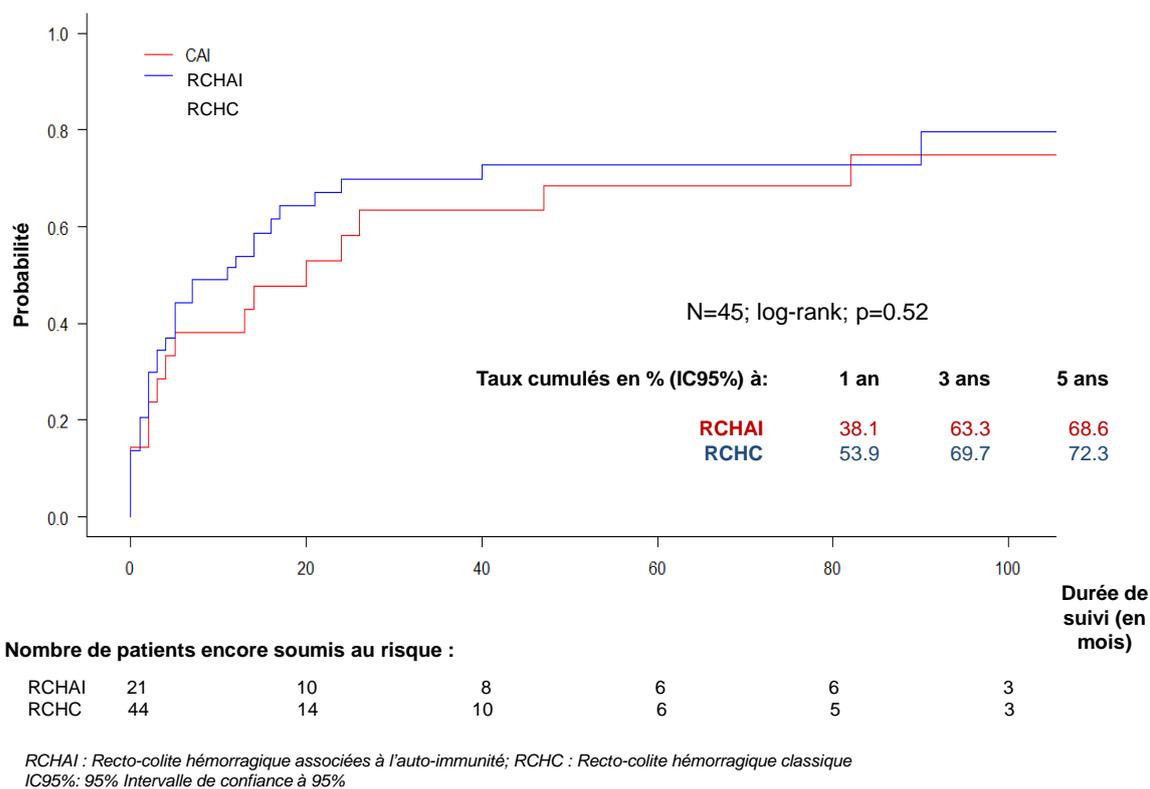


Figure 14 : Taux cumulés de recours à l'infliximab du diagnostic à la fin du suivi

2.2.3.5. Chirurgie

Un enfant du groupe RCHC (âgé de 17,4 ans ; survenue après 9,3 ans d'évolution) et un enfant du groupe RCHAI (âgé de 6,2 ans ; survenue après 3,7 ans d'évolution) subissent une colectomie.

En termes de taux cumulés de recours à la chirurgie, ces valeurs ne sont pas significativement différentes, mais on peut toutefois noter la nécessité bien plus précoce d'avoir recours à une intervention chirurgicale dans le groupe RCHAI comparativement au groupe RCHC.

2.2.4. Evolution des RCH diagnostiquées depuis plus de 10 ans

Le recul depuis le diagnostic de RCH excède 10 ans chez 16 des 67 patients de notre cohorte. Pour ces patients, des questionnaires de suivi sont donc envoyés par voie postale aux médecins (généralistes et/ou spécialistes) assurant la suite du suivi pédiatrique.

Les informations concernant l'évolution 10 ans après le début de la RCH peuvent être recueillies chez huit patients seulement (50 %). Ces données ayant été recueillies a posteriori, elles sont citées à titre indicatif mais ne sont pas intégrées dans l'analyse statistique de ce travail.

Dans le groupe RCHC (quatre réponses) :

- un patient a subi une colo-proctectomie 10 ans après le diagnostic de sa RCH
- un patient n'a connu aucune complication de sa maladie (ni diagnostic d'autre maladie auto-immune digestive ni évolution maligne)
- deux patients ont été perdus de vue

Dans le groupe RCHAI (quatre réponses), en revanche, on note :

- une thyroïdite auto-immune traitée par IRA-thérapie 12 ans après le diagnostic de RCH chez une patiente présentant déjà une hyperthyroïdie sous NEOMERCAZOLE lors du suivi initial
- une sacro-iliite chez une patiente présentant déjà auparavant une cholangite auto-immune associée à sa RCH.
- deux perdus de vue

3. Discussion

Le but de notre étude est de préciser si les formes de RCH compliquées d'autres atteintes auto-immunes sont plus sévères au diagnostic, dans leur cours évolutif ou par le recours à des thérapeutiques plus lourdes, que les RCH dites classiques.

Nous avons choisi de comparer les caractéristiques au diagnostic et les évolutions clinique et thérapeutique, des enfants du groupe RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes (RCHAI), à celles du groupe RCH dites classiques (RCHC). Nous voulions ainsi savoir, si à l'instar d'Ordonez (1), nous pouvions également conclure à l'existence de deux pathologies distinctes, nécessitant des prises en charge différentes.

Dans notre étude, l'âge médian au diagnostic est de 10,0 ans pour l'ensemble des deux groupes étudiés ($n = 67$), ce qui confirme les données récentes de plusieurs études de cohorte de la population pédiatrique française (3,8). Il n'est pas retrouvé de différence significative concernant l'âge médian au diagnostic entre les groupes RCHAI et RCHC, le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, ainsi que la topographie initiale des lésions. On peut suggérer une tendance à une atteinte davantage limitée au recto-sigmoïde dans le groupe RCHC par rapport au groupe RCHAI (15,5 % versus 4,5 % respectivement ; $p = 0,28$). Nous n'avons pas relevé de données concernant une éventuelle extension ultérieure de l'atteinte et ne pouvons donc pas analyser le critère « extension topographique » comme associé à un surrisque de développer une RCHAI. La gravité endoscopique initiale des lésions est similaire dans les deux groupes, de même que l'activité initiale, évaluée par les scores de gravité employés lors du diagnostic (Lichtiger avant 2011 puis PUCAI après 2011).

Concernant les paramètres biologiques au diagnostic, les valeurs de l'hémoglobine, de la PCR ou encore de la calprotectine fécale sont sensiblement identiques dans les deux groupes. On peut donc en conclure qu'il ne s'agit pas de paramètres discriminants, au diagnostic, pour distinguer les RCHC des RCHAI.

Toutefois, la perturbation de leurs valeurs témoigne bien du fait que la RCH, qu'elle soit classique ou associée à d'autres pathologies auto-immunes, s'accompagne d'une anémie modérée (inflammatoire ou ferriprive due aux rectorragies), d'un syndrome inflammatoire peu marqué et d'une inflammation muqueuse majeure traduite par une élévation importante de la calprotectine fécale.

Les anticorps anti-nucléaires ainsi que les autres auto-anticorps (anti-LKM1, anti-muscle lisse) semblent logiquement davantage associés aux RCHAI qu'aux RCHC, mais nos résultats ne sont pas significatifs. En revanche, la présence des pANCA est significativement plus marquée dans le groupe RCHAI que dans le groupe RCHC (90,4 % versus 52,3 % respectivement ; $p = 0,007$). Toutefois, l'association des pANCA à la RCH peut être prise en défaut. Leur sensibilité oscille entre 57 et 83 %, et leur spécificité entre 65 et 97 % (89). Les pANCA sont en effet également associés aux maladies hépatiques auto-immunes telles que les HAI ou encore les CSP (90). Leur positivité en cas de RCH, peut donc être interprétée comme critère diagnostique de RCH, mais aussi comme marqueur d'un surrisque de développer d'autres pathologies auto-immunes, et notamment des atteintes hépatobiliaires. De récentes études évoquent la possibilité de coupler le dosage des pANCA à d'autres auto-anticorps tels que les anticorps anti-cellules en gobelet ou anti-pancréas, afin d'augmenter la spécificité des pANCA dans le diagnostic de la RCH (89). Ces associations ne sont pas encore validées pour le moment. En revanche, dans notre étude, l'association des pANCA aux ACAN est statistiquement associée à un surrisque de présenter d'autres maladies auto-immunes en plus de la RCH. Ainsi, semble-t-il intéressant de coupler le dosage des pANCA à celui des ACAN lors du diagnostic, afin d'identifier plus spécifiquement les enfants à risque d'évolution vers une RCH associée à l'auto-immunité.

Notre analyse des données anatomopathologiques permet une comparaison originale des deux groupes. En dehors de celle d'Ordonez (1), aucune étude pédiatrique, n'a encore jamais relevé précisément les lésions anatomopathologiques constatées dans les RCH isolées ou associées à d'autres pathologies auto-immunes. Contrairement au travail précité, notre étude ne permet pas de mettre en évidence de différence significative entre les groupes RCHC et RCHAI, concernant la nature de l'infiltrat prédominant, les abcès cryptiques, la plasmocytose basale ou encore les

anomalies des cryptes et des glandes. La désorganisation architecturale semble atteindre plus volontiers le colon droit chez les RCHC alors qu'elle se limite au colon gauche chez les RCHAI, mais le résultat n'est toutefois pas significatif.

L'histoire familiale de maladies auto-immunes est semblable dans les groupes RCHAI et RCHC (61,9 % versus 57,1 % respectivement). L'hypothèse d'un terrain génétique plus marqué dans les RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes n'est certes pas corroborée par les résultats de notre étude, mais ceux-ci permettent de valider l'existence d'un terrain génétique d'auto-immunité non négligeable chez les enfants atteints de RCH, qu'elle soit isolée ou associée. Des antécédents familiaux de pathologies auto-immunes sont en effet présents chez près de 60 % des enfants de notre cohorte !

Dans notre étude, les atteintes hépato-biliaires sont les manifestations auto-immunes digestives les plus fréquentes dans le groupe RCHAI (59,1 % d'HCAI et 40,9 % de CSP) comparativement à seulement 18,2 % de pancréatites auto-immunes, 18,2 % de psoriasis et 4,5% de manifestations auto-immunes neuromusculaires (myasthénie). Cette répartition des maladies auto-immunes préférentiellement associées à la RCH confirme bien les données d'autres études pédiatriques précédemment publiées (31,91).

Le traitement d'induction de la rémission repose sur les corticoïdes par voie orale (plus de 52 % des patients tous groupes confondus), en cas de signes de gravité, et sur les dérivés du 5-ASA (plus de 90 % des enfants tous groupes confondus) en traitement de la poussée légère à modérée et de topographie rectocolique uniquement. Pour le traitement d'entretien, les différentes lignes de traitement employées sont à nouveau les dérivés du 5-ASA (pour les RCH les moins sévères) et les thiopurines, instituées dans plus de 47 % des cas dès la première année de traitement, chez les enfants atteints de formes plus étendues ou plus sévères. Quant à l'infliximab, cette biothérapie représente le traitement de troisième ligne, comme en témoigne l'accroissement majeur des probabilités cumulées de son utilisation à partir de la première année de suivi seulement. Cette escalade thérapeutique est conforme à la stratégie dite du « step up » employée chez les enfants (19), à la différence des adultes où c'est la stratégie du « top down » qui tend à être davantage employée (92). Dans notre étude, la probabilité cumulée de recours

à l'infliximab à cinq ans est de 68,6 % dans le groupe RCHAI et de 72,3 % dans le groupe RCHC. Ceci est plus élevé que dans les autres études pédiatriques où elle avoisine les 34 % (8). Les indications de recours aux biothérapies posées dans notre cohorte respectent scrupuleusement les recommandations de l'ECCO. Il est toutefois à noter que dans l'étude de Gower-Rousseau (8), menée de 1988 à 2002, il existait déjà une nette augmentation du recours aux biothérapies entre les périodes 1988-1994 (11 %) et 1995-2002 (34 %). Aucune étude pédiatrique récente n'a permis de réactualiser ces chiffres. Néanmoins, l'hypothèse d'un recours croissant aux biothérapies depuis leur avènement très récent (1995 seulement), pourrait expliquer le plus fort taux cumulé d'utilisation de l'infliximab à cinq ans dans notre analyse, menée de 1993 à 2012. Par ailleurs, notre étude a été menée dans un Centre de Compétences pour les MICI de l'enfant, au sein d'un CHU : ceci explique un biais de recrutement des patients, avec des cas de RCH plus sévères, contrairement aux RCH d'évolution simple, plus volontiers suivies dans les hôpitaux non universitaires voire par les Gastro-Entérologues libéraux pour adultes. Concernant le recours à la chirurgie, notre taux cumulé à cinq ans reste semblable à ceux déjà parus dans les études antérieures (8). Nous n'avons toutefois pas analysé si les indications de colectomie étaient corrélées à une extension de l'atteinte, tel que cela a déjà été évoqué précédemment (8).

Au terme de notre travail, nous ne pouvons pas retenir l'hypothèse de deux formes distinctes de RCH : RCHC et RCHAI sont une seule et même entité, contrairement à l'hypothèse d'Ordonez (1). Il convient par ailleurs de rester critique quant à cet article de l'équipe de Necker. Sur l'ensemble des données présentées, tant clinico-biologiques, qu'anatomopathologiques, thérapeutiques ou encore moléculaires, seuls quelques résultats sont en fait significatifs, et notamment ceux concernant le profil cytokinique identifié à partir des biopsies coliques. Notre étude n'a pas porté sur ces analyses. Par ailleurs, l'étude d'Ordonez (1) repose elle aussi sur un petit effectif (n = 55), ce qui peut rendre les interprétations statistiques difficiles.

Un des points forts de notre étude est tout d'abord son originalité. Aucune étude pédiatrique, en dehors de celle d'Ordonez (1), ne s'était encore jamais intéressée à l'existence potentielle de deux groupes de RCH chez l'enfant : celles

isolées et celles associées à d'autres maladies auto-immunes. Pourtant, les agrégations de pathologies auto-immunes ne sont pas rares et peuvent ainsi atteindre près de 30 % des patients suivis pour une RCH diagnostiquée dans l'enfance (48). Il semble donc pertinent de savoir, a priori, si ces enfants risquent une évolution plus sévère et nécessitent donc une prise en charge thérapeutique plus agressive. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence entre ces deux groupes, que ce soit en terme de présentation clinico-biologique initiale ou d'histoire naturelle.

Un autre apport de notre étude concerne l'utilité diagnostique des pANCA et de l'association pANCA-ACAN. Dans notre travail, leur positivité est clairement reliée aux RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes. A l'avenir, le clinicien pourra ainsi maintenir sa vigilance à la survenue d'autres atteintes d'organes d'origine auto-immune en cas de positivité des pANCA et, a fortiori, des pANCA + ACAN.

Notre étude apporte également des données épidémiologiques quant au recours aux différents traitements utilisés, avec un recul médian de cinq ans. Il s'agit là de données intéressantes car très peu d'études pédiatriques, hormis celle de Gower-Rousseau (8) parue en 2009, n'offrent cette information. Dans le travail d'Ordonez (1), par exemple, où les deux types de RCH (RCHC et RCHAI) sont comparées, seule l'analyse des traitements au diagnostic a été réalisée. L'information concernant l'histoire thérapeutique naturelle est donc absente alors que la problématique même des RCH diagnostiquées chez l'enfant tient dans la gestion, à long terme, de l'épargne thérapeutique.

En terme de pronostic, notre étude permet de constater que les maladies auto-immunes associées se déclarent extrêmement précocement après le diagnostic de RCH, ce qui laisse penser qu'en cas de négativité des pANCA et de l'association pANCA-ACAN, et en l'absence de survenue de pathologies auto-immunes dans les 6 mois suivant le diagnostic de RCH, le risque d'en voir apparaître une devient très faible.

Enfin, concernant le parcours thérapeutique à long terme, nos résultats n'indiquent pas d'évolution péjorative des enfants atteints de RCH associée à

d'autres pathologies auto-immunes, et notamment pas de surrisque de recours à la colectomie 10 ans après le diagnostic. Ceci s'oppose aux conclusions de plusieurs auteurs : Broomé (32) pour qui la survie serait gravement impactée en cas d'atteinte hépatique telle qu'une cholangite sclérosante primitive associée à la RCH, et Gower-Rousseau (8) pour qui la présence de manifestations extra-digestives au diagnostic serait associée à un risque de colectomie multiplié par 3,4.

Toutefois, nos conclusions doivent rester nuancées. Notre étude n'a pas révélé de différence entre les deux groupes de RCH, mais le faible effectif de notre cohorte, et notamment du groupe RCHAI, a probablement contribué à un manque de puissance statistique. La seconde limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Cependant, tous les enfants ont été suivis par le même pédiatre (Dr Morali) et ont bénéficié d'un suivi standardisé, ceci ayant donc permis de colliger un ensemble de solides données cliniques, biologiques et endoscopiques, à la manière dont une étude prospective aurait été menée.

Il conviendrait toutefois de mener de nouvelles études, idéalement prospectives, afin de vérifier ces conclusions.

4. Conclusion

Notre étude ne corrobore pas l'hypothèse de l'existence de deux types différents de RCH. D'après notre travail, RCHC et RCHAI constituent la même entité, en ce qui concerne la présentation initiale, l'histoire naturelle de la maladie et le devenir des patients pédiatriques.

Au terme de cette analyse, nous pourrions donc, pour notre pratique quotidienne, retenir les messages clés suivants :

- Une histoire familiale de maladies auto-immunes fera d'autant plus rechercher une MICI devant des symptômes digestifs aspécifiques tels qu'une diarrhée glairo- sanglante
- L'apparition de maladies auto-immunes digestives associées à la RCH est très précoce ; au-delà des six premiers mois suivant le diagnostic, le risque de survenue est nettement moindre
- En cas de positivité des pANCA ou de l'association pANCA-ACAN lors du diagnostic, le risque de voir apparaître d'autres atteintes d'organes d'origine auto-immune est plus important, ce qui impose une plus grande vigilance au cours des six premiers mois suivant le diagnostic de RCH
- Enfin, l'histoire naturelle des RCHAI n'étant pas différente de celle des RCHC, il ne semble donc pas légitime de proposer un traitement d'emblée plus agressif (corticoïdes, biothérapies) pour les traiter.

Bibliographie

1. Ordonez F, Lacaille F, Canioni D, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: a distinct form of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1809-17.
2. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009;58:1490-7.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013;45:89-94.
4. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501-23.
5. Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, et al. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:346-61.
6. Lev-Tzion R, Turner D. Is pediatric IBD treatment different than in adults? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2012;58:137-50.
7. Scherr R, Essers J, Hakonarson H, et al. Genetic determinants of pediatric inflammatory bowel disease: is age of onset genetically determined? *Dig Dis.* 2009;27:236-9.
8. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2080-8.

9. Jung C, Hugot J-P. Inflammatory Bowel Diseases: the genetic revolution. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:S123-30.
10. Thompson AI, Lees CW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:831-48.
11. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066-78.
12. Annese V, Piepoli A, Latiano A, et al. HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:57-64.
13. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut*. 1999;45:395-401.
14. De Saussure P, Clerson P, Prost P-L, et al. Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:493-7.
15. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, et al. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:481-8.
16. Hansen R, Russell RK, Reiff C, et al. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1913-22.
17. Raza A, Yousaf W, Giannella R, et al. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:161-8.
18. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1756-67.

19. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:340-61.
20. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:440-9.
21. Morali A, Gastin I, Thirion F, et al. Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in children with IBD, through evolutionary stages and under treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:S331.
22. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41:483-95.
23. Bernardini D, Laharie D. Mucosal healing. *Acta Endosc.* 2013;43:123-8.
24. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* 2012;61:1619-35.
25. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:338-46.
26. Papi C, Fasci-Spurio F, Rogai F, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: treatment efficacy and predictive factors. *Dig Liver Dis.* 2013;45:978-85.
27. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133:423-32.
28. Turner D. Development, evaluation and application of a pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) - 153p. Th : Philisophy : Toronto : 2008.
29. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.

30. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61:535-42.
31. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1598-619.
32. Broomé U, Glaumann H, Hellers G, et al. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut*. 1994;35:84-9.
33. Broomé U, Glaumann H, Hultcrantz R. Liver histology and follow up of 68 patients with ulcerative colitis and normal liver function tests. *Gut*. 1990;31:468-72.
34. Le Large-Guiheneuf C, Hugot JP, Faure C, et al. Pancreatic involvement in inflammatory bowel diseases in children. *Arch Pediatr*. 2002;9:469-77.
35. Park SH, Kim D, Ye BD, et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:520-5.
36. Ravi K, Chari ST, Vege SS, et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1326-30.
37. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72:2333-49.
38. Becker H, Gaubitz M, Domschke W, et al. Joint involvement in chronic inflammatory bowel disease--current diagnostics and treatment options. *Gastroenterol*. 2006;44:497-502.
39. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:703-9.

40. Salvarani C, Fornaciari G, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med.* 2000;11:210-4.
41. Casella G, Villanacci V, Di Bella C, et al. Pulmonary diseases associated with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010;4:384-9.
42. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:281-93.
43. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:213-27.
44. Zippi M, Pica R, De Nitto D, et al. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases.* 2013;1:74-8.
45. Lossos A, River Y, Eliakim A, et al. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology.* 1995;45:416-21.
46. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 2006;44:746-64.
47. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3195-9.
48. Bueno de Mesquita M, Ferrante M, Henckaerts L, et al. Clustering of (auto)immune diseases with early-onset and complicated inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2009;168:575-83.
49. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2005;54:91-6.

50. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf.* 2000;23:429-48.
51. Dérivés amino-salicylés - GETAID 2011.pdf. <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derivees-aminosalicyles.html>
52. Hyams JS, Lerer T, Mack D, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:981-7.
53. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 1990;117:809-14.
54. Nguyen T-V-A, Vu DH, Nguyen T-M-H, et al. Relationship between azathioprine dosage and thiopurine metabolites in pediatric IBD patients: identification of covariables using multilevel analysis. *Ther Drug Monit.* 2013;35:251-7.
55. Benkov K, Lu Y, Patel A, et al. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:333-40.
56. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:391-9.
57. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1430-6.
58. Long MD, Herfarth HH, Pipkin C, et al. Increased Risk for Non-Melanoma Skin Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:268-74.
59. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.

60. Yang LS, Alex G, Catto-Smith AG. The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:609-14.
61. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1118-23.
62. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;85:308-19.
63. Barrena S, Martínez L, Hernandez F, et al. Surgical treatment of chronic inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Surg Int.* 2011;27:385-90.
64. Allegretti JR, Hamilton MJ. Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3468-74.
65. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-60.
66. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:275-83.
67. Williet N, Pillot C, Oussalah A, et al. Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1641-6.
68. Cannom RR, Kaiser AM, Ault GT, et al. Inflammatory bowel disease in the United States from 1998 to 2005: has infliximab affected surgical rates? *Am Surg.* 2009;75:976-80.

69. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:574-88.
70. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B, et al. Induction and maintenance therapy with vedolizumab, a novel biologic therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10:64-6.
71. Paul S, Roblin X. Tofacitinib in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:1959-60.
72. Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, et al. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:579-94.
73. Herfarth HH, Osterman MT, Isaacs KL, et al. Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: failure or promise. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1421-30.
74. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2521-6.
75. Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16:17-21.
76. Shen J, Zuo Z-X, Mao A-P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35.
77. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:597-601.

78. Ferguson A, Sedgwick DM, Drummond J. Morbidity of juvenile onset inflammatory bowel disease: effects on education and employment in early adult life. *Gut*. 1994;35:665-8.
79. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:789-99.
80. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982-1018.
81. Dabadie A, Bellaiche M, Cardey J, et al. Current indications of ileocolonoscopy in children in 2012. *Arch Pediatr*. 2012;19:1247-51.
82. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:1-7.
83. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
84. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:75-91.
85. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-38.
86. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145:521-36.

87. O'Reilly DA, Malde DJ, Duncan T, et al. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:71-81.
88. R Foundation for Statistical Computing. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>
89. Kovács M, Müller KE, Papp M, et al. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20:4873-82.
90. Seibold F, Weber P, Schöning A, et al. Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:1095-100.
91. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Pediatric « PSC-IBD »: a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:296-300.
92. D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis.* 2014;8:726-34.
93. Guideline updates the treatment algorithm for hypertension. http://www.eguidelines.co.uk/eguidelinesmain/gip/vol_9/sep_06/minhas_hypertension_sep06.php

Annexes

Annexe 1 : **Niveaux de preuve et grades de recommandations**, d'après The National Institute for Health and Care Excellence (93)

Hierarchy of evidence	
Grade	Type of evidence
Ia	Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from observational studies
IV	Evidence from expert committee reports or experts
Grading of recommendation	
Grade	Evidence
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on category II evidence or extrapolated from category I evidence
C	Directly based on category III evidence or extrapolated from category I or II evidence
D	Directly based on category IV evidence or extrapolated from category I, II or III evidence

Annexe 2 : Avis du CPP Est-III

Vandoeuvre-lès-Nancy, le 30 décembre 2013

Madame,

Je soussigné, Docteur Patrick PETON, Président du Comité de Protection des Personnes EST III, certifie que l'Etude : "**Etude comparative rétrospective sur les RCH de l'enfant associées ou non à des maladies auto-immunes**", ne relève pas du champ d'application de la loi sur les recherches biomédicales portant sur la personne humaine.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma sincère considération.

Docteur Patrick PETON - CPP Est III

CHU Nancy - Brabois - Bâtiment IFSI - Rue du Morvan

54 500 Vandoeuvre lès Nancy

Tel : 03.83.15.43.24 / Fax : 03.59.62.06.02

Mail : cppest.3@chu-nancy.fr

VU

NANCY, le 23 septembre 2014
Le Président de Thèse

Professeur F. FEILLET

NANCY, le 3 octobre 2014
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6712

NANCY, le 10 octobre 2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

RESUME DE LA THESE

La recto-colite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Plusieurs études suggèrent que la RCH pourrait avoir un pronostic péjoratif en cas d'association à d'autres pathologies auto-immunes. Nous avons comparé les caractéristiques au diagnostic ainsi que l'histoire naturelle des RCH classiques à celles des RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes au sein d'une population pédiatrique.

Dans notre étude, 67 enfants suivis à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy entre 1993 et 2012 ont été inclus : 45 patients dans le groupe RCH classiques (RCHC) et 22 dans le groupe RCH associées à d'autres pathologies auto-immunes (RCHAI).

La durée médiane de suivi était de 4,8 ans. L'âge médian au diagnostic était de 11,6 ans dans le groupe RCHAI et de 9,8 ans dans le groupe RCHC. Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie était identique dans les deux groupes (< 3 mois). Il n'y avait pas de différence significative concernant les données biologiques et histologiques. Après cinq ans de suivi, le recours aux corticoïdes et à l'azathioprine était le même dans les groupes RCHC et RCHAI. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes concernant le recours à l'infliximab à cinq ans.

Conclusion : Dans cette étude pédiatrique, les RCHAI avaient les mêmes caractéristiques au diagnostic que les RCHC et leur évolution ne semblait pas non plus influencée par l'association à d'autres pathologies auto-immunes.

TITRE EN ANGLAIS

Comparison between pediatric classical ulcerative colitis and ulcerative colitis associated with auto-immune diseases

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2014

MOTS CLEFS : Recto-colite hémorragique, RCH, enfants, auto-immunité, maladie inflammatoire intestinale chronique pédiatrique

INTITULE ET ADRESSE :

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