

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1633

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie BRECHIGNAC

Le 27 septembre 2021

**Intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique précoce
des anti-TNF chez les enfants atteints de maladie de Crohn**

Directeur de thèse : Pr Emmanuel MAS

JURY

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC
Monsieur le Professeur Emmanuel MAS
Madame le Docteur Anne BRETON
Madame le Docteur Aurélie BOURCHANY
Monsieur le Professeur Jérôme VIALA

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant





TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
		Professeur Honoraire	Professeur ALBAREDE Jean-Louis
		Professeur Honoraire	Professeur ARBUS Louis
		Professeur Honoraire	Professeur ARLET Philippe
		Professeur Honoraire	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
		Professeur Honoraire	Professeur BOCCALON Henri
		Professeur Honoraire	Professeur BOUTAULT Franck
		Professeur Honoraire	Professeur BONEU Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur CARATERO Claude
		Professeur Honoraire	Professeur CHAMONTIN Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur CHAP Hugues
		Professeur Honoraire	Professeur CONTÉ Jean
		Professeur Honoraire	Professeur COSTAGLIOLA Michel
		Professeur Honoraire	Professeur DABERNAT Henri
		Professeur Honoraire	Professeur FRAYSSE Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur DELISLE Marie-Bernadette
		Professeur Honoraire	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur GRAND Alain
		Professeur Honoraire	Professeur JOFFRE Francis
		Professeur Honoraire	Professeur LAGARRIGUE Jacques
		Professeur Honoraire	Professeur LANG Thierry
		Professeur Honoraire	Professeur LAURENT Guy
		Professeur Honoraire	Professeur LAZORTHES Yves
		Professeur Honoraire	Professeur MAGNAVAL Jean-François
		Professeur Honoraire	Professeur MANELFE Claude
		Professeur Honoraire	Professeur MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	Professeur MAZIERES Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur MOSCOVICI Jacques
		Professeur Honoraire	Professeur MURAT
		Professeur Honoraire	Professeur RISCHMANN Pascal
		Professeur Honoraire	Professeur RIVIERE Daniel
		Professeur Honoraire	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
			Professeur SALVAYRE Robert
			Professeur SARRAMON Jean-Pierre
			Professeur SIMON Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques
Professeur ARLET Philippe	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur BOUTAULT Franck	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur CHAMONTIN Bernard	
Professeur CHAP Hugues	
Professeur CONTÉ Jean	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur GRAND Alain	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur LAGARRIGUE Jacques	
Professeur LANG Thierry	
Professeur LAURENT Guy	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur MAGNAVAL Jean-François	
Professeur MANELFE Claude	
Professeur MASSIP Patrice	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur MOSCOVICI Jacques	
Professeur MURAT	
Professeur RISCHMANN Pascal	
Professeur RIVIERE Daniel	
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
Mme BURÀ-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. BOYER Pierre	
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
Professeur Associé de Médecine Générale			
M. STILLMUNKES André			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CURROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOUCAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements aux membres du jury

Monsieur le Pr Laurent Alric, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mes profonds remerciements et de ma profonde admiration.

Monsieur le Pr Mas, tu m'as fait le grand honneur d'être mon directeur de thèse. Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Merci pour ta disponibilité et ta bienveillance. C'est avec plaisir que j'ai eu l'occasion lors de mon semestre en gastro-hépatologie pédiatrique d'apprécier tes connaissances et de travailler à tes côtés. Je te remercie pour la confiance que tu m'accordes en m'intégrant bientôt dans l'équipe. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Pr Jérôme Viala, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. J'ai pu profiter durant les enseignements du DIU de gastro-entérologie et hépatologie pédiatrique de vos connaissances transmises avec une grande pédagogie. Soyez assuré de ma sincère admiration et de mon plus grand respect.

Madame le Dr Breton, je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés lors de mon semestre dans le service, j'ai pu profiter de tes compétences médicales. Je me réjouis déjà de vous rejoindre en novembre. Sois assuré de ma profonde estime et de toute ma gratitude.

Madame le Dr Aurélie Burchany, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Hormis quelques avis au gré des différents stages à l'hôpital des enfants, nous n'avons pas eu l'occasion de travailler beaucoup ensemble. Mais c'est avec joie que je travaillerai à tes côtés à partir de novembre.

Merci à tous ceux qui ont collaboré, de près ou de loin, à ce travail

Caroline Munzer merci pour les statistiques, pour ta disponibilité et ton aide. Claire pour avoir relu et éclairé de nombreuses parties de cette thèse.

Merci à tous ceux qui m'ont accompagnée et enseignée durant ces 10 années d'études

« Mes » chefs de clinique (Chloé, Nolwenn, Agnès, Adéla, Cécile) pour votre disponibilité, votre calme et votre sympathie.

Dr Caurier, tu pratiques la pédiatrie avec humanité et bienveillance, tu as été un exemple pour moi. Sois assuré de ma profonde estime et de toute ma gratitude.

Aux équipes médicales des différents services dans lesquels j'ai été heureuse de travailler : l'hémato-oncologie, la gastro-hépatologie, la neurologie, la néonatalogie, réanimation, la pédiatrie générale, l'équipe de Rodez et celle d'Albi. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

Aux équipes paramédicales de l'hôpital des enfants, merci pour vos compétences et votre professionnalisme. Vous nous apprenez tellement de choses chaque jour !

A tous les enfants et à leurs parents que j'ai été amenée à prendre en charge. La pédiatrie n'est pas seulement la médecine des enfants, mais aussi la médecine des parents qui ont des enfants malades. Merci pour votre confiance. Merci pour votre courage.

A ma famille

Papa et maman, vous m'avez toujours soutenue. Papa, merci de nous avoir toujours appris la débrouillardise et le goût de l'aventure hors des sentiers battus. Maman, merci pour ta douceur et ta générosité.

Mes chères sœurs Sophie et Fanny, merci pour votre soutien, pour toutes les rigolades et les bons souvenirs.

Daddy, de 87 à 98 ans, de la première à la dernière année d'étude, tu as toujours veillé sur nous et pris des nouvelles. Je te remercie. Sois assuré de mon respect.

Aux oncles et tantes, cousins et cousines : Laurence et JF, Etienne, Anne, Olivier, Charles-Antoine et Fédé, Caroline Antoine et les p'tits Pinons, Inès et Charles, Laura et Maxime. Merci pour votre soutien, pour tous ces moments passés ensemble et les bons souvenirs d'enfance.

A mes amis

Mes co-internes de choc. Manon pour ton accueil et toutes nos conversations, Diana, Estelle et Camélia pour tous les fous rires en stages, Olympe pour nos grandes conversations à propos de l'avenir de la pédiatrie, Marion, Maxime, Mélanie, Laetitia, Léa, Margaux et Julie S pour tous les bons moments passés en stages ou autour d'un bon verre en terrasse. On s'est tous serré les coudes dans les moments plus difficiles de l'internat. Un grand merci.

Aux amis de médecines de longue date. Sixtou, Gabou, Lalo, Basile et Maëlys, Carlotta, Mariuca, Auriane. Notre amitié perdure depuis presque la première année. Que de chemins parcourus. Merci pour votre amitié, votre soutien.

A mes supers coloc' Pauline et Lucie, vous avez été à mes côtés depuis presque le début de l'internat. Ces quelques années ont été riches. Vous m'avez chacune éclairée à votre manière et fait grandir. Je ne doute pas que notre amitié perdurera au-delà des frontières de St Mich'.

Aux vieilles amies de Dup' et des oiseaux, Madou, Gabou, Marianne, Clairette, Camille, Val', LH ; Agathe. Vous m'avez toujours soutenues dans ces longues études, notre amitié a fait ses preuves depuis toutes ces années. Hâte de soigner les p'tits bobos de vos p'tits enfants.

A MarieChau, notre fidèle amitié dure depuis ... On ne compte plus. Merci pour ta présence, ton écoute, ta disponibilité.

Aux amis toulousains, les derniers rencontrés, mais des lumières tout au long de l'internat. Merci Marine pour ton écoute et ta générosité.

Au Fr Jean Raph et aux sœurs du Pesquié pour votre soutien durant tout ce travail de thèse et bien au-delà.

A la petite communauté du Tchad, vous m'avez offert une parenthèse pendant ces quelques mois de dispo pendant l'internat. Vous m'avez fait découvrir une médecine bien différente, plus humble, plus révoltante parfois. L'amour vaincra. Soyez assurés de mon profond respect et de toutes mes pensées.

« La médecine c'est la haine de la maladie et l'amour du malade. »

Jérôme Lejeune

« Les grandes personnes ne comprennent jamais rien toutes seules, et c'est fatigant, pour les enfants, de toujours et toujours leur donner des explications. »

Antoine de Saint-Exupéry

Liste des abréviations.....	11
1. Intérêts et enjeux de la surveillance thérapeutique pharmacologique chez les enfants atteints de maladie de Crohn	12
2. La maladie de Crohn	13
2.1. Epidémiologie	13
2.2. Bases physiopathologiques	13
2.3. Diagnostic.....	13
2.3.1. Clinique	13
2.3.2. Biologie	13
2.3.3. Imagerie.....	14
2.3.4. Endoscopie.....	14
2.3.5. Classification de Paris.....	15
2.4. Evolution	15
3. Traitements de la maladie de Crohn	16
3.1. Les différents traitements.....	16
3.1.1. Nutrition entérale exclusive.....	16
3.1.2. Corticothérapie.....	17
3.1.3. Immunosuppresseurs.....	17
3.1.4. Anti-TNF.....	17
3.1.5. Autres biothérapies.....	20
3.1.6. Chirurgie.....	20
3.1.7. Manipulation du microbiote.....	20
3.1.8. Soins de support.....	20
3.2. Recommandations de prise en charge.....	21
3.2.1. Objectifs	21
3.2.2. Algorithme de prise en charge.....	22
3.2.3. Optimisation à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique	23
3.2.3.1. Suivi thérapeutique pharmacologique réactif.....	23
3.2.3.2. Suivi thérapeutique pharmacologique proactif.....	25
4. L'étude	26
4.1. Introduction	26
4.2. Matériel et méthode	26
4.3. Résultats	29
4.3.1. Description de la population	29
4.3.2. Evolution clinique et thérapeutique.....	31
4.3.3. Corrélation entre taux résiduel et sévérité de la maladie.....	33
4.3.3.1. Posologie.....	33
4.3.3.2. Rémission clinique	33
4.3.3.3. CRP.....	34
4.3.3.4. Calprotectine.....	35
4.3.3.5. Cicatrisation muqueuse.....	35
4.3.4. Evaluation de nos pratiques en terme d'optimisation thérapeutique.....	36
4.4. Discussion	39
5. Conclusion.....	42
6. Bibliographie	43

Annexes

Liste des abréviations

6-MP : 6-mercaptopurine

AAA : anticorps anti anti-TNF

ADA : adalimumab

AMM : autorisation de mise sur le marché

AZA : azathioprine

CRP : C-réactive protéine

ECCO : European Crohn's and colitis organisation

IFX : infliximab

IRM : imagerie par résonance magnétique

IS : immunosuppresseur

MC : maladie de Crohn

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MTX : méthotrexate

NFS : numération-formule sanguine

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

TNF : tumor necrosis factor

TR : taux résiduel d'anti-TNF

1. Intérêts et enjeux de la surveillance thérapeutique pharmacologique chez les enfants atteints de maladie de Crohn

La maladie de Crohn se diagnostique dans près de 10% des cas à l'âge pédiatrique. Les biothérapies anti-TNF ont amélioré la prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. 70 à 95% des enfants répondent initialement aux anti-TNF, mais près de 50% des répondeurs primaires vont progressivement « échapper » aux anti-TNF. Chez les enfants, l'arsenal thérapeutique étant limité et les maladies plus sévères et plus longues, une médecine personnalisée avec une vision à long terme est indispensable. Les mécanismes d'échappement aux biothérapies ne sont pas encore totalement élucidés, mais une des hypothèses serait la formation d'anticorps anti-médicament et/ou des taux résiduels dans le sang trop bas. Chez les enfants, il existe une grande variabilité individuelle : à posologie égale, les taux résiduels sont très différents. Des taux résiduels d'anti-TNF élevés permettent une réponse durable. Un outil prometteur pour optimiser le traitement et permettre une réponse clinique soutenue serait le suivi thérapeutique pharmacologique des anti-TNF, associant taux résiduel d'anti-TNF et d'anticorps anti médicament. En fonction des résultats, le traitement est optimisé : ajout d'un immunosuppresseur, augmentation des doses, changement d'anti-TNF ou de classe thérapeutique.

Actuellement, cette surveillance n'est pas protocolaire, les dosages sont parfois réalisés de manière réactive, c'est-à-dire quand le patient est en échappement clinique ; parfois de manière proactive, c'est-à-dire avant que le patient ne soit en échappement, avec optimisation du traitement pour maintenir les taux résiduels dans une fenêtre thérapeutique. Les dernières recommandations de 2020 de l'European Crohn's and colitis organisation préconisent désormais un suivi pharmacologique précoce, juste après l'induction.

Les études pédiatriques concernant la meilleure stratégie de suivi thérapeutique pharmacologique sont peu nombreuses. L'objectif de notre étude est de voir si un suivi thérapeutique pharmacologique précoce améliore l'évolution clinique et thérapeutique à long terme des enfants atteints de maladie de Crohn.

2. La maladie de Crohn

2.1. Epidémiologie

L'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a augmenté au cours du XX^e siècle en Europe et en Amérique du Nord. 7 à 10% des MICI sont diagnostiquées à l'âge pédiatrique. L'incidence de la maladie de Crohn (MC) chez les moins de 18 ans est entre 2,6 et 6/100 000 habitants, soit environ 600 nouveaux cas par an (1,2), dans les pays à forte incidence (Europe du Nord et Amérique).

2.2. Bases physiopathologiques

Les MICI sont des maladies multifactorielles complexes, résultant de l'interaction entre de nombreux facteurs à la fois génétiques et environnementaux. Il s'agirait d'une réponse immunitaire anormale vis-à-vis du microbiote chez un sujet génétiquement prédisposé, sous l'influence de facteurs environnementaux. Il est constaté une dysbiose chez les patients atteints de MC qui se traduit par une diminution de la diversité et une instabilité de la flore intestinale (3,4).

2.3. Diagnostic

2.3.1. Clinique

La MC se manifeste par des douleurs abdominales, de la diarrhée avec ou sans rectorragies, ou des lésions périnéales. Les enfants peuvent avoir un retard staturo-pondéral avec cassure des courbes de poids et de taille. Plus rarement, la présentation est moins typique et se traduit par une petite taille isolée, une anorexie, une anémie chronique, une fièvre inexplicée ou un syndrome appendiculaire. Elle peut aussi se révéler par des signes extra-digestifs : érythème noueux, aphtes, arthrites/arthralgies ou pancréatite (5).

2.3.2. Biologie

Des examens non invasifs ont pour but d'orienter le diagnostic tout en éliminant les autres causes. La numération-formule sanguine révèle une anémie et une thrombocytose. Il y a un syndrome inflammatoire avec une élévation de la C-réactive protéine (CRP) et de la vitesse de sédimentation. Une entéropathie exsudative et la dénutrition conduisent à une hypo albuminémie. Une carence nutritionnelle infra

clinique doit être recherchée (fer, folate, vitamine B₁₂, vitamines liposolubles A D E K, zinc, calcium, phosphore).

La calprotectine fécale est une protéine de l'inflammation contenue dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Son dosage est un marqueur puissant mais non spécifique d'inflammation intestinale aiguë. Elle permet de différencier une MICI d'un syndrome du côlon irritable. La valeur seuil de positivité est de 50 µg/g de selles chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans. Au-delà de 250 µg/g, elle oriente vers une pathologie organique active, et une endoscopie s'impose.

La présence d'anticorps *anti-saccharomyces cerevisiae antibodies* (ASCA) est en faveur d'une MC.

Une coproculture à la recherche de *Salmonelle*, *Shigelle*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* et sa toxine permet d'éliminer une cause infectieuse d'entérite ou de colite. De même, on recherche la tuberculose de manière systématique en cas de suspicion de MC (5).

2.3.3. Imagerie

L'échographie intestinale, non invasive est un bon examen d'orientation et de suivi, mais opérateur dépendant. Elle visualise des épaissements des parois digestives, de la graisse mésentérique, la différenciation des différentes couches pariétales et de leur hyper vascularisation en écho doppler témoignant de l'activité inflammatoire.

L'entéro-IRM, après une préparation digestive explore l'intestin grêle. Il permet de visualiser les anomalies transpariétales et péri-digestives. Il fait le bilan anatomique lésionnel des suppurations péri-anales et péri-rectales hautes, il caractérise les trajets fistuleux et les éventuelles collections.

2.3.4. Endoscopie

L'endoscopie est réalisée sous anesthésie générale. Une iléocoloscopie avec biopsies multiples de tous les segments est indispensable au diagnostic. L'endoscopie oesogastroduodénale est systématique chez l'enfant pour rechercher une atteinte digestive haute et différencier éventuellement MC et rectocolite hémorragique.

Dans la MC, les lésions peuvent toucher tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus. Elles sont discontinues séparées par des intervalles de muqueuse

saine, transmurales (de la muqueuse à la séreuse). Ce sont des aphtes ou des ulcérations plus profondes qui peuvent se compliquer d'abcès, de sténoses et de perforations. L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire avec un granulome gigantocellulaire. Celui-ci peut également se voir en cas de sarcoïdose, de certaines infections (tuberculose, histoplasmosse, yersiniose).

La vidéocapsule, après avoir éliminé une sténose digestive, permet d'explorer l'intestin grêle. Elle peut montrer des érosions muqueuses et des ulcères.

Au diagnostic, 15 à 30% des enfants ont une atteinte isolée de l'iléon terminal, 15 à 20 % une atteinte colique pure, et 50 à 70 % une atteinte iléo-colique. Dans environ 35 % des cas, il s'y ajoute une atteinte du tractus digestif supérieur (6).

2.3.5. Classification de Paris

La classification de Paris (7) établie en 2011 précise l'âge de début, sa localisation, le phénotype inflammatoire de la MC (tableau 1).

A1a : 0 - < 10 ans A1b : 10 - < 17 ans A2 : 17 - < 40 ans A3 : ≥ 40 ans
L1 : iléale distale +/- caecale limitée L2 : colique L3 : iléo colique L4a : tractus digestif haut en amont du ligament de Treitz L4b : tractus digestif haut en aval du ligament de Treitz jusqu'au 1/3 distal de l'iléon
B1 : non sténosant non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant B2B3 : sténosant et pénétrant même si non simultané
G0 : pas de retard de croissance G1 : retard de croissance

Tableau 1 : classification de Paris

2.4. Evolution

La MC évolue par poussées entrecoupées de rémission. L'évolution peut être schématisée de différentes manières (figure 1) (8).

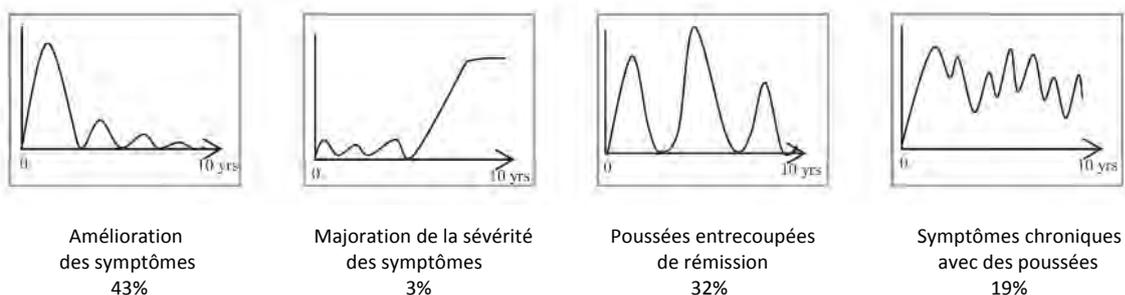


Figure 1 : Différentes évolutions de la maladie

Les complications sont les fistules, les abcès, les perforations et les sténoses. L'atteinte est préférentiellement inflammatoire au diagnostic (75%) *versus* 20% de formes sténosantes d'emblée, et 5 à 10% de formes pénétrantes. Elle évolue vers les formes plus compliquées parallèlement à la durée d'évolution de la maladie (35% de formes sténosantes et 10% de formes pénétrantes à 5 ans) (figure 2). Il y a plus de formes pénétrantes chez l'enfant par rapport à l'adulte.

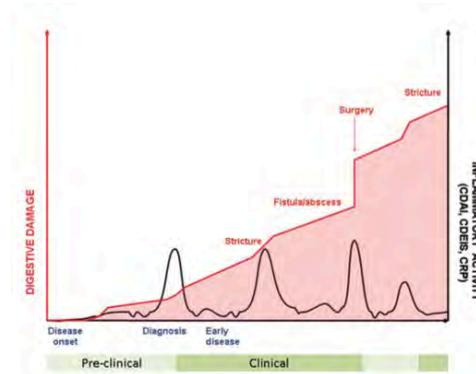


Figure 2 : aggravation de la maladie(9)

3. Traitements de la maladie de Crohn (10)

3.1. Les différents traitements

3.1.1. Nutrition entérale exclusive

La nutrition entérale exclusive (NEE) à type de nutrition élémentaire ou semi-élémentaire est prescrite pendant une durée de 6 à 8 semaines en traitement d'induction. Tout autre alimentation est exclue. La NEE a une efficacité supérieure à la corticothérapie sans en avoir les effets indésirables. La NEE a 80% d'efficacité alors que les corticoïdes améliorent les symptômes sans forcément permettre une cicatrisation muqueuse. On la privilégie d'autant plus dans les retards staturo-pondéraux. L'European Crohn's and colitis organisation (ECCO) recommande son utilisation en première ligne. Le produit est administré soit per os, soit via une sonde naso-gastrique ce qui peut expliquer les difficultés de compliance.

La nutrition entérale de supplément en traitement d'entretien pourrait prolonger la rémission, mais les études pédiatriques sont encore discordantes, et l'adhérence au traitement semble difficile(11).

3.1.2. Corticothérapie

La corticothérapie à la posologie de 1mg/kg maximum 60 mg est recommandée en traitement de la poussée. Elle doit être limitée dans le temps et ne doit pas excéder 3 mois. Les effets indésirables sont nombreux notamment l'augmentation des infections et des abcès périnéaux, la prise de poids, le faciès cushingoïde *etc.*

Dans les formes iléo-caecales limitées, le budésônide par voie orale peut être proposé.

3.1.3. Immunosuppresseurs

L'utilisation précoce des immunosuppresseurs (IS) est corrélée à une diminution du risque de chirurgie. Mais leur efficacité n'est que de 50-60%. (12)(13)

L'azathioprine (AZA) ou le 6-mercaptopurine (6-MP) sont utilisés à la dose respective de 2-2,5 mg/kg et 1-1,5 mg/kg en une prise quotidienne. Leur efficacité est jugée au bout de 3 mois. Une surveillance biologique étroite est recommandée en raison du risque de leucopénie, de pancréatite et d'élévation des transaminases. Un génotypage de la thiopurine méthyltransférase est réalisé avant l'instauration du traitement en raison du risque accru de cytotoxicité pour les 5% de la population ayant une mutation de ce gène.

Le methotrexate (MTX) à la dose de 15 mg/m² en une prise hebdomadaire par voie sous-cutanée plutôt qu'orale, associé à la prise d'acide folinique 5 mg (une fois par semaine, à distance de la prise de MTX) peut également être prescrit en traitement d'entretien. Les vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents.

3.1.4. Anti-TNF

Les traitements anti-TNF font partie de la famille des biothérapies. Les anti-TNF principalement utilisés au cours de la MC chez l'enfant sont l'infliximab (IFX) (Remicade®, Inflectra®...) et l'adalimumab (ADA) (Humira®...). Ils agissent en inhibant une cytokine produite en excès au cours de la MC : le TNF α . Le TNF α est produit par les macrophages mais aussi par les lymphocytes T, les lymphocytes NK, les fibroblastes et les cellules du muscle lisse. Il est impliqué dans la réponse inflammatoire et immune et joue un rôle important dans la pathogénie des MICI.

L'IFX et l'ADA sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent de façon spécifique le TNF α en l'empêchant de se lier à ses récepteurs (figure 3). Ils sont produits grâce à la biotechnologie : on utilise pour leur synthèse des cellules isolées d'origine humaine. L'IFX est dit «chimérique», composé d'une chaîne constante humaine et de régions variables murines (75 % et 25 % de la molécule respectivement). L'ADA est un anticorps humanisé à 100%.

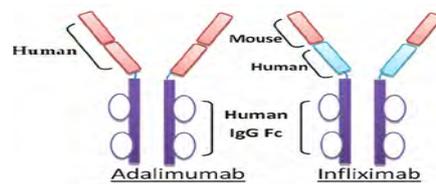


Figure 3 : Anti TNF

L'IFX a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MC chez les enfants de plus de 6 ans en 2007 et l'ADA en 2010. De nombreuses études confirment l'efficacité de l'IFX en traitement d'induction et d'entretien chez l'enfant. Les essais contrôlés randomisés originaux chez l'enfant sont les études REACH pour l'IFX et IMAGINE pour l'ADA. Dans l'étude REACH(14), sur les 112 patients, il y avait 88% de réponse clinique et 59% de rémission à la semaine 10, puis lorsque le traitement est poursuivi à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, 56% des patients gardent une réponse clinique à la semaine 54. Une autre étude française(15), chez 40 enfants, montre 85% de réponse à la semaine 10, et 61% de réponse à la semaine 60. Pour l'ADA, l'étude IMAGINE(16), montre 39% de réponse à la semaine 26 et 33% à la semaine 54. Si le patient était naïf d'anti-TNF, la réponse à la semaine 54 était de 45%. Les analyses *post hoc* de ces études princeps montrent aussi une efficacité chez les patients avec MC sténosantes et fistulisantes. Par la suite, de nombreuses études rétrospectives en vie réelle montrent de meilleurs résultats que ces études originales. Il y a 70 à 95% d'efficacité en traitement d'induction, et 50 à 65% en entretien. L'efficacité de l'ADA et de l'IFX est comparable.

Enfin, l'utilisation précoce d'anti-TNF en monothérapie, dans les 3 mois après le diagnostic (approche « Top down ») semble plus efficace que la NEE ou la corticothérapie suivi d'un IS (approche « Step Up ») sur l'absence de reprise de corticoïde et de chirurgie à 1 an (17).

L'IFX est administré en intraveineux en milieu hospitalier. La posologie recommandée à l'induction est de 3 injections de 5 mg/kg en 6 semaines (S0-2-6) puis toutes les 6-8 semaines en traitement d'entretien. Les enfants < 30 kg avec des MC étendue et une hypo albuminémie peuvent nécessiter des doses plus élevées (10 mg/kg) ou un raccourcissement de l'intervalle d'injection(18).

L'ADA est administré en sous-cutané, initialement en milieu hospitalier puis à domicile avec l'aide d'une infirmière ou par le patient lui-même. En traitement d'induction pour les > 40kg, il y a 3 injections à 160, 80 et 40 mg en 4 semaines (S0-2-4) puis 40 mg toutes les 2 semaines en entretien. Pour les < 40kg : 3 injections à 80, 40 puis 20 mg en 4 semaines (S0-2-4) puis 20 mg toutes les 2 semaines. De même que pour l'IFX, des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour les enfants plus jeunes.

Avant la prise d'anti-TNF, un bilan pré thérapeutique est recommandé. Il doit éliminer une infection aiguë non contrôlée (suppuration en rapport avec la MC ou toute autre infection bactérienne), une infection chronique à risque de réactivation grave (Tuberculose, hépatite B, VIH, hépatite C, CMV, VZV, EBV, HPV). Une mise à jour des vaccins est nécessaire.

Le traitement par IFX peut se compliquer de réaction d'hypersensibilité immédiate (15%) jusqu'au choc anaphylactique. Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable après ralentissement de la perfusion et ajout d'antihistaminique ou de corticoïdes. Les réactions d'hypersensibilité retardée surviennent dans un délai de 1 à 14 jours après la perfusion (fièvre, arthralgies, myalgie, rash). L'ADA peut provoquer des réactions locales au point d'injection (5%) mais il n'y a pas d'indication à arrêter le traitement. Les réactions allergiques systémiques à l'ADA sont exceptionnelles.

Les effets indésirables principaux des anti-TNF sont les infections (tuberculose, HSV, VZV, bactériennes), les lésions dermatologiques (eczéma, psoriasis, lupus induits), les réactions paradoxales articulaires, les cancers (lymphome EBV induits, surtout si en association avec l'AZA, les tumeurs cutanées).

3.1.5. Autres biothérapies

Chez les enfants en échec de traitement par anti-TNF malgré l'optimisation du traitement, d'autres biothérapies peuvent être envisagées hors AMM, même si les études en pédiatrie restent limitées. Il s'agit de l'Ustekinumab (Stelara®) un anti interleukine ciblant la sous-unité p40 de l'IL12 et IL23 et du Vedolizumab (Entyvio®) un anti intégrine $\alpha4\beta7$.

3.1.6. Chirurgie

Le risque cumulatif de chirurgie au bout de 10 ans est d'environ 50% au cours de la MC. Elle est indiquée en cas de sténose fixée, de fistule ou au cours de maladie localisée résistante au traitement médical. Les atteintes périnéales avec abcès et fistules nécessitent un drainage chirurgical par un proctologue expérimenté.

3.1.7. Manipulation du microbiote

La transplantation fécale consiste à remplacer la flore dysbiotique par un microbiote «sain» et ainsi rétablir une «normobiose» sur le long terme. A l'heure actuelle, elle n'est pas recommandée en traitement d'induction ou d'entretien. Aucun essai contrôlé randomisé n'a montré son efficacité dans les MICI (19). Seule une récente revue de la littérature incluant une série de cas de 94 patients dont 20 enfants montre que la transplantation fécale permet une rémission clinique à court terme de 30% dans l'ensemble et 45% chez les enfants (20). Même si globalement il semblerait y avoir un effet positif, les résultats sont hétérogènes et sont à interpréter avec précaution.

Pour les probiotiques, les résultats sont décevants (21), ils ne sont pas recommandés à l'heure actuelle.

Les antibiotiques ciprofloxacine 20 mg/kg/j en 2 prises et métronidazole 30 mg/kg/j en 2 ou 3 prises sont indiqués dans les atteintes périnéales. Ils doivent être associés à un anti-TNF (22).

3.1.8. Soins de support

Il faut maintenir un état nutritionnel correct permettant une croissance satisfaisante, et une qualité de vie satisfaisante. La prise en charge psychologique ne doit pas être négligée.

3.2. Recommandations de prise en charge

3.2.1. Objectifs

L'ECCO a mis à jour les recommandations de prise en charge de la MC en 2020 (10).

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement amélioré ces 20 dernières années, et si initialement les traitements visaient à contrôler les symptômes, leur but aujourd'hui est de maintenir une cicatrisation muqueuse dans une approche « treat-to-target » : un objectif précis est défini au préalable, et doit être atteint. Le but est de modifier l'histoire naturelle de la maladie afin d'éviter les complications (sténose ou fistule), de limiter l'extension et la survenue de nouvelles poussées.

La cicatrisation muqueuse est confirmée par l'endoscopie, mais la réalisation répétée d'endoscopies est difficile en pratique. C'est pourquoi d'autres paramètres non invasifs permettent d'évaluer la cicatrisation muqueuse :

- La calprotectine fécale $< 250 \mu\text{g/g}$ est corrélée à la cicatrisation muqueuse dans de nombreuses études adultes et pédiatriques. Une élévation de la calprotectine chez un patient en rémission clinique doit conduire à des explorations. Une étude chez des enfants chez qui la calprotectine a été dosée avant chaque injection d'IFX montre qu'une augmentation $> 250 \mu\text{g/g}$ était prédictible d'une rechute clinique dans les 3 mois suivants (23). Néanmoins, une escalade thérapeutique basée uniquement sur la calprotectine n'est pas recommandée.
- L'échographie intestinale et l'entéro-IRM peuvent également être utilisés comme marqueur de cicatrisation muqueuse.
- Les scores cliniques seuls, sont de mauvais marqueurs de cicatrisation muqueuse. Près de la moitié des patients en rémission clinique ont encore des lésions muqueuses (24).

Pour évaluer la cicatrisation muqueuse sans réaliser d'endoscopie, c'est donc l'association CRP $< 5 \text{ mg/L}$, calprotectine $< 250 \mu\text{g/g}$ et rémission clinique qui est utilisée. Elle doit être la cible du traitement.

3.2.2. Algorithme de prise en charge

Le traitement doit être personnalisé, en fonction de l'âge, de la localisation des lésions, du phénotype inflammatoire, de l'état nutritionnel et du retentissement sur la croissance.

Il faut au préalable identifier les patients à haut risque de développer des complications (tableau 2). Chez eux, il faut obtenir un contrôle rapide de la maladie pour éviter les séquelles à long terme. Les facteurs de mauvais pronostics sont : des ulcérations profondes du colon à l'endoscopie, une maladie sévère persistante malgré un traitement d'induction bien conduit, une maladie très étendue, un retard de croissance sévère, une maladie fistulisante ou sténosante dès le diagnostic ou une atteinte périnéale sévère.

Paris classification [at diagnosis]	Additional risk factors	Risk stratification	Suggested induction therapy	
B1	Inflammatory	None	Low	Exclusive enteral nutrition; corticosteroids
B1	[non-stricturing, non-penetrating]	No clinical and biochemical remission 12 weeks after start induction therapy	Medium	Consider accelerated step-up to anti-TNF therapy
B1 + G1		Growth delay	Medium	Exclusive enteral nutrition; consider up-front anti-TNF therapy
B1 [L3 + L4]		Extensive disease ^a or deep colonic ulcers	High	Up-front anti-TNF therapy
B1 + p		Perianal disease	High	Up-front anti-TNF therapy in combination with antibiotic therapy, surgery, or both
B2	Stricturing disease ^b	None	High	Up-front anti-TNF therapy
		Prestenotic dilatation, obstructive signs or symptoms, or both	High	Bowel resection in combination with postoperative anti-TNF therapy
B3	Penetrating disease ^c		High	Surgery in combination with postoperative anti-TNF therapy

TNF, tumour necrosis factor.

^aDefined as pan-enteric inflammation [ie, involvement of proximal small bowel, terminal ileum, and colon].

^bDefined as the occurrence of constant luminal narrowing demonstrated by radiological or endoscopic examination.

^cDefined as the occurrence of bowel perforation, intra-abdominal fistulae, inflammatory masses, and/or abscesses at any time in the course of the disease [not the result of surgical complications].

Tableau 2 : critère de gravité et traitement recommandé

Chez les patients à faible risque, le traitement d'induction de première intention est la nutrition entérale exclusive. Si l'objectif est atteint : rémission clinique, CRP < 5 mg/L et calprotectine < 250 µg/g, alors on peut envisager un traitement de fond par IS ou par nutrition entérale de supplément. Si cet objectif n'est pas atteint, ou s'il y a une perte de réponse, alors, il faut débiter un anti-TNF.

Chez les patients à haut risque de complications, un anti-TNF est initié en première intention. Il peut s'agir de l'ADA ou de l'IFX indifféremment, selon les préférences du patient. Cette approche « Top down » a montré son efficacité comparée à une approche « Step up » (25,26).

Il est recommandé d'associer un IS à l'IFX pendant 6 à 12 mois, pour diminuer le risque de formation d'anticorps anti IFX et de perte de réponse secondaire (27). La formation d'anticorps anti ADA est bien plus exceptionnelle, et la combo thérapie n'a pas montré une meilleure cicatrisation muqueuse à 1 an. Ainsi, si c'est l'ADA qui est débuté, il n'est pas nécessaire d'ajouter un IS. S'il s'agit de la 2^e ligne d'anti TNF, on associe un IS.

L'algorithme de prise en charge recommandée par l'ECCO se trouve en Annexe III.

3.2.3. Optimisation à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique

3.2.3.1. Suivi thérapeutique pharmacologique réactif

L'efficacité des anti-TNF en traitement d'induction et en entretien a été montrée dans de nombreux essais cliniques. Cependant, à long terme, la réponse aux anti-TNF varie de 50 à 80%, avec une perte de réponse de 8 à 15% par an (28,29). Un outil prometteur pour limiter la perte de réponse secondaire est le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Le STP consiste en la mesure du taux résiduel d'anti-TNF (TR) et des anticorps anti anti-TNF (AAA). Pour IFX, le dosage est effectué juste avant la perfusion. Pour l'ADA, les taux étant stable entre 2 injections si le patient est en rémission, le dosage peut être fait à n'importe quel moment. Si le patient est en situation de perte de réponse, il faut doser juste avant l'injection.

La méthode la plus utilisée en France est la technique ELISA (kit THERADIAG) (figure 4). Sa principale limite est la difficulté à donner un taux d'anticorps lorsque l'anti-TNF est détectable dans le sérum. En effet, se forment alors des complexes anti-TNF/anticorps qui diminuent le taux d'anticorps libres. Certains laboratoires rendent donc le taux d'AAA qu'au-delà d'un certain seuil (30).

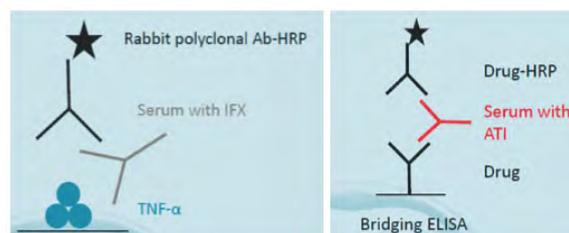


Figure 4 : méthode de dosage du taux résiduel d'anti-TNF et d'Ac anti-anti-TNF. (29)

D'autres techniques non commercialisées en France permettent de doser séparément les taux d'anti-TNF et les anticorps. Il s'agit des techniques Human Mobility Shift Assay (HMSA) et radio-immunologique (RIA) qui utilisent des taux de radioactivité. Il existe aussi des techniques permettant d'analyser le caractère fonctionnel des anticorps.

Le STP a permis de comprendre certains mécanismes de perte de réponse. En effet, nombreuses études ont montré une association entre les TR élevés et une réponse clinique durable, mais aussi un bon contrôle inflammatoire (CRP, calprotectine, cicatrisation muqueuse) (31–35).

La perte de réponse peut être la conséquence de plusieurs mécanismes :

- Pharmacocinétique : TR bas, AAA négatifs.

L'anti-TNF peut être consommé par une inflammation. La clairance peut être augmentée via une hypo albuminémie, fréquente par perte d'albumine par les muqueuses en cas d'inflammation sévère et de maladie étendue, et dans les situations de dénutrition. De même l'obésité, par la production de cytokine pro inflammatoire par le tissu adipeux, favorise la consommation d'anti-TNF. Enfin, la non observance thérapeutique, surtout pour l'ADA doit être recherchée.

- Immunologique : TR bas, AAA positifs.

Il s'agit d'une immunisation contre l'anti-TNF (36), beaucoup plus fréquente pour l'IFX que pour l'ADA du fait de son chimérisme.

- Pharmacodynamique : TR thérapeutique, AAA négatifs.

La perte de réponse est liée à une inflammation qui n'est pas médiée par l'anti-TNF. Il existe aussi des exacerbations paradoxales aux anti-TNF.

L'ECCO en 2020 recommande un STP réactif c'est-à-dire en cas de perte de réponse secondaire pour guider l'optimisation thérapeutique. L'algorithme d'optimisation thérapeutique se trouve en Annexe IV. Plusieurs études en ont montré l'efficacité (37–41).

Avant d'entreprendre une modification thérapeutique en cas de perte de réponse, il faut vérifier qu'il s'agisse bien d'une poussée de MC (endoscopie,

calprotectine, CRP, imagerie). En effet, une inflammation peut être expliquée par une infection ou une vascularite. S'il n'y a pas d'inflammation biologique, il peut s'agir de trouble fonctionnel intestinal, de sténose fibreuse ou de cancer.

3.2.3.2. Suivi thérapeutique pharmacologique proactif

L'ECCO en 2020 recommande également un STP précoce avec une optimisation thérapeutique en fonction des résultats. Il s'agit d'un STP proactif, qui consiste à adapter le traitement pour maintenir un TR dans une fenêtre thérapeutique. 87,5% des experts présents lors de la réalisation des recommandations sont d'accord avec cette hypothèse. Cet avis n'est pas partagé par d'autres pays, les américains et australiens ne recommandent pas le STP proactif chez l'adulte (37,42) même si le STP proactif a montré son efficacité dans certaines études rétrospectives chez l'adulte (43,44). En pédiatrie, un récent essai contrôlé randomisé montre que le suivi proactif de l'ADA avec optimisation augmente le taux de rémission clinique et l'absence de corticoïdes comparés au suivi réactif, à 72 semaines du début du traitement (45). Le STP chez l'enfant semble particulièrement indiqué du fait de la variation interindividuelle des TR indépendamment de la posologie (46).

Ce STP proactif permettrait d'ajuster la dose précocement. Les études ont essayé de démontrer qu'un TR correct rapidement obtenu en traitement d'entretien est un prédicateur de réponse durable. Bortlik et al, ont montré chez l'adulte dans une étude rétrospective de 84 patients avec MC traité par IFX, qu'un TR supérieur à 3 µg/mL à la semaine 14 ou 22 était prédictif d'une réponse soutenue (47). Vande Castele et al. ont montré qu'un TR IFX bas à la semaine 14 (< 2,2 µg/mL) chez 90 adultes atteints de MC et RCH était prédictif d'un arrêt de l'IFX à cause d'une perte de réponse secondaire, et augmentait le risque de formation d'AAA (48). L'étude ACCENT I a montré que le TR IFX à la semaine 14 supérieur ou égal à 3,5 µg/mL associé à une diminution de la CRP était associé à une réponse soutenue à la semaine 54. Dans une cohorte de 50 enfants atteints de MICI, Singh et al. sont les premiers à avoir montré de manière prospective qu'un TR d'au moins 5,5 µg/mL à la semaine 14 était prédictif d'une rémission durable à 1 an (49). Il n'y a pas encore d'étude

comparant une optimisation thérapeutique en post induction comparée à une optimisation basée sur la clinique.

Au vu de tous ces résultats, l'ECCO en 2020 recommande (Annexe V):

- pour l'IFX : 1^{er} STP avant la 4^{ème} injection (S14). Pour les < 30 kg, les maladies étendues et ceux présentant une hypo albuminémie, il faudrait doser avant la 2^{ème} ou 3^{ème} injection. Le TR doit être > 5 µg/mL (50).
- pour l'ADA : 1^{er} STP avant la 3^{ème} injection (S4). Le TR doit être 7,5 µg/mL (50).
- En cas de maladie périnéale, le seuil de 12,5 µg/mL est recommandé. Dans les études, ce seuil varie en fonction du résultat souhaité. (51)

4. L'étude

4.1. Introduction

L'objectif principal de cette étude était d'étudier si la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique précoce, dans les 6 mois suivant l'instauration de l'anti-TNF influençait l'évolution clinique et thérapeutique, chez les enfants de 5 à 18 ans atteints de MC suivi au CHU de Toulouse.

Les objectifs secondaires étaient :

- De rechercher une corrélation entre les TR d'anti-TNF et les paramètres cliniques, biologiques (CRP et calprotectine), et la posologie.
- D'évaluer nos pratiques en termes de STP et d'optimisation thérapeutique.

4.2. Matériel et méthode

Une étude rétrospective mono centrique a été menée. Les patients ont été sélectionnés à partir de la cohorte d'enfants atteints de MICI suivis à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse.

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients du logiciel ORBIS (compte rendus d'hospitalisation, résultats d'examens biologiques).

Les données personnelles ont été pseudonymisées avec un numéro d'ordre.

Une relecture a été réalisée par le Pr Mas afin de garantir la qualité du recueil de données.

Les critères d'inclusion étaient :

- Enfant de moins de 18 ans suivi pour une MC entre 2004 et 2020 à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse
- Traité par anti-TNF : IFX ou ADA

Les critères de non inclusion étaient :

- Anti-TNF instauré avant 01/01/2010
- Anti-TNF instauré depuis moins de 1 an soit après 30/06/2020
- Diagnostic de MC avant l'âge de 5 ans
- Autre : présence d'un doute diagnostique en raison d'une évolution atypique de la maladie ou présence d'une autre pathologie gastro-entérologique.
- Absence de STP au cours du suivi
- Opposition du patient ou de ses parents

Les données recueillies étaient :

- Les données liées au diagnostic et au début de la prise en charge : sexe, date, âge, poids et taille au diagnostic, classification de Paris, traitement reçu avant la mise sous anti-TNF, l'anti-TNF instauré initialement et sa posologie (en mg/kg/8 semaines pour l'IFX et en mg/2 semaines pour l'ADA), le délai d'instauration de l'anti-TNF par rapport à la date de diagnostic.

- Les données liées à l'évolution de la maladie et des traitements : date d'échappement clinique, date de changement d'anti-TNF ou de classe thérapeutique, date de survenue d'un évènement indésirable.

- Les données liées au STP : date du STP, état clinique (score de Harvey Bradshaw et wPCDAI), CRP, calprotectine, posologie lors des dosages, le nombre de dosages par patient.

- Les TR d'anti-TNF et d'AAA étaient effectués par un test ELISA (kit LisaTracker Duo, Theradiag), soit au CHU de Toulouse, soit au CHU de Saint-Etienne. Ils sont exprimés en µg/mL et ng/mL respectivement.

- Les données liées aux adaptations thérapeutiques : type de modification (augmentation, changement d'anti-TNF ou de classe thérapeutique, ajout d'un immunosuppresseur), les raisons ayant motivé les adaptations et leur efficacité.

- La date de recueil, défini comme la dernière consultation à l'hôpital des enfants ; pour les enfants devenus adultes, il s'agissait de la dernière consultation avant de passer dans un service adulte.

Les critères de jugements étaient définis ainsi :

- Un STP précoce était défini par une durée de moins de 6 mois entre l'instauration de l'anti-TNF et la réalisation du premier dosage. S'il survenait une allergie à l'IFX sur une des 4 premières injections, le traitement changeait pour Adalimumab, alors la durée du premier dosage était calculée à partir de la première injection d'ADA.

- Une bonne réponse primaire était définie par un score de Harvey-Bradshaw < 4 et wPCDAI < 12,5 et CRP ≤ 5 mg/L et VS ≤ 20, dans les suites de l'instauration de l'anti-TNF. Si survenait une allergie précoce à l'IFX, le patient était considéré comme bon répondeur s'il répondait à l'ADA.

- Chez les bons répondeurs, l'échappement clinique était défini par un score de Harvey-Bradshaw supérieur ou égal à 4, ou la prise de corticoïdes ou de Modulen, ou la survenue d'un abcès périnéal ou d'une intervention chirurgicale.

- Les événements indésirables étaient la survenue d'une allergie type réaction anaphylactique ou d'un événement ayant amené à changer de traitement.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées par des fréquences et des pourcentages.

Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et leur écart-type. En cas de répartition asymétrique, la médiane et l'étendue ont été utilisées.

Les pourcentages ont été testés par un χ^2 ou un test de Fisher selon les effectifs.

Les moyennes ont été testées par le test t de Student et les médianes par un test de Wilcoxon.

Pour étudier le lien entre deux variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé.

Afin de tenir compte de la dynamique temporelle, des analyses de survie ont été effectuées selon la méthode de Kaplan Meier. La date de mise sous anti-TNF a été choisie comme date de début. La survie sans évènement a été définie comme l'absence d'échappement clinique, ou l'absence de changement d'anti-TNF ou de classe thérapeutique. Un test de Logrank a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Les tests statistiques ont été réalisés selon une approche bilatérale avec un risque d'erreur alpha de 5%.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.4.

S'agissant d'une étude rétrospective sur dossiers médicaux, une déclaration de conformité à la MR-004 a été effectuée auprès de la CNIL.

4.3. Résultats

4.3.1. Description de la population

L'étude a duré 1 an et demi. Entre 2004 et 2020, 145 enfants ont été suivis pour une maladie de Crohn, 69 ont été inclus (figure 5).

L'âge médian au diagnostic était de 12 ans. La durée médiane de suivi était de 4 ans et 10 mois (min 8 mois – max 12 ans). 25 patients (36%) ont eu un STP précoce et 44 patients (64%) ont eu un STP tardif. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 3. Les deux groupes ne présentaient pas de différence statistiquement significative. A noter que 10 patients n'ont pas eu de STP au cours de leur suivi, ils ont été exclus de l'étude, ils étaient comparables au reste de la population de l'étude.

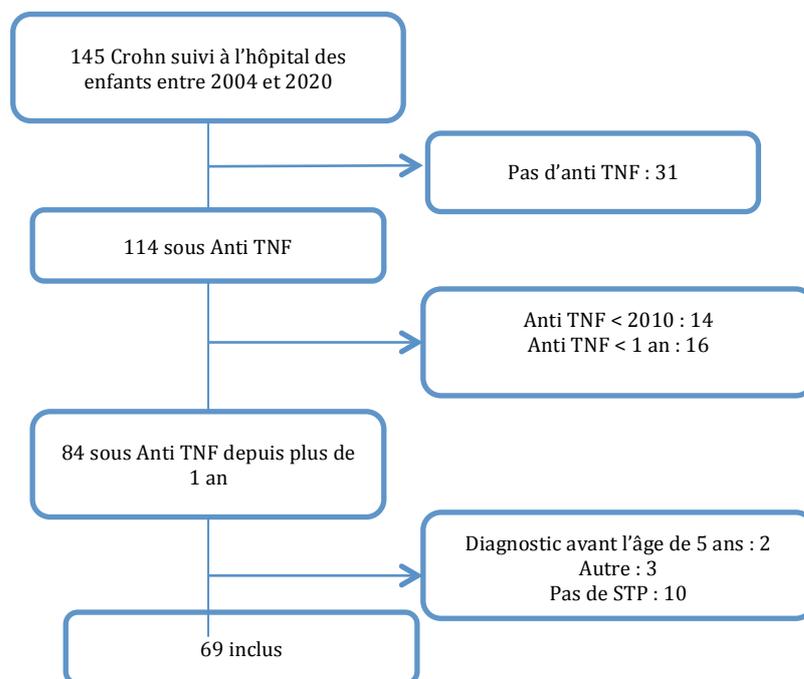


Figure 5 : Flow-chart

Description	STP < 6 mois	STP > 6 mois	p	Total
n	25 (36)	44 (64)		69
Durée suivi (année) : M	3,1 (0,7-8,5)	5,3 (1,5-12,1)	0,01	4,8 (0,7-12,1)
Garçons : n	13 (52)	25 (57)	ns	38 (55)
Age (année) : M	12,3 (7,6-16,5)	11 (5,7-15,4)	ns	12 (5,7-16,5)
Classification de Paris : n				
A1a	5 (20)	14 (32)	ns	19 (28)
A1b	20 (80)	30 (68)	ns	50 (72)
L1	3 (12)	6 (14)	ns	9 (13)
L2	4 (16)	8 (18)	ns	12 (17)
L3	18 (72)	30 (68)	ns	48 (70)
Etendue (Lx+L4)	10 (40)	18 (41)	ns	28 (41)
B1	15 (60)	33 (75)	ns	48 (70)
B2	1 (4)	1 (2)	ns	2 (3)
B3	8 (32)	10 (23)	ns	18 (26)
B2B3	1 (4)	0	ns	1 (1)
G0	13 (52)	21 (48)	ns	34 (49)
G1	12 (48)	23 (52)	ns	35 (51)
Traitement initial : n				
Modulen	18 (72)	36 (82)	ns	54 (78)
Corticoïde	10 (40)	17 (39)	ns	27 (39)
Immunosuppresseur	12 (48)	31 (70)	ns	43 (62)
Anti-TNF initial : n				
ADA	6 (24)	19 (43)	ns	25 (36)
IFX	19 (76)	25 (57)	ns	44 (64)
Délai d'instauration (mois) : M	1,6 (0-82)	8,6 (0-59)	0,06	3,7 (0-82)
Posologie initiale de l'anti-TNF : M				
ADA (mg/2 semaines)	30 (20-40)	40 (20-80)	ns	40 (20-80)
IFX (mg/kg/8 semaines)	6,3 (5-7,6)	5,8 (5-12,5)	ns	5,9 (5-12,5)

Tableau 3 : Description de la population : M = médiane (minimum-maximum), n = fréquence (%)

Les patients ont eu entre 1 et 11 dosages (médiane 3). Chez les patients ayant un STP précoce, le nombre médian de dosage était de 4 (min 1 - max 11), et pour les STP tardif il était de 2 (min 1 - max 8) (p=0,07). La durée médiane entre l'instauration

de l'anti-TNF et le premier dosage était de 8 mois (min 1 mois - max 7 ans et 10 mois) et la moyenne était de 1 ans et 5 mois (\pm 1 an et 7 mois). Le premier STP était réalisé quand les patients étaient en rémission clinique dans 70% des cas, et quand ils étaient en échappement clinique dans 30% des cas.

Chez les patients ayant eu un STP précoce, le premier dosage était réalisé en situation d'échappement clinique dans 56% des cas contre 16% des cas chez ceux ayant eu un STP tardif ($p=0,0006$) (tableau 4).

	Echappement clinique	Rémission clinique	
STP < 6 mois	14 (56)	11 (44)	
STP > 6 mois	7 (16)	37 (84)	$p = 0,0006$

Tableau 4 : type de STP et état clinique

4.3.2. Evolution clinique et thérapeutique

90% des patients étaient bons répondeurs primaires. A 2 ans de suivi, 74% (IC₉₅ 68-80) des patients bons répondeurs primaires n'avaient pas présenté d'échappement clinique, à 4 ans, 60% (IC₉₅ 52-68) (figure 6).

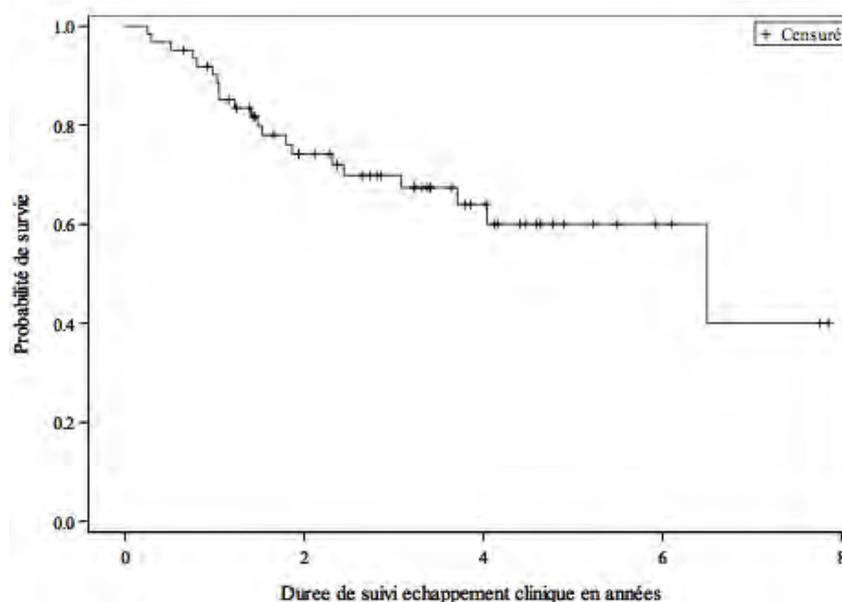


Figure 6 : Courbe de survie sans échappement clinique

Sans ajustement sur la présence de symptômes au moment du dosage, il y avait une association statistiquement significative entre la réalisation d'un dosage précoce et l'échappement au traitement. A 2 ans de suivi, le pourcentage de survie sans échappement clinique était de 54% (IC₉₅ 41-67) chez les patients avec un STP précoce contre 83% (IC₉₅ 77-89) chez les patients sans STP précoce ($p=0,04$) (figure

7). De même, les changements de traitement semblent être moins précoces quand le STP est tardif, même si cette différence n'est pas significative ($p=0,13$) (figure 8).

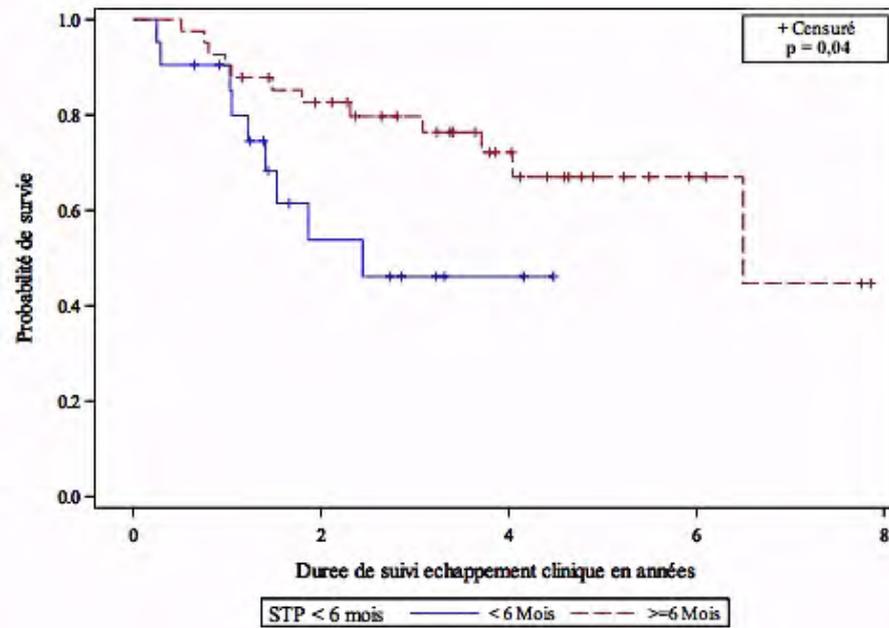


Figure 7 : Courbe de survie sans échappement en fonction du STP

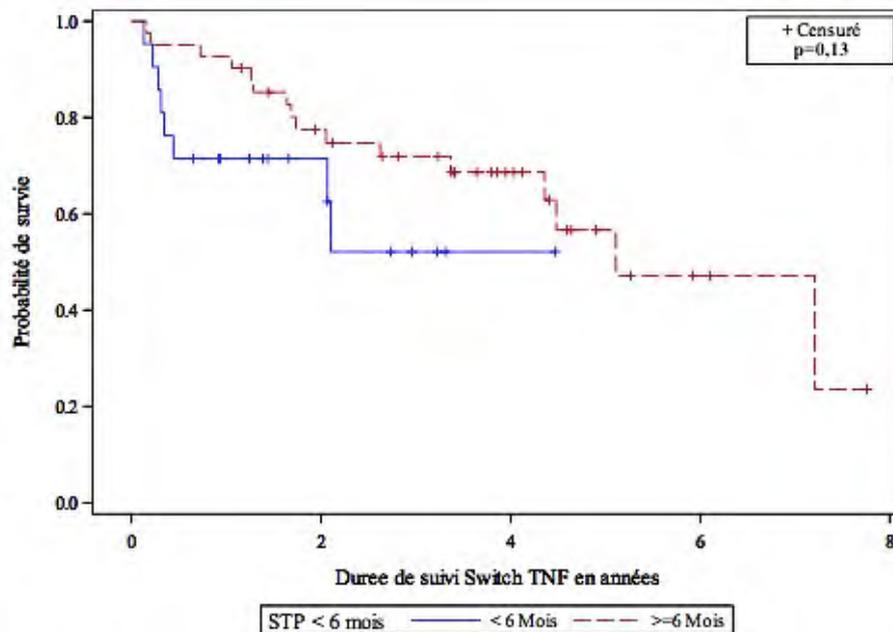


Figure 8 : Changement de traitement au cours du temps

Bien que les effectifs soient faibles, en ajustant sur l'absence de symptôme au moment du dosage, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la survenue d'un échappement clinique entre STP précoce et tardif ($p=0,36$).

4.3.3. Corrélation entre taux résiduel et sévérité de la maladie

4.3.3.1. Posologie

Il existait une corrélation entre la posologie et le TR. Pour l'IFX, coefficient de Pearson à 0,48 ($p < 0,0001$) et pour l'ADA 0,43 ($p < 0,0001$) (figure 9).

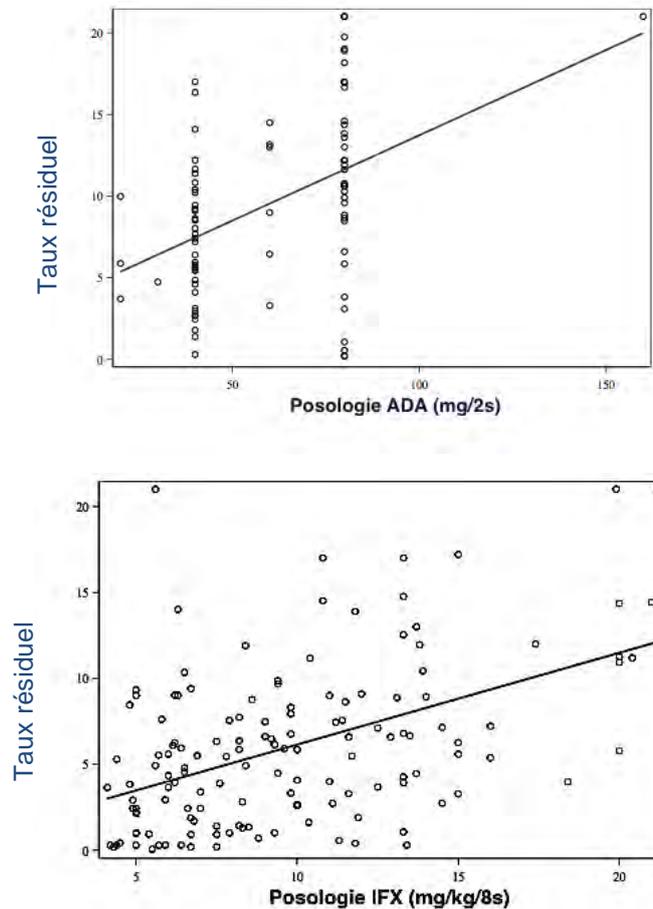


Figure 9 : corrélation taux résiduel et posologie

4.3.3.2. Rémission clinique

Il existait une liaison entre la rémission clinique et le TR. En situation de rémission clinique, le TR médian était de 5,5 $\mu\text{g/mL}$ pour l'IFX et de 9,7 $\mu\text{g/mL}$ pour l'ADA. En situation d'échappement clinique le TR médian était de 3,7 $\mu\text{g/mL}$ pour l'IFX et de 6,9 $\mu\text{g/mL}$ pour l'ADA. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Il existait également une liaison lorsqu'on étudie uniquement le 1^{er} dosage (tableau 5).

Tous les dosages	n (ADA)	TR ADA ($\mu\text{g/mL}$)	p	n (IFX)	TR IFX ($\mu\text{g/mL}$)	p
Echappement clinique	26	6.9 (0,2 – 21)		27	3.7 (0.1 – 12)	
Rémission clinique	56	9.7 (0,2 – 21)	0,12	102	5,5 (0,2 – 21)	0,06
T1 uniquement						
Echappement clinique	11	6.4 (0,6 – 17)		9	1 (0,1 – 9)	
Rémission clinique	20	8,6 (0,3 – 19)	0,63	29	3,7 (0,2 – 21)	0,08

Tableau 5 : Taux résiduel en fonction de l'état clinique

Il y avait plus de rémissions cliniques lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés par l'ECCO (7,5 $\mu\text{g/mL}$ pour l'ADA et 5 $\mu\text{g/mL}$ pour l'IFX). (79% de rémission clinique lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés *versus* 70% lorsque le TR était inférieur au seuil recommandé. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,12$ pour l'ensemble des dosages et $p=0,45$ sur le premier dosage) (tableau 6).

Tous les dosages	n	Echappement clinique	Rémission clinique	p
TR < seuil	96	29 (30)	67 (70)	
TR > seuil	115	24 (21)	91 (79)	$p = 0,12$
1er dosage				
TR < seuil	38	12 (32)	26 (68)	
TR > seuil	30	7 (23)	23 (77)	$p = 0,45$

Tableau 6 : Etat clinique en fonction des seuils recommandés par l'ECCO

4.3.3.3. CRP

Il existait une corrélation significative entre la CRP et le TR avec un coefficient de corrélation de Pearson à $-0,21$ ($p=0,002$) pour l'ensemble des dosages et de $-0,17$ ($p = 0,16$) si l'on considère juste le premier dosage (figure 10).

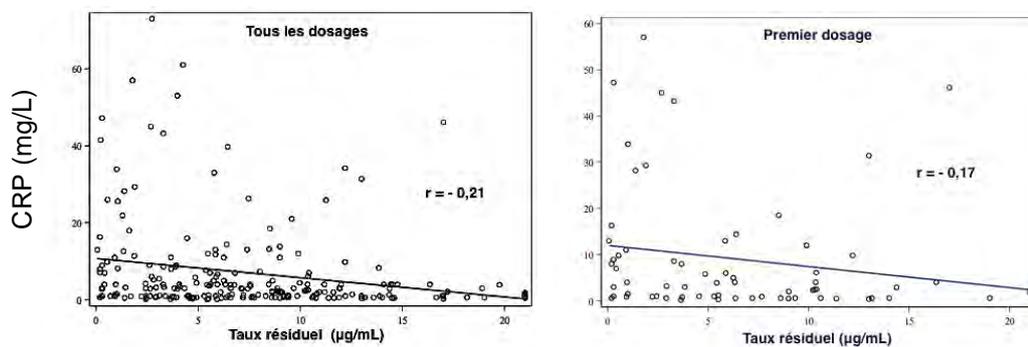


Figure 10 : Corrélation CRP et Taux résiduels

Il y avait davantage de CRP < 5 mg/L lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés par l'ECCO (80% de CRP < 5 mg dans le groupe TR supérieur aux seuils recommandés, *versus* 55% dans le groupe TR infra seuil, $p<0,001$) (tableau 7).

Tous les dosages	n	CRP \geq 5 mg/L	CRP < 5 mg/L	
TR < seuil	93	42 (45)	51 (55)	
TR > seuil	115	23 (20)	92 (80)	p<0,001
1er dosage				
TR < seuil	36	19 (53)	17 (47)	
TR > seuil	30	8 (27)	22 (73)	p=0,03

Tableau 7 : CRP en fonction des seuils recommandés par l'ECCO

4.3.3.4. Calprotectine

Il existe une corrélation entre la calprotectine et le TR avec un coefficient de corrélation de Pearson à -0,15 (p=0,06) pour l'ensemble des dosages et de -0,27 (p = 0,06) si l'on considère juste le premier dosage (figure 11).

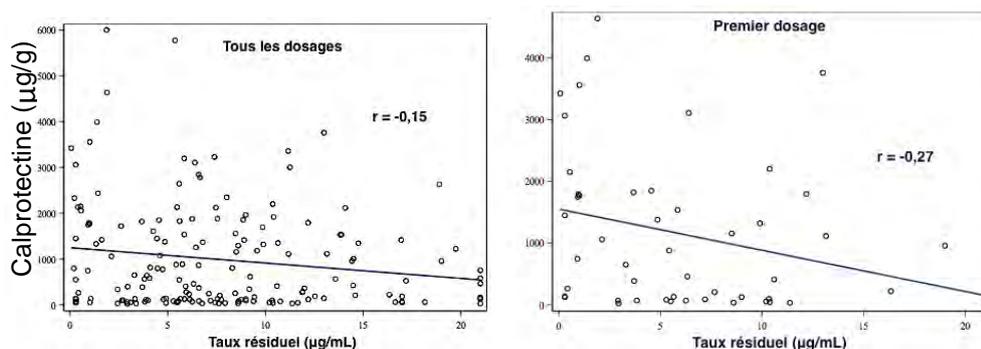


Figure 11 : Corrélation calprotectine et taux résiduels

Il y avait davantage de calprotectines < 250 µg/g lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés par l'ECCO. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. (46% de calprotectine < 250 µg/g dans le groupe TR supérieur aux seuils recommandés, *versus* 31% dans le groupe TR infra seuil, p=0,06) (tableau 8).

Tous les dosages	n	Calpro \geq 250 µg/g	Calpro < 250 µg/g	
TR < seuil	68	47 (69)	21 (31)	
TR > seuil	92	50 (54)	42 (46)	p=0,06
1er dosage				
TR < seuil	27	20 (74)	7 (26)	
TR > seuil	22	10 (45)	12 (55)	p=0,04

Tableau 8 : Calprotectine en fonction des seuils recommandés par l'ECCO

4.3.3.5. Cicatrisation muqueuse

La cicatrisation muqueuse était évaluée par un critère composite : rémission clinique, CRP \leq 5 mg/L et calprotectine \leq 250 µg/g.

Il existait une liaison entre la cicatrisation muqueuse et le TR. En situation de cicatrisation muqueuse, le TR médian était de 5,7 µg/mL pour l'IFX et de 11,7 µg/mL pour l'ADA. En l'absence de cicatrisation muqueuse le TR médian était de 5,5 µg/mL pour l'IFX et de 8,3 µg/mL pour l'ADA. Les différences étaient statistiquement significatives pour l'ADA (p=0,003) mais pas pour l'IFX (p=0,5). Il existait également une liaison lorsqu'on étudie uniquement le 1^{er} dosage (tableau 9).

Tous les dosages	n (ADA)	TR ADA (µg/mL)	p	n (IFX)	TR IFX (µg/mL)	p
Pas de cicatrisation	42	8,3 (0,2 – 21)		60	5,5 (0,1 – 21)	
Cicatrisation muqueuse	17	11,7 (7,2 – 21)	0,003	38	5,7 (0,3 – 21)	0,5
T1 uniquement						
Pas de cicatrisation	22	7,5 (0,3 – 19)		21	1,5 (0,1 – 13)	
Cicatrisation muqueuse	7	10,2 (7,2 – 16,3)	0,28	10	4,6 (0,3 – 21)	0,16

Tableau 9 : Taux résiduels en fonction de la cicatrisation muqueuse

Il y avait plus de cicatrisation muqueuse lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés par l'ECCO. Cette différence était statistiquement significative (42% de cicatrisation muqueuse lorsque le TR était supérieur aux seuils recommandés *versus* 25% lorsque le TR était inférieur au seuil recommandé (p=0,02). (tableau 10).

Tous les dosages	n	Pas de cicatrisation	Cicatrisation muqueuse	p
TRA < seuil	65	49 (75)	16 (25)	
TRA > seuil	92	53 (58)	39 (42)	0,02
1er dosage				
TRA < seuil	32	26 (81)	6 (18)	
TRA > seuil	27	16 (59)	11 (41)	0,06

Tableau 10 : cicatrisation muqueuse en fonction des seuils recommandés par l'ECCO

4.3.4. Evaluation de nos pratiques en terme d'optimisation thérapeutique

Les raisons ayant motivé l'adaptation thérapeutique étaient : persistance de signes cliniques, biologiques, élévation de la calprotectine, taux résiduel bas ou présence d'anticorps anti-médicament.

L'efficacité des modifications était évaluée par la survenue d'une rémission clinique, d'une rémission biologique, d'une calprotectine < 250 µg/g, d'un TR supérieur aux seuils recommandés par l'ECCO et d'un taux d'anticorps < 10 ng/mL.

A 2 ans, 72% des patients n'avaient pas eu de changement d'anti-TNF (IC₉₅ 66-78). La durée médiane de changement d'anti-TNF était de 5,1 ans (figure 12).

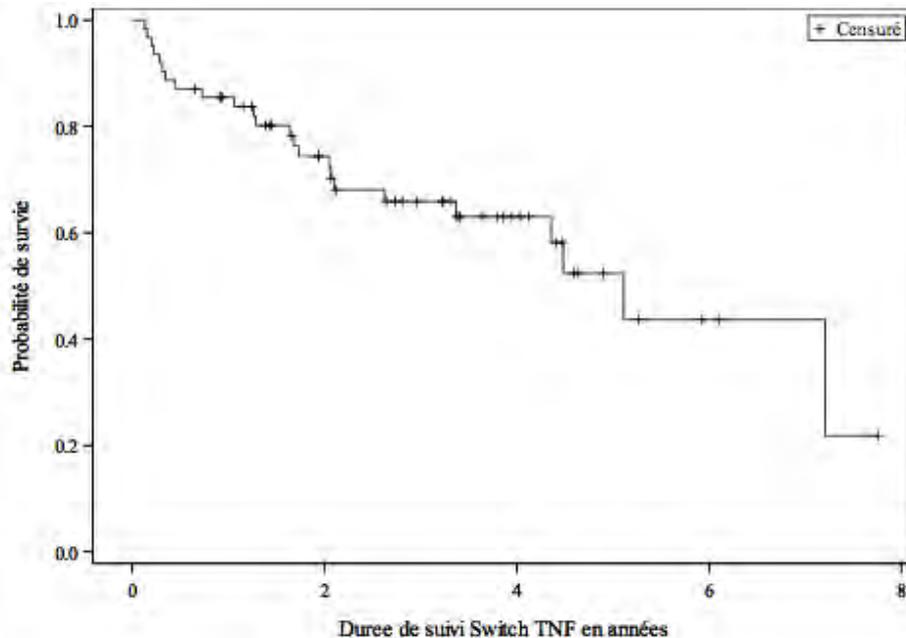


Figure 12 : Courbe de survie sans changement d'anti-TNF

Au total, il y a eu 35 changements d'anti-TNF chez 33 patients (48%).

11 (16%) avaient présenté une réaction sévère à l'IFX, entre la 2^{ème} et 3^{ème} injection, ayant motivé un changement de traitement pour l'ADA. 90% de ces patients ont bien répondu à l'ADA. De plus, 2 patients avaient eu un psoriasis sévère sous IFX.

7 (10%) avaient une immunisation contre l'IFX, avec un TR de 0,34 µg/mL en moyenne et des AAA à 159 ng/mL en moyenne (± 105). 4/7 (57%) avaient des signes cliniques, 4/7 (57%) avaient des signes biologiques, et 4/7 (57%) avaient une calprotectine élevée. Le changement d'anti-TNF a été efficace à chaque fois sur la clinique, la biologie et la calprotectine.

Pour 13 patients, l'anti-TNF avait été changé alors que les TR étaient corrects : 11 µg/mL pour l'IFX ($\pm 1,8$) et 12,7 µg/mL pour l'ADA (± 5), et des AAA négatifs. Les indications étaient la persistance de signe clinique (7/13, 54%), biologique (9/13, 69%) ou calprotectine (11/13, 85%). Le changement a été efficace pour la réponse clinique (4/13, 31%), une seule fois pour la calprotectine (7%) mais jamais pour la biologie.

3 patients n'avaient pas eu de dosages avant le changement d'anti-TNF. Le changement a été efficace pour un seul d'entre eux.

Enfin, 1 patient avait un changement d'anti TNF alors que le TR était bas (1,9 µg/mL) et AAA 5,6 ng/mL. Il n'y avait pas eu d'augmentation de posologie avant le changement d'anti-TNF, mais le changement a été efficace.

Lorsqu'il était effectué, le changement de classe thérapeutique était en faveur de l'Ustékinumab (Stelara®) ou Vedolizumab (Entyvio®). Il y a eu 2 changements de l'IFX pour Ustékinumab à cause de psoriasis. Il y a eu 13 changements de classe thérapeutique au total, chez 10 patients (14%) (3 patients ont eu 2 changements). Les indications étaient la persistance de signes cliniques (8/13, 62%), biologiques (10/13, 77%) ou une calprotectine élevée (13/13, 100%) avec une médiane à 2120 µg/g (min 1018 - max 4274). Le TRA avant le changement était en moyenne de 11,3 µg/mL pour l'IFX (±2,9) et 12,2 µg/mL pour l'ADA (±4,1). Un seul patient a eu une rémission clinique après le changement. Aucun patient n'a eu de rémission biologique ni de calprotectine < 250 µg/g. La calprotectine a diminué de manière importante pour un seul patient. Pour les autres, la médiane après changement était de 2816 µg/g (min 397 - max 6000). A noter cependant qu'il n'y avait pas de calprotectine après changement sur 6 changements de classe thérapeutiques (46%).

Chez 18 patients (26%), un IS a été ajouté. Il y avait une immunisation forte contre l'IFX chez 2 patients, avec TRA < 0,3 µg/mL et AAA > 320 ng/mL, l'ajout de l'IS a été inefficace chez ces 2 patients. Il y avait un début d'immunisation contre l'IFX chez 1 patient avec TRA 0,3 µg/mL et AAA 34 ng/mL, l'ajout de l'IS a été efficace mais il était associé à une augmentation de posologie de l'IFX. Chez 15 patients, un IS a été ajouté (MTX 6 fois et AZA 9 fois), pour persistance de signes cliniques (6/15, 40%), biologiques (8/15, 53%) ou élévation de la calprotectine (14/15, 93%). Le TRA était en moyenne de 8,4 µg/mL pour l'IFX (±5,1) et de 10,3 µg/mL pour l'ADA (±5,9), avec AAA négatifs. Lorsque l'ajout d'un IS a été efficace (5/15, 33%), y était associé l'ajout de corticoïdes (1/5), ou l'augmentation de posologie de l'anti-TNF (2/5). L'ajout de l'IS seul était complètement inefficace dans 67% des cas (10/15).

4.4. Discussion

Dans cette étude, il y avait un nombre honorable de patients inclus comparé à la littérature pédiatrique. La validité externe de notre étude était correcte. Effectivement, les patients étaient comparables à ceux décrits dans la littérature en termes d'âge de diagnostic, de sex-ratio, de localisation de la maladie et de phénotype initial, avec néanmoins un peu moins de formes sténosantes. Le délai moyen d'instauration de l'anti-TNF était assez long comparé à ce qui est recommandé par l'ECCO. Ce délai est expliqué par des recommandations thérapeutiques ayant été modifiées depuis 2010, date de début d'inclusion dans l'étude. Le traitement initial recommandé était alors un immunosuppresseur, puis un anti-TNF en cas de mauvaise réponse, dans une approche « step-up ».

La réponse clinique initiale aux anti-TNF était excellente : 90%. S'il survenait une allergie précoce à l'IFX, et que le patient répondait correctement à l'ADA, on considérait que la réponse était bonne, ce qui majore la fréquence de bonnes réponses primaires. A 2 ans, il y avait 26% de pertes de réponses secondaires, ce qui semble peu. Dans cette étude, on considérait comme perte de réponse uniquement les pertes de réponse clinique. Or, la cible thérapeutique aujourd'hui est la cicatrisation muqueuse, définie par une CRP < 5 mg/L et une calprotectine < 250 µg/g. Pouvons-nous dire qu'il y a une bonne réponse lorsque cet objectif n'est pas atteint ? Peu de patients répondaient au critère de cicatrisation muqueuse complète : 25% des patients au moment du premier dosage, donc après une durée médiane de durée médiane de 8 mois (min 1 mois - max 7 ans et 10 mois).

La limite principale de cette étude est qu'elle est rétrospective et que le STP n'est pas protocolaire à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. Il a été très difficile de constituer des groupes à comparer : STP réactifs versus proactifs, précoces versus tardifs. En pratique, les patients ont des dosages parfois réactifs parfois proactifs. Le parti pris a été de comparer les patients ayant eu un STP dans les 6 mois suivants l'instauration de l'anti-TNF avec ceux ayant eu un STP plus tardif ou une absence de STP. Mais la comparaison de ces 2 groupes présente un biais de confusion majeur : les patients chez qui un STP précoce a été réalisé présentaient dans 56% des cas des signes cliniques au moment du dosage, témoignant d'une moins bonne réponse initiale, comparé à ceux chez qui le STP a été réalisé plus tardivement qui

présentaient dans seulement 16% des cas des signes cliniques au moment du dosage. L'évolution clinique est différente dans la constitution même de ces deux groupes. Il est donc normal de voir que les patients classés dans le groupe précoce ont une évolution plus péjorative : plus d'échappement clinique, plus de changement d'anti-TNF. En ajustant les groupes sur l'état clinique au moment du dosage, même si les effectifs sont trop réduits pour pouvoir conclure, la différence n'était pas significative statistiquement. Cette étude ne permet donc pas de conclure sur la supériorité d'un STP précoce comparé à un STP tardif.

Néanmoins, l'étude permet une bonne évaluation des pratiques à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. La réalisation du STP n'est pas protocolaire. Sa réalisation était précoce lorsque le patient présentait un échappement clinique ou une persistance de signes cliniques. Le STP en situation de rémission clinique est parfois réalisé, mais le plus souvent de façon tardive. Il y avait 13% de réalisation très précoce, conformes aux recommandations ECCO (S14 pour IFX et S4 pour ADA). Ces dosages ont été réalisés plus fréquemment sur les dernières années de l'étude. Lorsque ces dosages étaient réalisés, c'est en majorité lorsqu'il y avait des signes cliniques (60% des dosages très précoces). L'étude ne permet pas d'évaluer si ces patients ont une meilleure réponse au cours du temps du fait du faible effectif. De nombreux dosages ont été réalisés lorsque les critères de cicatrisation muqueuse n'étaient pas réunis (CRP > 5 mg/L et/ou calprotectine > 250 µg/g), mais l'étude ne permet pas d'évaluer la fréquence de ces dosages.

Conformément à la littérature, il existe une corrélation entre les TR et la posologie, la clinique et la CRP. La corrélation est moins marquée pour la calprotectine. Les TR en situation de rémission clinique pour l'IFX et l'ADA (5,5 et 9,7 µg/mL respectivement) étaient supérieurs au seuil recommandés par l'ECCO ce qui interroge sur les objectifs que l'on doit viser. Effectivement, si un STP précoce était réalisé, on pourrait augmenter le nombre de bonne réponse en augmentant le TR. Par ailleurs, il y a plus d'immunisation contre l'IFX quand le TR est bas, donc en augmentant le TR, le nombre d'immunisation contre l'IFX pourrait diminuer.

Concernant les modifications thérapeutiques, l'étude permet une bonne évaluation des pratiques et de leur efficacité. Ces pratiques sont en accord avec les recommandations de l'ECCO :

- Le changement d'anti-TNF en raison d'une immunisation contre l'IFX (TR bas, AAA élevé) est efficace dans près de 100% des cas.
- Le changement d'anti-TNF qui ne va pas dans le sens des recommandations ECCO (TR hauts, AAA négatifs) n'est pas efficace.
- Le changement de classe thérapeutique pour l'Ustékinumab (Stelara®) ou Vedolizumab (Entyvio®) est plutôt décevant : le changement n'a jamais permis d'obtenir une CRP < 5 mg/L ou une calprotectine < 250 µg/g. Les données manquantes de suivi pour près de la moitié de ces patients (absence de contrôle de la calprotectine après le changement de classe thérapeutique) doit néanmoins faire nuancer ce résultat. Cette constatation pose plusieurs questions : serait-il intéressant d'associer les traitements (anti-TNF et autres classes) ? Serait-il possible d'envisager une médecine très personnalisée avec analyse tissulaire pour voir quelle molécule est impliquée ?
- L'ajout d'un IS est également peu efficace, ou plutôt il est difficile de lui attribuer une efficacité car il est souvent associé à une augmentation de posologie ou l'ajout de corticoïdes.

L'étude ne permettant pas de conclure sur la supériorité d'un STP précoce comparé à un STP réactif, il serait intéressant de poursuivre ce travail de suivi de cohorte en incluant des patients en prospectif à l'instauration du traitement par anti-TNF suivis par STP proactif selon les recommandations de l'ECCO. Cela permettrait d'avoir des effectifs suffisants pour comparer les patients en fonction du statut proactif ou réactif, et en prenant en compte les facteurs pronostiques de la maladie dans l'analyse statistique.

5. Conclusion

69 enfants ont été inclus dans cette étude mono centrique rétrospective menée à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. Il y avait 36% d'enfants avec un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) précoce, 54% avec un STP tardif. Quand le STP était précoce, les patients étaient symptomatiques dans 56% des cas au moment du dosage, versus 16% quand le STP était tardif. Les groupes n'étaient donc pas comparables c'est pourquoi cette étude ne permet pas de conclure quant à l'influence du STP précoce sur l'évolution clinique et thérapeutique comparé à un STP tardif. Néanmoins, elle permet d'évaluer nos pratiques dans un objectif d'amélioration de la prise en charge. Il existait une corrélation entre les taux résiduels et la posologie, la clinique, la CRP et la calprotectine. Les TR en rémission clinique ou en cas de cicatrisation muqueuse étaient supérieurs aux seuils recommandés par l'ECCO, surtout pour l'ADA. Si on augmentait les TR, on augmenterait peut-être le nombre de rémissions. Le changement d'anti-TNF pour immunisation contre l'IFX était efficace, dans les autres situations le changement d'anti-TNF était le plus souvent inefficace. L'efficacité d'un changement de classe thérapeutique ou de l'ajout d'un immunosuppresseur était limitée.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail de suivi de cohorte en incluant des patients en prospectif à l'instauration du traitement par anti-TNF suivis par STP proactif selon les recommandations de l'ECCO. Cela permettrait d'avoir des effectifs suffisants pour comparer les patients en fonction du statut proactif ou réactif, et en prenant en compte les facteurs pronostiques de la maladie dans l'analyse statistique.

Insatisfaisable
8/9/21

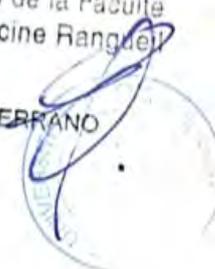
Professeur Laurent ALRIC
Médecine Interne-Immunologie Clinique
Pôle Digestif
Bât H2-Hôpital Rangueil
31059 TOULOUSE CEDEX
RPPS : 10002872272
CHU de Toulouse: 26310012500016



Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

8/9/21

E. SERRANO



6. Bibliographie

1. Molinie F. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 1 juin 2004;53(6):843-8.
2. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends: *Inflamm Bowel Dis*. janv 2011;17(1):423-39.
3. De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, Ng SC, McSweeney C, Kirkwood C, et al. Characterization of the Gastrointestinal Microbiota in Health and Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. févr 2012;18(2):372-90.
4. Seksik P, Sokol H, Lepage P, Vasquez N, Manichanh C, Mangin I, et al. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2006;24(s3):11-8.
5. Martinez-Vinson C, Viala J, Jung C, Belarbi N, Berrebi D. Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique. 2020;12.
6. Shaoul R, Karban A, Reif S, Weiss B, Shamir R, Tamir A, et al. Disease Behavior in Children with Crohn's Disease: The Effect of Disease Duration, Ethnicity, Genotype, and Phenotype. *Dig Dis Sci*. janv 2009;54(1):142-50.
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2011;17(6):1314-21.
8. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. déc 2007;5(12):1430-8.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score: *Inflamm Bowel Dis*. juin 2011;17(6):1415-22.
10. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2021;15(2):171-94.
11. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol*. déc 2014;14(1):50.
12. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: A French multicenter study: *Inflamm Bowel Dis*. nov 2006;12(11):1053-7.
13. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengliné H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis*. oct 2011;17(10):2138-43.
14. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. mars 2007;132(3):863-73.
15. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard J-P, Morali A, Maurage C, Giniès J-L, et al. Efficacy of Infliximab in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Multicenter Open-Label Trial Comparing Scheduled to On Demand Maintenance Therapy: *Inflamm Bowel Dis*. mars 2009;15(3):388-94.

16. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. août 2012;143(2):365-374.e2.
17. Walters TD, Kim M-O, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. févr 2014;146(2):383-91.
18. Winter DA, Joosse ME, de Wildt SN, Taminiau J, de Ridder L, Escher JC. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Revised Dosing Considerations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juin 2020;70(6):763-76.
19. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane IBD Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 13 nov 2018 [cité 13 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012774.pub2>
20. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 13 sept 2018;2018:1-11.
21. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Gut Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17 juill 2020 [cité 13 août 2021];2020(7). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006634.pub3>
22. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):661-73.
23. Foster AJ, Smyth M, Lakhani A, Jung B, Brant RF, Jacobson K. Consecutive fecal calprotectin measurements for predicting relapse in pediatric Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 14 mars 2019;25(10):1266-77.
24. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, López VN, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. févr 2017;64(2):254-60.
25. Cozijnsen MA, van Pieterse M, Samsom JN, Escher JC, de Ridder L. Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease (TISKids): an international multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol*. déc 2016;3(1):e000123.
26. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 31 déc 2020;gutjnl-2020-322339.
27. Colombel JF, Mantzaris GJ, Rachmilewitz D, Diamond RH. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010;13.
28. Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. juin 2013;7(5):369-76.
29. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. mars 2017;23(3):453-60.
30. Roblin X. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps. :6.
31. Hoekman DR, Brandse JF, de Meij TG, Hummel TZ, Löwenberg M, Benninga MA, et

- al. The association of infliximab trough levels with disease activity in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2 sept 2015;50(9):1110-7.
32. Clarkston K, Tsai Y-T, Jackson K, Rosen MJ, Denson LA, Minar P. Development of Infliximab Target Concentrations During Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2019;69(1):68-74.
33. Nakase H, Motoya S, Matsumoto T, Watanabe K, Hisamatsu T, Yoshimura N, et al. Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2017;46(9):873-82.
34. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15 sept 2018;24(10):2266-71.
35. Zittan E, Kabakchiev B, Milgrom R, Nguyen GC, Croitoru K, Steinhart AH, et al. Higher Adalimumab Drug Levels are Associated with Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* mai 2016;10(5):510-5.
36. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cézard J-P. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol.* janv 2006;118(1):11-9.
37. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2017;46(11-12):1037-53.
38. Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, Cheifetz AS. Long-Term Outcome of Infliximab Optimization for Overcoming Immunogenicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* mars 2018;63(3):761-7.
39. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* juill 2017;23(7):1202-9.
40. Deora V, Kozak J, El-Kalla M, Huynh HQ, El-Matary W. Therapeutic drug monitoring was helpful in guiding the decision-making process for children receiving infliximab for inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr.* nov 2017;106(11):1863-7.
41. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
42. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* sept 2017;153(3):827-34.
43. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* oct 2017;15(10):1580-1588.e3.
44. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 14 août 2019;13(8):976-81.
45. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical

- Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. oct 2019;157(4):985-996.e2.
46. Frymoyer A, Piester TL, Park KT. Infliximab Dosing Strategies and Predicted Trough Exposure in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mai 2016;62(5):723-7.
47. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. oct 2013;7(9):736-43.
48. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody Response to Infliximab and its Impact on Pharmacokinetics can be Transient. *Am J Gastroenterol*. juin 2013;108(6):962-71.
49. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Farrior S, Callejas S, et al. Early Infliximab Trough Levels Are Associated with Persistent Remission in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. oct 2014;20(10):1708-13.
50. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2019;17(9):1655-1668.e3.
51. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis*. 1 janv 2019;25(1):150-5.

Annexe I – Score de Harvey- Bradshaw

HARVEY-BRADSHAW

❑ **Bien être général**

0 = bon, 1 = moyen, 2 = médiocre, 3 = mauvais, 4 = très mauvais

❑ **Douleurs abdominales**

0 = aucune, 1 = légère, 2 = moyenne, 3 = intense

❑ **Nombre de selles liquides ou très molles**

❑ **Masse abdominale**

0 = absente, 1 = douteuse, 2 = présente, 3 = présente et sensible

❑ **Complications**

Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents : arthralgie, uvéïte, érythème noueux, stomatite aphteuse, pyoderma gangrenosum, fissure anale, abcès anal

< 4 maladie inactive - 4 à 12 active modérée - > 12 sévère

Harvey R, Bradshaw J- Lancet 1980

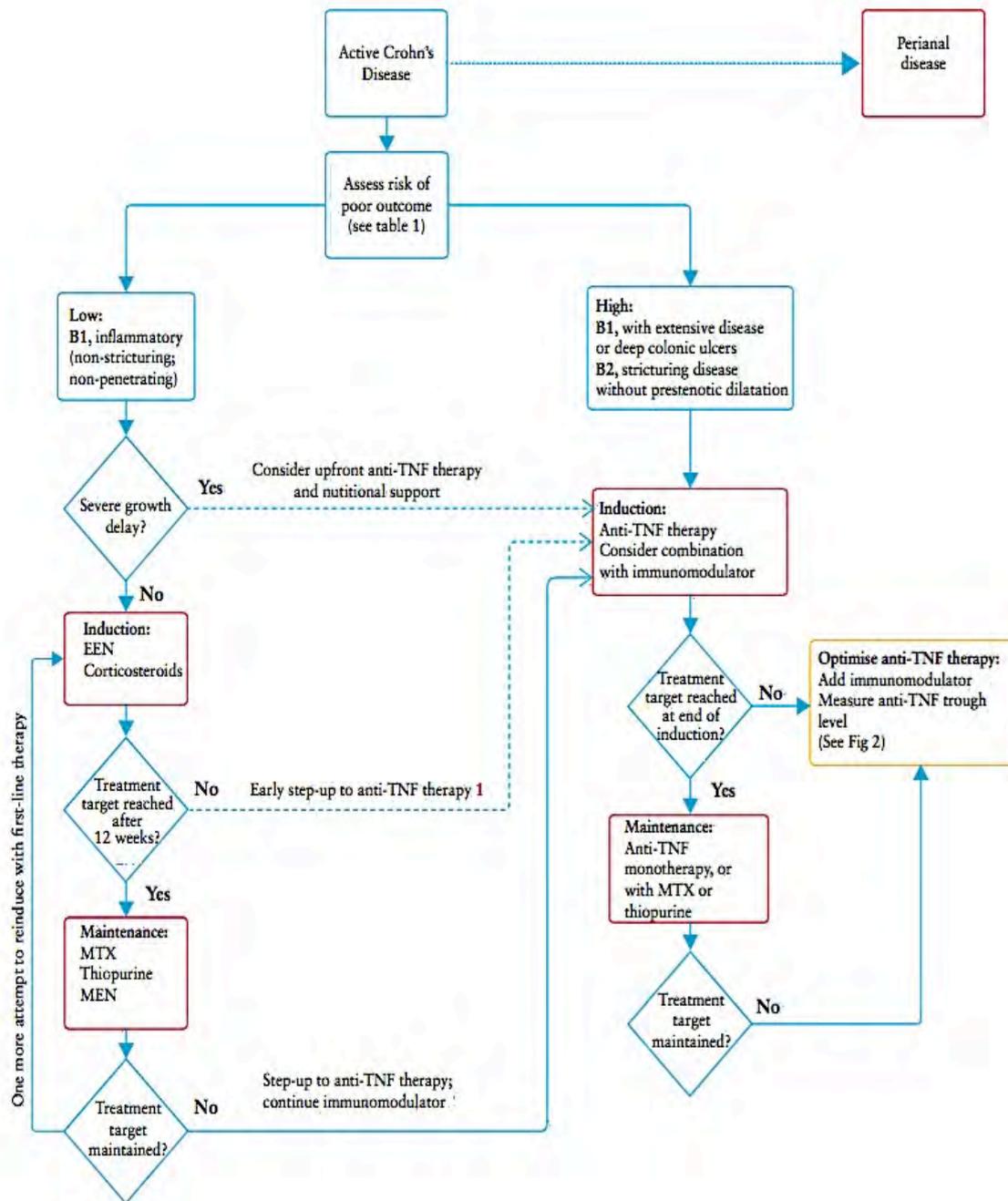
Annexe II – Score wPCDAI

wPCDAI = Weighted PCDAI

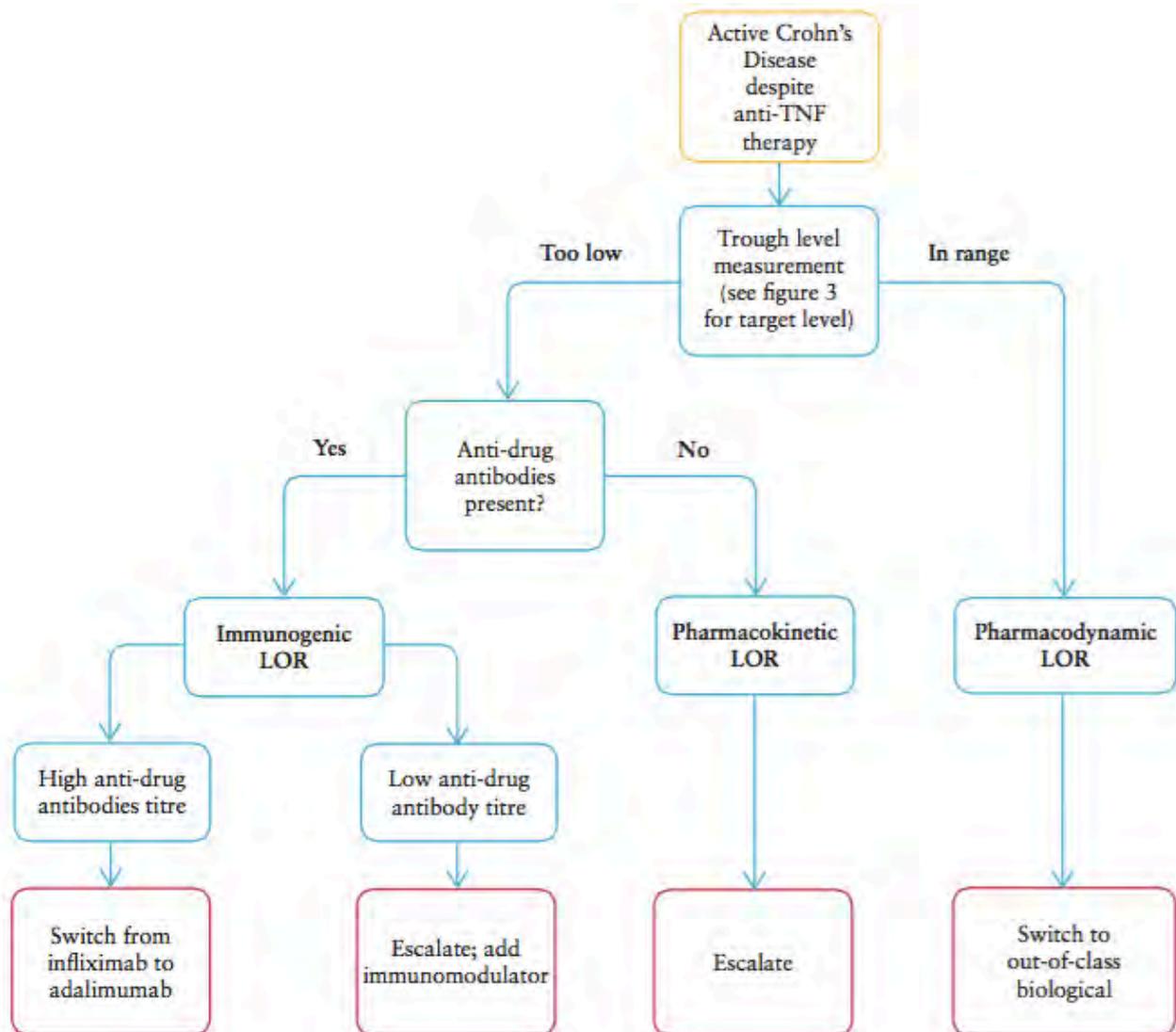
<u>HISTOIRE (sur 1 semaine)</u>		
<u>Douleurs abdominales</u>		<u>Score</u>
0 = aucune	10 = Minimales, sans retentissement sur l'activité	20 = Modérées/sévères, quotidiennes, affectant l'activité, nocturnes
<u>Etat général</u>		<u>Score</u>
0 = Pas de limitation d'activité, bon état général	10 = Difficultés occasionnelles à maintenir une activité normale pour l'âge	20 = Limitations fréquentes d'activité, mauvais état général
<u>Selles (par jour)</u>		<u>Score</u>
0 = 0-1 selle liquide, non sanglante	7.5 = jusqu'à 2 semi-moulées avec un peu de sang, ou 2-5 liquides	15 = Saignement important ou ≥ 6 selles liquides ou diarrhée nocturne
<u>BIOLOGIE</u>		
<u>VS</u>		<u>Score</u>
0 = < 20 mm/h	7.5 = 20-50 mm/h	15 = > 50 mm/h
<u>Albumine</u>		<u>Score</u>
0 = ≥ 35 g/L	10 = 31-34 g/L	20 = ≤ 30 g/L
<u>EXAMEN CLINIQUE</u>		
<u>Poids</u>		<u>Score</u>
0 = Gain de poids, poids stable ou baisse volontaire	5 = Poids stable involontaire ou perte de 1 à 9 %	10 = Perte de poids ≥ 10%
<u>Atteinte périanale</u>		<u>Score</u>
0 = Aucun ou fissure asymptomatique	7.5 = 1-2 fistules silencieuses, faible écoulement, sans douleur	15 = Fistule active, écoulement, douleur ou abcès
<u>Manifestations extra-digestives</u>		<u>Score</u>
Fièvre ≥ 38.5°C pendant 3 jours dans la semaine précédente, arthrite, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum		
0 = aucune	10 = 1 ou plus	
Score total (0-125) =		
Rémission < 12.5 – minime = 12.5-40 – modérée = 42.5-57.5 – Sévère = 60-125		

Turner D- IBD 2012

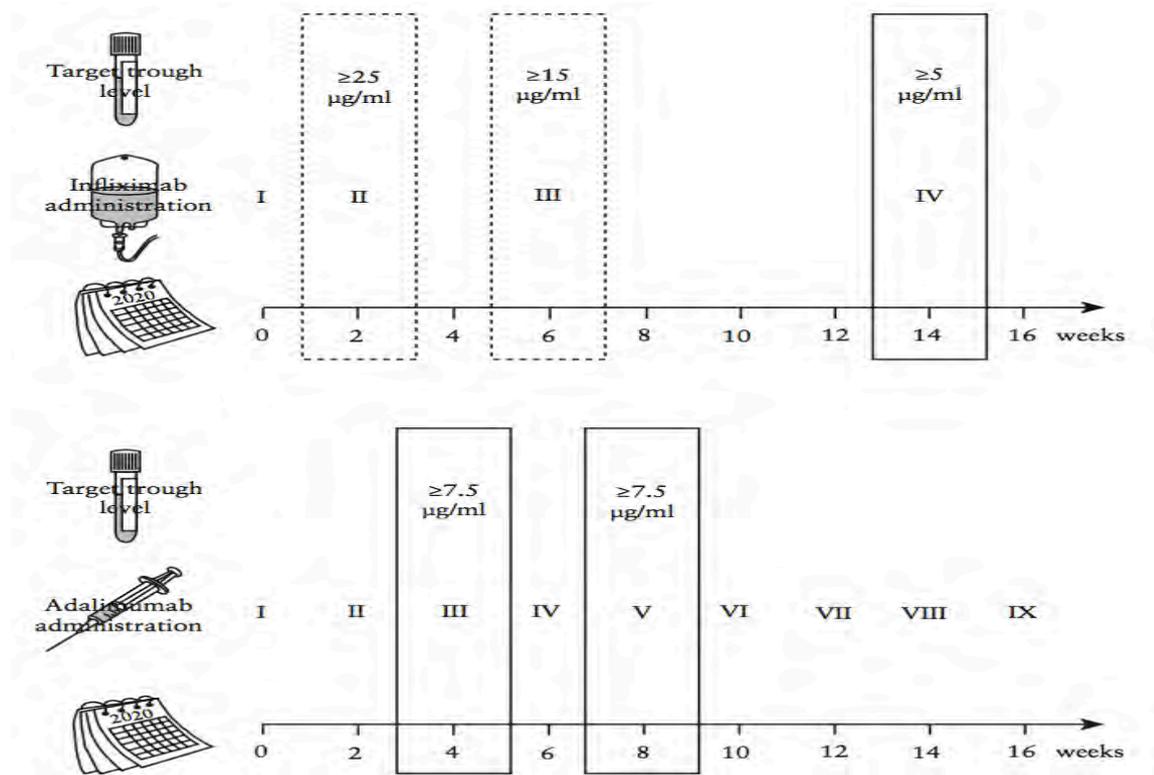
Annexe III – Algorithme traitement d'induction – ECCO 2020



Annexe IV – Algorithme de prise en charge d'une perte de réponse – ECCO 2020



ANNEXE V – Suivi thérapeutique pharmacologique précoce – ECCO 2020



Intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique précoce des anti-TNF chez les enfants atteints de maladie de Crohn

RESUME EN FRANÇAIS

L'objectif principal de cette étude rétrospective au CHU de Toulouse était d'étudier si la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) précoce, dans les 6 mois suivant l'instauration de l'anti-TNF influençait l'évolution clinique et thérapeutique, des enfants atteints de maladie de Crohn.

69 enfants ont été inclus (36% de STP précoce et 54% de STP tardif). Quand le STP était précoce, les patients étaient symptomatiques dans 56% des cas, versus 16% quand le STP était tardif. Les groupes n'étaient donc pas comparables, c'est pourquoi il n'était pas possible de conclure quant à l'influence du STP précoce sur l'évolution clinique et thérapeutique comparé à un STP tardif. Il existait une corrélation entre les taux résiduels et la posologie, la clinique, la CRP, la calprotectine et la cicatrisation muqueuse. Le changement d'anti-TNF a été efficace uniquement dans les cas d'immunisation contre l'IFX. Le changement de classe thérapeutique et l'ajout d'un immunosuppresseur avaient une efficacité limitée.

Value of early therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in children with crohn's disease.

The aim of this retrospective study at the university hospital of Toulouse was to examine if the early therapeutic drug monitoring (TDM), in the 6 months after the introduction of anti-TNF therapy, influences the clinical and therapeutic evolution in children with Crohn's disease.

69 children took part in the study (36% with early TDM and 54% with tardive TDM). 56% of children with early TDM were symptomatic versus 16% with tardive TDM. The two groups were not comparable, thus it was not possible to conclude on the value of early TDM compared to tardive TDM. There was a correlation between through level and posology, clinical situation, CRP, calprotectine and mucosal healing. The switch of anti-TNF was efficient only in the case of immunization against IFX. Switch of therapeutic class and adjonction of immunosuppressive therapy had a limited efficiency.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Crohn, pédiatrie, anti-TNF, suivi thérapeutique pharmacologique, proactif, réactif, cicatrisation muqueuse.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTEUR DE THESE : Emmanuel MAS

DATE DE SOUTENANCE : le 27 septembre 2021