



HAL
open science

Facteurs prédictifs de bonne réponse à S14 et effets indésirables dans une cohorte d'enfants atteints de MICI et traités par Infiximab : étude rétrospective de 147 cas - cohorte SEIsMIC

Olivier Courbette

► **To cite this version:**

Olivier Courbette. Facteurs prédictifs de bonne réponse à S14 et effets indésirables dans une cohorte d'enfants atteints de MICI et traités par Infiximab : étude rétrospective de 147 cas - cohorte SEIsMIC. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01224857

HAL Id: dumas-01224857

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01224857>

Submitted on 5 Nov 2015

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

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

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

COURBETTE Olivier

NE LE 15/05/1985 A ORLEANS (45)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE JEUDI 8 OCTOBRE 2015

Facteurs prédictifs de bonne réponse à S14 et effets indésirables dans une
cohorte d'enfants atteints de MICI et traités par Infliximab :
étude rétrospective de 147 cas - cohorte SEIsMIC

PRESIDENT DU JURY Monsieur le Professeur Christophe MARGUET

DIRECTRICE DE THESE Madame le Docteur Christine MARTINEZ-VINSON

MEMBRES DU JURY Monsieur le Professeur Jean-Pierre HUGOT

Monsieur le Docteur Olivier MOUTERDE

Monsieur le Professeur Xavier ROBLIN

Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr J-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marguet,

je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse. Merci pour votre enseignement au quotidien pendant ces années d'internat, pour votre encadrement et pour la confiance que vous me portez.

A Madame le Docteur Martinez-Vinson,

je vous remercie de m'avoir dirigé dans mes travaux. Merci pour ce soutien sans faille, cette patience au quotidien et la valeur que vous avez su donner à mes travaux. Merci pour ces multiples conseils, ce respect des délais serrés de relecture et cette énergie partagée à travers le monde et que vous influez au quotidien dans la réflexion et la recherche. Merci pour cette confiance.

A Monsieur le Professeur Hugot,

je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre pédagogie, vos encouragements. Apprendre dans votre service fut une merveilleuse expérience. Vous avez su m'encourager, évaluer mes compétences et me donner envie de les exploiter au mieux. Vous m'avez également donné envie de travailler sur le sujet passionnant des MICI pédiatriques.

A Monsieur le Docteur Mouterde,

je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci de m'avoir fait découvrir cette belle discipline qu'est la gastro-entérologie pédiatrique, d'avoir accompagné mes premiers pas, de m'avoir appris à communiquer et à transmettre, à lire et à raisonner, à savoir être constant dans son travail et surtout à savoir sortir des sentiers battus pour innover.

A Monsieur le Professeur Roblin,

je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail et j'espère en être digne. Merci de me faire bénéficier de votre expérience.

A Monsieur le Professeur Savoye,

je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir soutenu et guider pendant ce stage chez l'adulte. Vous avez su me montrer ce qu'est être un bon médecin : polyvalent, curieux et réfléchi et que le savoir n'a pour limites que celles qu'on lui donne.

A Madame le Docteur Camille Aupiais, votre travail pour cette thèse a été des plus importants, merci pour votre disponibilité, l'ensemble de vos travaux et votre expertise.

A Mesdames les Docteurs Dumant et Vasies. Merci d'avoir participé à ma formation, travailler avec vous, c'est lier l'utile à l'agréable.

A l'ensemble des praticiens du CHU Charles Nicolle, votre disponibilité et votre expérience m'ont toujours aidé.

A l'ensemble des équipes para-médicales avec qui j'ai eu la joie d'exercer. Dans les moments de joie comme dans les moments difficiles, tous et toutes avez su être là. Nous avons ri, nous avons souffert ensemble et vous avez su m'épauler au quotidien. La bonne humeur malgré tout a toujours été au rendez-vous et je vous en remercie pour ça.

A Sylvie et Géraldine et l'ensemble des secrétaires du 5^{ème} étage point vert. Sans vous, cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci d'avoir accepté de relever ce défi.

-

A mes grands-parents, ici et ailleurs, vous faites partie de cette histoire, de MON histoire.

A mes parents (dont ma maman chérie), depuis les bancs de la faculté jusqu'à cette soutenance, j'ai pu compter sur votre soutien, vos encouragements, votre confiance et votre affection. Voici une étape importante de ce résultat et j'espère que vous en serez fiers.

A mes sœurs, Isabelle et Magali, merci pour vos formidables conseils, merci d'avoir toujours gardé une oreille attentive pour votre frère, vous êtes d'un grand soutien.

A Fred, merci de rendre ma sœur heureuse au quotidien, merci pour nos moments de complicité. Avec Isabelle, vous êtes mon sas de décompression, celui qui m'a permis d'avancer sereinement.

A Rose, ma nièce, tu ne t'en souviendras probablement pas, mais tu étais là. Gazouillant sur mon recueil de données, bavouillant sur la souris de mon ordinateur. Tu es au point sur l'intérêt du dosage de l'inflximabémie, je t'en ai parlé pendant des heures. Nous avons avancé en même temps, toi dans l'apprentissage du 4 pattes, moi dans la rédaction de ce travail. Ton sourire en toute circonstance m'a aidé à garder le mien.

A Marie-Hélène ma marraine, à ton soutien et ton affection sans limite, merci d'être aussi présente à mes côtés, et de croire en moi. Tu prends soin des tiens et nous t'en remercions.

A Pierre-Adelin, mon mari gazoline. Cela fait 4 ans maintenant que tu partages ma vie et plus d'un an que nous sommes mariés. C'est une bonne occasion pour te remercier d'être là, au quotidien, à mes côtés. Tu m'épaulés de manière exceptionnelle dans tout ce que j'entreprends et répare mes gaffes. Tu m'apportes du bonheur et me rend heureux. Ce travail ne serait pas le même sans toi, ma vie non plus d'ailleurs. Je t'aime, tu es mon essence, ce qui me permet d'avancer quand je n'y arrive plus, qui me pousse à me dépasser et à aller de l'avant.

A mes beaux-parents et ma belle-sœur Sonia, merci pour vos encouragements et votre soutien.

A Paola, Colin (Olivier), Hélène, Sofia et Mariam. Est-ce que vous vous souvenez ? Nous étions jeunes et rêveurs sur les bancs de la Fac. Et les révisions, mon anniversaire que nous avons toujours fêté même en pleine révision, de cet ECN à Bordeaux. Puis chacun à pris son envol, à travers la France et parfois les DOM-TOM. Nous avons su garder ce lien et c'est avec fierté que je constate à quel point nous sommes accomplis. Hélène, il fallait le faire, nous passons ensemble notre thèse : même jour, même heure, je pense à toi et t'encourage.

A Audrey, Caro, Flo et Alex, vous qui me supportez au quotidien, merci de m'avoir accueilli au sein de ce cabinet tourangeau, vous allez me manquer.

LISTE DES ABBREVIATIONS

5 ASA : 5 amino-salicylés
AUC : Area Under the Curve
BGN : Bacilles Gram négatif
CEMARA : Centre des Maladies Rares : registre référençant les maladies rares digestives dans le centre des maladies rares digestives
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP : C-reactive protéine
DS : Derivation Standard
EBV : Epstein-Barr Virus
EI : Effet Indésirable
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Fc : Fragment cristallisable
HACA : Human Anti-Chimeric Antibodies
HBV : virus de l'Hépatite B
HDJ : Hôpital de jour
IC : Intervalle de confiance
IFX : Infliximab
IL : Interleukine
Ig : immunoglobuline
J : jour
LEAD : Lupus Erythémateux Aigu Disséminé
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu
OR : Odds Ratio
PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PUCAI : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RAS : Réaction anaphylactique sévère
RCH : Recto Colite Hemorragique
RDB : Hôpital Robert Debré
RIA : Radioimmunoassay
S : Semaine
Th : Lymphocyte T helper
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
VS : Vitesse de Sedimentation
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	1
2	Patients et méthodes	4
2.1	Sélection de la population.....	4
2.2	Méthode de recueil	4
2.3	Evaluation des patients et des visites.....	4
2.4	L'infliximabémie et les HACA	6
2.5	Recueil des effets indésirables.....	6
2.6	Aspect éthique	8
2.7	Analyse statistique.....	8
3	Résultats	10
3.1	Patients : description de la cohorte	10
3.2	Efficacité de l'infliximab.....	12
3.2.1	Caractéristiques des patients à S14 en fonction du seuil de réponse thérapeutique..	13
3.2.2	Facteurs prédictifs d'obtention de la rémission à S14.....	16
3.2.2.1	Données générales	16
3.2.2.2	Seuil d'infliximabémie efficace à J45 sur l'ensemble de la cohorte.....	17
3.2.2.3	Analyse dans le sous-groupe des patients atteints de MC	18
3.3	Description des effets indésirables	19
3.3.1	Description des réactions anaphylactiques sévères	21
3.3.2	Infections sévères	23
3.3.3	Description du psoriasis : caractéristiques des patients au moment du diagnostic ...	23
3.3.4	Description des autres effets indésirables	26
4	Discussion	28
5	Conclusion.....	34
	ANNEXES.....	39

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des effets indésirables	7
Flow chart	11
Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion et pendant la phase d'induction des patients inclus et des patients non naïfs.....	12
Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction du statut de réponse à S14	14
Figure 1 : Taux sériques d'infliximab au cours des 4 premières injections, en fonction des groupes de réponse thérapeutique à S14	15
Tableau 4 : Facteurs associés à la rémission à S14 : analyse univariée	17
Tableau 5 : Facteurs associés à la rémission à S14 : analyse multivariée avec choix N°1 pour l'infliximabémie (4,7 g/mL), avec sélection automatique	18
Figure 2 : Courbe ROC pour la prédiction de l'évènement rémission en fonction de l'Infliximabémie à J45, chez les enfants avec maladie de Crohn	19
Tableau 6 : Facteurs associés à la rémission à S14 chez les patients avec MC : analyse multivariée avec choix N°1 pour l'infliximabémie (4,7 g/mL), avec sélection automatique	19
Tableau 7 : Nombre d'enfants ayant présenté les différents effets indésirables au cours de la phase d'induction (N=147) et d'entretien (N=138).....	20
Tableau 8 : Caractéristiques des patients, selon la survenue ou non d'une RAS.....	22
Figure 3 : Survie sans diagnostic de psoriasis, estimée par la méthode de Kaplan-Meier.....	24
Tableau 9 : Caractéristiques du suivi des patients, selon la survenue ou non du diagnostic de psoriasis.....	25
Figure 4 : Survie sans diagnostic de psoriasis, estimée par la méthode de Kaplan-Meier et stratifiée selon la réponse à J45.....	26
Tableau 10 : Descriptions des effets indésirables de la cohorte hors RAS, psoriasis paradoxal et infection sévère	27
Annexe 1 : Pediatric Crohn Disease Activity Index	40
Annexe 2 : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index	41
Annexe 3 : Score de Paris	42

1 Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent plusieurs entités dont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI pédiatriques sont en augmentation d'incidence depuis ces 20 dernières années, surtout pour la MC. En 2005, l'incidence a été estimée à 5.5 cas pour 100 000 enfants pour la MC (1).

Les MICI sont plus étendues au diagnostic avec des lésions plus sévères chez l'enfant. L'objectif thérapeutique est d'obtenir une guérison muqueuse, maintenir la croissance staturo-pondérale et permettre le développement de la puberté. Les soins doivent rester compatibles avec l'emploi du temps des enfants afin de garantir un avenir psychosocial et professionnel de qualité.

L'infliximab (IFX), un anti-TNF α , est un des traitements les plus efficaces dans les MICI pédiatriques (2-5). Il permet de réduire le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie (6,7). Son efficacité dans la MC a été démontrée dans les études randomisées ACCENT 1 et 2 (2), et pour la RCH dans les études ACT 1 et 2 (4). Cependant lors de son utilisation, les cliniciens ont rencontré deux problèmes majeurs : la perte de réponse clinique secondaire et les effets indésirables sévères qui contre-indiquent son administration.

La perte de réponse secondaire apparaît chez 1/3 des répondeurs précoces (8). Des études pédiatriques dans le cadre de la MC ont retrouvé un taux augmenté de perte de réponse chez l'enfant : 40% à 3 ans et 50% de la population à 5 ans de traitement. Ceci suggère une pharmacodynamie et une pharmacocinétique de l'IFX différente chez l'enfant (9-12). Pour pallier à cette perte de réponse, l'optimisation thérapeutique (augmentation des doses et/ou de la fréquence d'administration) est efficace mais ces thérapies sont onéreuses et représentent une dépense importante pour la collectivité liée aux doses nécessaires à administrer. Deux facteurs ont été mis en évidence dans le mécanisme de perte de réponse : la concentration résiduelle d'IFX et les anticorps anti-IFX (HACA).

Les premières études ayant fait le lien entre l'efficacité thérapeutique et la concentration résiduelle ont été réalisées chez l'adulte, dans la polyarthrite rhumatoïde : Saint Clair et al. ont démontré que la réponse clinique, biologique et radiologique lors d'une thérapie par IFX était corrélée aux concentrations résiduelles (13). Puis dans la MC adulte, il a été démontré qu'une concentration sérique élevée en IFX était corrélée à une durée d'action plus longue du

traitement (14). La concentration résiduelle détectable d'IFX est corrélée à un taux de rémission clinique augmenté, à une concentration sérique de CRP diminuée et à un taux de rémission endoscopique augmenté (15). Dans le cas de la RCH, une concentration résiduelle détectable est prédictive de la rémission clinique, de l'amélioration endoscopique et d'un risque diminué de recours à la colectomie à 1 an (16). En pédiatrie : un lien a été démontré entre la concentration sérique d'IFX pendant l'induction et le niveau d'inflammation intestinal. Cette étude n'a pas permis de faire un lien entre le taux d'IFX et la réponse thérapeutique (17). Mais plus récemment, un lien a été fait entre le taux de l'infliximabémie sérique résiduelle, le développement d'anticorps anti-infliximab (HACA) et l'activité de la maladie (18).

Chez l'adulte, une étude récente montre une efficacité du traitement quand l'infliximabémie est comprise entre 3 et 7 µg/L dans les MICI (19). D'autres études montrent qu'un taux sanguin détectable suffit pour être efficace (16). Sur le plan pharmacologique, la plupart des études utilisaient la méthode de dosage ELISA. Peu de données nous permettent d'analyser sa sensibilité, sa spécificité et son utilisation en pratique mais de nombreux faux positifs ou faux négatifs sont décrits. De nombreux travaux ont mis en exergue l'utilisation du dosage par RIA (20). Cette technique permet d'analyser la capacité de la substance elle-même à porter le TNF, plutôt que l'analyse d'épitopes dont le caractère fonctionnel est inconnu (21). Aucun taux efficace d'IFX n'a été mis en évidence à ce jour dans les MICI pédiatriques.

L'IFX comporte des parties variables d'origine murine, ce qui explique en partie le développement d'anticorps anti-infliximab (HACA). La production de ces HACA est multifactorielle : caractéristiques du patient, type de pathologie, caractéristiques du traitement. Deux facteurs réduiraient leurs formations : l'administration préventive d'hydrocortisone (22) et l'immunosuppression associée (23). Ces anticorps favorisent les réactions d'hypersensibilité (24), la réduction de la durée de la réponse au traitement et la perte de réponse (14). Cependant les résultats des études sont discordants et le réel impact des HACA est difficile à évaluer.

L'IFX est généralement bien toléré mais peut provoquer des effets indésirables tels que des infections, des réactions cutanées variées, une maladie sérique ou des réactions anaphylactiques immédiates lors de la perfusion (25-27).

Au final, déterminer un seuil efficace d'infliximabémie serait utile pour déterminer si il est légitime d'optimiser le traitement, de diminuer les doses, d'espacer les injections voire

d'interrompre le traitement par Infliximab. En effet un taux indétectable chez des patients en rémission serait un facteur prédictif de rémission à long terme. (28,29). Cela permettrait également une prise en charge éclairée et d'avoir un objectif lorsque une optimisation du traitement est mise en place. Le dosage des HACA en routine devrait être réservé au cas où l'infliximabémie seule ne permet pas de guider la prise en charge thérapeutique (30).

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la rémission clinique sous IFX à S14, et particulièrement la concentration sérique d'IFX résiduelle. Pour cela nous avons étudié la cohorte SEISMIC qui regroupe des enfants suivis pour MICI dans un hôpital parisien de 2002 à 2014.

En objectifs secondaires, nous évaluerons l'efficacité du traitement et ses effets indésirables.

Parmi ceux-ci nous étudierons le lien entre l'infliximabémie, le taux d'HACA et la survenue d'un psoriasis paradoxal ou d'une réaction anaphylactique sévère.

2 Patients et méthodes

2.1 Sélection de la population

Une analyse rétrospective mono centrique a été réalisée sur une cohorte d'enfants suivis pour MICI à l'Hôpital Robert Debré (service Hôpital de Jour). Tous les patients suivis dans le service ont été inclus dans la base de données CEMARA (Centre des maladies rares). La liste des patients éligibles était issue de la base de données CEMARA.

Tous les patients âgés de 2 à 18 ans, atteints de MC ou RCH et traités pour la première fois par IFX entre janvier 2002 et mars 2014, ont été considérés pour inclusion dans l'étude.

Les enfants de moins de 2 ans, les enfants ayant reçu des cures d'IFX à la demande ou d'une durée inférieure à 45 jours, les patients dont le traitement avait été initié dans un autre centre et les patients dont le dossier médical était incomplet ou absent ont été exclus.

Les patients avaient tous reçu un traitement d'induction par IFX (perfusion de 4h à la dose de 5 mg/kg) aux semaines 0, 2 et 6, suivi d'un traitement d'entretien. Le schéma standard du traitement d'entretien était une perfusion de 2h de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Il pouvait être adapté en fonction de l'état clinique de l'enfant avec une posologie maximale de 10 mg/kg et un intervalle compris entre 4 et 8 semaines entre deux perfusions.

2.2 Méthode de recueil

Les données ont été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers médicaux des enfants et les scores d'activité ont été calculés *a posteriori* au moment du recueil. 17 enfants dont le dossier médical était incomplet ou absent ont été exclus.

2.3 Evaluation des patients et des visites

Pour chaque enfant, il a été recueilli :

- Données cliniques au moment du diagnostic : sexe, date de naissance, âge au moment du diagnostic, type de pathologie (MC ou RCH), Score de Paris, présence d'une sténose de la valvule, de manifestations extra digestives, antécédent de résection chirurgicale et indication du traitement par IFX
- Données sur le traitement : traitements adjuvants utilisés avant la biothérapie

A la semaine 14 de traitement (S14), ont été recueillis :

- Modalités du traitement : posologie de l'IFX, délai depuis la perfusion précédente, modification des modalités d'administration (optimisation), traitements associés (corticoïdes, immunosuppresseurs, amino-salicylés, lavements corticoïdes ou 5-ASA, NEDC) et arrêt d'un traitement associé depuis la visite précédente.
- Données biologiques : VS, CRP, Hémoglobine, hématicrite, albumine, taux sanguin de Lymphocytes, concentration résiduelle d'IFX et HACA (prélevés avant administration de l'IFX).
- Activité de la maladie : poids en kilogrammes, taille en dérivatif standard (DS), scores d'activité de la maladie soit le Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) (31) pour la MC et le Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (32) pour la RCH, recours à une résection iléo-caecale ou colique et date de réalisation de la chirurgie. Ces scores d'activité sont des scores clinico-biologiques. Les données de l'endoscopie digestive, reflet de l'activité au niveau de la muqueuse intestinale, n'ont pas été évaluées.

Interprétation des scores d'activité :

- Le PCDAI est un score clinico-biologique utilisé pour évaluer la sévérité dans la maladie de Crohn chez l'enfant. Il se compose des items suivants : douleurs abdominales, degré d'activité, selles (nombres, consistance et rectorragies), hématicrite, VS, albuminémie, croissance staturo-pondérale, examen abdominal et périnéal et atteintes extra-digestives.
- Le PUCAI est un score clinique utilisé pour évaluer la sévérité dans la RCH pédiatrique. Il comporte les items suivants : douleurs abdominales, rectorragies, selles (consistance et nombre), selles nocturnes et degré d'activité.

La réponse thérapeutique définie à 14 semaines pour l'analyse, prend trois modalités : la non réponse (absence de réponse partielle et de rémission), la réponse partielle (baisse du score d'au moins 12.5 (Crohn) ou 20 (RCH) et absence de rémission) et la rémission (score inférieur ou égal à 10).

2.4 L'infliximabémie et les HACA

Un prélèvement sanguin de routine a été réalisé avant chaque injection afin d'évaluer l'activité de la maladie, de dépister les contre-indications au traitement et doser l'infliximabémie et les anticorps anti-Infliximab (HACA).

Les prélèvements sanguins ont été analysés au Laboratoire d'immunologie biologique de l'Hôpital Necker-enfants malades (AP-HP).

Le dosage de l'IFX a été réalisé par une technique ELISA : capture à l'aide de TNF recombinant. Le seuil de détection du dosage était de 1 µg/mL. Tous les dosages inférieurs à 1 µg/mL ont été rendu sous le sigle « < 1 µg/mL » et côté comme 1 µg/mL pendant le recueil.

Les anticorps anti-drogue (HACA) ont été détectés par une technique ELISA : inhibition de la capture de l'infliximab. Le résultat a été exprimé en pourcentage d'inhibition de capture de l'IFX, à une dilution du sérum test à 1/100ème et comparativement à un sérum contrôle.

Les résultats biologiques d'infliximabémie et d'HACA ont été recueillis indépendamment par l'équipe de biologie et ont été saisis dans les dossiers après le recueil clinique et le calcul du score d'activité.

2.5 Recueil des effets indésirables (EI)

La survenue d'un EI immédiat a été notée dans le dossier le jour de la perfusion et celle d'un effet retardé a été notifiée à la perfusion suivante.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients.

15 classes d'effets indésirables ont été établies à la fin du recueil, en fonction de l'incidence ou de l'appareil atteint. (Tableau 1)

Tous les effets indésirables ont été déclarés à la pharmacovigilance.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Effets indésirables	Commentaire	immédiat	retardé
Réaction anaphylactique sévère		+	
Infection sévère	<i>Folliculite sévère, nécrose ganglionnaire, infection mandibulaire à mycobactérie, abcès à répétitions, réactivation VHB / Hépatite B aigue</i>		
Réaction anaphylactique modérée	<i>Urticaire, tachycardie</i>	+	
Psoriasis/rhumatisme psoriasique			+
Manifestations cutanées	<i>Eruption non urticarienne, eczéma, prurit, xérose cutanée, érythrose visage</i>	+	+
Troubles des phanères	<i>Chute de cheveux, changement de couleur de cheveux, alopecie</i>		+
Malaise vagal	<i>Vertiges, hypotension artérielle</i>		+
Syndrome grippal	<i>Céphalées, myalgies, fièvre</i>	+	+
Nausées vomissements			+
Arthralgies			+
Cas rares			
Leucémie myéloïde chronique			+
Lupus systémique			+
Thrombose veineuse profonde			+
Cytolyse hépatique			+
Convulsions			+

VHB : virus de l'hépatite B

Le service de pharmacovigilance a classé les effets indésirables en fonction de leur gravité :

- effets indésirables graves (réaction anaphylactique sévère, infection sévère, thrombose veineuse profonde, cytolysé hépatique, convulsions, lupus systémique et leucémie myéloïde chronique)
- effets indésirables non graves (psoriasis, manifestation cutanée, trouble des phanères, réaction anaphylactique modérée, malaise vagal, syndrome grippal, nausées, vomissements, arthralgies).

2.6 Aspect éthique

Les patients ont été enregistrés sous un identifiant de manière à conserver leur anonymat.

Toutes les données ont été enregistrées dans une base de recueil informatique déclarée à la CNIL (N°1758964 v 0).

L'étude a reçu un avis favorable du Comité de l'Evaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale de l'hôpital Robert Debré.

Tous les patients mineurs et majeurs ont reçu une note d'information et signé un consentement pour l'étude.

2.7 Analyse statistique

Toutes les données ont été saisies dans le logiciel EPIDATA afin d'être analysées.

Description

Les variables quantitatives de distribution non gaussienne sont décrites en médiane, quartiles (Q1 ; Q3), minimum, maximum et moyennes (écart-type). Les variables qualitatives sont décrites en effectif (pourcentage). La comparaison des caractéristiques des enfants selon les groupes a été menée : pour les variables qualitatives : par les tests de chi² ou de Fischer selon les conditions de validité ; et par test de chi² de tendance dans le cas des comparaisons entre trois groupes ordinaux (absence de réponse, réponse partielle et rémission) , pour les variables qualitatives, les conditions d'application des tests paramétriques n'étant pas remplies, les tests non paramétriques ont été utilisés : le test de Mann-Whitney-Wilcoxon a été utilisé pour les comparaisons entre 2 groupes et le test global de Kruskal-Wallis pour les comparaisons entre 3 groupes non ordinaux. Dans le cas des comparaisons entre trois groupes ordinaux (absence de réponse, réponse partielle et rémission), la test de pente de la régression linéaire simple a été utilisé. Ces tests sont bilatéraux. Le degré de significativité retenu pour ces analyses est de 0,05.

Analyse

La rémission à court terme (à S14) sera modélisée par une régression logistique binomiale. Les intervalles de confiance des OR sont estimés selon la méthode du maximum de vraisemblance. Pour les variables qualitatives, la loglinéarité est testée. Dans le cas où elle n'est pas respectée, les variables qualitatives sont découpées en classes. Les facteurs significatifs au seuil de 20% en analyse univariée sont sélectionnés pour le modèle multivarié auquel une sélection automatique (« stepwise ») sera appliquée (seuil d'entrée : 0.20 et seuil de significativité : 0.05). L'étude de la survie sans rechute chez les patients ayant répondu à 14 semaines sera réalisée par modèles de survie. L'étude de la réponse thérapeutique après une première rechute sera réalisée par modèles de survie. L'étude de la survenue d'effets indésirables sera réalisée par modèles de survie.

3 Résultats

3.1 Patients : description de la cohorte

173 patients ayant reçu de l'Infliximab ont été inclus dans l'étude, ce qui correspond à 42% des patients suivis pour MICI dans le service de gastro-entérologie et nutrition pédiatrique de l'Hôpital Robert Debré entre 2002 et 2014. 17 patients ont été exclus pour absence de dossiers médicaux ou données biologiques incomplètes, 9 patients pour avoir été suivis dans un autre centre par la suite ou pour avoir un statut non naïf pour l'infliximab.

Au total 147 patients ont été suivis en phase d'induction dont 138 patients pendant la phase d'entretien (Flow chart). Les caractéristiques des 138 patients sont détaillées dans le tableau 2.

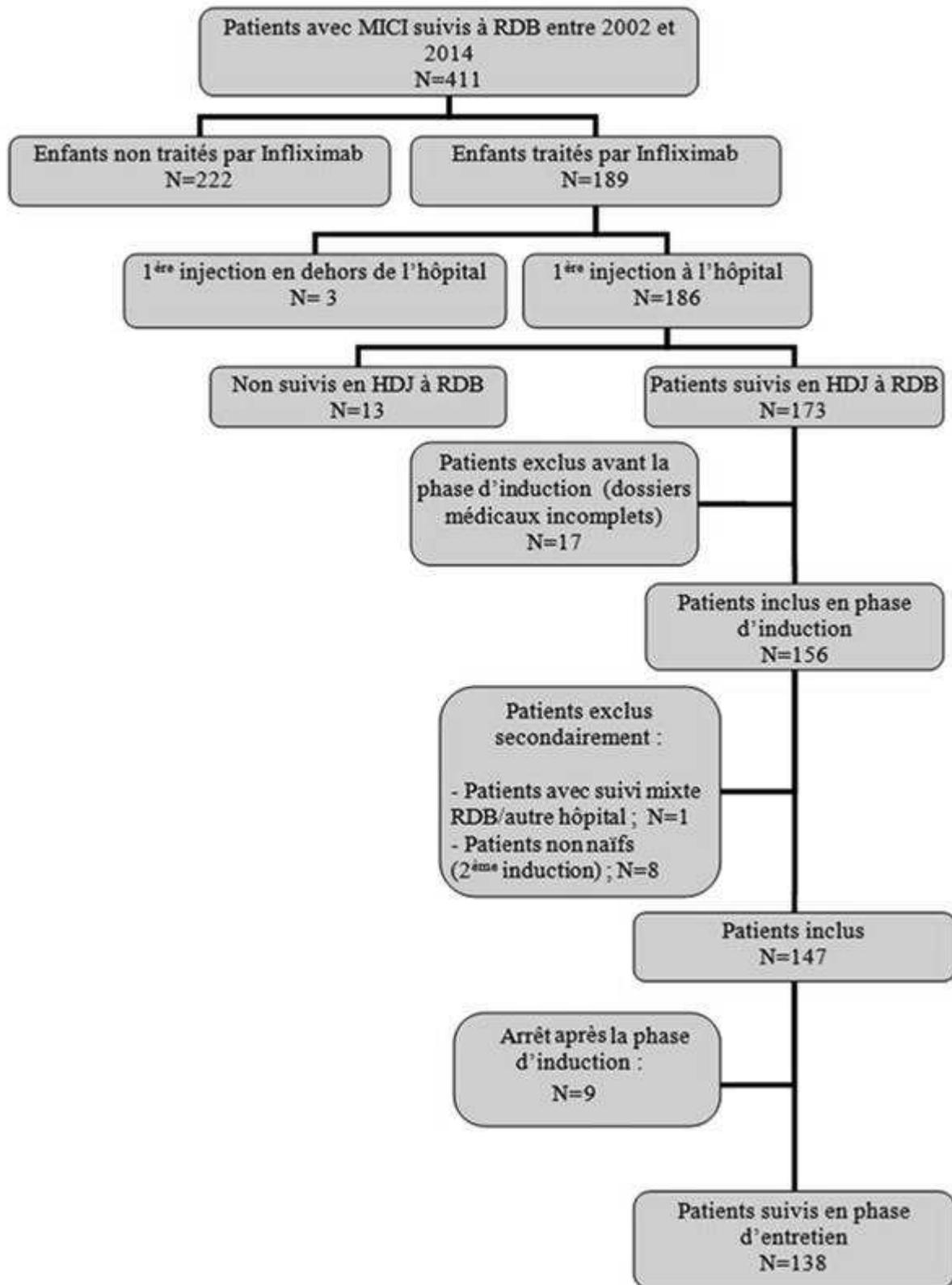
115 patients étaient suivis pour une MC et 23 pour une RCH. 14.5% des patients ont eu des manifestations extra-digestives. Il y avait autant de garçons que de filles. Au moment du diagnostic, l'âge médian était de 11.5 ans, le poids médian à -0.6 DS et la taille médiane à -0.5 DS. Le traitement par IFX était initié vers l'âge de 14 ans, environ 2 ans après le diagnostic. Les patients de moins de 11 ans à l'initiation de la biothérapie représentent 19% de la cohorte (n=28). L'indication du traitement était dans 61.6% (n=85) des cas une pathologie active résistante au traitement conventionnel, dans 26.8% (n=37) des cas une maladie ano-périnéale fistulisante, dans 11.6% (n=16) une colite grave. 3 patients avaient été opérés du tube digestif avant traitement par IFX.

93% des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur avant la mise en route de la biothérapie.

Lors de la première injection le PCDAI médian était de 35 (25 ; 45) pour la MC et le PUCAI médian de 35 (25 ; 45) pour la RCH. Le délai médian entre le diagnostic et le début de la biothérapie était de 18.9 mois (77,6 ; 36,3).

Le suivi allait de 3 mois à 106.4 mois, avec une médiane de 23.9 mois (11,6 ; 36,5). Le nombre d'injections durant le suivi allait de 4 à 65 injections avec une médiane de 15 injections (8 ; 22).

Flow chart



HDJ : Hôpital de jour. RDB : Hôpital Robert Debré.

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion et pendant la phase d'induction des patients inclus et des patients non naïfs, étude SEIsMIC

Variable	Patients avec phase d'entretien N=138	Patients sans phase d'entretien N=9	Total N=147	Patients non naïfs (2 ^{ème} induction) N=8
Baseline				
Sexe masculin, % (n)	51,5 (71)	44,4 (4)	51 (75)	50 (4)
Age au diagnostic, en années				
Médiane (Q1 ; Q3)	11,5 (9,3 ; 13,7)	12,3 (10,6 ; 13,3)	11,5 (9,3 ; 13,7)	12,6 (10,9 ; 14,2)
Minimum ; Maximum	3,2 ; 16,8	3,2 ; 16,5	3,2 ; 16,8	5,3 ; 14,3
Type de pathologie, % (n)				
Maladie de Crohn	83,3 (115)	88,9 (8)	83,7 (123)	100 (8)
Rectocolite hémorragique	16,7 (23)	11,1 (1)	16,3 (24)	0 (0)
Sténose de la valvule iléo caecale, % (n)	16,7 (23)	22,2 (2)	17 (25)	25 (2)
Manifestations extra-digestives, % (n)	14,5 (20)	11,1 (1)	14,3 (21)	0 (0)
Réséction chirurgicale, % (n)	2,2 (3)	0 (0)	2 (3)	25 (2)
Type de chirurgie, % (n)	N=3	–	N=3	N=2
Résection iléo-caecale	66,7 (2)	–	66,7 (2)	50 (1)
Résection colique	33,3 (1)	–	33,3 (1)	50 (1)
Age à la résection chirurgicale, en années	N=3	–	N=3	N=2
Médiane (Q1 ; Q3)	13,8 (12,9 ; 17,5)	–	13,8 (12,9 ; 17,5)	15,4 (14,9 ; 15,9)
Minimum ; Maximum	12,9 ; 17,5	–	12,9 ; 17,5	14,9 ; 15,9
Indication du traitement par biothérapie, % (n)				
Maladie ano-périnéale fistulisante	26,8 (37)	11,1 (1)	25,9 (38)	25 (2)
Echec du traitement médical	61,6 (85)	66,7 (6)	61,9 (91)	75 (6)
Colite grave	11,6 (16)	22,2 (2)	12,2 (18)	0 (0)
Traitement adjuvant reçu avant initiation de la biothérapie, % (n)	92,8 (128)	100 (9)	93,2 (137)	87,5 (7)

(Q1 ; Q3) = (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile) ; SDS = score de déviation standard ; NA = non applicable

3.2 Efficacité de l'infliximab

A J0, 98% (n=144) des patients étaient en rechute clinique. Dès J15, 31.3% (n=46) étaient en rémission et à J45, 48.6% (n=71) des patients étaient en rémission clinique. Les patients ont obtenu une décroissance médiane de 20 points (-35 ; -10) de score d'activité au cours de l'induction et une normalisation de la CRP.

A la 14^{ème} semaine de traitement c'est-à-dire à la première injection de la phase d'entretien, 132 patients ont été analysés en fonction de leur statut de réponse clinique à la thérapie.

57 patients (43%) étaient en rémission clinique, 43 patients (33%) étaient répondeurs partiels et 32 patients (24%) étaient non répondeurs à l'Infliximab toutes pathologies confondues. Au cours du suivi 87.1% des patients ont obtenu une rémission (n=128), dont 53.7% au cours de

l'induction et 33.4% au cours de la phase d'entretien du traitement. Le délai médian entre le J0 et la rémission est de 7.3 (6,5 ; 14,5) semaines selon Kaplan Meier, après 3 injections.

La probabilité de survenue de la rémission clinique selon les scores d'activité est de 0.55 (0,47 ; 0,63) à 14 semaines de suivi et de 0.85 (0,78 ; 0,90) à la 50ème semaine de suivi. Néanmoins la survie sans rechute après avoir obtenu la rémission clinique est de 0.74 (0,65 ; 0,81) à 10 semaines et de 0.32 (0.24 ; 0.41) à la 50ème semaine. 71.1% des patients ont un traitement associé lors de la 1^{ère} rémission dont 55% étaient traités par azathioprine en association.

3.2.1 Caractéristiques des patients à S14 en fonction du seuil de réponse thérapeutique

L'injection de S14 a eu lieu 56 jours (54 ; 62) après J45 et les patients ont obtenu un score d'activité médian de 15 (5 ; 22,5).

Il y avait 57 patients répondeurs, 43 patients répondeurs partiels et 32 patients non-répondeurs. Nous avons comparé ces 3 groupes de patients. (Tableau 3).

Au moment du diagnostic : l'âge, le sexe, le type de pathologie, la présence d'une sténose de la valvule ou l'indication de la biothérapie n'étaient pas significativement différents dans les 3 populations.

A l'initiation de la biothérapie, le score d'activité, l'âge et le traitement associé n'étaient pas différents entre les 3 populations. Le poids en DS était augmenté chez les patients répondeurs + 0.1 DS (-0.9 ; +1.2) contre -0.6 DS (-1.6 ; +0.5) chez les patients non répondeurs. (p=0.03). La taille en DS n'était pas différente entre les 3 populations. Un retard de croissance (Score G1) étaient retrouvé chez 52.3% chez les patients répondeurs contre 76.9% des patients non répondeurs (p=0.02). La VS, la CRP, l'hémoglobininémie et l'hématocrite étaient identiques dans les 3 populations. L'albuminémie était significativement augmentée chez les patients répondeurs comparés aux non répondeurs : 36.1 g/L (31.8 ; 40.0) contre 32.7 g/L (27.6 ; 37.5). (p < 0.01).

A S14, la médiane de poids étaient augmentée chez les patients répondeurs +0.8 DS (-0.1 ; +1.9) contre -0.6 DS (-1.4 ; +0.8) chez les patients non-répondeurs (p<0.01). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 3 populations pour les items : taille du patient, délai entre les injections et thérapie associée.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction du statut de réponse à S14

Variable	Patients ayant reçu une 4 ^{ème} injection à la semaine 14 N= 132			p-value ³
	Patients non répondeurs N=32	Patients répondeurs partiels ¹ N=43	Patients en rémission ² N=57	
Sexe, % (n)				
Masculin	59.4 (19)	51.2 (22)	47.4 (27)	0.33
Pathologie				
Maladie de Crohn, % (n)	81.3 (26)	90.7 (39)	77.2 (44)	0.48
Rectocolite hémorragique, % (n)	18.8 (6)	9.3 (4)	22.8 (13)	
Age au diagnostic, en années				
Médiane (Q1 ; Q3)	11.6 (9.2 ; 14.1)	11.4 (9.2 ; 13.7)	11.7 (9.6 ; 13.6)	0.76
Minimum ; Maximum	5.0 ; 16.8	3.6 ; 16.4	3.2 ; 16.5	
Score de Paris				
Pour les maladies de Crohn	N = 26	N = 39	N = 44	
Age <10 ans (versus 10 à 17 ans)	26.9 (7)	28.2 (11)	27.3 (12)	0.99
Localisation s				
Type d'atteinte du Tube digestif bas, % (n)				
- L1	19.2 (5)	10.2 (4)	20.5 (9)	0.78
- L2	23.1 (6)	30.8 (12)	27.3(12)	
- L3	57.7 (15)	59.0 (23)	50.0 (22)	
- aucune	0	0	2.3 (1)	
Atteinte TD au-dessus de Treitz, % (n)	53.9 (14)	41.0 (16)	54.6 (24)	0.81
Atteinte Jejunum et /ou 2/3 proximal ileon, % (n)	3.9 (1)	0.0 (0)	4.6 (2)	0.74
Evolution				
Inflammatoire, % (n)	100.0 (26)	100.0 (39)	95.5 (42)	0.15
Sténosante, % (n)	11.5 (3)	15.4 (6)	13.6 (4)	0.86
Fistulisante, % (n)	7.7 (2)	23.1 (9)	18.2 (8)	0.43
Périnéale, % (n)	15.4 (4)	35.9 (14)	36.4 (16)	0.11
Retard de croissance, % (n)	76.9 (20)	82.1 (32)	52.3 (75)	0.02
Pour les RCH	N = 6	N = 4	N = 13	
Extension, % (n)				
Proctite	16.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.46
Colite Gauche	16.7 (1)	25.0 (1)	38.5 (5)	
Colite étendue	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
Pancolite	66.6 (4)	75.0 (3)	64.5 (8)	
Sévérité : au moins une poussée sévère , % (n)	100 (6)	100 (4)	100 (13))	NA
Sténose de la valvule iléo caecale, % (n)	21.9 (7)	14.0 (6)	17.5 (10)	0.78
Manifestations extra-digestives, % (n)	9.4 (3)	18.6 (8)	10.5 (6)	NA
Résection chirurgicale, % (n)	3.1 (1)	0.0 (0)	3.5 (2)	NA
Indication du traitement par biothérapie, % (n)				
Maladie ano-périnéale fistulisante	25.0 (8)	30.2 (13)	28.1 (16)	0.99
Echec du traitement médical	62.5 (20)	60.5 (26)	57.9 (33)	
Colite grave	12.5 (4)	9.3 (4)	14.0 (8)	

(Q1 ; Q3) = (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile) ; SDS = score de déviation standard ; NA = non applicable

¹ Réponse partielle= Baisse du score d'au moins 12.5 (Crohn) ou 20 (RCH) par rapport à la visite d'inclusion et absence de rémission

² Rémission = score ≤ 10

³ Les tests utilisés ici sont des tests prenant en compte le caractère ordinal de la réponse : test de tendance pour les variables qualitatives à deux classes, et régression linéaire pour les variables quantitatives.

Les taux sériques d'IFX et les HACA ont été comparés à J15, J45 et S14 dans les trois populations. Les taux médians d'infliximab sériques étaient significativement augmentés à J15 et J45 chez les patients répondeurs comparés aux patients non répondeurs. ($p = 0.03$ à J15 et $p=0.02$ à J45). A S14 : il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes.

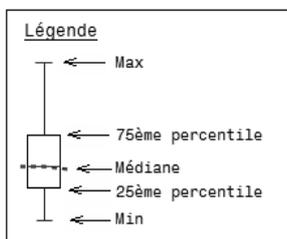
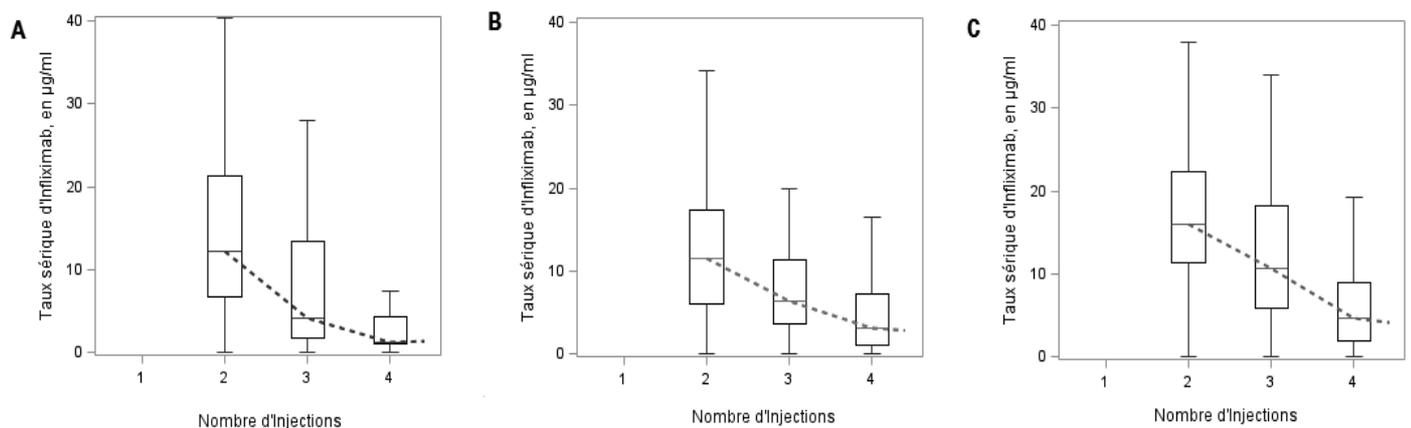
Aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le taux d'HACA, à J15, à J45 ou à S14. A ce stade précoce de la thérapie, le taux médian d'HACA est nul dans les 3 populations aux 3 temps.

Figure 1 : Taux sériques d'infliximab au cours des 4 premières injections, en fonction des groupes de réponse thérapeutique à S14, étude SEIsMIC

A : Patients non répondeurs à S14 (n = 32)

B : Patients répondeurs partiels à S14¹ (n = 43)

C : Patients en rémission à S14² (n = 57)



	Taux sérique d'infliximab			
	A Non répondeurs	B Répondeurs	C Rémission	<i>p</i>
J15	12.2 (6.8 ; 21.3)	11.6 (6.0 ; 17.4)	16.0 (11.3 ; 22.4)	<i>0.03</i>
J45	4.2 (1.7 ; 13.4)	6.4 (3.6 ; 11.4)	10.6 (5.8 ; 18.2)	<i>0.02</i>
S14	1.3 (1.0 ; 4.3)	3.1 (1.0 ; 7.2)	4.7 (1.9 ; 9.0)	<i>0.30</i>

¹ Réponse partielle= Baisse du score d'au moins 12.5 (Crohn) ou 20 (RCH) par rapport à la visite d'inclusion et absence de rémission.

² Rémission = score ≤ 10

3.2.2 Facteurs prédictifs d'obtention de la rémission à S14

3.2.2.1 Données générales (Tableau 4)

En analyse univariée, le sexe, le type de pathologie, l'âge au début de la biothérapie ou le délai entre le diagnostic et le début de la biothérapie n'influaient pas sur la réponse clinique à S14. Le poids à J0 était prédictif d'une bonne réponse OR = 1.61 [IC95 : 1,23 ; 2,16] ($p < 0.01$). Chaque augmentation du poids par pallier de +1 DS augmentait de 1.61 fois le risque d'obtenir une rémission clinique.

En ce qui concerne les traitements associés, La corticothérapie associée entre J45 et S14 augmentait de 2.29 fois le risque d'obtenir la rémission clinique à S14, OR = 2,29 [IC95 : 1,10 ; 4,84] ($p=0.02$). Un traitement associé par NEDC, amino-salicylés, azathioprine ou 6-mercaptopurine n'était pas prédictif d'une bonne réponse.

A J0, chaque augmentation par pallier de 1g/L d'hémoglobémie augmentait de 1.31 fois le risque d'obtenir la rémission [IC95 : 1,07 ; 1,65] ($p= 0.01$) et chaque augmentation par pallier de 10g/L d'albuminémie augmentait de 3.6 fois le risque d'obtenir la rémission [IC95 : 1,96 ; 7.09] ($p < 0.01$). La VS, la CRP, l'hématocrite et la numération lymphocytaire n'influaient pas sur la réponse clinique.

Au total : Le poids à J0, l'hémoglobine et l'albuminémie à J0, une corticothérapie associée à l'IFX sont des facteurs prédictifs de bonne réponse.

Tableau 4 : Facteurs associés à la rémission à S14¹ : analyse univariée

Facteurs	Unité de variation	N	OR [95% CI] ²	P-value
Sexe Masculin		130	0.80 [0.40 ; 1.61]	0.53
Maladie de Crohn (référence = RCH ³)		130	0.50 [0.20 ; 1.24]	0.13
Délai entre le diagnostic et le J0 d'Infliximab (référence : délai \leq 1 an)		130		
- 1 à 2 ans			0.77 [0.30 ; 1.92]	0.57
- 2 à 3 ans			0.69 [0.23 ; 2.01]	0.51
- \geq 3 ans			1.29 [0.51 ; 3.23]	0.59
Age à la mise sous Infliximab (référence \leq 12 ans)		130		
- 12 à 14 ans			0.74 [0.27 ; 1.96]	0.53
- 14 à 16 ans			1.16 [0.47 ; 2.87]	0.75
- \geq 16 ans			1.40 [0.47 ; 4.23]	0.55
Traitements associés de J 45 à S14 :				
- Amino-Salicylés		130	1.39 [0.25 ; 7.74]	0.69
- Corticostéroïdes		130	2.29 [1.10 ; 4.84]	0.02
- Lavements par corticoïdes		130	2.79 [0.25 ; 31.60]	0.41
- Budésonide		130	2.79 [0.26 ; 60.96]	0.41
- Azathioprine		130	0.97 [0.48 ; 1.95]	0.92
- 6-Mercaptopurine		130	1.15 [0.32 ; 4.02]	0.83
- Methotrexate		130	1.02 [0.20 ; 4.83]	0.96
- NEDC		130	0.68 [0.03 ; 7.23]	0.75
Délai entre la 1 ^{ère} et la 3 ^{ème} injection (J0-J45)	1 jour		0.99 [0.96 ; 1.01]	0.44
Poids au J0 d'Infliximab	1 SDS	130	1.61 [1.23 ; 2.16]	<0.01
VS à J0 d'Infliximab \leq 30 mm/h (vs \geq 30 mm/h)		127	2.07 [1.01 ; 4.29]	0.05
CRP à J0 d'Infliximab	1 mg/L	129	1.00 [0.98 ; 1.01]	0.35
Hémoglobininémie à J0 d'Infliximab	1 g/dL	128	1.31 [1.07 ; 1.65]	0.01
Hématocrite à J0 d'Infliximab	10 %	128	2.23 [1.02 ; 5.15]	0.05
Albuminémie à J0 d'Infliximab	10 g/L	127	3.60 [1.96 ; 7.09]	<0.01
Numération lymphocytaire à J0 d'Infliximab (référence = 1 à 1.5 G/L)		128		
< 1.0 G/L			2.31 [0.80 ; 7.13]	0.13
\geq 1.5 G/L			2.33 [0.89 ; 6.65]	0.10

¹ L'évènement rémission est défini par un score d'activité de la maladie strictement inférieur à 10.

² Odds ratio [Intervalle de confiance à 95%]

³ RCH = Rectocolite Hémorragique

3.2.2.2 Seuil d'infliximabémie efficace à J45 (dernière injection de l'induction) sur l'ensemble de la cohorte

Un seuil de 4.7 μ g/mL a été mis en évidence à J45 avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 46% (AUC=0.68). VPP : 0.54, VPN : 0.81. Une infliximabémie \geq 4.7 μ g/mL

augmentait d'environ 6 fois le risque d'obtenir une rémission à S14 [IC95 : 2,19 ; 8,68] ($p < 0.01$). Les autres facteurs associés à la rémission en analyse multivariée étaient la corticothérapie associée, le poids et l'albuminémie au diagnostic (Tableau 5). L'augmentation du poids de + 1 DS augmentait de 1.5 fois le risque de rémission [IC95 : 1,21 ; 2,39] ($p < 0.01$) et une augmentation de 10g/L d'albuminémie augmentait de plus de 3 fois le risque d'obtenir la rémission à S14 [IC95 : 1,61 ; 7,00] ($p < 0.01$).

Tableau 5 : Facteurs associés à la rémission à S14¹ : analyse multivariée avec choix N°1 pour l'infiximabémie (4.7 g/mL), avec sélection automatique, étude SEIsMIC

Facteurs	Unité de variation	OR [95% CI] ²	P-value
Corticostéroïdes associés de J 45 à S14 :		3.13 [1.34 ; 8.68]	0.01
Infiximabémie à J45 \geq 4.7 $\mu\text{g/mL}$ (versus $<$ 4.7 $\mu\text{g/mL}$)		5.97 [2.19 ; 8.68]	< 0.01
Poids au J0 d'Infiximab	1 SDS	1.67 [1.21 ; 2.39]	< 0.01
Albuminémie à J0 d'Infiximab	10 g/L	3.24 [1.61 ; 7.00]	< 0.01

¹ L'évènement rémission est défini par un score d'activité de la maladie strictement inférieur à 10.

² Odds ratio [Intervalle de confiance à 95%]

3.2.2.3 Analyse dans le sous-groupe des patients atteints de MC

Les patients atteints de MC représentaient 77% de la cohorte (n=106).

Un seuil de 4.7 $\mu\text{g/mL}$ a été mis en évidence avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 45% (AUC=0.74), VPP = 0.54, VPN = 0.96.

En analyse multivariée dans ce sous-groupe, un infiximabémie \geq 4.7 $\mu\text{g/mL}$ augmentait de 53 fois le risque d'obtenir une rémission à S14 [IC95 : 5,25 ; 535,72] ($p < 0.001$). Les autres facteurs associés sont : l'absence de retard de croissance (Score de Paris), la corticothérapie associée et l'albuminémie à J0 qui augmentaient respectivement de 6,5, 3,4 et 3,1 le risque d'obtenir une rémission clinique (Tableau 6).

Figure 2 : Courbe ROC pour la prédiction de l'évènement rémission en fonction de l'Infliximabémie à J45, chez les enfants avec maladie de Crohn (n = 106), étude SEIsMIC

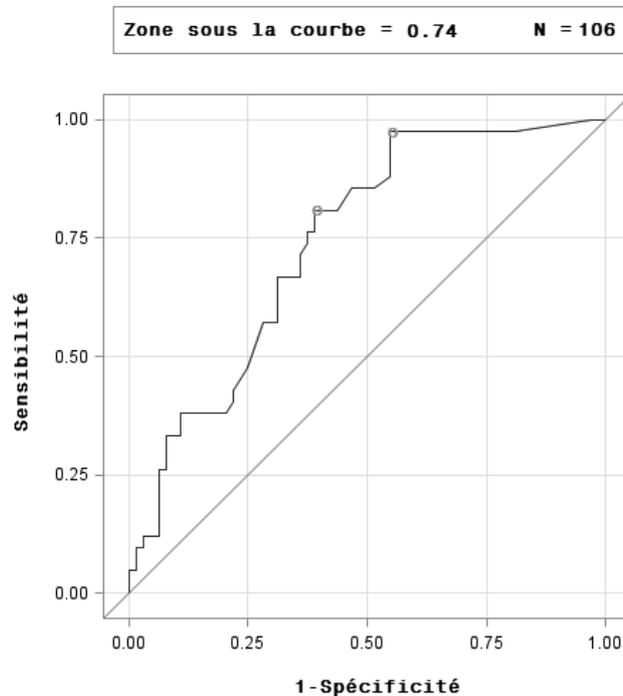


Tableau 6 : Facteurs associés à la rémission à S14¹ chez les patients avec maladie de Crohn : analyse multivariée avec choix N°1 pour l'infliximabémie (4,7 g/mL), avec sélection automatique, étude SEIsMIC

Facteurs	Unité de variation	OR [95% CI] ²	P-value
Absence de retard de croissance (Score de Paris)		6.47 [1.97 ; 22.89]	0.003
Corticostéroïdes associés de J 45 à S14		3.37 [1.01 ; 11.27]	0.049
Infliximabémie à J45 \geq 4.7 μ g/mL (versus < 4.7 μ g/mL)		53.04 [5.25 ; 535.72]	<0.001
Albuminémie à J0 d'Infliximab	10 g/L	3.11 [1.29 ; 7.55]	0.012

¹ L'évènement rémission est défini par un score d'activité de la maladie strictement inférieur à 10

² Odds ratio [Intervalle de confiance à 95%]

3.3 Description des effets indésirables

Pendant l'induction, 7.5% des patients ont eu un effet indésirable et pendant la phase d'entretien 11,6% d'entre eux ont eu un effet indésirable immédiat et 41.3% un effet indésirable retardé (Tableau 7). Au total sur les 147 patients, 63 (42,8%) ont eu au moins 1 effet indésirable (2 EI : n=12 ; 3 EI : n=3 ; 4 EI ; n=1). Sur les 2258 perfusions observées, 82

ont induit un effet indésirable soit 3.6 perfusions sur 100. 13% (n=19) des patients de la cohorte ont eu un effet indésirable grave.

Le délai d'apparition médian des EI était de 45.5 semaines de traitement (25 ; 102). Lors de la survenue de l'EI, 33% des patients avaient un taux d'HACA augmenté, 46% avaient un traitement optimisé et 48% avaient une thérapie associée. 17 patients ont dû interrompre leur thérapie par IFX suite à un effet indésirable grave (9 suite à une réaction anaphylactique sévère, 1 pour LMC, 1 pour convulsion, 1 pour lupus systémique, 1 pour cytolysé hépatique et 4 pour infection sévère) soit 1% de la cohorte pendant l'induction et 11% des enfants en phase d'entretien. Les effets secondaires ont été détaillés dans le tableau 9. Une attention particulière a été portée au RAS et au psoriasis paradoxal afin d'établir un lien entre l'infliximabémie, le taux d'HACA, l'activité de la maladie et la survenue de l'EI. Les infections sévères ont été décrites.

Tableau 7 : Nombre d'enfants ayant présenté les différents effets indésirables au cours de la phase d'induction (N=147) et d'entretien (N=138), étude SEIsMIC

Variable	Patients suivis en phase d'induction N=147 / % (n)	Patients suivis en phase d'induction puis d'entretien N=138 / % (n)
Effets indésirables immédiats :	1.4 (2)	11.6 (16)
Malaise vagal / vertiges / Hypotension		2.9 (4)
Manifestations cutanées		0.7 (1)
Réaction anaphylactique modérée	0.7 (1)	0.7 (1)
Réaction anaphylactique sévère	0.7 (1)	5.8 (8)
Syndrome grippal		1.5 (2)
Effets indésirables retardés :	6.1 (9)	41.3 (57)
Arthralgies	0.7 (1)	2.9 (4)
Convulsions	0.7 (1)	
Cytolyse hépatique		1.4 (2)
Infection sévère		3.6 (5)
Leucémie myéloïde chronique		0.7 (1)
Lupus systémique		0.7 (1)
Malaise vagal / vertiges / Hypotension	0.7 (1)	
Troubles des phanères	0.7 (1)	1.4 (2)
Manifestations cutanées	1.4 (2)	9.4 (13)
Nausées vomissements		0.7 (1)
Psoriasis/rhumatisme psoriasique %(n)	1.4 (2)	13.8 (19)
Syndrome grippal	0.7 (1)	5.8 (8)
Thrombose veineuse profonde		0.7 (1)

3.3.1 Description des réactions anaphylactiques sévères : caractéristiques des patients au moment du diagnostic

Neuf patients (6%) ont eu une réaction anaphylactique sévère au cours du suivi, majoritairement au cours de la phase d'entretien. 2/3 des patients étaient en rechute clinique au moment de la réaction anaphylactique. L'effet indésirable est survenu de manière médiane à la 8^{ème} injection (5 ; 9) avec un taux sérique d'IFX indétectable à la visite et à la visite précédente. Le taux sérique d'HACA était augmenté à 91% (84 ; 99) en médiane au moment du diagnostic et 77.8 % des patients avaient un taux d'HACA supérieur à 40%. Au total, 1 seul enfant avait un taux d'HACA négatif lors de l'EI. A la visite précédent le choc, le taux d'HACA était également augmenté avec une médiane à 58% (5 ; 98).

44% (n=4) des patients avaient un traitement associé lors du choc. 2 patients n'avaient reçu aucun immunosuppresseur pendant la biothérapie, 3 patients n'avaient pas d'immunosuppression le jour de l'EI.

Nous avons comparé les deux groupes de patients : ceux ayant une réaction anaphylactique sévère (n=9) et ceux sans diagnostic de choc anaphylactique (n=138).

78.8 % (n=7) des patients avec choc était de sexe féminin, contre 47.1% dans le groupe contrôle. L'âge au moment du diagnostic de MICI n'était pas différent dans les deux groupes. En revanche, l'âge médian au début de la biothérapie est significativement inférieur dans le groupe choc anaphylactique à 10.6 ans (9,1 ; 12,6) contre 14.0 (12.0 ; 15.4) dans le groupe contrôle (p =0.022). 17.9% (5/28) des enfants âgés de < 11 ans au moment de la mise sous IFX ont eu une RAS contre 3.4% (4/119) des patients dans le groupe des enfants âgés de ≥ 11 ans. A S14 au moment de la première injection de la phase d'entretien les patients avec choc avaient une d'Infliximabémie médiane statistiquement diminué par rapport au groupe contrôle, respectivement 1.0 (1,0 ; 1,8) contre 3.5 (1,0 ; 7,7) (p=0.033).

La moyenne des infliximabémies obtenues pendant la phase d'entretien est significativement diminué dans le groupe choc anaphylactique 1 µg/mL (1,0 ; 1,6) contre 4.8 (2,0 ; 8.2) dans le groupe contrôle (p =0.004).

Dans le groupe des patients avec choc anaphylactique, 89% des patients avaient un taux d'HACA positif le jour de l'EI ; 77.8% des patients ont eu un taux sérique d'HACA élevé (>40%) au cours de leur suivi contre 39.9% pour le groupe contrôle (p<0.036).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients, selon la survenue ou non d'une RAS

Caractéristiques	Selon la survenue d'une réaction anaphylactique sévère		
	Patients avec réaction anaphylactique sévère N=9	Patients sans réaction anaphylactique sévère N=138	p-value
Sexe, Masculin % (n)	22.2 (2)	52.9 (73)	0.09
Age au diagnostic, en années			
Médiane (Q1 ; Q3)	10.4 (9.0 ; 10.5)	11.6 (9.6 ; 13.7)	0.12
Minimum ; Maximum	3.2 ; 14.2	3.2 ; 16.8	
Type de pathologie, % (n)			
Maladie de Crohn	88.9 (8)	83.3 (115)	NA
Rectocolite hémorragique	11.1 (1)	16.7 (23)	
Age de début de la biothérapie, en années			
Médiane (Q1 ; Q3)	10.6 (9.1 ; 12.6)	14.0 (12.0 ; 15.4)	0.022
Minimum ; Maximum	7.2 ; 15.7	4.0 ; 18.7	
Durée du suivi, en mois			
Médiane (Q1 ; Q3)	10.3 (5.3 ; 12.4)	23.8 (9.8 ; 36.5)	0.0076
Minimum ; Maximum	0.5 ; 15.0	1.1 ; 106.5	
Age à la sortie d'étude, en année			
Médiane (Q1 ; Q3)	10.7 (10.2 ; 13.6)	16.0 (14.4 ; 18.2)	0.0023
Minimum ; Maximum	7.8 ; 17.6	14.3 ; 20.4	
Nombre d'injections durant le suivi			
Médiane (Q1 ; Q3)	8 (5 ; 9)	15 (8 ; 22)	0.0097
Minimum ; Maximum	2 ; 15	3 ; 65	
Rémission obtenue au moins une fois durant le suivi, % (n)	77.8 (7)	87.7 (121)	0.33
Infliximabémie, en µg/ml			
- A J15	N = 9	N=132	
Médiane (Q1 ; Q3)	13.0 (6.0 ; 16.0)	1.2 (9.3 ; 20.1)	0.69
Minimum ; Maximum	1.0 ; 22.7	0.0 ; 50.0	
- A J45	N = 8	N=133	
Médiane (Q1 ; Q3)	7.1 (1.8 ; 12.2)	8.5 (3.8 ; 12.9)	0.50
Minimum ; Maximum	0.0 ; 18.2	0.0 ; 56.3	
- A S14	N = 8	N=124	
Médiane (Q1 ; Q3)	1.0 (1.0 ; 1.8)	3.5 (1.0 ; 7.7)	0.033
Minimum ; Maximum	0.0 ; 6.4	0.0 ; 99.0	
- Moyenne pendant la phase d'entretien¹	N = 8	N=123	
Médiane (Q1 ; Q3)	1.0 (1.0 ; 1.6)	4.8 (2.0 ; 8.2)	0.004
Minimum ; Maximum	0.0 ; 7.1	0.0 ; 26.7	
- Maximale pendant la phase d'entretien	N = 8	N=123	
Médiane (Q1 ; Q3)	1.0 (1.0 ; 3.2)	10.3 (4.5 ; 16.4)	<0.001
Minimum ; Maximum	0.0 ; 7.1	0.0 ; 99.9	
Taux sérique de HACA²>40% au moins une fois durant le suivi, % (n)	77.8 (7)	39.9 (55)	0.036

(Q1 ; Q3) = (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile) ; NA=Non Applicable

¹ Dosages postérieurs à S14

¹ HACA = Human Anti-Chimerique Antibodies

3.3.2 Infections sévères

5 patients (3.4%) ont développé une infection sévère : folliculite sévère, nécrose ganglionnaire, infection mandibulaire à mycobactérie, abcès profond digestif à BGN, réactivation hépatite B. Aucune infection à pneumocoque, à EBV ou à Clostridium difficile n'a été répertoriée. Tous les patients avaient été correctement vaccinés. L'EI est survenu de manière médiane à la 9^{ème} perfusion (7;10) après 54 semaines de traitement (38;58). Deux patients ont développé l'infection sévère précocement à la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine. Ces deux patients, atteints respectivement de RCH et MC, avaient une immunosuppression associée par azathioprine depuis le début de la biothérapie, un taux d'HACA négatif et un traitement non optimisé au moment de l'EI. 3 autres patients ont eu une infection sévère plus tardive dont 2 étaient atteints de MC et 1 de RCH. Aucun n'avait un traitement associé. Lors de la survenue des 2 EI les plus tardifs, les patients avaient un traitement optimisé à 10mg/kg toutes les 6 semaines et un patient avait un taux d'HACA positif. La réactivation virale est survenue dans le cas d'un patient qui avait eu une hépatite B aiguë dans l'enfance. Seul le patient atteint de folliculite sévère a poursuivi la biothérapie avec un traitement antibiotique topique et général et a obtenu une résolution des symptômes. Tous les autres patients ont interrompu la biothérapie.

3.3.3 Description du psoriasis : caractéristiques des patients au moment du diagnostic

Vingt patients (14%) ont développé un psoriasis au cours du suivi. 70% (n=14) des patients étaient en rémission au moment du diagnostic et ¼ d'entre eux (n=5) avait un taux d'HACA positif. Le psoriasis paradoxal a été diagnostiqué de manière médiane à la 8^{ème} injection (6 ; 15), 355 (239 ; 532) jours après le début de la biothérapie. L'infliximabémie médiane lors du diagnostic de psoriasis était de 4.7 µg/mL (1.8 ; 9.6) et de 4.1 µg/mL (2,1 ; 8,8) à la visite précédente. Le taux d'HACA était à 0% (0 ; 18.5). 20% des patients avaient un traitement associé dont 50% étaient sous 6-mercaptopurine, 25% sous azathioprine et 25% sous méthotrexate. Tous ont été pris en charge par traitements locaux. Aucun patient n'a interrompu la biothérapie suite au psoriasis. Les antécédents personnels ou familiaux de psoriasis n'ont pas été recueillis.

Nous avons comparé la population des patients avec psoriasis (n=20) et sans psoriasis (n=127) : il y avait plus de filles dans le groupe psoriasis comparé au groupe sans psoriasis sans différence significative (tableau 4). L'âge médian au moment du diagnostic était de 11,1 ans (8,6 ; 13,3) et 11.7 ans (9,6 ; 13,7) respectivement dans le groupe psoriasis et sans

psoriasis. Il n'y avait pas de différence significative dans les deux groupes en terme de manifestations extra-digestives, présence d'une sténose de la valvule, recours à une résection chirurgicale, ni dans l'âge de début de la biothérapie ou son indication. Tous les enfants du groupe psoriasis étaient suivis pour une MC. Il y avait plus de patients atteints de MC avec atteinte périnéale dans le groupe psoriasis avec une différence significative ($p=0.033$) entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les autres items du Score de Paris. De manière significative, les patients avec un diagnostic de psoriasis avaient une durée médiane de suivi plus longue : 30.4 mois (15.9 ; 45.1) contre 19.2 mois (7.5 ; 32.4) dans le groupe contrôle et donc un nombre d'injections plus important.

La probabilité de survie sans psoriasis décroissait lentement jusqu'à la 4^{ème} année de suivi pour ensuite décrire un plateau à 0.77 [0,64 ; 0,86] et restait stable par la suite. La majorité des cas de psoriasis paradoxal apparaissaient dans les 4 premières années du traitement (Figure 3).

Figure 3 : Survie sans diagnostic de psoriasis, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, étude SEIsMIC

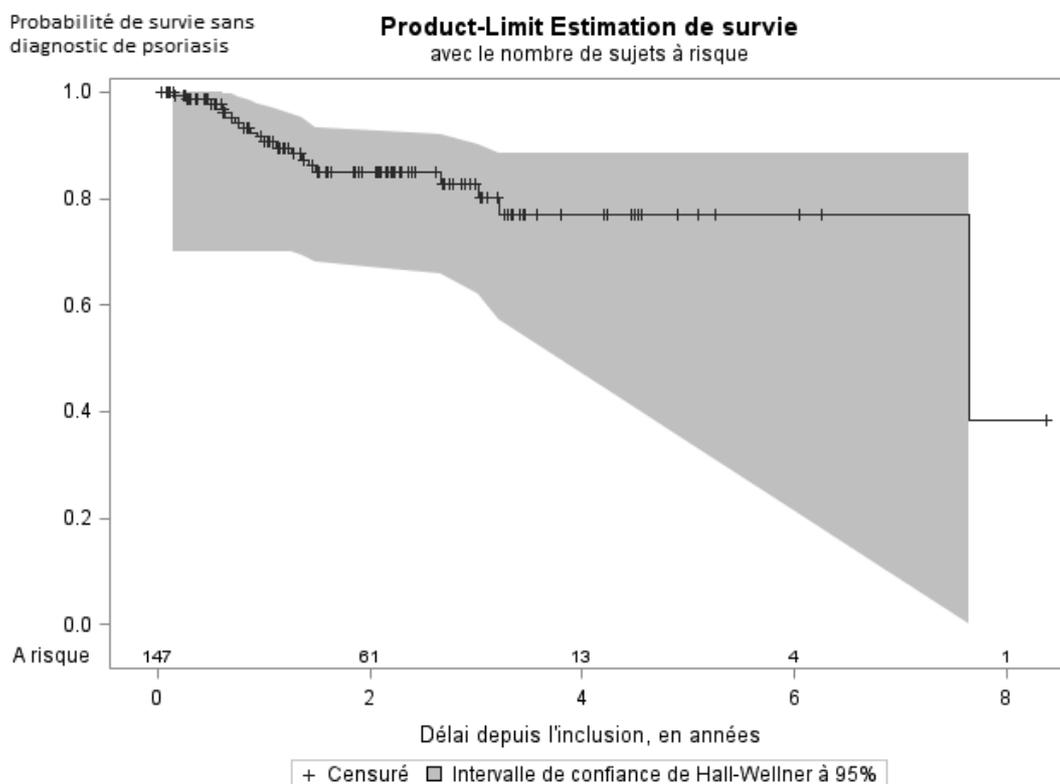


Tableau 9 : Caractéristiques du suivi des patients, selon la survenue ou non du diagnostic de psoriasis, étude SEIsMIC

Caractéristiques	Selon la survenue d'un psoriasis durant le suivi		
	Patients avec psoriasis durant le suivi N=20	Patients sans psoriasis durant le suivi N=127	p- value
Durée du suivi, en mois			
Médiane (Q1 ; Q3)	30.4 (15.9 ; 45.1)	19.2 (7.5 ; 32.9)	0.015
Minimum ; Maximum	1.3 ; 106.4	0.5 ; 75.1	
Age à la sortie d'étude, en année			
Médiane (Q1 ; Q3)	15.7 (14.3 ; 18.3)	15.9 (13.8 ; 18.1)	0.89
Minimum ; Maximum	10.1 ; 19.7	4.3 ; 20.4	
Nombre d'injections durant le suivi			
Médiane (Q1 ; Q3)	20 (12 ; 30)	14 (7 ; 20)	0.008
Minimum ; Maximum	4 ; 65	2 ; 47	
Rémission obtenue au moins une fois durant le suivi, % (n)	95.0 (19)	85.8 (109)	0.47
Délai entre le J0 et la 1ère rémission, en semaines			
Médiane (Q1 ; Q3)	6.6 (2.3 ; 17.7)	7.0 (2.1 ; 24.4)	0.68
Minimum ; Maximum	1.9 ; 69.3	0.0 ; 126.0	
Rechute constatée au moins une fois dans le suivi, % (n)	68.4 (13)	71.6 (78)	0.78
Infliximabémie, en µg/ml			
- A J15	N = 19	N =122	
Médiane (Q1 ; Q3)	11.9 (5.8 ; 18.7)	13.9 (9.5 ; 20.2)	0.23
Minimum ; Maximum	0.0 ; 43.8	0.0 ; 50.0	
- A J45	N = 19	N =122	
Médiane (Q1 ; Q3)	7.3 (5.5 ; 13.4)	8.6 (3.2 ; 12.9)	0.42
Minimum ; Maximum	1.0 ; 56.3	0.0 ; 50.0	
- A S14	N = 19	N =113	
Médiane (Q1 ; Q3)	4.7 (1.0 ; 10.8)	3.1 (1.0 ; 7.4)	0.30
Minimum ; Maximum	1.0 ; 99.0	0.0 ; 84.0	
- Moyenne pendant la phase d'entretien¹	N = 19	N =112	
Médiane (Q1 ; Q3)	5.6 (2.9 ; 9.7)	4.6 (1.5 ; 7.7)	0.22
Minimum ; Maximum	1.0 ; 17.1	0.0 ; 26.7	
- Maximale pendant la phase d'entretien	N = 19	N =112	
Médiane (Q1 ; Q3)	11.1 (6.5 ; 17.3)	9.8 (3.5 ; 16.0)	0.26
Minimum ; Maximum	1.0 ; 99.0	0.0 ; 99.0	
Taux sérique de HACA²>40% au moins une fois durant le suivi, % (n)	40.0 (8)	42.5 (54)	0.83

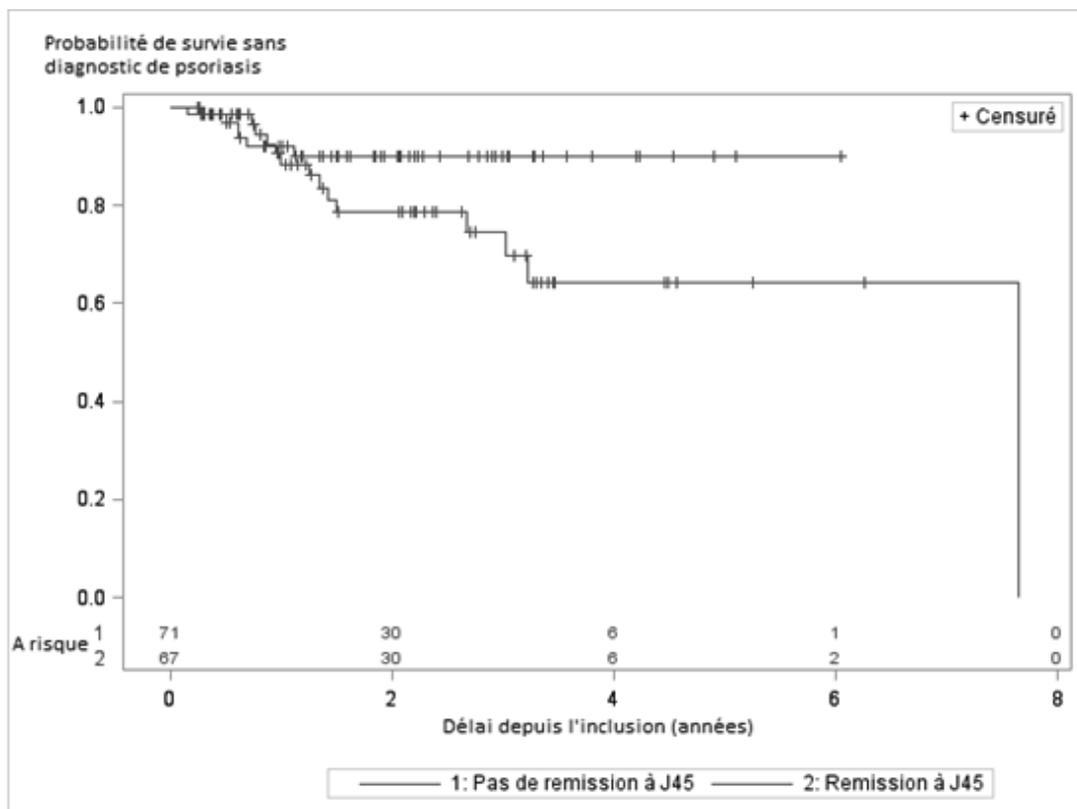
(Q1 ; Q3) = (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile) ; NA=Non Applicable

¹ Dosages postérieurs à S14

² HACA = Human Anti-Chimerique Antibodies

A J45, deux populations ont été identifiées : les répondeurs (n=67) ayant obtenu une rémission clinique sous Infliximab, et les non-répondeurs (n=71) ayant maintenu un score d'activité supérieur à 10 toutes pathologies confondues. La probabilité de survie sans diagnostic de psoriasis était plus élevée chez les patients non-répondeurs en comparaison aux patients répondeurs à 2, 4 et 6 années de suivi depuis le début de la biothérapie.

Figure 4 : Survie sans diagnostic de psoriasis, estimée par la méthode de Kaplan-Meier et stratifiée selon la réponse à J45, étude SEIsMIC



3.3.4 Description des autres effets indésirables (Tableau 10)

Les caractéristiques des effets indésirables hors psoriasis, réaction anaphylactique sévère et infection sévère sont décrites dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Descriptions des effets indésirables de la cohorte hors RAS, psoriasis paradoxal et infection sévère

El	Nombre patients (1)	MICI	Age au moment du diag, an (2)	Age au moment de l'initiation d'IFX (an) (2)	Dose d'IFX et fréquence	Nbre d'inj au moment du diag (2)	Immunosuppression associée	Taux d'HACA	Arrêt IFX
Leucémie Chronique Myéloïde	1 (0,7%)	MC	11	13	10 mg/kg/8 sem	13	6- mercaptopurine pendant toute la durée du traitement	positif	oui
LEAD	1 (0,7%)	MC	12	13	10 mg/kg/6 sem	26	azathioprine	positif	oui
Convulsions	1 (0,7%)	MC	10	11	5 mg/kg	3	azathioprine	négatif	oui
Cytolyse hépatique	2 (1,4%)	MC	p1 : 15 p2 : 8	p1 : 17 p2 : 10	p1 : 10 mg/kg/8 sem p2 : 5 mg/kg/8 sem	p1 : 14 p2 : 26	aucune	p1 : positif p2 : négatif	p1 : oui p2 : non
Thrombose veineuse profonde	1 (0,7%)	RCH	14	17	5 mg/kg/8 sem	8	azathioprine/lavement aux corticoïdes	positif	non
Manifestations cutanées (hors psoriasis)	16 (10,8%)	RCH : 2 MC : 14	11 (9 ; 14)	13 (11 ; 15)	5 mg/kg/8 sem : 10 10 mg/kg/8 sem : 4 10 mg/kg/6 sem : 2	9 (7 ; 17)	aucune : 11 azathioprine : 2 corticostéroïdes : 1 méthotrexate : 1 NEDC : 1	positif : 7 négatif : 9	non
Syndrome grippal	11 (7,5%)	MC	14 (12 ; 14)	15 (13,5 ; 15,5)	5 mg/kg/8 sem : 5 10 mg/kg/8 sem : 2 10 mg/kg/6 sem : 3 10 mg/kg/5 sem : 1	7 (5 ; 11)	azathioprine : 3 azathioprine/corticostéroïdes : 1	négatif	non
Arthralgies	5 (3,4%)	RCH : 3 MC : 2	12 (9 ; 14)	15 (10 ; 15)	5 mg/kg/8 sem : 4 10 mg/kg/8 sem : 1	4 (3 ; 7)	6-mercaptopurine : 2 6-mercaptopurine/corticostéroïdes : 3	négatif	non
Malaise vagal	5 (3,4%)	MC	12 (9 ; 12)	13 (12 ; 14)	5 mg/kg/8sem : 3 10 mg/kg/8 sem : 2	6 (4 ; 7)	azathioprine/corticostéroïdes : 1 aucun : 4	positif : 1 négatif : 4	non
Réaction anaphylactique modérée	2 (1,4%)	p1 : MC p2 : RCH	p1 : 10 p2 : 7	p1 : 13 p2 : 7	5 mg/kg/8 sem : 1	p1 : 3 p2 : 6	p1 : aucun p2 : azathioprine/corticostéroïdes	p1 : négatif p2 : positif	non
Troubles des phanères	3 (2%)	MC	11 (5 ; 16)	15 (13 ; 16)	5 mg/kg/8 sem	4 (4 ; 17)	azathioprine/corticostéroïdes : 2 aucun : 1	négatif	non
Nausées/vomissements	1 (0,7%)	MC	9	12	5 mg/kg/8 sem	38	aucun	négatif	non

(1) Pourcentage calculé sur 147 patients

(2) L'âge au moment du diagnostic, au moment de l'initiation de la biothérapie et le nombre d'injection est exprimé en médiane.

Diag : diagnostic. HACA : human anti-chimeric antibody. IFX : infliximab. Inj : injection. LEAD : leucémie aigue myéloïde chronique. MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. MC : maladie de Crohn. P : patient. RCH : rectocolite hémorragique. Sem : semaine.

4 Discussion

Dans cette étude rétrospective mono centrique menée dans une population pédiatrique, nous avons analysé 147 patients atteints de MC ou de RCH sur une durée d'environ 2 ans avec un nombre total de 2258 visites.

L'indication de l'IFX est dans 61.6% des cas une pathologie réfractaire au traitement conventionnel. Il s'est montré être un traitement efficace dans notre cohorte : 76% des patients ont obtenu une réponse clinique dont 43% une rémission clinique à S14. Le suivi longitudinal a démontré que le score d'activité médian à 1 an de biothérapie (n=98) est de 7.5 (5 ; 15). La tolérance à l'IFX est également bonne. Au cours de l'induction, 7.5% des patients ont eu un effet indésirable dont 1.4% un effet indésirable immédiat, ce qui est peu comparé à la littérature (33). Au cours du suivi 11.6 % des patients ont eu un effet indésirable immédiat, ce qui est concordant avec la littérature (33). 41.3 % d'entre eux ont eu un effet indésirable retardé ce qui est augmenté par rapport au 21% retrouvé dans la littérature (33). Seulement 13% de la cohorte a eu un effet indésirable grave et 11% des patients ont dû interrompre la biothérapie suite à un EI.

A S14, l'efficacité thérapeutique et l'obtention de la rémission représente un enjeu majeur chez l'enfant. Dans une étude sur 58 enfants atteints de MICI, il a été démontré que le taux de CRP et l'influximabémie à S14 étaient prédictif d'une efficacité thérapeutique à S54 (1 an), avec comme cut-off > 3 , > 4 et > 7 $\mu\text{g/mL}$ avec des valeurs respectivement de 64%, 76% et 100% pour prédire la rémission persistante à S54 (18). Dans notre étude, nous avons démontré un lien entre la concentration sérique résiduelle d'IFX et la réponse à S14. En effet les taux d'IFX sériques sont significativement augmentés à J15 et J45 chez les patients en rémission à S14 comparé aux patients non répondeurs, respectivement $p=0.03$ et $p=0.02$ et un seuil efficace d'Influximabémie à J45 a été mis en évidence.

Le seuil efficace de > 4.7 $\mu\text{g/mL}$ a été retrouvé dans la population générale et dans la population de patients atteints de MC. Cependant même si la sensibilité est bonne, respectivement 85% et 98%, la spécificité de ce seuil est mauvaise dans les 2 populations. Certaines difficultés à déterminer un seuil ont déjà été rencontrées dans des études précédentes (34), devant la grande variabilité inter-individuelle de la cinétique de l'IFX. Des études réalisées chez des patients adultes souffrants de MICI ou de rhumatisme inflammatoire traités par Influximab ont montré que le taux sanguin résiduel d'Influximab est inversement

corrélé aux marqueurs d'activité de la maladie et prédictif d'un bon contrôle de la maladie. Ces études retrouvent des seuils inférieurs d'efficacité compris entre 3 et 7 µg/L. (35-39). Chez l'adulte, l'étude de Vande Casteele et al. réalisée sur 1487 dosages retrouve une concentration résiduelle seuil d'Infliximab > à 2.79 µg/mL prédictive de la rémission chez les patients avec MC (39). Pour la RCH, Adedokun et al. ont mis en évidence un seuil efficace de 3.7 µg/mL pendant la phase d'entretien de la thérapie (35). Dans notre étude pédiatrique, le taux d'Infliximabémie est de 4.7 µg/mL et est plus élevé que les seuils retrouvés dans la population adulte, mais ces taux sont soumis à de grandes variations interindividuelles et de nombreux facteurs peuvent modifier sa valeur. Notre analyse multivariée a cependant démontré son utilité : en effet en obtenant un taux sérique d'infliximab résiduel ≥ 4.7 µg/mL à J45, on augmente le risque d'obtenir la rémission de presque 6 fois dans la population générale et de 53 fois dans le sous-groupe des patients atteints de MC.

Le taux d'HACA n'était pas significativement différent en fonction du statut de réponse. A ce stade précoce du traitement, il est rare que les patients en développent, leur dosage en systématique pendant la période d'induction ne paraît pas pertinent. En outre, ils peuvent s'avérer utile pour prédire la survenue des effets indésirables (40,41).

Dans la cohorte qui comprend 115 patients atteints de MC et 23 patients atteints de RCH, nous avons évalué les facteurs associés à la survenue de la rémission à S14. Le sexe, le type de pathologie, l'âge à la mise sous IFX n'influencent pas sur la rémission à S14. Il avait déjà été démontré qu'en pédiatrie, les caractéristiques des patients à l'inclusion et le traitement associé n'influencent pas sur l'efficacité de la biothérapie (43). En revanche, dans notre étude, l'association aux corticostéroïdes est un facteur associé à la rémission : OR = 3.13 [1.34 ; 8.68] (p=0.01). Aucune autre thérapie associée, telle que les immunosuppresseurs n'a été identifiée comme facteur prédictif de bonne réponse.

D'autres facteurs associés au taux d'IFX sérique ont été mis en évidence : le poids et l'albuminémie sur l'ensemble de la cohorte auquel s'ajoute l'absence de retard de croissance dans le sous-groupe atteint de MC. Chaque augmentation de l'albuminémie par palier de 10g/L augmente de 3 fois le risque d'obtenir la rémission, le même OR a été retrouvé pour l'association des corticostéroïdes à l'IFX. Une albuminémie élevée à l'induction est donc aussi efficace qu'une corticothérapie associée dans l'obtention de la rémission à S14, pour l'ensemble de la cohorte et également pour le sous-groupe des patients atteints de MC. L'absence de retard de croissance au diagnostic augmente de 6.5 fois le risque d'obtenir la

rémission. Cette tendance à plusieurs explications. En premier lieu, une étude de 2014 menée chez l'adulte dans une population atteinte de MICI a évalué les mécanismes qui augmentent la clairance de l'infliximab au cours du traitement et donc diminuent sa demi-vie et abaissent son taux sanguin. Sur 169 prélèvements, il a été démontré qu'un taux bas d'albumine, un surpoids et la présence d'HACA augmentaient la clairance de l'IFX (44). Le poids et l'albumine sont donc des facteurs qui modifient la clairance et la biodistribution de l'IFX, en pédiatrie les doses sont calculées en fonction du poids. Un autre point peut expliquer cette tendance, pour évaluer l'efficacité du traitement nous avons utilisé les scores d'activité cliniques PCDAI et PUCAI. Ces scores d'activité contrairement à chez l'adulte évaluent également la croissance staturo-pondérale. Dans le PCDAI, le poids correspond à un item et la taille à 2 items sur 30 points au total. L'évaluation de la taille comprend la taille en DS et la vitesse de croissance. On peut penser que les enfants qui avaient un retard statural important au diagnostic vont mettre du temps à corriger ce retard et à récupérer une taille correcte pour leur âge. Pour ceux qui ont une atteinte très sévère, on peut penser qu'après 14 semaines de traitement ils n'auront pas encore récupéré la taille standard. La cinétique de correction de la taille est plus longue que celle des facteurs biologiques ou de l'état général. Néanmoins un enfant qui n'aura pas repris sa vitesse de croissance ou une taille normale pour l'âge à 14 semaines sera classé comme non répondeur. Une évaluation combinée par score d'activité type Harvey Bradshaw ou activité endoscopique permet d'éviter ces écueils

Cela soulève néanmoins le fait que l'état nutritionnel des enfants doit être optimisé avant la mise sous biothérapie afin de permettre une meilleure efficacité de l'IFX. La NEDC associée à la biothérapie n'est pas un facteur favorisant la rémission. En perspective il faudrait améliorer l'état nutritionnel avant la mise sous biothérapie pour éviter le retard staturo-pondéral. Le diagnostic précoce de MICI et donc la prise en charge précoce pourrait éviter ce retard staturo-pondéral. Maintenir une supplémentation calorique au cours de la thérapie de première intention améliorerait l'efficacité de l'IFX. Les enfants avec un état nutritionnel altéré ou hypoalbuminémique lors de l'induction de la biothérapie devraient se voir proposer des doses plus importantes d'IFX dès l'induction pour en améliorer l'efficacité. Lors de l'induction il faudrait doser en systématique l'Infliximabémie à chaque perfusion et surtout à J45. Le dosage à J45 permettrait d'optimiser de manière précoce en réduisant l'intervalle entre les doses ou en majorant les doses à S14 pour obtenir une meilleure efficacité.

Les lésions cutanées induites par l'IFX sont très fréquentes en pédiatrie. 47.6% des patients en ont dont 23% des lésions sévères (43). Le psoriasis IFX-induit est la lésion cutanée la plus fréquente. Leur apparition est concomitante à un bas niveau d'inflammation intestinale et à une pathologie bien contrôlée (45). Jusqu'à 15% des patients peuvent présenter un psoriasis IFX-induit (46). Il surviendrait plus fréquemment chez les femmes, avec une disposition génétique, sous une forme palmo-plantaire, entre la 3ème et la 4ème injection (46). Au cours du suivi, 14% de la cohorte a développé un psoriasis, ce qui est concordant au reste de la littérature. D'après notre étude, le psoriasis paradoxal survient chez les patients atteints de MC, en rémission clinique, ayant bien répondu à J45 à la thérapie par Infliximab, de manière médiane à la 8^{ème} injection (6 ; 15), environ 1 an après le début de la biothérapie. Ces patients ont un taux d'IFX sérique détectable et efficace durant leur suivi. Une atteinte périnéale de la MC est plus souvent retrouvée dans le groupe psoriasis. Les patients atteints de psoriasis ont également une durée médiane de thérapie plus longue que le reste de la cohorte avec 30.4 mois de suivi (15,9 ; 45.1) contre 19.2 mois (7.5 ; 32.9) pour le reste de la cohorte ($p < 0.015$). Ils ont également reçu un nombre médian d'injections plus important au cours du suivi. Les patients atteints de psoriasis ont donc reçu une dose cumulée plus importante d'IFX et de manière plus prolongée.

Le psoriasis paradoxal serait donc une pathologie adaptative à l'exposition importante à l'IFX dans la MC. D'autres facteurs prépondérants n'ont pas pu être analysés au cours de notre étude tels que la consommation tabagique, l'antécédent personnel ou familial de psoriasis ou le taux de facteurs anti-nucléaires. Une étude pédiatrique de 2012 suggère un terrain génétique prédisposant : le génotype IL23R (47). Chez l'adulte, une étude a démontré que les lésions psoriasiformes étaient caractérisées par un infiltrat de cellules Th1 et Th17 résultant d'une variante du gène IL23, IL23R, IL12B (48). Il serait donc possible que le groupe MICI-psoriasis soit une catégorie de MICI à part entière avec une évolution propre. Cette même étude retrouve un bon contrôle des deux pathologies par ustekinumab (Stelara). L'ustekinumab est en cours d'essai chez l'enfant. Actuellement, tous les cas de psoriasis sont traités efficacement par dermocorticoïdes topiques. Dans la littérature, rares sont les cas qui induisent un arrêt de l'infliximab (47). En perspective, il apparaît important que les cliniciens prenant en charge des MICI pédiatrique soit sensibilisés aux lésions psoriasiques, que les patients soient informés du risque d'apparition de psoriasis, qu'il soit mis en place une

évaluation dermatologique régulière ou au moins à la fin de la première année de traitement, particulièrement dans le cadre de MC ayant bien répondu initialement au traitement.

En ce qui concerne les chocs anaphylactiques sous Infliximab, 9 patients au total soit 6% de la cohorte ont présenté cet effet indésirable. Dans l'étude ACCENT1, les réactions immédiates lors de la perfusion survenaient chez 6% à 4% des patients respectivement lors de la dose de 5mg/kg ou 10mg/kg (2). La réaction anaphylactique sévère survenait de manière médiane après 8 injections d'IFX (5 ; 9) lorsque la maladie est active (70% des cas), avec un taux médian d'infliximabémie indétectable : 1 µg/ml (1 ; 1) et un taux médian d' HACA élevé : 91% (84 ; 99). Lors de l'injection précédant la survenue du choc anaphylactique, le taux d'infliximabémie médian était également indétectable et le taux d' HACA médian élevé à 58% (5 ; 98). Il apparaît que les réactions anaphylactiques sévères surviennent chez les patients jeunes, dont la biothérapie a été débutée de manière médiane à l'âge de 10.6 ans (9,1 ; 12,6), dont la pathologie est mal contrôlée, qui avaient une infliximabémie indétectable à S14 et au cours du suivi avec un taux HACA augmenté. L'âge est un facteur prépondérant puisque 17.9% des patients de moins de 11 ans à la mise sous biothérapie ont eu une réaction anaphylactique sévère contre 3.4% dans les groupes des enfants âgés de 11 ans et plus. Dans notre étude le terrain allergique ou le dosage des IgE au cours du choc n'ont pas été recueillis. Tous les patients ont été pris en charge par arrêt de la perfusion et prise en charge du choc. Tous ont changé de ligne thérapeutique et ont été mis sous Adalimumab après le choc sans récurrence. Le lien entre les réactions anaphylactiques sévères et le taux d'HACA a été démontré chez l'adulte (2). Ces résultats devront être confirmés par des études avec une puissance plus importante. En perspective, pour éviter la survenue de réactions anaphylactiques, on peut proposer d'individualiser les patients jeunes (âge \leq 10 ans), non répondeurs qui ont un taux indétectable d'IFX sérique et un taux d'HACA augmenté de manière prolongée, non transitoire et qui ont une maladie non contrôlée afin de proposer rapidement une autre alternative thérapeutique. Il a également été démontré que les patients ayant développé des anticorps anti-infliximab ont plus de risque de développer des anticorps anti-adalimumab lors du switch de traitement, ce qui entraînerait une perte de réponse précoce à l'adalimumab (49). La procédure de désensibilisation proposée par une équipe italienne en 2014 peut permettre de réintroduire l'Infliximab ou l'adalimumab secondairement(50). Ceci sera à analyser ultérieurement dans des études prospectives.

Le taux d'HACA n'est pas prédictif de la rémission dans notre étude, mais il s'avère être prédictif de la survenue d'effets indésirables tels que les réactions anaphylactiques sévères. Son dosage de manière systématique paraît être intéressant surtout quand d'autres facteurs de risques de réactions anaphylactiques sévères sont présents. L'influence de l'immunosuppression associée sur la prévention du développement des HACA, et la prévention des RAS n'a pas été évaluée à ce jour. Ceci fera l'objet d'analyses ultérieures.

5 Conclusion

Notre étude monocentrique, rétrospective sur 147 patients a montré que l'Infliximab est un traitement efficace dans les MICI pédiatriques et bien toléré. Nous avons mis en évidence un seuil efficace de 4.7 µg/ml à obtenir à J45 pour obtenir l'efficacité à S14. Ce seuil est très sensible mais peu spécifique. Il augmente d'environ 6 fois le risque d'obtenir la rémission sur l'ensemble de la cohorte, et 53 fois dans le sous-groupe atteint de MC. D'autres facteurs associés ont été identifiés principalement l'état staturo-pondéral, le poids et l'albumine. Obtenir un état nutritionnel satisfaisant améliore l'efficacité de l'Infliximab et s'avère être aussi efficace que la corticothérapie associée. L'amélioration de l'état nutritionnel devient donc un enjeu majeur en pré-thérapeutique. Ce seuil aiderait à identifier les patients à J45 susceptibles d'être faiblement ou non répondeurs à S14 afin d'optimiser précocement la biothérapie. Il pourrait également être envisagé d'administrer de plus fortes doses d'IFX dès l'induction aux enfants dénutris et hypoalbuminémiques.

Le psoriasis paradoxal surviendrait chez les patients atteints de MC avec atteinte périnéale, en rémission, ayant bien répondu à J45 à la thérapie par Infliximab, au moment de la 8ème injection (6 ; 15) de manière médiane, environ 1 an après le début de la biothérapie. La réaction anaphylactique sévère survient de manière médiane après 8 injections d'Infliximab (5 ; 9) lorsque la maladie est active, avec un taux d'infliximabémie indétectable ≤ 1 µg/ml et un taux d'HACA élevé, chez les patients les plus jeunes (10.6 ans à l'initiation de la biothérapie). Ces résultats permettraient de détecter les situations à risque de développer un effet indésirable. Un suivi dermatologique régulier pourrait être mis en place. Le dosage du taux d'HACA paraît pertinent en routine dans le cadre de la prévention de la survenue des effets indésirables tels que les réactions anaphylactiques sévères.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici> (consulté le 20/09/2015).
- [2] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May;359(9317):1541–9.
- [3] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb;350(9):876–85.
- [4] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec;353(23):2462–76.
- [5] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):644-53.
- [6] Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862–9.
- [7] Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493–1499.
- [8] Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease : a review. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):760-7.
- [9] De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):243-50.
- [10] Crombé V, Salleron J, Savoye G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in pediatric-onset Crohn's disease : a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Oct;17(10):2144-52.
- [11] Assa A, Hartman C, Weiss B, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Jun;7(5):369-76.
- [12] Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Long term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jun;15(6):816-22.
- [13] St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis : results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1451-9.
- [14] Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N.Engl.J.Med*. 2003 Feb;348(7):601-8.

- [15] Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;4(10):1248-54.
- [16] Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab : a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010 Jan;59(1):49-54.
- [17] Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Serum infliximab concentrations in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):35-41.
- [18] Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct;20(10):1708-13.
- [19] Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1320-9.
- [20] Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12): 3782-9.
- [21] Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, et al. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):774-81.
- [22] Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous Hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease : a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.
- [23] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007 Sep;56(9):1226-31.
- [24] Bachelez H. Infliximab : Rémicade® *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 134, Issue 12, December 2007, Pages 978-981.
- [25] Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):312-39.
- [26] Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr;24(2):167-82.
- [27] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(1):101-12.
- [28] Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(3):356-64.

- [29] Flamant M, Roblin X. Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF- α be useful to consider a de-escalation of treatment? *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Jul ;1-3. (à paraître)
- [30] Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):349-58.
- [31] Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index : a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Oct;41(4):416-421.
- [32] Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32.
- [33] Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for paediatric IBD : the Scottish national experience. *Arch Dis Child*. 2015 Apr;100(4):399-405.
- [34] Vermeire S, Gabriel F, Ballet V, et al. The effect of dose escalation on trough levels in patients who lost response to infliximab. *Gut* 2010 ; 59(3): A81.
- [35] Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1296-1307.
- [36] Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT 1 trial. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1721-7.
- [37] Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct;7(9):736-43.
- [38] Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):514-521.
- [39] Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's Disease. *Gut*. 2015 Oct;64(10):1539-45.
- [40] O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease : a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):1-6.
- [41] Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, et al. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(2):221-7.
- [42] Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, et al. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):307-14.

- [43] Nuti F, Viola F, Civitelli F, et al. Biological therapy in a pediatric crohn disease population at a referral center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 May;58(5):582-7.
- [44] Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease : a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Dec;20(12):2247-59.
- [45] Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, et al. Skin reactions during anti-TNF α therapy for pediatric inflammatory bowel disease : a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Aug;20(8):1309-15.
- [46] Mocci G, Marzo M, Papa A, et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments : focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov;7(10):769-79.
- [47] Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced Psoriasis and Psoriasiform Skin lesions in Pediatric Crohn Disease and a potential association with IL-23 Receptor Polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):512-8.
- [48] Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterized by interferon-gamma-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014 Apr;63(4):567-77
- [49] Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, et al. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Oct;20(10):1714-21.
- [50] Caimmi SM, Caimmi D, Riscassi S, et al. A new pediatric protocol for rapid desensitization to monoclonal antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(3):214-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Pediatric Crohn Disease Activity Index

History (Recall, 1 week)					
Abdominal Pain					Score
0 = None	5 = Mild: Brief, does not interfere with activities	10 = Moderate/ Severe: Daily, longer lasting, affects activities, nocturnal			
Patient Functioning, General Well-Being					Score
0 = No limitation of activities, well	5 = Occasional difficulty in maintaining age-appropriate activities, below par	10 = Frequent limitation of activity, very poor			
Stools (per day)					Score
0 = 0-1 liquid stools, no blood	5 = Up to 2 semiformed with small blood, or 2-5 liquid	10 = Gross bleeding, or ≥ 6 liquid, or nocturnal diarrhea			
Laboratory					
HCT					Score
< 10 years (Male and Female):			11-14 years (Male):		
0 = > 33%	2.5 = 28%-32%	5 = < 28%	0 = $\geq 35\%$	2.5 = 30%-34%	5 = < 30%
11-19 years (Female):			15-19 years (Male):		
0 = $\geq 34\%$	2.5 = 29%-33%	5 = < 29%	0 = $\geq 37\%$	2.5 = 32%-36%	5 = < 32%
ESR					Score
0 = < 20 mm/hr	2.5 = 20-50 mm/hr	5 = > 50 mm/hr			
Albumin					Score
0 = ≥ 3.5 g/dL	5 = 3.1-3.4 g/dL	10 = ≤ 3.0 g/dL			
Examination					
Weight					Score
0 = Weight gain or voluntary weight stable/loss	5 = Involuntary weight stable, weight loss 1%-9%	10 = Weight loss $\geq 10\%$			
Height at Diagnosis					Score
0 = < 1 channel decrease	5 = ≥ 1 , < 2 channel decrease	10 = > 2 channel decrease			
Height at Follow-Up					Score
0 = Height velocity ≥ -1 SD	5 = Height velocity < -1 SD, > -2 SD	10 = Height velocity ≤ -2 SD			
Abdomen					Score
0 = No tenderness, no mass	5 = Tenderness or mass without tenderness	10 = Tenderness, involuntary guarding, definite mass			
Perirectal Disease					Score
0 = None, asymptomatic tags	5 = 1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness	10 = Active fistula, drainage, tenderness, or abscess			
Extraintestinal Manifestations					Score
(Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, <i>E. nodosum</i> , <i>P. gangrenosum</i>)					
0 = None	5 = 1	10 = ≥ 2			
Total Score:					

Annexe 2 : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

Table 1. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*.

Item	Points
1. Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
2. Rectal bleeding [†]	
None	0
Small amount only, in <50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (>50% of the stool content)	30
3. Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
4. Number of stools per 24 h ^{††}	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
5. Nocturnal stools (any episode causing wakening)	
No	0
Yes	10
6. Activity level ^{†††}	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
Sum of PUCAI (0–85)	

Annexe 3 : Score de Paris

Tableau 1. Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn (d'après Levine A. et al. (réf. 37))

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz*
		L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie
		P : maladie périnéale
Croissance	-	G0 : pas de retard de croissance
		G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Tableau 2. Classifications de Montréal et Paris pour la rectocolite hémorragique (d'après Levine A. et al. (réf. 37))

	Montréal	Paris
Extension	E1 : proctite	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : Rémission	S0 : jamais sévère*
	S1 : légère	S1 : au moins une poussée sévère*
	S2 : modérée	
	S3 : sévère	

* La sévérité est définie par un PUCAI > 65

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Facteurs prédictifs de bonne réponse à S14 et effets indésirables dans une cohorte d'enfants atteints de MICI et traités par Infliximab : étude rétrospective de 147 cas - cohorte SEIsMIC

Résumé

Introduction : L'infliximab (IFX) est efficace dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) pédiatriques. Mais il peut être observé une absence de réponse ou une perte d'efficacité du traitement au cours du temps. La relation taux sanguin-efficacité de l'IFX est décrite chez l'adulte, mais reste peu connue en pédiatrie

Patients et méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été menée. 147 enfants atteints de MC ou RCH ont été inclus pendant l'induction et 138 pendant le suivi (dont 115 atteints de MC et 23 de RCH). 2258 visites ont été analysées. La durée médiane était de 23.9 mois (min : 3 ; max : 106) avec une médiane de 15 injections (min : 4 ; max : 65).

Résultats : A S14, 43% des patients étaient en rémission clinique. A J45 une infliximabémie > 4.7 µg/mL était prédictive de la rémission clinique à S14, avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 45% (AUC=0.74), VPP = 0.54, VPN = 0.96. L'obtention de ce taux augmentait de 6 fois le risque d'obtenir la rémission dans la cohorte et de 53 fois dans le sous-groupe des patients atteints de MC. Les facteurs prédictifs associés étaient le poids, l'albuminémie à J0 et la corticothérapie. 13% des patients ont eu un effet indésirable grave. Parmi les 2258 perfusions, 3.6 sur 100 ont induit un effet indésirable.

Discussion : Le taux d'Infliximabémie efficace est de 4.7 µg/mL et est plus élevé que les seuils retrouvés dans la population adulte, mais ces taux sont soumis à de grandes variations interindividuelles. Cette étude souligne l'importance de l'état nutritionnel à l'induction de la biothérapie.

Conclusion : Le seuil efficace > 4.7 µg/mL aiderait à identifier les patients à J45 susceptibles d'être faiblement ou non répondeurs à S14 afin d'optimiser précocement la biothérapie. Améliorer l'état nutritionnel est un véritable enjeu. Les patients dénutris ou hypoalbuminémiques pourraient se voir proposer une induction à des doses plus importantes.

Mots-clés

infliximabémie, HACA, MICI, pédiatrie, effets indésirables, S14