



HAL
open science

Croissance staturo-pondérale et minéralisation osseuse dans la maladie de Crohn traitée par Infiximab en Pédiatrie

Benjamin Serrand

► **To cite this version:**

Benjamin Serrand. Croissance staturo-pondérale et minéralisation osseuse dans la maladie de Crohn traitée par Infiximab en Pédiatrie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02562083

HAL Id: dumas-02562083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02562083>

Submitted on 10 May 2021

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Benjamin Serrand

Né le 08/12/1987 à Rennes

**Croissance staturo-
pondérale et
minéralisation osseuse
dans la maladie de
Crohn traitée par
Infliximab en Pédiatrie**

**Bone mineral density
and growth patterns in
pediatric Crohn's
disease patients
receiving infliximab
therapy**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 09/10/2019**

Devant le jury composé de :

Patrick Pladys

Professeur Pédiatrie, CHU Rennes / Président

Virginie Gandemer

Professeur Pédiatrie, CHU Rennes / Examineur

Pascal Guggenbuhl

Professeur Rhumatologie, CHU
Rennes/Examineur

Alain Dabadie

Praticien hospitalier Pédiatrie, CHU Rennes /
Directeur de thèse

PROFESSEURS DES UNIVERSITES 01.09.2018

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie ; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie générale
BOUGET	Jacques	Pr Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRISOT	Pierre	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Pr Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAUBERT	Jean-Claude	Pr Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Pr Associé	Pédopsychiatrie ; Addictologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie
DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Dermato-vénérologie
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
EDAN	Gilles	PU-PH consultant	Neurologie
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie

GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie
GUILLE	François	PU-PH	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE GUEUT	Mariannick	PU-PH	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO	Yves	consultant PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Pr Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Pr Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MENER	Eric	Pr Associé	Médecine générale
MEUNIER	Bernard	PU-PH	Chirurgie digestive
MICHELET	Christian	Pr Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Pr Associé	Médecine palliative
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophtalmologie
MYHIE	Didier	Pr Associé	Médecine générale
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RICHARD DE LATOUR	Bertrand	Pr Associé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA	Gilbert	PU-PH	Immunologie
SIPROUDHIS	Laurent	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Pr Associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie générale
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET	Françoise	Pr Associé	Médecine générale
THIBAUT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAUT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile
WATIER	Eric	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ALLORY	Emmanuel	MC Associé	Médecine générale
AME-THOMAS	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSELMI	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART	Lise	MCU-PH	Dermato-vénérologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART	Sidonie	MC Associé	Médecine générale
DAMERON	Olivier	MCF	Informatique
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Dermato-vénérologie
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELIN	Julien	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
FIQUET	Laure	MC Associé	Médecine générale
GARLANTEZEC	Ronan	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN épouse THIBAUT	Isabelle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
GUILLET	Benoit	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI	Adrien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-JACQUET	Solène- Florence	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LAVENU	Audrey	MCF	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL	François	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GALL	Vanessa	MC Associé	Médecine générale
LEMAITRE	Florian	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER	Romain	MCU-PH	Urologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
NAUDET	Florian	MCU-PH	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
RENAUT	Pierrick	MC Associé	Médecine générale
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
SCHNELL	Frédéric	MCU-PH	Physiologie
THEAUDIN épouse SALIOU	Marie	MCU-PH	Neurologie
TURLIN	Bruno	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques

VERDIER épouse LORNE	Marie-Clémence	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
ZIELINSKI	Agata	MCF	Philosophie

Remerciements

Je remercie le Professeur Patrick Pladys de me faire l'honneur d'être le président du jury pour la soutenance de ma thèse.

Je remercie le Professeur Virginie Gandemer pour mon semestre en Hématologie pédiatrique et pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie le Professeur Pascal Guggenbuhl pour ses éclairages et pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie le Dr Alain Dabadie pour l'encadrement de ma thèse et pour avoir partagé ses passions et son sens critique.

Dédicaces

Je remercie Dr Claire de Jorna pour avoir initié ce travail.

Aux rencontres marquantes qui ont jalonné mon internat : Nadia, Céline, Pauline, Gauthier.

A Yann, pour m'avoir transmis une autre facette de la Pédiatrie. J'ai aimé apprendre à tes côtés.

A Stéphanie, pour ton soutien, ta rigueur scientifique et ton sens de la transmission.

A Constantin, pour ta disponibilité et ta patience.

A mes co-internes qui ont rendu mes différents semestres inoubliables : Amandine, Anna, Anne, Anne-Laure, Anthony, Aude, Béatrice, Blandine, Elie, Emilie, Emmanuelle, Johanna, Laure, Léa, Magali, Mathilde, Morgane, Pauline.

Aux Neuropédiatres de Rennes pour m'avoir transmis leur passion : Sylvia, Léna, Gilles, Mélissa et Jean Marie. Au Pr Sauleau et son équipe pour leur dynamisme et leur accueil. Aux professionnels du service de Neuropédiatrie du Pr Van Bogaert pour 6 mois passionnants.

Aux infirmières et infirmiers de Pédiatrie pour leur bienveillance.

A mes parents pour leur indéfectible soutien. Je vous dois tant.

A ma sœur, mon frère, mes grands-mères.

A Caroline, Gaspard, Zélie, Victor pour la joie qu'ils m'apportent au quotidien. Je vous aime.

A mes beaux-parents pour leurs conseils précieux et leur présence.

**Croissance staturo-pondérale et minéralisation osseuse
dans la maladie de Crohn traitée par Infliximab en Pédiatrie**

**Bone mineral density and growth patterns in pediatric
Crohn's disease patients receiving infliximab therapy**

Table des matières

Résumé	10
Abstract	11
Abréviations	12
Introduction	13
Méthode.....	15
Croissance	15
Evaluation de la densité minérale osseuse.....	16
Analyse statistique.....	16
Résultats	17
Croissance	18
Densité minérale osseuse.....	19
Discussion	20
Conclusion.....	22
Bibliographie.....	23
Liste des figures et tableaux	26

Résumé

Introduction et but de l'étude : Le retard de croissance staturopondérale et la déminéralisation osseuse constituent des complications fréquentes de la maladie de Crohn. Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans les phénomènes inflammatoires de la maladie de Crohn.

Objectif : Evaluer l'efficacité de l'Infliximab (anti-TNF α) sur la croissance staturopondérale, la maturation et la densité minérale osseuse (DMO) chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn

Matériel et méthodes : Une étude monocentrique rétrospective a été menée au CHU de Rennes entre 2010 et 2017. Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la vitesse de croissance, la maturation osseuse et la densité minérale osseuse étaient mesurés à l'initiation du traitement par Infliximab puis après un an de traitement chez des patients d'âge pédiatrique atteints de la maladie de Crohn.

Résultats : Trente patients ont été inclus (20 garçons, 10 filles). Tous les patients étaient en rémission clinique après un an de traitement par Infliximab (score PCDAI <10). Tous les critères anthropométriques étaient améliorés sous Infliximab, le poids + 0,93 Déviation standard (DS), (IC à 95% [0,53; 1,33], p=0,00005), la taille +0,35DS (IC 95% [0,11; 0,60] p=0,006), l'IMC + 0.86DS, (IC 95% [0,40 ;1,31], p=0,0007), la vitesse de croissance exprimée pour l'âge osseux: + 4,51DS (IC 95% [2,99 ;6,06], p=0,00002). La maturation osseuse n'était pas accélérée après douze mois de traitement mais la DMO s'était significativement améliorée +0,42DS (IC 95% [0,16 ; 0,68] p=0,0022).

Conclusion : Chez les patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn et en rémission clinique sous Infliximab, nous avons mis en évidence une amélioration significative de la croissance et de la DMO sans accélération de la maturation osseuse. Chez ces patients, un suivi rapproché de ces paramètres permet d'envisager une densité minérale osseuse et une taille adulte préservées. Au contraire, l'absence d'amélioration doit conduire à s'interroger sur l'obtention d'une rémission clinique.

Abstract

Background: Pediatric patients with Crohn's disease often suffer growth impairment and low bone mineral density. TNF alpha is a pro-inflammatory cytokine involved in Crohn's disease that plays an important role in bone mineralization and growth.

Aims: To assess the efficacy of infliximab therapy (anti TNF alpha) on growth patterns and bone mineral density among pediatric patients with Crohn's disease.

Methods: A retrospective study was conducted in Rennes (France) between 2010 and 2017 on patients with Crohn's disease before the age of 18, treated with infliximab. Weight, height, body mass index, bone age, and bone mineral density were evaluated at the initiation of infliximab therapy and after one year of treatment.

Results: Thirty patients were included (twenty boys, ten girls), median age at Infliximab initiation was 13.2 ± 2.6 years. All patients were in clinical remission after one year of treatment (PCDAI<10). Growth patterns were all improved after one year of IFX therapy: weight increased by + 0.93 SD (95%CI: [0.53; 1.33], $p<0.0001$), height increased by +0.35SD (CI 95% [0.11; 0.60] $p=0.006$), height velocity expressed for bone age increased by + 4.51SD, (95%CI [2.99; 6.06], $p<0.0001$) and lumbar bone mineral density adjusted for bone age increased by + 0.42 SD (95%CI [0.16; 0.68] $p< 0.01$).

Conclusion: Clinical remission obtained with infliximab therapy led to significant improvement of growth patterns and bone mineral density among pediatric patients with Crohn's disease.

Key words : Crohn's disease, children, Infliximab, bone mineral density, growth

Abréviations

MC : Maladie de Crohn

IFX : Infliximab

DS : Déviation Standard

IC : intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

DMO : Densité minérale osseuse

TNF α : Tumor necrosis factor α

PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

DXA : Dual-Energy X-ray Absorptiometry

ESPGAHN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

NCHS : National Center for Health Statistics

ISCD : International Society for Clinical Densitometry

BMAD : bone mineral apparent density

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), dont la maladie de Crohn, constituent un ensemble de pathologies liées à l'inflammation du tractus digestif. Cette inflammation engendre une mauvaise absorption des nutriments qui retentit sur la croissance pondérale et staturale mais également sur la minéralisation osseuse. Les symptômes digestifs, comme les troubles du transit, les douleurs abdominales, ou extra-digestifs comme l'uvéïte, l'arthrite ne sont pas pathognomoniques de ces pathologies (1). Le diagnostic est donc basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques. Depuis 2011, la classification de Paris (2) est utilisée pour le diagnostic et le suivi des maladies de Crohn (MC). Elle comprend un item spécifique sur le retard de croissance.

L'incidence des MICI connaît une augmentation constante ces 20 dernières années. L'incidence pédiatrique annuelle est estimée entre 2.5 et 11.4/100 000 enfants (3). L'augmentation est plus nette chez les garçons. La maladie se révèle avant l'âge de 17 ans chez 15% des patients (4) et très rarement avant l'âge de 8 ans (5). L'âge moyen de début en âge pédiatrique est de 14 ans (6).

Le retard de croissance (7) et une densité minérale osseuse (DMO) (8–10) basse constituent de fréquentes complications des maladies de Crohn de début pédiatrique. Plusieurs mécanismes paraissent intriqués pour expliquer ces conséquences : l'inflammation chronique, la réduction de l'activité physique, la diminution des apports alimentaires, la moindre absorption des nutriments, la corticothérapie. Près de 20% des patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn ne parviennent pas à atteindre leur taille cible (11). Ainsi, le suivi rapproché de la croissance pondérale et staturale demeure un enjeu crucial de la prise en charge des patients d'âge pédiatrique dont l'une des préoccupations principales est leur future taille adulte (12)

Le pic de densité minérale osseuse est atteint en fin de puberté. Les patients d'âge pédiatrique sont diagnostiqués en moyenne à l'âge de 14 ans, quand la DMO connaît sa croissance la plus importante. Ces patients ont donc un risque d'avoir une DMO diminuée et une surveillance rapprochée devrait être un des éléments de suivi afin d'éviter des conséquences à long terme comme l'ostéoporose (13). Si l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) est reconnue comme le gold standard pour mesurer la DMO, il n'existe pas de recommandations officielles pour la fréquence du suivi (1,9).

L'Infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique inhibiteur du Tumor necrosis factor (TNF) α . Ce traitement peut être indiqué en induction et en traitement de fond chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn (14). Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire largement impliquée dans l'inflammation retrouvée dans les MICI. Des études réalisées in vitro ont illustré

l'effet délétère du $TNF\alpha$ sur la croissance et la minéralisation osseuses. En effet, cette cytokine entraîne une diminution de la formation osseuse en inhibant l'activité des ostéoblastes et favorise la résorption osseuse via l'activation des ostéoclastes (15,16)

Une étude conduite chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn a pu mettre en évidence qu'un traitement d'une année par IFX permettait l'amélioration de la DMO (17)

L'objectif de cette étude est d'évaluer le bénéfice d'un traitement par IFX sur les paramètres de croissance et sur la densité minérale osseuse chez des patients d'âge pédiatrique atteints d'une maladie de Crohn.

Méthode

Cette étude rétrospective a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (France). Les dossiers médicaux des patients chez qui le diagnostic d'une maladie de Crohn a été porté entre 2010 et 2017 ont été analysés. Les critères d'inclusions étaient : diagnostic de maladie de Crohn porté avant l'âge de 18 ans, traitement par Infliximab d'une durée supérieure ou égale à 12 mois, au moins 2 évaluations de la DMO avec la technique de DXA au cours du traitement par IFX (à l'initiation du traitement et dans les 24 mois suivants).

Le diagnostic de maladie de Crohn était établi selon les critères du Consensus *Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease* de Ruemmele et al. et la classification selon la Classification de Paris (2).

Le sexe et l'âge au diagnostic puis à l'initiation de l'IFX, la localisation de la maladie, la présence de lésions périnéales, les traitements associés à l'IFX, la supplémentation vitamino-calcique et les données anthropométriques ont été obtenus à partir du dossier médical.

La date de la première évaluation de la DMO est notée T0 et la date de la seconde évaluation est notée T1.

L'activité de la maladie est évaluée à T1 en utilisant le score PCDAI (paediatric Crohn's disease activity index) (18). Les patients présentant un score inférieur à 10 sont considérés en rémission clinique.

Croissance

Les données anthropométriques (poids, taille, Indice de masse corporelle (IMC)) ont été collectés à l'initiation de l'IFX et au cours du traitement. Le poids, la taille et l'IMC sont exprimés en déviation standard (DS) en utilisant le logiciel Epinut (courbes NCHS, National Center for Health Statistics). La vitesse de croissance selon l'âge osseux était calculée à T1 en cm/an puis converti en DS en utilisant les courbes de croissance de Sempé pour la population française. Le retard de croissance pondéral est défini comme un poids inférieur à -2 DS, le retard de croissance staturale comme une taille inférieure à -2 DS et la dénutrition comme un IMC inférieur à -2 DS (19)

Un tiers des patients n'a pas débuté sa puberté lors de l'initiation du traitement par IFX (stades Tanner P1/S1 ou P1/G1).

Evaluation de la densité minérale osseuse

La technique de DXA a été utilisée pour évaluer la DMO en région lombaire (L1-L4) et corps entier sans la tête (CE). La société internationale de densitométrie clinique (ISCD pour International Society for Clinical Densitometry) recommande la région lombaire (L) et le corps entier moins la tête (CE) pour évaluer la densitométrie osseuse chez l'enfant (20).

Toutes les investigations ont été réalisées au CHU de Rennes avec un appareil Hologic QDR 4500 Elite avant Janvier 2015 puis Hologic Horizon W1 après Janvier 2015. Les résultats ont été analysés en utilisant les références pédiatriques du fabricant. La densité minérale osseuse est exprimée en valeur absolue en $g.cm^2$ et en Z-score pour l'âge chronologique (DMOc) et pour l'âge osseux (DMOo).

Une technique plus récente, la densité minérale osseuse apparente (BMAD pour bone mineral apparent density), mesurée en $g.cm^3$ en région lombaire, est également appelée densité osseuse volumétrique. Elle est calculée à partir d'une projection de la densité minérale osseuse et des paramètres volumétriques des vertèbres afin d'évaluer une DMO en 3 dimensions. Il a été démontré une corrélation entre la BMAD et le risque fracturaire chez l'enfant (21).

L'ostéopénie est définie par un Zscore $< -1DS$ et $> -2DS$, l'ostéoporose par une Zscore $< -2DS$. L'âge osseux (AO) est déterminé le même jour que la DMO à partir d'une radiographie de la main gauche en utilisant la méthode de Greulich et Pyle (22) et est comparé à l'âge chronologique (AC). Le retard de maturation osseuse est défini comme un écart supérieur à 6 mois entre l'âge osseux et l'âge chronologique.

Afin d'intégrer l'influence de la maturation osseuse sur la minéralisation osseuse, nous avons choisi d'analyser la DMO selon l'âge osseux et pas seulement selon l'âge chronologique. Nous n'avons pas pris en considération les stades pubertaires puisque la puberté n'était pas démarrée chez un tiers des patients.

Analyse statistique

Pour les variables quantitatives, les résultats sont présentés en moyenne \pm déviation standard ou médiane [1er quartile; 3e quartile]. Les variables qualitatives sont présentées en valeur (pourcentages).

Le test de normalité de Shapiro Wilk a été appliqué pour étudier la distribution des variables quantitatives. Le teste T de Student a été utilisé pour comparer les paires de variable quantitative à T0 et T1. $p < 0.05$ est le seuil de significativité statistique de l'étude.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital de Rennes (n°15.52).

Résultats

Entre 2010 et 2017, un traitement par Infliximab a été débuté chez trente-six patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn. Un patient a été exclu pour manque de données, l'Infliximab a été interrompu pour mauvaise tolérance ou pour une efficacité insuffisante chez cinq patients. Par conséquent, trente patients (67% de garçons) ont eu au moins deux évaluations de leur densité minérale osseuse et ont pu être inclus dans l'étude. Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients. L'âge moyen à l'introduction de l'infliximab était de $13,3 \pm 2,6$ ans. Pour tous les patients, la décision de débuter un traitement par Infliximab était motivée par l'activité non contrôlée de la maladie. L'évaluation de la densité minérale osseuse à T0 a été réalisée avec un écart médian de 13 jours [-47,5 ;25] avec l'initiation du traitement. L'évaluation T1 a été réalisée après un écart médian de 418 jours [376 ;506] après l'initiation de l'infliximab. L'intervalle médian entre les deux évaluations T0 et T1 était de 419 jours [363 ;491]. Le traitement par Infliximab a été initié en première ligne chez 37% des patients. Seulement 1 patient a reçu une corticothérapie orale au cours de son traitement par Infliximab (pour une durée de 4 mois). Vingt et un patients, soit 70%, ont également été traités par azathioprine en association à l'Infliximab. Tous les patients recevaient une supplémentation vitaminique par vitamine D, 100 000UI/3mois.

A l'évaluation de T1, tous les patients étaient en rémission clinique de leur maladie de Crohn (PCDAI<10).

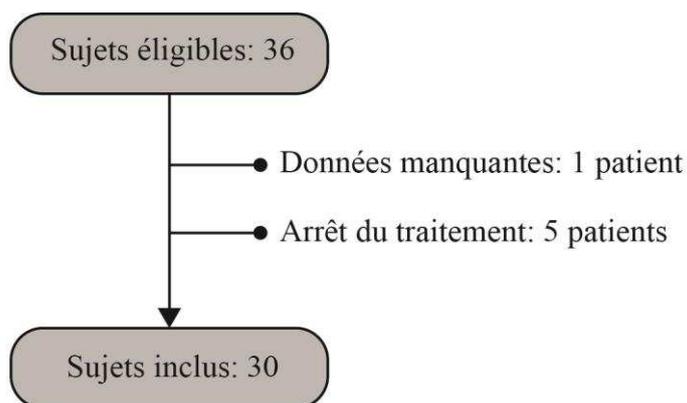


Figure 1 : Diagramme de flux de population

	N (%) ou médiane [Q1-Q3] ou moyenne+/-DS
Sexe féminin	10 (33%)
Sexe masculin	20 (67%)
Age au diagnostic compris entre 10 et 17 ans	25 (83%)
Patients impubères au diagnostic	9 (30%)
Age moyen à l'introduction de l'IFX (en années)	13,3 ± 2,6
Durée entre le diagnostic et l'introduction de l'IFX (en jours)	65 [9;469]
Durée entre l'introduction de l'IFX et T0 (en jours)	-13 [-47,5;25]
Durée entre T0 et T1 (en jours)	419 [363;491]
Durée entre l'introduction de l'IFX et T1 (en jours)	418 [376;506]
Introduction de l'IFX au diagnostic (dans les 30 jours)	11 (37%)
Localisation de la maladie (Classification de Paris)	
L1: 1/3 distal de l'iléon +/- caecum	5 (17%)
L2: Côlon seul	6 (20%)
L3: Iléon et côlon	18 (60%)
L4: Au dessus du Treitz ou jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon	2 (7%)
Atteinte périnéale	17 (57%)
IFX en association avec Azathioprine	21 (70%)
Traitement par corticoïdes	1 (3%)
Supplémentation calcique	7 (23%)
Supplémentation en Vitamine D	30 (100%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=30)

DS : déviation standard

Q1 : 1^{er} interquartile,

Q3 : 3^e interquartile

Croissance

A l'introduction de l'Infliximab, 4 patients (13%) présentaient un retard pondéral, 2 (soit 7%) un retard statural et 6 (20%) une dénutrition. Après un an de traitement, le poids des patients (gain moyen + 0,93 ET, intervalle de confiance à 95% (IC 95%): [0,53; 1,33], p=0,00005), la taille (gain moyen +0,35 ET, IC 95% [0,11; 0,60] p=0,006) et l'IMC (gain moyen + 0,86 ET, IC 95% [0,40 ;1,31], p=0,0007) se sont significativement améliorés. Les données sont résumées au sein du tableau 2. A l'issue de l'étude, seulement un patient présentait toujours un état de dénutrition.

Quinze patients sur 28 (soit 54%, manque de données pour 2 patients) présentaient une vitesse de croissance pour l'âge osseux inférieure à -2DS l'année précédant l'introduction de l'Infliximab (-3,2 DS en moyenne). Seulement quatre d'entre eux (27%) conservaient une diminution de la vitesse de croissance après un an de traitement par Infliximab. Il est retrouvé une amélioration significative de

la vitesse de croissance après un an de traitement par Infliximab : gain moyen + 4,51DS, IC 95% [2,99;6,06], p=0,00002).

	Moyenne +/- DS à T0	Moyenne +/- DS à T1	Moyenne des différences	p
Poids	-0,89 ± 0,77	0,04 ± 1,39	0,93 IC 95% [0,53 ;1,33]	<0,0001
Taille	0,01 ± 1,41	0,36 ± 1,52	0,35 IC 95% [0,11 ; 0,60]	0,006
Indice de masse corporelle	-1,20 ± 0,94	-0,34 ± 1,13	0,86 IC 95% [0,40 ; 1,31]	0,0007
Vitesse de croissance	-3,17 ± 3.24	1,35± 3,83	4,51 IC 95% [2,99 ; 6,06]	<0,0001

Tableau 2: Evolution des paramètres de croissance au cours du traitement par IFX (n=30)

n = nombre de patients

DS= déviation standard

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

T0= 1ère évaluation de la DMO à l'introduction de l'IFX

T1= évaluation de la DMO après 1 an de traitement

Densité minérale osseuse

La DMO en région lombaire s'est significativement améliorée sous Infliximab (Tableau 3). Ceci est vrai selon l'âge chronologique, gain + 0,4 DS, IC 95% [0,19 ; 0,60] (p=0,00045) et selon l'âge osseux gain +0,32DS [0,04 ; 0,60] (p=0,027). En valeur absolue, l'amélioration est également significative, gain moyen de 0,0979 g.cm², IC 95% [0,08 ; 0,12] (p<0,0001).

Au temps T0, en analysant la DMO en région lombaire selon l'âge osseux, 4 patients (13%) présentaient une ostéoporose et 12 (40%) une ostéopénie. Au temps T1, seulement 1 patient présentait une ostéoporose persistante et onze une ostéopénie. Dix-huit avait une DMO normale à T1 contre 14 à T0.

Au temps T0, 20 patients (66%) présentaient un retard de maturation osseuse et chez treize enfants, ce retard était supérieur à 12 mois. Au temps T1, 15 patients présentaient toujours ce retard et il était supérieur à 12 mois chez 13 d'entre eux (délai moyen 9,6 mois). Il y a une différence significative entre âge chronologique et âge osseux à T0 (p=0,001) et T1 (p=0,0002).

	Moyenne+/- DS à T0	Moyenne+/- DS à T1	Moyenne des différences	<i>p</i>
DMO (g.cm²)	0,68 ± 0,15	0,77 ± 0,17	0,10 IC 95% [0,08 ; 0,12]	<0,0001
DMO selon l'âge osseux	-0,98 ± 1,21	-0,55 ± 1,13	0,42 IC 95% [0,16 ; 0,68]	0,0022
DMO selon l'âge chronologique	-1,32 ± 1,32	-0,93 ± 1,26	0,40 IC 95% [0,19 ; 0,60]	0,00045

Tableau 3 : Evolution de la densité minérale osseuse lombaire au cours du traitement par IFX (n=30)

n= nombre de patients

DS= déviation standard

IC 95%: intervalle de confiance à 95%

TO= 1ère évaluation de la DMO à l'introduction de l'IFX

T1= évaluation de la DMO après 1 an de traitement

Discussion

Notre étude a mis en évidence l'amélioration de la densité minérale osseuse et des paramètres anthropométriques chez les patients d'âge pédiatrique atteints d'une maladie de Crohn et traités par Infliximab. Si la majorité des patients ne présentaient pas de retard de croissance pondérale ou staturale inférieure à -2DS, leurs données anthropométriques se sont significativement améliorées après un an sous Infliximab. Ces résultats corroborent les données publiées dans différentes études (23–25). La vitesse de croissance était très abaissée l'année précédant l'initiation du traitement par Infliximab mais s'est améliorée de manière significative après une année de traitement (+4,5DS). Cette amélioration, déjà rapportée par Malik et al (26), permet de supposer l'existence d'une fenêtre pour rattraper un retard statural chez ces patients et donc un espoir d'atteindre leur taille cible. A l'initiation du traitement par Infliximab, 43% des patients présentaient un retard de maturation osseuse. Il est intéressant de noter que ce retard de maturation n'est pas rattrapé après un an sous Infliximab. Ce retard de maturation osseuse permet au patient d'avoir plus de temps pour rattraper son retard statural et éventuellement atteindre sa taille cible.

Dans notre étude, 37% ont reçu un traitement par Infliximab en première ligne de traitement et 63% avaient un traitement antérieur qui a été remplacé ou auquel a été adjoint l'Infliximab devant un contrôle insuffisant de la maladie. Tous les patients avaient donc une maladie non contrôlée à l'initiation du traitement par Infliximab. Puisque tous les patients étaient en rémission après un an de traitement par Infliximab (PCDAI<10), ceci suggère que l'amélioration des paramètres

anthropométriques est une conséquence du contrôle de la maladie. Cette hypothèse a déjà été rapportée par plusieurs études (27,28). Une étude cas témoin avec des patients présentant une maladie contrôlée avec un autre traitement permettrait de distinguer l'amélioration en lien avec le contrôle de la maladie et l'éventuelle amélioration liée à l'Infliximab per se.

La puberté peut être un facteur confondant dans l'évaluation de la DMO dans notre population. Ainsi, il a été décidé d'interpréter la DMO selon l'âge osseux et pas seulement selon l'âge chronologique. De plus, il n'est pas inhabituel d'observer un retard de croissance et un retard de maturation osseuse en pédiatrie, plus spécifiquement chez des enfants atteints d'une maladie chronique (8). Notre étude a mis en évidence l'amélioration de la DMO selon l'âge osseux après un an de traitement par Infliximab, ce qui étaye l'hypothèse d'une amélioration de la DMO en lien avec le contrôle de la maladie et pas uniquement l'avancement pubertaire. Chez les adultes, Bernstein et al (17), dans une étude prospective, ont mis en évidence qu'un traitement d'entretien par Infliximab améliorait la DMO chez des patients atteints d'une maladie de Crohn. Mauro et al (29) l'ont également mis en évidence dans une étude contrôlée rétrospective.

Peu d'études ont évalué le rôle de l'Infliximab sur la DMO chez des patients en âge pédiatrique. Griffin et al (30) ont mené une étude prospective chez 74 enfants et ont mis en évidence l'amélioration de la microarchitecture osseuse par tomographie au niveau tibial (pQCT pour peripheral quantitative computed tomography).

Le rôle de l'infliximab sur la minéralisation osseuse est étayé par un substrat biologique puisqu'une étude a démontré l'augmentation rapide de la formation osseuse et des marqueurs biologiques de formation osseuse chez des patients d'âge pédiatrique atteints d'une maladie de Crohn et traités par Infliximab (31).

En 2019, Woo et al (32) ont mis en évidence de manière significative l'amélioration de la taille et de l'IMC chez des patients atteints d'une maladie de Crohn sous IFX à la suite d'une chirurgie. Pichler et al (23) ont mené une étude rétrospective comparable à la nôtre chez vingt-cinq patients mais n'ont pas mis en évidence de différence significative de DMO après un an de traitement par Infliximab. Dans cette étude, 64% des patients bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes lors de l'initiation de l'Infliximab contre seulement 1 patient dans notre étude. Ceci peut permettre d'expliquer en partie cette différence. Une supplémentation en Vitamine D n'était pas systématique et la dernière différence notable était l'absence de rémission clinique chez l'ensemble de leurs patients. Ceci illustre de nouveau l'influence de la rémission clinique et la nécessité d'un groupe contrôle en rémission clinique avec un traitement différent pour établir le rôle propre de l'Infliximab.

Dans notre étude, plus de la moitié des patients avaient une DMO inférieure à -1DS avant l'introduction de l'Infliximab. La surveillance de la DMO doit être régulière et les cliniciens doivent être vigilants sur les autres mesures influençant la DMO (activité physique, supplémentation vitaminique, corticothérapie) pour optimiser le rattrapage de minéralisation dans une fenêtre de temps souvent courte.

Les limitations de notre étude sont en lien avec le caractère rétrospectif, les données manquantes, la faible taille de la cohorte. La limitation principale est l'absence d'un groupe contrôle. Une étude prospective chez des patients en rémission clinique sous différentes thérapies serait nécessaire pour déterminer l'influence relative de l'Infliximab et du contrôle de la maladie sur l'amélioration des paramètres de croissance et de minéralisation osseuse.

Conclusion

Cette étude met en évidence l'amélioration du statut nutritionnel et de la densité minérale osseuse chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn, en rémission clinique sous Infliximab. Un suivi régulier de ces paramètres est nécessaire afin d'optimiser la croissance de ces patients. L'évolution favorable des paramètres de croissance et de la minéralisation peut être considérée comme un marqueur de contrôle de la maladie. Au contraire, une ostéopénie ou une ostéoporose persistante sous une première ligne de traitement peut amener à s'interroger sur un changement thérapeutique.

Bibliographie

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 1 oct 2014;8(10):1179-207.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflammatory Bowel Diseases*. juin 2011;17(6):1314-21.
3. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. oct 2008;135(4):1106-13.
4. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2002;35(4):557-63.
5. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. avr 2013;56(4):449-58.
6. Calsbeek H, Rijken M, Bekkers MJTM, Kerssens JJ, Dekker J, van Berge Henegouwen GP, et al. Social position of adolescents with chronic digestive disorders. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. mai 2002;14(5):543.
7. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology*. 7 oct 2014;20(37):13219-33.
8. Samson F, Cagnard B, Leray E, Guggenbuhl P, Bridoux-Henno L, Dabadie A. Longitudinal study of bone mineral density in children after a diagnosis of Crohn's disease.
9. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. 'A CLINICAL REPORT ON SKELETAL HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. juill 2011;53(1):11.
10. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Compromised Peak Bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study. *The Journal of Pediatrics*. 1 juin 2014;164(6):1436-1443.e1.
11. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical Features Affecting Final Adult Height in Patients With Pediatric-Onset Crohn's Disease. *Pediatrics*. 1 juill 2006;118(1):124-9.
12. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology*. août 2010;105(8):1893-900.

13. Vázquez MA, Lopez E, Montoya MJ, Giner M, Pérez-Temprano R, Pérez-Cano R. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease COMPARED with a healthy population: a prospective case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:47.
14. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. 1 mars 2007;132(3):863-73.
15. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of Osteoblast Differentiation by Tumor Necrosis Factor- α . *Endocrinology*. 1 nov 2000;141(11):3956-64.
16. Veerappan SG, Healy M, Walsh B, O'morain CA, Daly JS, Ryan BM. A 1-year prospective study of the effect of infliximab on bone metabolism in inflammatory bowel disease patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1 nov 2016;28(11):1335-44.
17. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance Infliximab Treatment Is Associated with Improved Bone Mineral Density in Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. sept 2005;100(9):2031-5.
18. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mai 1991;12(4):439-47.
19. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry [Internet]. WHO. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
20. Shepherd JA, Wang L, Fan B, Gilsanz V, Kalkwarf HJ, Lappe J, et al. Optimal Monitoring Time Interval Between DXA Measures in Children. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. nov 2011;26(11):2745.
21. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More Broken Bones: A 4-Year Double Cohort Study of Young Girls With and Without Distal Forearm Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(10):2011-8.
22. Press SU. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist | William Walter Greulich and S. Idell Pyle [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.sup.org/books/title/?id=2696>
23. Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatrica*. 2014;103(2):e69-75.
24. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 1 mai 2004;36(5):342-7.
25. Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, Bohane TD, Jackson R, Day AS. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(4):810-6.
26. Malik S, Wong S, Bishop J, Hassan K, McGrogan P, Ahmed S, et al. Improvement in Growth of Children With Crohn Disease Following Anti-tnf- α Therapy Can Be Independent of Pubertal

- Progress and Glucocorticoid Reduction. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1 janv 2011;52(1):31-7.
27. Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 28 mars 2014;20(12):3191-7.
 28. Cameron FL, Altowati MA, Rogers P, Mcgrogan P, Anderson N, Bisset WM, et al. Disease Status and Pubertal Stage Predict Improved Growth in Antitumor Necrosis Factor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1 janv 2017;64(1):47-55.
 29. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Canadian Journal of Gastroenterology*. oct 2007;21(10):637.
 30. Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN, DeBoer MD, Zemel BS, Denburg MR, et al. Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2015;100(7):2630-9.
 31. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in Biomarkers of Bone Formation During Infliximab Therapy in Pediatric Crohn's Disease: Results of the REACH Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 déc 2008;6(12):1378-84.
 32. Woo MH, Cho YH, Sohn MJ, Lee EJ, Kim JW, Moon JS, et al. Use of Anti-TNF Alpha Blockers Can Reduce Operation Rate and Lead to Growth Gain in Pediatric Crohn's Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 1 juill 2019;22(4):358-68.

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Diagramme de Flux de population. Page 17

Tableau 1. Caractéristiques de la population. Page 18

Les tableaux 2 et 3 correspondent aux tableaux des résultats.

Tableau 2. Evolution des paramètres de croissance au cours du traitement par IFX. Page 19

Tableau 3. Evolution de la densité minérale osseuse lombaire au cours du traitement par IFX. Page 20

SERRAND, Benjamin .- Croissance staturo-pondérale et minéralisation osseuse dans la maladie de Crohn traitée par Infliximab en Pédiatrie

28 feuillets paginés, 1 graphique, 3 tableaux. 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2019 ; N° .

Résumé français

Introduction et but de l'étude : Le retard de croissance staturopondérale et la déminéralisation osseuse constituent des complications fréquentes de la maladie de Crohn. Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans les phénomènes inflammatoires de la maladie de Crohn. **Objectif :** Evaluer l'efficacité de l'Infliximab (anti-TNF α) sur la croissance staturopondérale, la maturation et la densité minérale osseuse (DMO) chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn

Matériel et méthodes : Une étude monocentrique rétrospective a été menée au CHU de Rennes entre 2010 et 2017. Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la vitesse de croissance, la maturation osseuse et la densité minérale osseuse étaient mesurés à l'initiation du traitement par Infliximab puis après un an de traitement chez des patients d'âge pédiatrique atteints de la maladie de Crohn.

Résultats : Trente patients ont été inclus (20 garçons, 10 filles). Tous les patients étaient en rémission clinique après un an de traitement par Infliximab (score PCDAI <10). Tous les critères anthropométriques étaient améliorés sous Infliximab, le poids + 0,93 Déviation standard (DS), (IC à 95% [0,53; 1,33], p=0,00005), la taille +0,35DS (IC 95% [0,11; 0,60] p=0,006), l'IMC + 0.86DS, (IC 95% [0,40 ;1,31], p=0,0007), la vitesse de croissance exprimée pour l'âge osseux: + 4,51DS (IC 95% [2,99 ;6,06], p=0,00002). La maturation osseuse n'était pas accélérée après douze mois de traitement mais la DMO s'était significativement améliorée +0,42DS (IC 95% [0,16 ; 0,68] p=0,0022).

Conclusion : Chez les patients pédiatriques atteints d'une maladie de Crohn et en rémission clinique sous Infliximab, nous avons mis en évidence une amélioration significative de la croissance et de la DMO sans accélération de la maturation osseuse. Chez ces patients, un suivi rapproché de ces paramètres permet d'envisager une densité minérale osseuse et une taille adulte préservées. Au contraire, l'absence d'amélioration doit conduire à s'interroger sur l'obtention d'une rémission clinique.

Rubrique de classement : PEDIATRIE

Mots-clés : croissance, densité minérale osseuse, maladie de Crohn, Infliximab, pédiatrie

Mots-clés anglais MeSH : Crohn's disease, children, Infliximab, bone mineral density, growth

Président : Monsieur le Professeur Patrick Pladys

Assesseurs : Monsieur le Docteur Alain Dabadie [directeur de thèse]

JURY : Madame la Professeur Virginie Gandemer

Monsieur le Professeur Pascal Guggenbuhl