



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Risque de rechute après arrêt des anti-TNF dans les maladies  
inflammatoires chroniques de l'intestin à début pédiatrique : étude en  
population générale**

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2023 à 16 heures  
Au Pôle formation  
**Par Karima BOUHOUT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique TURCK**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX**

**Madame le Docteur Stéphanie COOPMAN**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Delphine LEY**

## **AVERTISSEMENTS**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propre à leurs auteurs.

## ABREVIATIONS

HR	Hazard ratio
IQR	Intervalle inter quartile
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RCH	Rectocolite hémorragique
TNF	Tumor Necrosis Factor
5-ASA	5-Aminosalicylés

# TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS .....	3
LISTE DES TABLEAUX.....	5
RESUME .....	6
INTRODUCTION .....	8
1 – Les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin à début pédiatrique .....	8
2 – Prise en charge thérapeutique des MICI à début pédiatrique .....	9
3 – Objectifs de l’étude .....	10
MATERIEL ET METHODES.....	11
1 – Nature de l’étude .....	11
2 – Population de l’étude et données collectés .....	11
3– Critères de jugement .....	12
4 – Analyses .....	13
5 – Considérations éthiques .....	14
RESULTATS.....	15
1 – Caractéristiques de la population .....	15
2 – Taux de rechute et facteurs associés à la rechute.....	18
A – Taux de rechute après l’arrêt de l’anti-TNF .....	18
B – Facteurs associés à la rechute après l’arrêt de l’anti-TNF .....	19
3 – Taux de rémission après reprise d’un anti-TNF .....	23
DISCUSSION .....	24
1 – Principaux résultats de l’étude.....	24
2 – Forces et limites de l’étude .....	26
Conclusion .....	28
ANNEXES.....	29
BIBLIOGRAPHIE .....	40

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population .....	16
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques au diagnostic des patients présentant une maladie de Crohn .....	17
Tableau 3 : Facteurs de risques associés à la rechute dans la population étudiée totale : analyse univariée	20
Tableau 4 : Facteurs de risque associés à la rechute chez les patients présentant une MC : analyse univariée .....	21
Tableau 5 : Facteurs de risque associés à la rechute chez les patients présentant une MC : analyse multivariée .....	22
Figure 1 : Incidence cumulée de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 2 : Incidence cumulée de rémission après reprise d'un anti-TNF .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## RESUME

**Introduction** : La question de la désescalade thérapeutique est importante chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) susceptibles d'être exposés pendant plusieurs années aux biothérapies. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux de rechute après l'arrêt des anti-TNF dans les MICI à début pédiatrique à partir d'une cohorte en population générale.

**Méthode** : Il s'agissait d'une étude observationnelle et rétrospective réalisée à partir de la cohorte INSPIRED du registre EPIMAD et incluant tous les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, diagnostiqué avant l'âge de 17 ans entre 1988 et 2011 et ayant reçu un traitement par anti-TNF. Le risque de rechute après l'arrêt des anti-TNF était évalué chez les patients en rémission au moment de l'arrêt de l'anti-TNF. La rechute était définie selon un critère composite : chirurgie de résection intestinale et/ou hospitalisation pour poussée et/ou introduction d'un nouveau traitement et/ou augmentation de l'activité de la maladie.

**Résultats** : Parmi les 562 patients ayant reçu un traitement par anti-TNF, 73 avaient arrêté leur traitement alors que la maladie n'était plus active après une durée médiane de traitement de 1,0 an (IQR : 0,3 – 1,7). Au cours du suivi (durée médiane : 8,7 ans [IQR : 5,8 – 13,8]), le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF était de 93,2 % (n = 68). L'incidence cumulée de rechute à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 62 %, 85 % et 93 % avec un délai médian de rechute de 9,5 mois (IQR : 7,5 – 12,0). Le délai de mise sous anti-TNF supérieur à un an était le seul facteur associé significativement au risque de rechute (HR :

0,58, IC95 % [0,35 – 0,97],  $p = 0,040$ ) en analyse multivariée. Le taux de rémission après reprise de l'anti-TNF était de 97,8 % (n=45/46).

**Conclusion :** Dans une cohorte en population générale de MICI à début pédiatrique, le risque de rechute après l'arrêt des anti-TNF était élevé. Les caractéristiques cliniques au diagnostic ne permettaient pas d'identifier les patients à risque de rechute. La reprise de l'anti-TNF permettait cependant d'obtenir la rémission chez la quasi-totalité des patients. L'arrêt des anti-TNF doit donc être pratiqué avec prudence et discuté avec l'enfant et ses parents.

# INTRODUCTION

## 1 – Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début

### **pédiatrique**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées. Ce sont des maladies chroniques responsables d'une inflammation du tube digestif, évoluant par poussée et ayant un impact considérable sur la qualité de vie. [1] Leur évolution naturelle se fait vers une extension des lésions, des complications à type de sténose et de fistule pour la MC, voire la nécessité d'une chirurgie de résection intestinale. [2] La pathogénie des MICI est complexe, impliquant une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis du microbiote intestinal, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux chez des sujets génétiquement prédisposés. [3,4]

Les MICI à début pédiatrique correspondent à un diagnostic de la maladie avant l'âge de 17 ans. Elles représentent 10 à 25 % des cas incidents de MICI en Europe avec une augmentation considérable de leur incidence. Dans la région Nord-Ouest de la France, il a été mis en évidence une augmentation de l'incidence chez les adolescents de +156 % pour la MC et +126 % pour la RCH sur les vingt dernières années. [5] Les MICI à début pédiatrique se caractérisent par un phénotype agressif et une évolution plus sévère de la maladie à l'origine de complications spécifiques comme le retard de croissance et le retard pubertaire. [6–9]

## 2 – Prise en charge thérapeutique des MICI à début pédiatrique

L'objectif du traitement est d'induire et maintenir la rémission à long terme, de prévenir la survenue de complications et de réduire l'impact de la maladie sur la croissance, la puberté et la qualité de vie de l'enfant. La prise en charge thérapeutique des MICI a connu une réelle évolution au cours des dernières décennies en particulier avec l'arrivée des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

Les immunosuppresseurs tel que l'azathioprine ou le méthotrexate ont montré leur efficacité dans les formes modérées à sévères ou en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance, aussi bien dans la MC que dans la RCH. [10,11] L'arrivée des anti-TNF (infliximab, adalimumab) dans les années 2000 a bouleversé la prise en charge des patients. L'efficacité des anti-TNF dans la MC et la RCH a été démontrée au cours d'essais randomisés pour induire et maintenir la rémission sans corticoïdes et permettre la guérison muqueuse. [12–16] L'impact à long terme des anti-TNF sur l'histoire naturelle des MICI à début pédiatrique a également été démontré en vie réelle. Dans une cohorte en population général de MC à début pédiatrique, le taux d'exposition à 5 ans aux anti-TNF était de 50 % contre 40 % dans une cohorte en population adulte sur la même période. [17,18] Parallèlement à l'augmentation de l'utilisation des anti-TNF, les risques de résection intestinale et de complications sténosantes diminuaient dans la MC à début pédiatrique. [17] Cependant, l'efficacité des anti-TNF à long terme et le risque de rechute à l'arrêt voire la nécessité d'une chirurgie de résection, doivent être mis en balance avec le coût de ces traitements et le risques d'infections opportunistes et de cancers.

### 3 – Objectifs de l'étude

La question de la désescalade thérapeutique est particulièrement importante chez les enfants et adolescents atteints de MICI susceptibles d'être exposés pendant plusieurs années voire décennies aux biothérapies. Alors que les indications d'un traitement par anti-TNF ont été clairement définies, il n'y a, à l'heure actuelle, aucun consensus encadrant leur arrêt chez l'enfant. [19–21] Des études observationnelles ont permis d'identifier des facteurs de risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF, tels que le jeune âge au diagnostic, le sexe masculin, le tabagisme, la localisation colique, la présence de lésion ano-périnéale, une nécessité d'optimiser le traitement anti-TNF ou encore des marqueurs inflammatoires élevés à l'arrêt de l'anti-TNF. Ces études concernent principalement la population adulte et n'ont pas été réalisées en population générale. [22–25] Les données pédiatriques concernant l'arrêt des anti-TNF se limitent à quelques études observationnelles ne permettant pas, à ce jour, d'identifier les enfants chez qui une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée en cas d'obtention de la rémission. [26–28]

L'objectif principal de cette étude était de **déterminer le taux de rechute après l'arrêt des anti-TNF dans les MICI à début pédiatrique à partir d'une cohorte en population générale.**

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer le délai médian entre l'arrêt de l'anti-TNF et la rechute ;
- D'identifier les facteurs associés à la rechute après arrêt des anti-TNF ;
- D'évaluer le taux de rémission après reprise d'un anti-TNF.

# MATERIEL ET METHODES

## 1 – Nature de l'étude

Il s'agissait d'une **étude observationnelle et rétrospective** réalisée à partir de la cohorte INSPIRED du registre EPIMAD.

## 2 – Population de l'étude et données collectés

Tous les patients de la cohorte INSPIRED, avec un diagnostic de MC ou de RCH avant l'âge de 17 ans entre 1988 et 2011, chez qui le traitement par anti-TNF était arrêté après obtention de la rémission étaient inclus.

Le registre EPIMAD recense en population générale tous les cas incidents de MICI dans la région Nord-Ouest de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme, Seine Maritime) depuis 1988. [29]

La cohorte pédiatrique du registre (cohorte INSPIRED) comprend 1344 patients inclus dans le registre EPIMAD, avec un diagnostic de MC ou de RCH posé entre 1988 et 2011 et âgés de moins de 17 ans au diagnostic. [17] Ces patients ont été suivis rétrospectivement du diagnostic jusqu'au 31 décembre 2013 au plus tard, ou jusqu'à la date des dernières nouvelles pour les patients perdus de vue ou décédés. Les données suivantes ont été collectées à partir du dossier médical du patient selon un questionnaire standardisé à chaque visite du diagnostic jusqu'au suivi maximal : âge au diagnostic, date de la visite, poids et taille, manifestations extra-intestinales, comorbidités, données d'imagerie, explorations endoscopiques, traitements reçus (date, dose, durée, optimisation), hospitalisation (motif, date, durée), chirurgie (type, date, complications). (Annexe 1) [30] Ces données ont été expertisées par deux gastroentérologues indépendants. La localisation et le phénotype de la maladie étaient définis à chaque visite selon la classification de Paris

(Annexe 2). [30] L'activité de la maladie était évaluée à chaque visite selon le score de Harvey-Bradshaw pour la MC et le score de Mayo pour la RCH.

### 3– Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF chez les patients en rémission au moment de l'arrêt de l'anti-TNF**. La rémission était définie par un score de Harvey-Bradshaw < 4 pour la MC ou un score de Mayo ≤ 2 pour la RCH et l'absence de lésions inflammatoires actives en imagerie et/ou endoscopiques. La rechute était définie selon un critère composite : chirurgie de résection intestinale, et/ou hospitalisation pour poussée, et/ou introduction d'un nouveau traitement, et/ou augmentation de l'activité de la maladie.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La durée médiane entre l'arrêt de l'anti-TNF et la rechute ;
- L'association entre la rechute après arrêt des anti-TNF et le phénotype de la maladie, la localisation de la maladie, les manifestations extra-digestives, le sexe, le tabagisme, le délai d'initiation de l'anti-TNF, une chirurgie de résection antérieure ;
- Le taux de rémission après reprise d'un anti-TNF.

## 4 – Analyses

Les caractéristiques des patients ont été décrites par les effectifs et fréquences pour les données catégorielles, par la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) pour les données continues.

L'incidence cumulée (ou taux) de rechute après arrêt des anti-TNF a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier, permettant également de préciser le délai médian de rechute. La même méthode a été mise en œuvre pour les estimations concernant l'incidence cumulée (ou taux) de rémission après reprise des anti-TNF.

L'analyse des facteurs associés à la rechute après arrêt des anti-TNF a été réalisée pour l'ensemble des patients, et plus spécifiquement pour les patients atteints d'une MC. Les incidences cumulées de rechute ont été comparées selon les modalités des facteurs étudiés : tout d'abord par des analyses univariées basées sur des tests du log-rank puis par un modèle multivarié (modèle de Cox), prenant en compte les facteurs pour lesquels le degré de signification du test univarié était inférieur à 0,15. Les variables non significatives au seuil de 5 % ont ensuite été éliminées du modèle, jusqu'à obtenir un modèle ne comportant que des facteurs significatifs.

L'ensemble des exploitations statistiques a été réalisé avec le logiciel R v4.2.2, en utilisant notamment les packages 'survival' et 'gtsummary'. Les valeurs de  $p \leq 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives.

## **5 – Considérations éthiques**

Le protocole de l'étude INSPIRED a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes d'Amiens (CNIL 915476, CPP TB/LR/2014-25, CCTIRS 14-519).

# RESULTATS

## 1 – Caractéristiques de la population

Au sein de la cohorte INSPIRED, 562 patients avaient reçu un traitement par anti-TNF. La rémission était obtenue sous anti-TNF chez 366 patients (65,1 %). L'anti-TNF était arrêté chez 73 d'entre d'eux alors que la maladie n'était plus active.

Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces 73 patients sont décrites dans le tableau 1. La moitié des patients était des filles (n = 38, 52,1 %). L'âge médian au diagnostic de la MICI et la durée médiane de suivi étaient respectivement de 13,9 ans (IQR : 11,4 - 15,7) et 8,7 ans (5,8 – 13,8). Chez les patients atteints de MC (n = 66, 90,4 %), le phénotype de la maladie au diagnostic était principalement inflammatoire (89,4 %). La localisation de la MC au diagnostic était iléo-colique pour 41 (62,1 %) patients et colique pour 15 (22,7 %) patients. (Tableau 2)

Le délai médian d'initiation de l'anti-TNF par rapport au diagnostic était de 1,6 ans (IQR : 0,7 – 4,0) et la durée médiane de traitement de 1,0 an (IQR : 0,3 – 1,7). L'anti-TNF de 1<sup>ère</sup> ligne était l'Infliximab chez 68 (93,1 %) patients.

**Tableau 1 :** Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

	N=73
<b>Sexe, n (%)</b>	
<i>Masculin</i>	35 (47,9 %)
<i>Féminin</i>	38 (52,1 %)
<b>Type de MICI, n (%)</b>	
<i>MC</i>	66 (90,4 %)
<i>RCH</i>	7 (9,6 %)
<b>Age au diagnostic (années), médiane (IQR)</b>	13,9 (11,4 – 15,7)
<b>Période de diagnostic</b>	
<i>1988-1993</i>	5 (6,8 %)
<i>1994-2000</i>	20 (27,4 %)
<i>2001-2011</i>	48 (65,8 %)
<b>Antécédents familiaux de MICI, n (%)</b>	
<i>Oui</i>	7 (9,6 %)
<i>Non / Inconnu</i>	66 (90,4 %)
<b>Délai diagnostique (mois), médiane (IQR)</b>	2,0 (1,0 – 6,0)
<b>Tabagisme (au diagnostic), n (%)</b>	
<i>Oui</i>	9 (12,3 %)
<i>Non / Inconnu</i>	64 (87,7 %)
<b>Durée de suivi (années), médiane (IQR)</b>	8,7 (5,8 – 13,8)
<b>Délai de mise sous anti-TNF (années), médiane (IQR)</b>	1,6 (0,7 - 4,0)
<b>Age à l'initiation de l'anti-TNF (années), médiane (IQR)</b>	16,2 (14,0 – 18,3)
<b>Durée du traitement par anti-TNF (années), médiane (IQR)</b>	1,0 (0,3 – 1,7)
<b>Anti-TNF de 1<sup>ère</sup> ligne, n (%)</b>	
<i>Infliximab</i>	68 (93,1 %)
<i>Adalimumab</i>	5 (6,9 %)

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique ;

IQR : intervalle interquartile

**Tableau 2 :** Caractéristiques démographiques et cliniques au diagnostic des patients présentant une maladie de Crohn

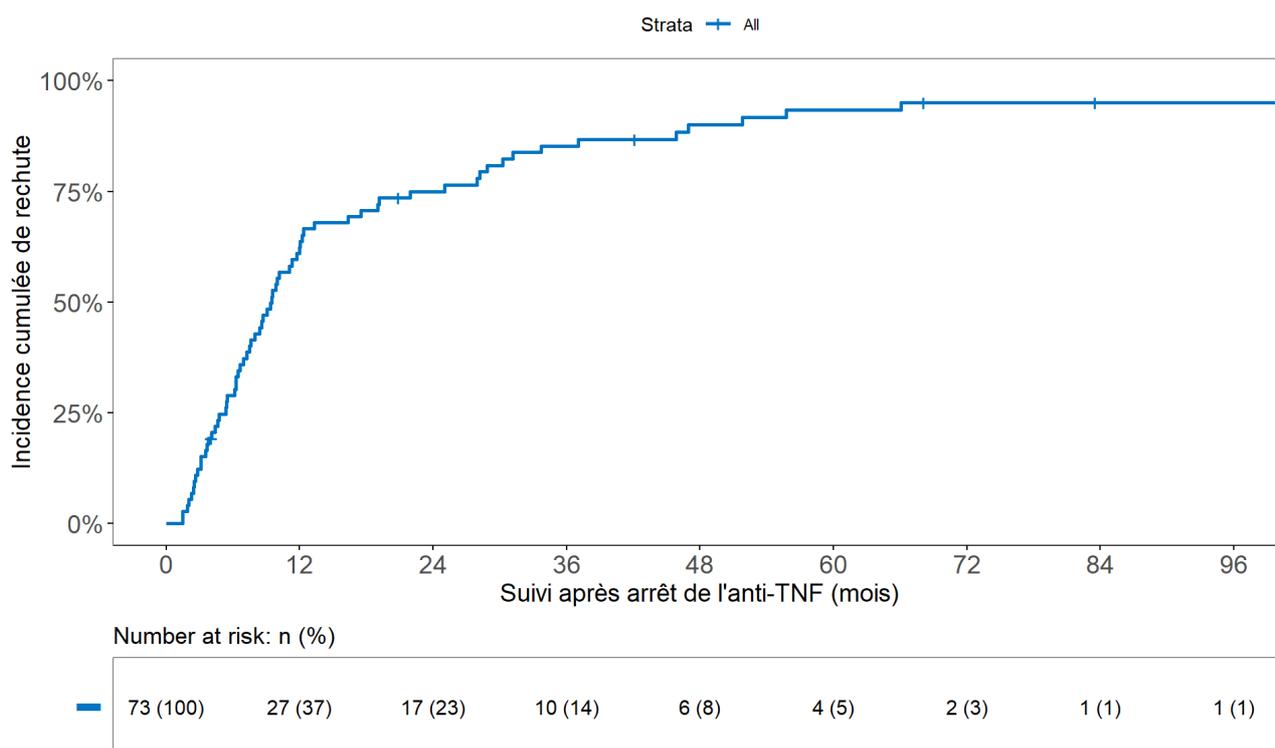
	N = 66
<b>Sexe, n (%)</b>	
<i>Masculin</i>	33 (50 %)
<i>Féminin</i>	33 (50 %)
<b>Tabagisme, n (%)</b>	
<i>Oui</i>	9 (13,6 %)
<i>Non/Inconnu</i>	57 (86,4 %)
<b>Manifestations extra-digestives, n (%)</b>	
<i>Oui</i>	20 (30,3 %)
<i>Non/Inconnu</i>	46 (69,7 %)
<b>Lésions ano-périnéales, n (%)</b>	
<i>Oui</i>	5 (7,6 %)
<i>Non/Inconnu</i>	61 (92,4 %)
<b>Phénotype, n (%)</b>	
<i>B1 : Inflammatoire</i>	59 (89,4 %)
<i>B2 : Sténosant</i>	7 (10,6 %)
<i>B3 : Pénétrant</i>	0
<b>Localisation, n (%)</b>	
<i>L1</i>	8 (12,2 %)
<i>L2</i>	15 (22,7 %)
<i>L3</i>	41 (62,1 %)

## 2 – Taux de rechute et facteurs associés à la rechute

### A – Taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF

Après l'arrêt de l'anti-TNF, 47 (64,4 %) patients recevaient un immunosuppresseur et 3 (4,1 %) patients une corticothérapie orale ou intraveineuse.

A la fin du suivi, le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF était de 93,2 % (n = 68). L'incidence cumulée de rechute à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 62 % (IC 95 % : 49 – 72), 85 % (IC 95 % : 74 – 92) et 93 % (IC 95 % : 83 – 97). (Figure 1) Le délai médian de survenue de la rechute était de 9,5 mois (IQR : 7,5 – 12).



**Figure 1** : Incidence cumulée de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF

## **B – Facteurs associés à la rechute après l'arrêt de l'anti-TNF**

### 1 – Analyses univariées

Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse univariée réalisée sur l'ensemble de la population. Le risque de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF diminuait en cas de délai de mise sous anti-TNF supérieur à un an, comparativement aux patients mis sous anti-TNF dans l'année suivant le diagnostic de MICI (HR 0,58, IC 95 % [0,35 – 0,97],  $p = 0,036$ ) et de poursuite des immunosuppresseurs, comparativement aux patients ne prenant pas ces thérapeutiques après l'arrêt des anti-TNF (HR 0,67, IC 95 % [0,40 – 1,11],  $p = 0,12$ ).

Le tableau 6 présente les résultats de l'analyse univariée réalisée sur les patients présentant une MC. Le risque de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF diminuait en cas de localisation colique (HR 0,32, IC 95 % [0,13 – 0,81],  $p = 0,068$ ) ou iléo-colique (HR 0,39, IC 95 % [0,17 – 0,87],  $p = 0,068$ ) de la maladie au diagnostic, comparativement à une localisation grêlique pure, de délai de mise sous anti-TNF supérieur à un an (HR 0,59, IC 95 % [0,35 – 1,02],  $p = 0,065$ ) et de poursuite des immunosuppresseurs après arrêt des anti-TNF (HR 0,65, IC 95 % [0,38 – 1,11],  $p = 0,12$ ).

**Tableau 3 :** Facteurs de risques associés à la rechute dans la population étudiée totale : analyse univariée

	EFFECTIF	NOMBRE DE RECHUTE	DELAI MEDIAN DE RECHUTE (mois) (IC 95 %)	HR	IC 95%	P value
<b>Sexe</b>						
<i>Masculin</i>	35	34	11,3 (8,4 – 21,9)	1,00	réf	
<i>Féminin</i>	38	34	7,3 (4,6 – 11,7)	1,39	0,86 – 2,26	0,2
<b>Tabagisme</b>						
<i>Non/Inconnu</i>	64	60	9,4 (7,6 – 12,2)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	9	8	10 (4,4 - -)	1,22	0,58 – 2,56	0,6
<b>Type de MICI</b>						
<i>MC</i>	66	61	9,4 (7,3 – 12,1)	1,00	réf	
<i>RCH</i>	7	7	11,7 (4.1 - -)	1,04	0,47 – 2,29	< 0,9
<b>Manifestations extra-digestives</b>						
<i>Non/Inconnu</i>	53	50	9,5 (7,6 – 13,3)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	20	18	8,0 (6,1 – 21,9)	1,11	0,65 – 1,92	0,7
<b>Délai de mise sous anti-TNF</b>						
<i>≤ 1 an</i>	28	26	7,7 (5,4 – 12,0)	1,00	réf	
<i>&gt; 1 an</i>	45	42	11,0 (8,6 – 21,9)	0,58	0,35 – 0,97	<b>0,036</b>
<b>Anti-TNF de 1<sup>ère</sup> ligne</b>						
<i>Infliximab</i>	68	63	9,4 (7,5 – 12,3)	1,00	réf	
<i>Adalimumab</i>	5	5	10,0 (5,4 - ---)	1,70	0,67 – 4,32	0,3
<b>Poursuite des IS</b>						
<i>Non</i>	26	25	9,2 (5,4 – 19,0)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	47	43	10,2 (7,5 – 16,3)	0,67	0,40 – 1,11	<b>0,12</b>
<b>Poursuite de la corticothérapie</b>						
<i>Non</i>	70	65	9,4 (7,5 – 12,0)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	3	3	12,2 (3,6 - ---)	0,81	0,25 – 2,60	0,7
<b>Résection digestive avant arrêt des anti-TNF</b>						
<i>Non</i>	65	60	9,4 (7,3 – 12,2)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	8	8	9,5 (9,1 - ---)	0,93	0,44 – 1,97	0,9

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95% ; HR : Hazard ratio ; MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique ; IS : Immunosuppresseurs

**Tableau 4 :** Facteurs de risque associés à la rechute chez les patients présentant une MC : analyse univariée

	EFFECTIF	NOMBRE DE RECHUTE	DELAI MEDIAN DE RECHUTE (Mois) (IC 95 %)	HR	95% IC	P-value
<b>Sexe</b>						
<i>Masculin</i>	33	32	11,3 (8,4 – 21,9)	1,00	réf	
<i>Féminin</i>	33	29	7,0 (4,4 – 11,0)	1,41	0,85 - 2.35	0,2
<b>Tabagisme</b>						
<i>Non/Inconnu</i>	57	53	9,4 (7,3 – 12,2)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	9	8	10,0 (4,4 - ---)	1,23	0,58 – 2,59	0,6
<b>Manifestations extra-digestives</b>						
<i>Non/Inconnu</i>	46	43	9,5 (7,5 – 16,3)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	20	18	8,0 (6,1 – 21,9)	1,13	0,65 – 1,97	0,7
<b>Lésions ano-périnéales</b>						
<i>Non/Inconnu</i>	61	56	9,5 (7,3 – 12,1)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	5	5	8,4 (6,4 - ---)	0,97	0,39 – 2,43	> 0,9
<b>Phénotype (au diagnostic)</b>						
<i>Inflammatoire</i>	59	54	9,4 (6,6 – 12,0)	1,00	réf	
<i>Sténosant</i>	7	7	16,3 (7,5 - ---)	0,94	0,42 – 2,08	0,9
<b>Localisation (au diagnostic)</b>						
<b>L1</b>	8	8	6,9 (4,6 - ---)	1,00	réf	
<b>L2</b>	15	14	12,3 (7,3 – 51,8)	0,32	0,13 – 0,81	
<b>L3</b>	41	37	9,4 (7,0 – 17,5)	0,39	0,17 – 0,87	<b>0,068</b>
<b>Délai de mise sous anti-TNF</b>						
<i>≤ 1 an</i>	24	22	7,4 (5,4 – 12,0)	1,00	réf	
<i>&gt; 1 an</i>	42	39	10,2 (8,6 – 19,1)	0,59	0,35 – 1,02	<b>0,065</b>
<b>Anti-TNF de 1<sup>ère</sup> ligne</b>						
<i>Infliximab</i>	62	57	9,4 (7,3 – 12,3)	1,00	réf	
<i>Adalimumab</i>	4	4	7,7 (1,9 - ---)	1,91	0,68 – 5,37	0,3
<b>Poursuite des IS</b>						
<i>Non</i>	24	23	9,2 (5,4 – 12,2)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	42	38	9,5 (7,3 – 17,5)	0,65	0,38 – 1,11	<b>0,12</b>
<b>Poursuite de la corticothérapie</b>						
<i>Non</i>	63	58	9,4 (7,3 – 12,0)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	3	3	12,2 (3,6 - ---)	0,83	0,26 – 2,67	0,7
<b>Résection digestive avant arrêt des anti-TNF</b>						
<i>Non</i>	58	53	8,6 (7,0 – 12,2)	1,00	réf	
<i>Oui</i>	8	8	9,5 (9,1 - ---)	0,93	0,44 – 1,98	0,9

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95% ; HR : Hazard ratio ; IS : Immunosuppresseurs

## 2 – Analyses multivariées

Pour la population totale, seul le délai de mise sous anti-TNF supérieur à 1 an, comparativement à un délai maximal d'un an, était associé de manière significative au risque de rechute (HR 0,58, IC 95 % [0,35 – 0,97],  $p = 0,036$ ).

Le tableau 7 présente les résultats de l'analyse multivariée réalisée chez les patients présentant une MC. Aucun des facteurs étudiés n'était significativement associé au risque de rechute après analyse multivariée.

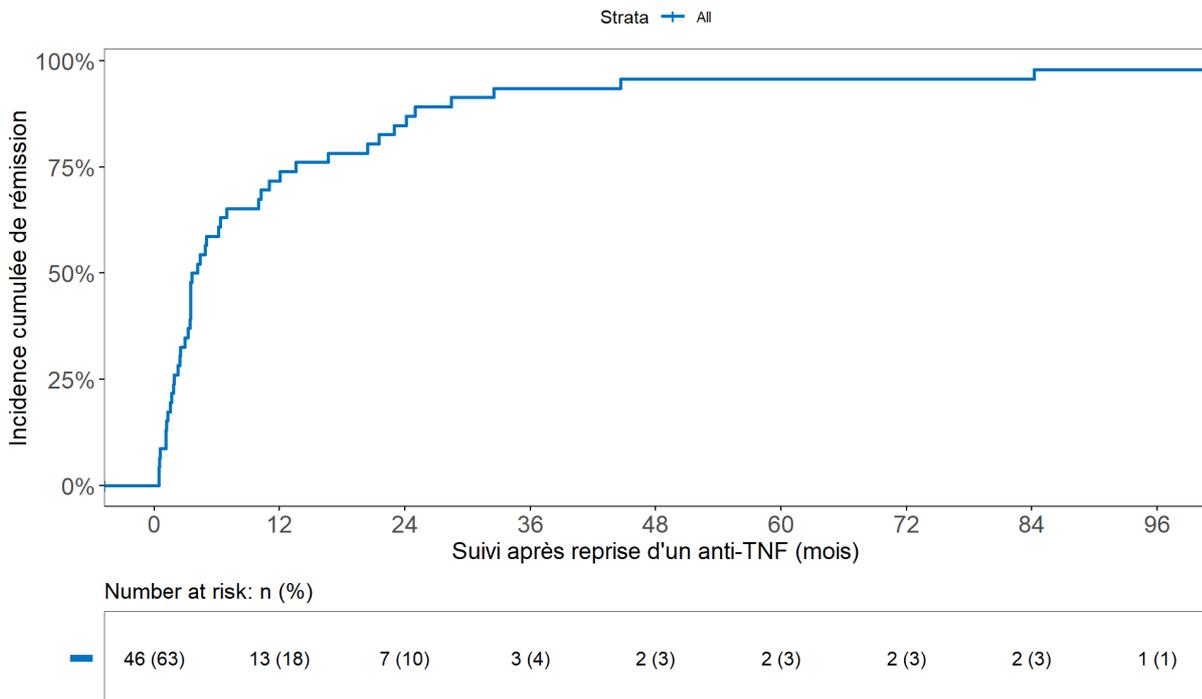
**Tableau 5 :** Facteurs de risque associés à la rechute chez les patients présentant une MC : analyse multivariée

	HR	IC 95%	P value
<b>LOCALISATION (AU DIAGNOSTIC)</b>			0,2
<i>L1</i>			
<i>L2</i>	0,42	0,16 – 1,09	
<i>L3</i>	0,43	0,19 – 0,96	
<b>DELAI DE MISE SOUS ANTI-TNF</b>			0,12
≤ 1 an			
> 1 an	0,62	0,34 – 1,12	
<b>POURSUITE DES IS</b>			0,3
Non			
Oui	0,72	0,41 – 1,26	

IC : Intervalle de confiance à 95% ; HR : Hazard ratio ; IS : Immunosuppresseurs

### 3 – Taux de rémission après reprise d'un anti-TNF

Parmi les patients ayant rechuté, 46 (63 %) avaient repris un traitement par anti-TNF. Le suivi médian de ces patients était de 37,3 mois (IQR : 21,1 – 82,7). A la fin du suivi, le taux de rémission après reprise de l'anti-TNF était de 97,8 % (n = 45) après un délai médian de 3,9 mois (IQR : 3,5 – 10,0). L'incidence cumulée d'obtention de la rémission à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient respectivement de 72 % (IC 95 % : 55 – 83), 93 % (IC 95 % : 81 – 98) et 96 % (IC 95 % : 83 – 99). (Figure 2)



**Figure 2** : Incidence cumulée de rémission après reprise d'un anti-TNF

# DISCUSSION

## 1 – Principaux résultats de l'étude

Chez les enfants et adolescents atteints de MICI et susceptibles d'être exposés aux biothérapies pendant de nombreuses années, la question de la désescalade thérapeutique représente un enjeu important. L'objectif de notre étude était de déterminer le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF dans les MICI à début pédiatrique et d'identifier les facteurs de risques associés à la rechute après l'arrêt de l'anti-TNF dans une cohorte en population générale.

Le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF était de 93,2 % avec un délai médian de rechute de 9,5 mois. L'incidence cumulée de rechute à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient respectivement de 62 %, 85 % et 93 %. Les immunosuppresseurs étaient poursuivis chez plus de la moitié des patients après l'arrêt de l'anti-TNF.

Le taux de rechute observé dans notre étude était supérieur à ceux retrouvés dans la littérature chez les patients adultes atteints de MICI. Dans la cohorte multicentrique et prospective STUDI incluant 115 patients présentant une MC et ayant reçu une combothérapie associant anti-TNF et azathioprine, le taux de rechute à un an de l'arrêt de l'anti-TNF était de 44 %. [31] Dans l'étude de Waugh et al., étude rétrospective et monocentrique, le taux de rechute était de 65 % après 7 ans de suivi. [32] Dans l'étude de Steenholdt et al., une étude observationnelle et monocentrique, le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF chez les patients présentant une MC était de 88 % après 10 ans de suivi. [33] Dans l'étude de Molnar et al., étude multicentrique, prospective et observationnelle incluant 121 patients présentant une MC, le taux de rechute à 1 an était de 45 %. [34] L'essai randomisé SPARE incluant 207 patients mettait en évidence un taux de rechute plus important chez les patients ayant arrêté l'anti-TNF seul (taux de rechute de 36

% après 2 ans de suivi) comparé aux patients ayant arrêté les immunosuppresseurs seuls (taux de rechute de 10 % après 2 ans de suivi) suggérant que l'arrêt des immunosuppresseurs était plus favorable que l'arrêt des anti-TNF après obtention de la rémission. [25]

Il existe peu d'études concernant l'arrêt des anti-TNF dans les MICI à début pédiatrique. Dans l'étude de Kang et al. ayant inclus 63 enfants atteints de MC, le taux de rechute après arrêt des anti-TNF était de 19 % à un an. Les immunosuppresseurs étaient poursuivis chez 70% des patients. Une autre étude observationnelle et rétrospective réalisée par Nuti et al., retrouvait un taux de rechute à 1 an de l'arrêt des anti-TNF de 62 % chez 13 patients présentant une MC à début pédiatrique [14]. Il faut cependant noter que, dans notre étude, la rechute était définie selon un critère composite ce qui n'est pas le cas des études cités ci-dessus, ce qui peut expliquer l'hétérogénéité des résultats. Le taux de rechute reste malgré tout élevé dans toutes les études réalisées, confirmant la nécessité d'identifier les patients chez qui un arrêt des anti-TNF est envisageable.

L'objectif secondaire de notre étude était d'identifier les facteurs de risque associé à la rechute après arrêt de l'anti-TNF. Dans notre population, seul le délai de mise sous anti-TNF supérieur à 1 an était associé significativement au risque de rechute. Chez les patients présentant une MC, le risque de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF diminuait en cas de localisation colique ou iléo-colique de la maladie au diagnostic, de poursuite d'un immunosuppresseur à l'arrêt de l'anti-TNF et de délai de mise sous anti-TNF supérieur à un an. En analyse multivariée, aucun de ces facteurs n'était associé significativement au risque de rechute. La poursuite d'un immunosuppresseur à l'arrêt de l'anti-TNF n'était pas associé de manière significative au risque de rechute, que ce soit dans la population totale ou chez les patients présentant une MC, ce qui concorde avec les études citées ensuite. Chez l'adulte, dans l'étude réalisée par Steenholdt et al., incluant 53 patients, aucun facteur de risque n'avait pu être identifié. Dans des études de plus grande ampleur, comme l'étude de

Molnar et al. ou Louis et al., incluant respectivement 121 et 115 patients, des facteurs de risques avaient pu être mis en évidence : le sexe masculin, l'absence de chirurgie de résection avant l'arrêt de l'anti-TNF, l'échec d'une première biothérapie, des marqueurs inflammatoires élevés à l'arrêt de l'anti-TNF (leucocytes > 4 G/L, hémoglobine < 14,5 g/dl, CRP > 5 mg/L, calprotectine > 300 µg/g) et une évolution de la maladie marquée par des besoins en anti-TNF important avec nécessité d'optimisation du traitement par anti-TNF dans la première année. [31,33] D'autres études plus récentes montraient qu'un traitement précoce par anti-TNF était associé à un taux de rechute moins important. [35,36] Dans notre étude, ce facteur était, au contraire, associé au risque de rechute, probablement en raison d'une maladie plus sévère chez les enfants ayant reçu précocement un anti-TNF. La guérison muqueuse à l'arrêt de l'anti-TNF était un facteur protecteur retrouvé dans plusieurs études, réalisées aussi bien chez l'adulte qu'en population pédiatrique. Ces études suggèrent que l'arrêt progressif des anti-TNF peut être proposé aux patients présentant une rémission clinique et endoscopique. [26,37] Il est important de préciser l'absence d'homogénéité entre ces différentes études concernant les facteurs de risque de rechute, qui doivent donc être interprétés avec prudence.

Le taux de rémission après la reprise d'un anti-TNF était satisfaisant dans notre étude avec un taux de 97,8 % au cours du suivi. Ces résultats concordent avec de nombreuses études. [31,33] Notamment, l'étude de Kang et al. réalisée en population pédiatrique retrouvait un taux de rémission de 82,1 % à un an.[26]

## **2 – Forces et limites de l'étude**

La principale limite de notre étude est la taille de notre population. Notre faible effectif de patients diminue la puissance des analyses statistiques sur les facteurs prédictifs de rechute.

Etant donné le caractère rétrospectif de l'étude, la réévaluation endoscopique, la surveillance de la calprotectine fécale ou encore des taux résiduels des anti-TNF n'étaient pas systématiques. Toutefois, l'étude reflète la pratique clinique en vie réelle chez des patients non issus uniquement d'un centre expert. Si les données étaient recueillies rétrospectivement, elles étaient cependant collectées à chaque visite, du diagnostic jusqu'au suivi maximal, puis expertisées par deux gastro-entérologues indépendants.

La force principale de notre étude est d'être réalisée à partir d'une large cohorte de patients pédiatriques atteints d'une MC, inclus de manière prospective et consécutive dans un registre en population générale, comportant des données très précises recueillies à partir des dossiers de patients par les gastro-entérologues experts plutôt qu'à partir d'une base de données administratives.

## Conclusion

Dans cette cohorte en population générale, le risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF est élevé dans les MICI à début pédiatrique. Notre étude ne permet pas d'identifier clairement les facteurs de risque au diagnostic associés à la rechute. L'arrêt des anti-TNF doit donc être pratiqué avec prudence. La réponse aux anti-TNF après rechute reste cependant très satisfaisante. Une étude prospective et à plus grande échelle permettrait de mieux identifier les enfants et adolescents atteints de MICI chez qui une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée.

# ANNEXES

## Annexe 1 – Questionnaire standardisé INSPIRED

*Suivi clinique et prise en charge thérapeutique des formes pédiatriques de MICI*

### Etude Inspired - Ecoped

#### ELEMENTS D'IDENTIFICATION ET GENERAUX

N° d'enregistrement (ville, année, numéro d'ordre) |\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_| NUMGAST : |\_|\_|\_|\_|

NUMGAST SUIVI : |\_|\_|\_|\_| (dernier gastro en date)

Date de naissance : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Sexe : <sub>1</sub> Masculin

<sub>2</sub> Féminin

#### Coordonnées du médecin généraliste

Adresse :

.....  
 .....

Téléphone : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Dernières nouvelles : <sub>1</sub> Gastroentérologue <sub>2</sub> Généraliste

Date : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Suivi par un gastro-pédiatre (au moins 3 consultations) : <sub>1</sub> Oui

<sub>2</sub> Non

<sub>0</sub> Inconnu

Date du diagnostic (date d'incidence)

|\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Code de diagnostic certain ou probable de MICI (donc parmi 1, 2, 4, 5, 7 ou 8) :

|\_|

Date de recueil des données pour l'étude « Inspired »

|\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Cas familiaux au 1<sup>er</sup> degré (fratrie, enfants, parents) :

<sub>1</sub> Oui

<sub>2</sub> Non

<sub>0</sub> Inconnu

Si *Oui* :

- Nombre de cas de maladie de Crohn

|\_|\_|\_|

(inconnu = 99)

- Nombre de cas de RCH

|\_|\_|\_|

(inconnu = 99)

NumEnreg (ville, année, n° d'ordre)*	Lien de parenté	Pathologie
_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC proctite <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté
_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC proctite <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté

_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, proctite <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté
_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, proctite <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté
_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, proctite <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté
_ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Parent <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fratrie <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Enfant	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> MC <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> RCH, proctite <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Colite indéterminée <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non documenté

\* Hors-région : coder H-00-0000

**Situation socio-professionnelle à la date des dernières nouvelles**

**Mode de vie**

- <sub>1</sub> Vit seul
- <sub>2</sub> Vit en couple (avec ou sans enfants)
- <sub>3</sub> Vit chez les parents, avec de la famille
- <sub>0</sub> Inconnu

**Nombre d'enfants procréés**      |\_\_|\_\_|

**Activité professionnelle / scolaire**

- <sub>1</sub> Elève, lycéen, étudiant, apprenti
- <sub>2</sub> En activité professionnelle
- <sub>3</sub> En recherche d'emploi
- <sub>4</sub> En invalidité
- <sub>5</sub> Autre situation, précisez :  
.....
- <sub>0</sub> Inconnu

Si activité professionnelle, précisez le métier (en clair) : .....

Code PCS (*ne pas coder*) |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

**Diplômes**

- Niveau d'étude <sub>1</sub> Aucun diplôme, BEPC, brevet des collèges
  - <sub>2</sub> CAP, BEP
  - <sub>3</sub> Baccalauréat, Brevet professionnel (BP)
  - <sub>4</sub> Diplôme 1<sup>er</sup> cycle universitaire (BTS, DUT, prof. médico-sociales, licence, ...)
    - <sub>5</sub> Diplôme 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> cycle universitaire (master, doctorat, médecine, pharmacie, dentaire, école d'ingénieur, ...)
  - <sub>0</sub> Inconnu

- Dernier diplôme obtenu (en clair) : .....

**Décès**

- <sub>1</sub> Oui   <sub>2</sub> Non   <sub>0</sub> Inconnu

Date du décès      |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Cause du décès (*en clair*) : .....       Inconnu

**Nombre de fiches « Evènements » associées à ce dossier**

|\_\_|\_\_|

## Etude Inspired - Ecoped

N° d'enregistrement (ville, année, numéro d'ordre)

|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|

Fiche évènement

N° |\_|\_|

### FICHE EVENEMENT

**Gastro-entérologue = NUMGAST :** |\_|\_|\_|\_| **Date de la visite**

|\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|

**Motif de l'évènement** <sub>1</sub> 1<sup>ère</sup> consultation <sub>2</sub> Visite programmée <sub>3</sub> Poussée <sub>4</sub> Autre

**Tabagisme actuel**

<sub>1</sub> Oui

<sub>2</sub> Jamais <sub>3</sub> Ancien fumeur <sub>0</sub> Inconnu

### Bilans morphologiques

Examens complémentaires réalisés autour de cet évènement <i>(cocher au moins 1 case)</i>	Synthèse des localisations avec lésions significatives* <i>(cocher au moins 1 case)</i>	Activité morphologique globale de la maladie
FOGD <input type="checkbox"/>	Œsophage <input type="checkbox"/>	Actif <input type="checkbox"/>
Coloscopie <input type="checkbox"/>	Estomac <input type="checkbox"/>	Non actif <input type="checkbox"/>
Iléoscopie <input type="checkbox"/>	Duodénum <input type="checkbox"/>	
Vidéo-capsule endoscopique <input type="checkbox"/>	Jéjunum <input type="checkbox"/>	
EntéroIRM <input type="checkbox"/>	Iléon <input type="checkbox"/>	
TDM abdominale <input type="checkbox"/>	Colon droit <input type="checkbox"/>	
Entéro Scanner <input type="checkbox"/>	Colon transv. <input type="checkbox"/>	
Echo abdominale <input type="checkbox"/>	Colon gauche <input type="checkbox"/>	
IRM abdomino-pelvienne <input type="checkbox"/>	Rectum <input type="checkbox"/>	
Lavement baryté <input type="checkbox"/>	Anus-Périnée <input type="checkbox"/> <i>Pas de lésion significative</i> <input type="checkbox"/>	
Transit du grêle <input type="checkbox"/>		
Examen périnéal sous AG <input type="checkbox"/>		
<i>Aucun examen complémentaire</i> <input type="checkbox"/>		

\* Pour les examens endoscopiques, sont considérées comme significatives les lésions suivantes : Crohn : ulcérations superficielles et profondes, substénose/sténose - RCH : érosions, ulcérations, spots hémorragiques, substénose/sténose. Pour les examens radiologiques, sont considérées comme significatives les lésions suivantes : épaissement, prise de contraste, infiltration graisse, sténose, dilatation, abcès.

**Localisation actuelle (Paris) Crohn** <sub>1</sub> L1 <sub>2</sub> L2 <sub>3</sub> L3 <sub>1</sub> L4a <sub>2</sub> L4b <sub>0</sub> Inconnu  
RCH <sub>1</sub> E1 <sub>2</sub> E2 <sub>3</sub> E3 <sub>4</sub> E4 <sub>0</sub> Inconnu

**Phénotype actuel (Paris) :** <sub>1</sub> B1 <sub>2</sub> B2 <sub>3</sub> B3 <sub>0</sub> Inconnu

**Atteinte(s) ano-périnéale(s) actuelle(s)**  Fistule  Abcès  Fissure  Autre  
 Non  Inconnu

**Signes extra-digestifs actuels**

- Articulaires axiaux
- Articulaires périphériques
- Oculaires
- Erythème noueux
- Pyoderma gangrenosum
- Aphotose

- Cholangite sclérosante primitive  Autre, préciser : .....
- Non  Inconnu

**Maladie(s) associée(s)** (à préciser uniquement lors de la 1<sup>ère</sup> mention de ces diagnostics dans le dossier)

- Auto-immune Précisez : .....  
Date du diagnostic : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|
- Cancer Localisation : ..... Type histologique : .....  
Date de diagnostic |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|
- Autres Précisez : .....  
Date du diagnostic : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

**Croissance** (à noter jusqu'à la fin de la croissance)

Taille |\_|\_|\_|\_| cm  
Poids |\_|\_|\_| kg

Tanner (noter les infos disponibles) : .....

Notion de retard **pubertaire** dans courrier du spécialiste : <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>0</sub> Inconnu  
Si oui, date du courrier : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

**Notion de retard staturo-pondéral dans courrier du spécialiste : <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>0</sub> Inconnu**

Si oui, date du courrier : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|  
Taille cible (si mentionnée dans courrier du spécialiste) : |\_|\_|\_|\_| cm

**Hospitalisations (sauf traitement)**

<sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>0</sub> Inconnu

Si oui :

Date d'entrée |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|  
Date de sortie |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Motif principal d'hospitalisation (cocher 1 seule case + préciser si nécessaire)  
:  Hospitalisation programmée pour bilan (endoscopie, ...)

- Poussée
- Cancer
- Dénutrition  Chirurgie
- Infection → .....  Maladie thrombo-embolique veineuse (TVP, EP) → .....  Complication cardio-vasculaire (infarctus, AVC, ...) → .....
- Complication post-opératoire → .....  Effets 2<sup>aires</sup> des traitements médicamenteux → .....  Autre → .....
- Inconnu / non précisé

**Scores** Harvey-Bradschaw :  < 4 (inactif)  4-12 (actif)  > 12 (sévère)

Mayo partiel :  ≤ 2 (inactif)  3-10 (faible/modéré)  > 11 (sévère)

**Type d'épisode**  Poussée  
 Chronique actif  Rémission clinique  
 Rémission → préciser  Rémission biologique  
 Rémission endoscopique

}

**Activité biologique** (si plusieurs dosages durant l'évènement, noter les dosages extrêmes)  
**CRP** |\_\_|\_\_|\_\_| mg/L (la plus élevée) |\_\_|\_\_|\_\_| mg/L (la plus basse)

**Nutrition artificielle** <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>0</sub> Inconnu

Si oui :

Date d'introduction |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Date d'arrêt |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Type de nutrition  Entérale →  exclusif  non exclusif  
 Parentérale →  exclusif  non exclusif  
 Orale (Modulen) →  exclusif  non exclusif  
 Compléments nutritionnels  
 Inconnu

**Prise en charge chirurgicale de l'évènement** <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>0</sub> Inconnu

Si oui :

Date de la chirurgie (1<sup>ère</sup> date si plusieurs) |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Type(s) de chirurgie	Complication(s) post-opératoires précoces (<30 jours)
<input type="checkbox"/> Iléocoléctomie <input type="checkbox"/> Résection colique partielle <input type="checkbox"/> Résection colique subtotalaire AIR <input type="checkbox"/> Résection colique totale AIA <input type="checkbox"/> Stricturoplastie <input type="checkbox"/> Résection du grêle <input type="checkbox"/> Chirurgie périnéale <input type="checkbox"/> Stomie <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Abscess de paroi <input type="checkbox"/> Abscess intra-abdominal <input type="checkbox"/> Péritonite <input type="checkbox"/> Lâchage-fistule anastomotique <input type="checkbox"/> Hémorragie <input type="checkbox"/> Infection extra-digestive <input type="checkbox"/> Complication thromboembolique <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> Inconnu

**Prise en charge médicamenteuse de l'évènement** (plusieurs choix possibles)

Inconnu  
 Pas de traitement médical  
 Traitements locaux

Molécules	Date d'introduction	Date d'arrêt
<input type="checkbox"/> 5- ASA topique	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou Début le  __ __  __ __  __ __ __ __	<input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou Arrêt le  __ __  __ __  __ __ __ __

<input type="checkbox"/> Cortico-stéroïdes	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou Début le  _ _   _ _   _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou Arrêt le  _ _   _ _   _ _ _ _ _
--	--	--

Traitements systémiques

Molécules	Date d'introduction / dose	Date d'arrêt / motif	Complications/intolérances (1 ou plusieurs cases)
<input type="checkbox"/> 5- ASA	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _   Dose  _  g/j	<input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Pancréatite <input type="checkbox"/> Tox. hépatique <input type="checkbox"/> Tox. hémato <input type="checkbox"/> Tox. rénale <input type="checkbox"/> Autres toxicités <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Immuno-suppresseurs</b>  <input type="checkbox"/> Thiopurines <input type="checkbox"/> Méthotrexate <input type="checkbox"/> Ciclosporine <input type="checkbox"/> Thalidomide <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _   Dose  _ _  mg/j	<input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _   <i>Motif d'arrêt</i> : <input type="checkbox"/> Echec <input type="checkbox"/> Intolérance <input type="checkbox"/> Décroissance programmée Précisez : ..... <input type="checkbox"/> Décision du malade <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Anémie <input type="checkbox"/> Leucopénie <input type="checkbox"/> Pancréatite <input type="checkbox"/> Intolérance digestive <input type="checkbox"/> Toxicité hépatique <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Réact. immuno-allerg <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Autres ..... <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Bio-thérapies</b>  <input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Adalimumab <input type="checkbox"/> Golimumab <input type="checkbox"/> Védolizumab <input type="checkbox"/> Ustekinumab <input type="checkbox"/> Etanercept <input type="checkbox"/> Bio-similaires <input type="checkbox"/> Essai thérap. ..... <input type="checkbox"/> Autre .....	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _    _ _  mg/kg pour  _ _  kg ou  _ _  mg  Intervalle :  _ _  semaines	<input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou  _ _   _ _   _ _ _ _ _   <i>Motif d'arrêt</i> : <input type="checkbox"/> Echec primaire <input type="checkbox"/> Echec secondaire <input type="checkbox"/> Intolérance <input type="checkbox"/> Décroissance progr. <input type="checkbox"/> Décision du malade <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Réactions générales à la perfusion/allergie <input type="checkbox"/> Réactions lupus-like <input type="checkbox"/> Manif. articulaires <input type="checkbox"/> Manif. cutanées (pso., eczéma, infection, xérose,...) <input type="checkbox"/> Infections <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Autres ..... <input type="checkbox"/> Inconnu

<p><b>Corticoïdes</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cortico-stéroïdes oraux <input type="checkbox"/> Corticostéroïdes IV</p> <p><input type="checkbox"/> Budésonide oral</p>	<p><input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou</p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p> <p>Dose  _ _ _  mg/j</p>	<p><input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou</p> <p><i>Arrêt le</i></p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p> <p><i>Cortico-dépendance</i></p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p> <p>Dose  _ _ _  mg/j</p> <p><i>Cortico-résistance</i></p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p> <p>Dose  _ _ _  mg/j</p>	<p><input type="checkbox"/> Complic. esthétiques</p> <p><input type="checkbox"/> Diabète</p> <p><input type="checkbox"/> HTA</p> <p><input type="checkbox"/> Ostéoporose/nécrose</p> <p><input type="checkbox"/> Troubles psy.</p> <p><input type="checkbox"/> Infections</p> <p><input type="checkbox"/> Insuff. surrénalienne <input type="checkbox"/> Autres</p> <p>.....</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnu</p>
<p><b>ATB</b></p> <p><input type="checkbox"/> .....</p>	<p><input type="checkbox"/> Débuté antérieurement / ou</p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p>	<p><input type="checkbox"/> Toujours en cours / ou</p> <p><i>Arrêt le</i></p> <p> _ _   _ _   _ _ _ _ _ </p>	

## **Etude Inspired - Ecoped**

### **GUIDE DE REMPLISSAGE**

La fiche générale est à compléter 1 fois pour chaque patient. Elle sera accompagnée d'autant de « Fiches évènement » que nécessaire (nombre à préciser à la fin de la fiche générale).

L'idée est de tracer l'histoire de la maladie. Chaque **fiche « évènement »** marque le début d'une période de la maladie – ou parfois simplement une consultation de suivi qui permet de dire comment les choses évoluent. Il faut donc compléter une fiche à chaque date d'inflexion de la maladie (poussée, rémission, ...) ou à chaque visite de suivi ou modification de la prise en charge thérapeutique.

Ainsi, la 1<sup>ère</sup> fiche « évènement » correspond à la consultation de diagnostic. Suivront X fiches permettant de repérer les différentes phases de la maladie. Par exemple, chaque poussée sera encadrée par 2 fiches « évènement » : une 1<sup>ère</sup> fiche marquant le début de la poussée, dans laquelle seront notés tous les éléments cliniques, examens complémentaires et traitements mis en œuvre pour la prise en charge de cette poussée ; une 2<sup>ème</sup> fiche datée de la dernière consultation permettant de dire que la situation est stabilisée, dans laquelle seront également notés tous les éléments cliniques, examens complémentaires et traitements mis en œuvre à partir de cette date (et ce jusqu'à la fiche « évènement » suivante).

Quelques précisions sur certaines questions sont apportées ci-dessous :

#### **Croissance :**

Le retard pubertaire est définit :

- chez le garçon aucun signe pubertaire à 14 ans (le 1<sup>er</sup> signe est l'augmentation du volume testiculaire) - chez la fille aucun signe pubertaire à 13 ans (le 1<sup>er</sup> signe est le développement mamelonnaire, suivi du développement mammaire)

#### **Traitements médicamenteux :**

Cortico-dépendance = échec diminution posologie < 10 mg/j de prednisolone (ou équivalent) dans les 3 mois après introduction ou rechute dans les 3 mois après arrêt des corticoïdes (ECCO).

Cortico-résistance = maladie active malgré le traitement par corticoïdes avec posologie > 7.5 mg/j d'équivalent de prednisolone > 4 semaines (ECCO).

#### **Dates :**

Si le jour n'est pas précisé, mettre le 15 du mois.

## **Recueil du score de Harvey-Bradshaw**

### **Bien être général**

0. bon
1. moyen
2. médiocre
3. intense
4. (très mauvais)

### **Douleur abdominale**

0. aucune
1. légère
2. moyenne
3. sévère

**Selles liquides** (nombre par jour) : |\_\_|

### **Masse abdominale**

0. aucune
1. douteuse
2. certaine
3. certaine et douloureuse

**Signes extradigestifs, fistule, fissure anale** (1 point par item présent)? |\_\_|

## **Recueil du score Mayo**

### **Fréquence des selles**

- 0 : normale
- 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel
- 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel
- 3 : >5 selles en plus du nombre habituel

### **Présence de sang dans les selles**

- 0 : normale
- 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel
- 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel
- 3 : >5 selles en plus du nombre habituel

### **Rectorragies**

- 0 : absent
- 1 : < 50% des émissions
- 2 : > 50% des émissions

### **Appréciation globale de la gravité**

- 0 : quiescente
- 1 : activité légère
- 2 : activité modérée
- 3 : maladie sévère

## **Annexe 2** – Classification de Paris

Pour la maladie de Crohn :

<b>Localisation</b>	<b>Phénotype</b>
L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- caecum	B1 : Inflammatoire
L2 : Côlon	B2 : Sténosant
L3 : Iléo-colique	B3 : Fistulisant
L4 : Tractus digestif supérieur L4a : En amont de l'angle de Treitz L4b : De l'angle de Treitz au 2/3 proximal de l'iléon	

Pour la RCH :

<b>Localisation</b>
E1 : Atteinte rectale isolée
E2 : Atteinte du colon gauche ne dépassant pas l'angle splénique
E3 : Atteinte remontant jusqu'au colon transverse ne dépassant pas l'angle hépatique
E4 : Atteinte dépassant l'angle hépatique ou pancolique

## BIBLIOGRAPHIE

1. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses—Part I. *Inflamm Bowel Dis* 2018; **24**:742–751.
2. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; **140**:1785-1794.e4.
3. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host–microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; **20**:411–426.
4. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med* 2020; **383**:2652–2664.
5. Ghione S, Sarter H, Fumery M, *et al.* Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn’s disease (1988–2011): A population-based study of french adolescents. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2018; **113**:265–272.
6. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, *et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**:2080–2088.
7. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**:373–380.
8. Pigneur B, Seksik P, Viola S, *et al.* Natural history of Crohn’s disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**:953–961.
9. Fumery M, Pariente B, Sarter H, *et al.* Long-term outcome of pediatric-onset Crohn’s disease: A population-based cohort study. *Dig Liver Dis* 2019; **51**:496–502.
10. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; **63**:629–642.
11. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, *et al.* Azathioprine and 6-Mercaptopurine for the Prevention of Postoperative Recurrence in Crohn’s Disease: A Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2009; **104**:2089.
12. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, *et al.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn’s disease in children. *Gastroenterology* 2007; **132**:863–873.
13. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn’s disease in children. *Gastroenterology* 2012; **143**:365-374.e2.
14. Nuti F, Conte F, Cavallari N, *et al.* CO12 Long term efficacy of infliximab in inflammatory bowel disease at a single tertiary center. *Dig Liver Dis* 2010; **42**:S326–S327.
15. Croft NM, Faubion WA, Kugathasan S, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; **6**:616–627.
16. Hyams J, Damaraju L, Blank M, *et al.* Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**:391-399.e1.
17. Ley D, Leroyer A, Dupont C, *et al.* New therapeutic strategies have Changed the natural history of pediatric Crohn’s disease: A two-decade population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022.

18. Blotière P-O, Rudant J, Barré A, *et al.* Conditions of prescription of anti-TNF agents in newly treated patients with inflammatory bowel disease in France (2011–2013). *Dig Liver Dis* 2016; **48**:620–625.
19. Van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, *et al.* The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis* 2021; **15**:171–194.
20. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care—An evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; **67**:257–291.
21. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis—An evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; **67**:292–310.
22. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **40**:338–353.
23. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, *et al.* Evolution after anti-TNF discontinuation in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter long-term follow-up study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2017; **112**:120–131.
24. Torres J, Cravo M, Colombel J-F. Anti-TNF withdrawal in inflammatory bowel disease. *GE Port J Gastroenterol* 2016; **23**:153–161.
25. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, *et al.* Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; **8**:215–227.
26. Kang B, Choi SY, Choi YO, *et al.* Subtherapeutic infliximab trough levels and complete mucosal healing are associated with sustained clinical remission after infliximab cessation in paediatric-onset Crohn's disease patients treated with combined immunosuppressive therapy. *J Crohns Colitis* 2018; **12**:644–652.
27. Wynands J, Belbouab R, Candon S, *et al.* 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**:293–298.
28. Scarallo L, Bolasco G, Barp J, *et al.* Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha withdrawal in children with inflammatory bowel disease in endoscopic and histologic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28**:183–191.
29. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994; **35**:1433–1438.
30. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**:1314–1321.
31. Louis E, Mary J, Vernier-Massouille G, *et al.* Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; **142**:63-70.e5.
32. Waugh AWG, Garg S, Matic K, *et al.* Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**:1129–1134.
33. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OØ, Seidelin JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**:518–527.

34. Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, *et al.* Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**:225–233.
35. Papamichael K, Castele NV, Gils A, *et al.* Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**:1103–1110.
36. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel J-F, Satsangi J. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; **149**:1716–1730.
37. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2016; **111**:632.

**AUTEURE : BOUHOUT Karima**

**Date de soutenance : 11 avril 2023**

**Titre de la thèse : Risque de rechute après arrêt des anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début pédiatrique : étude en population générale**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + FST/option : Pédiatrie**

**Mots-clés : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, début pédiatrique, anti-TNF, rechute**

**Résumé :**

**Introduction :** La question de la désescalade thérapeutique est importante chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) susceptibles d'être exposés pendant plusieurs années aux biothérapies. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux de rechute après l'arrêt des anti-TNF dans les MICI à début pédiatrique à partir d'une cohorte en population général.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude observationnelle et rétrospective réalisée à partir de la cohorte INSPIRED du registre EPIMAD et incluant tous les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, diagnostiqué avant l'âge de 17 ans entre 1988 et 2011 et ayant reçu un traitement par anti-TNF. Le risque de rechute après l'arrêt des anti-TNF était évalué chez les patients en rémission au moment de l'arrêt de l'anti-TNF. La rechute était définie selon un critère composite : chirurgie de résection intestinale et/ou hospitalisation pour poussée et/ou introduction d'un nouveau traitement et/ou augmentation de l'activité de la maladie.

**Résultats :** Parmi les 562 patients ayant reçu un traitement par anti-TNF, 73 patients avaient arrêté leur traitement alors que la maladie n'était plus active après une durée médiane de traitement de 1,0 an (IQR : 0,3 – 1,7). Au cours du suivi (durée médiane : 8,7 ans [IQR : 5,8 – 13,8], le taux de rechute après l'arrêt de l'anti-TNF était de 93,2 % (n = 68). L'incidence cumulée de rechute à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 62 %, 85 % et 93 % avec un délai médian de rechute de 9,5 mois (IQR : 7,5 – 12,0). Le délai de mise sous anti-TNF supérieur à un an était le seul facteur associé significativement au risque de rechute (HR : 0,58, IC95 % [0,35 – 0,97], p = 0,040) en analyse multivariée. Le taux de rémission après reprise de l'anti-TNF était de 97,8 % (n = 45/46).

**Conclusion :** Dans une cohorte en population générale de MICI à début pédiatrique, le risque de rechute après l'arrêt des anti-TNF était élevé. Les caractéristiques cliniques au diagnostic ne permettaient pas d'identifier les patients à risque de rechute. La reprise de l'anti-TNF permettait cependant d'obtenir la rémission chez la quasi-totalité des patients. L'arrêt des anti-TNF doit donc être pratiqué avec prudence et discuté avec l'enfant et ses parents.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Dominique TURCK**

**Assesseurs : Professeur Pierre DESREUMAUX, Docteur Stéphanie COOPMAN**

**Directeur de thèse : Docteur Delphine LEY**