

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

# FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

**Oriane LEURET**

Née le 21 septembre 1983 à Talence

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2013

**ETUDE DE LA RELATION CONCENTRATION – EFFET DE L'INFLIXIMAB**  
**ET DE LA CONSEQUENCE DE L'ARRÊT D'UNE IMMUNOSUPPRESSION**  
**DANS UNE COHORTE DE PATIENTS PEDIATRIQUES AVEC MALADIE**  
**INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur François Labarthe

Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain Chantepie

Monsieur le Professeur Gilles Paintaud

Madame le Docteur Stéphanie Willot

Monsieur le Docteur David Ternant

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Daniel ALISON, Moyens  
Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
**Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962**  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC  
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER  
E/H. METMAN- J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL  
Ph. RAYNAUD- Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE  
M.J. THARANNE- J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale

	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIÈRE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. HUAS Dominique Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale  
MALLET Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie

	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

### **CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930

Mmes LE PAPE Alain  
MARTINEAU Joëlle  
POULIN Ghislaine

Directeur de Recherche CNRS – U 618  
Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930  
Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur François Labarthe. Je te remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de m'avoir fait bénéficiaire de ton précieux enseignement.

Au Docteur Stéphanie Willot. Merci de m'avoir proposé ce travail, de ta grande aide pour sa réalisation, et de m'avoir formée à la gastro entérologie.

A Monsieur le Professeur Chantepie. Merci de juger mon travail et d'avoir participé à ma formation en pédiatrie.

A Monsieur le professeur Paintaud. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail sur le plan pharmacologique.

Au Docteur David Ternant. Merci pour les nombreux calculs et la modélisation.

A Sakina. Merci d'avoir participé au (long) recueil de données de ce travail.

A mes co-internes de pédiatrie . Merci d'avoir partagé avec moi dans la bonne humeur les journées parfois chargées et les soirées « courriers » : Lolita (j'ai toujours la vidéo du petit escargot !!!!), Adeline, Alex, Aurélie, Claudia, Dalila, Mylène, Sakina...

Aux internes « des grands ». Merci Sarah, Anthony, Jess, Chapi, Pierra, Sophie, Hélène, Mat mat (des petits), Armelle, FX et les autres pour tous ces bons moments à l'internat d'Orléans (et les folles soirées ☺).

Aux chefs de clinique Merci Laure, Florence, Zoha et Julie pour leur dynamisme et leur bonne humeur.

Aux pédiatres de Clocheville pour leurs conseils avisés et leur disponibilité.

Aux équipes paramédicales de pédiatrie pour leur gentillesse et leur accueil dans les différents services.

A Victoria. Merci mon amour de fille, pour tes sourires et toute la joie que tu apportes chaque jour.

A Fabien. Merci mon chéri pour ton amour sans faille, ta patience et tes encouragements.

A mes parents. Merci maman et papa, pour votre amour inconditionnel, votre soutien quotidien qui m'a bien aidé pendant mes études.

A ma sœur. Merci Solène, peurcy, de rester si proche malgré les milliers de kilomètres et tu m'as si bien soutenue dans mes études.

A mon frère. Merci Evan, le jeune, d'être un frère si attentionné et d'avoir partagé mes années étudiantes avec tant de solidarité (et vives les goûters surprise)

A mon autre frère. Merci Théo, le nain, pour ta patience et ton calme olympien car tu as aussi vécu en direct ces années studieuses.

A ma grand-mère. Merci Jo pour tous les moments si agréables passés au Gahet.

A mes grands parents. Merci Bon papa et Grand maman de m'avoir accueillie chez vous très souvent lorsque j'étudiais.

A ma tante. Merci Babette pour les week ends studieux à la campagne et pour ton aide en informatique.

A mes beaux parents. Merci Daniel et Colette pour vos encouragements et pour les relectures.

A tous ceux que j'ai oublié de citer...Merci aussi !

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- 5-ASA : 5-amino-salicylés
- ATI : Anticorps anti infliximab
- CRP : Protéine C réactive
- Ig : Immunoglobuline
- MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index
- PUCAI : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
- RCH : Rectocolite hémorragique
- VS : Vitesse de sédimentation
- TNF : Tumor Necrosis Factor

# TABLE DES MATIERES

## PREMIERE PARTIE

<b>I) Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique chez l'enfant</b> .....	<b>11</b>
1) Définition.....	11
2) Epidémiologie.....	11
3) Lésions macroscopiques et microscopiques.....	11
4) Clinique.....	12
5) Physiopathologie.....	13
6) Enjeux thérapeutiques.....	14
a) Traitement des poussées inflammatoires.....	14
b) Traitement d'entretien.....	15
<b>II) Infiximab</b> .....	<b>16</b>
1) Molécule.....	16
2) Mode d'action.....	17
3) Indications de l'infiximab dans les MICI chez l'enfant.....	17
4) Schéma thérapeutique et perte de réponse au traitement.....	17
a) Schéma thérapeutique.....	18
b) Bilan pré-thérapeutique.....	19
c) Perte de réponse à l'infiximab et anticorps anti infiximab chez l'enfant.....	19
d) Infiximab et immunosuppression.....	20

## DEUXIEME PARTIE

<b>Introduction</b> .....	<b>20</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>22</b>
1) Population.....	23
2) Evaluation de l'efficacité du traitement.....	25
3) Méthodes de dosage de l'infiximab et des ATI.....	25
4) Statistiques.....	26
<b>Résultats</b> .....	<b>28</b>
1) Patients.....	28
2) Efficacité de l'infiximab.....	30
3) ATI et effets indésirables.....	31
4) Relation concentration-effet.....	32
5) Conséquences de l'arrêt de l'immunosuppression.....	32
<b>Discussion</b> .....	<b>38</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>41</b>
<b>Références</b> .....	<b>42</b>

## **PREMIERE PARTIE**

### **I) MALADIE DE CROHN ET RCH CHEZ L'ENFANT**

#### **1) Définition**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent plusieurs entités dont la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique (RCH). La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932 aux États-Unis par le Dr Burrill Bernard Crohn (1884-1983), et peut atteindre une ou plusieurs parties du tube digestif, de la bouche à l'anus. La rectocolite hémorragique affecte la partie distale du tube digestif, c'est-à-dire le côlon et le rectum qui est lui toujours touché.

#### **2) Epidémiologie**

En Europe la maladie de Crohn touche 2,2 millions de personnes (1). Il existe un gradient Nord-Sud marqué : la maladie de Crohn est plus fréquente dans les pays du Nord en milieu urbain et dans les zones où le niveau socio-économique est relativement élevé (2).

En France, chaque année, le nombre de nouveaux cas adultes et enfants confondus est de 5 pour 100 000 habitants (Inserm 2012) et 15% des malades sont atteints de maladie de Crohn avant l'âge de 20 ans (3). L'incidence de la maladie de Crohn chez l'enfant en France a été estimée à 2 cas par année pour 100 000 enfants de moins de 17 ans. Plusieurs études récentes indiquent une nette augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn, surtout chez l'enfant en dessous de 15 ans (4).

La rectocolite hémorragique a quant à elle une incidence supérieure à celle de la maladie de Crohn, comprise entre 9 et 20 cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux (5)

#### **3) Lésions macroscopiques et microscopiques**

La maladie de Crohn peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus, les lésions sont le plus souvent des ulcérations linéaires ou en carte de géographie, superficielles ou profondes, segmentaires, asymétriques avec des intervalles de muqueuse saine. Les lésions peuvent prendre la forme de pseudopolypes. L'évolution de la maladie peut se faire vers des complications à type de sténoses et/ou fistules. L'examen anatomopathologique montre une infiltration lymphoplasmocytaire avec des nodules lymphoïdes, parfois des granulomes géants cellulaires et épithélioïdes qui sont pathognomoniques de la maladie.

La RCH ne touche, quant à elle, que le côlon et le rectum, avec des lésions inflammatoires continues, sans intervalle de muqueuse saine allant d'un œdème muqueux à des ulcérations saignant spontanément. On parle de colite indéterminée ou inclassable lorsque l'on est en présence d'une maladie inflammatoire du colon sans arguments suffisants permettant de poser le diagnostic de maladie de Crohn ou de RCH.

#### **4) Clinique**

Ces maladies inflammatoires chroniques comportent des phases d'activité (ou « poussées ») d'intensité et de durée variables alternant avec des phases de rémission plus ou moins complète et plus ou moins prolongée. Les signes cliniques digestifs sont directement en rapport avec les lésions anatomiques (inflammation transmurale, sténose, fistule) et sont associés à divers degrés. La diarrhée est le symptôme le plus fréquent, souvent associée à des douleurs abdominales pouvant être très intenses. Des rectorragies accompagnent parfois les selles, et il arrive de palper une masse abdominale à l'examen clinique.

Les manifestations anopérinéales ne se rencontrent que dans la maladie de Crohn et sont à type de fissure, de fistule ou d'abcès.

Ces symptômes peuvent être associés à des manifestations extra intestinales, telles que des signes généraux comme un amaigrissement ou de la fièvre avec une altération de l'état général,

une anorexie, un retard ou une cassure de la courbe staturale pondérale, des manifestations articulaires (arthralgies, arthrite), une ostéoporose, des manifestations cutanées (érythème noueux, ulcérations buccales) ou ophtalmologiques (uvéite antérieure).

La survenue de ces pathologies augmente le risque d'apparition du cancer colo rectal.

## **5) Physiopathologie**

L'origine de ces maladies est multifactorielle, combinant des facteurs environnementaux et génétiques.

A ce jour, la cause précise et les facteurs déclenchant de la maladie de Crohn restent inconnus mais le tabac est le facteur de risque le mieux établi et multiplierait par deux le risque de survenue de la maladie de Crohn (6) alors qu'il serait protecteur dans la RCH.

D'autre part, de nouvelles approches de recherche fondamentale ont permis d'identifier des mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la pathogénie de la maladie de Crohn. Les données actuelles accréditent de plus en plus l'hypothèse de la maladie de Crohn comme une conséquence d'une réaction inappropriée et exagérée du système immunitaire de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'antigènes d'origine microbienne de la flore intestinale.

Cette activation immunitaire anormale est en partie génétiquement déterminée. En effet, depuis la découverte du premier gène de susceptibilité de la maladie de Crohn *nod2/CARD15* en 2001 (7), plus de 71 gènes de susceptibilité différents, ayant potentiellement un effet biologique, ont été répertoriés à ce jour (8).

Par ailleurs, 47 loci sont actuellement reconnus comme étant « à risque » de RCH (9). On peut donc dire que des facteurs génétiques et environnementaux – en grande partie non identifiés – semblent jouer un rôle important dans l'induction de la réaction inflammatoire au niveau intestinal. Cette inflammation diffuse de la muqueuse intestinale, est liée à une perturbation de la réponse immunitaire locale, associée à une hyperproduction de cytokines.

Parmi ces cytokines, le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) a été identifié comme un des effecteurs majeurs de l'inflammation chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Les cellules mononuclées isolées de la muqueuse intestinale de patients atteints de maladie de Crohn produisent des larges quantités de TNF $\alpha$ .

## **6) Enjeux thérapeutiques**

L'incidence des MICI a augmenté ces dernières années dans la population pédiatrique (4) et les médecins sont confrontés à des diagnostics posés chez des patients parfois très jeunes, dont la croissance est dans certains cas déjà altérée à cause d'une maladie sévère, obligeant à utiliser parfois dès la première poussée des thérapeutiques lourdes telles que la corticothérapie systémique, ayant des effets secondaires non négligeables en particulier sur la croissance. (cf « traitement des poussées et inflammatoires et traitement d'entretien »).

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge de ces maladies est de contrôler de façon durable le processus inflammatoire et donc d'obtenir une rémission clinique, biologique voire endoscopique complète. L'avènement des traitements anti TNF a permis d'établir de nouveaux schémas thérapeutiques qui permettent de diminuer le recours à la corticothérapie ce qui favorise chez les patients d'âge pédiatrique une croissance et un développement pubertaire normal.

### **a) Traitement des poussées inflammatoires**

Lors des poussées d'intensité faible à moyenne des MICI, les dérivés 5-amino-salicylés (5-ASA) sont utilisés. D'une efficacité reconnue dans la RCH en traitement systémique ou local cette classe de médicaments devient rapidement insuffisante dans la maladie de Crohn où elle ne garde une indication que dans les poussées légères de la maladie.

Dans la maladie de Crohn, la nutrition entérale exclusive est, au même titre que la corticothérapie, efficace pour traiter les poussées inflammatoires (10) surtout lorsqu'il y a une indication nutritionnelle, mais ce traitement reste mal accepté par certains patients.

La corticothérapie systémique reste un traitement très efficace dans les deux maladies, mais ses nombreux effets secondaires (hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydro sodée, prise de poids, fragilisation cutanée, acné, retard de croissance staturale, ostéoporose en cas de corticothérapie prolongée, aggravation d'un état infectieux) en limitent son utilisation dans le temps avec une durée maximale recommandée de traitement de 3 mois. Par ailleurs se pose le problème de la corticodépendance. Dans la maladie de Crohn, les corticoïdes sont certes efficaces plus de 9 fois sur 10 mais ne permettent pas d'aboutir au sevrage en temps voulu et au maintien de la rémission dans l'année qui suit plus de 8 fois sur 10 (11). Ceci a conduit progressivement à considérer que pour les patients ayant une atteinte modérée à sévère, la première indication d'une corticothérapie systémique constituait par elle-même une indication à débiter en parallèle un traitement immunosuppresseur par thiopurines, pour tenir compte du délai d'action de ces dernières. Ainsi, les experts européens recommandent d'associer d'emblée les thiopurines aux corticoïdes dans le cadre d'une poussée inaugurale de la maladie de crohn, attitude ayant démontré une grande efficacité dans le cadre d'un essai thérapeutique pionnier en milieu pédiatrique (12)

## **b) Traitement d'entretien**

Les 5-ASA ont une place dans la maladie de Crohn ou la RCH d'intensité modérée mais des traitements plus agressifs doivent les remplacer en cas d'aggravation de la maladie.

Par exemple, les immunosuppresseurs comme les thiopurines et notamment l'azathioprine (Imurel®) ou le methotrexate sont indiqués dans la maladie de Crohn en cas de corticorésistance ou cortico-dépendance, en cas de rechute précoce et de plus en plus d'emblée en cas de poussée inaugurale sévère. Au cours de la RCH, les indications des thiopurines sont

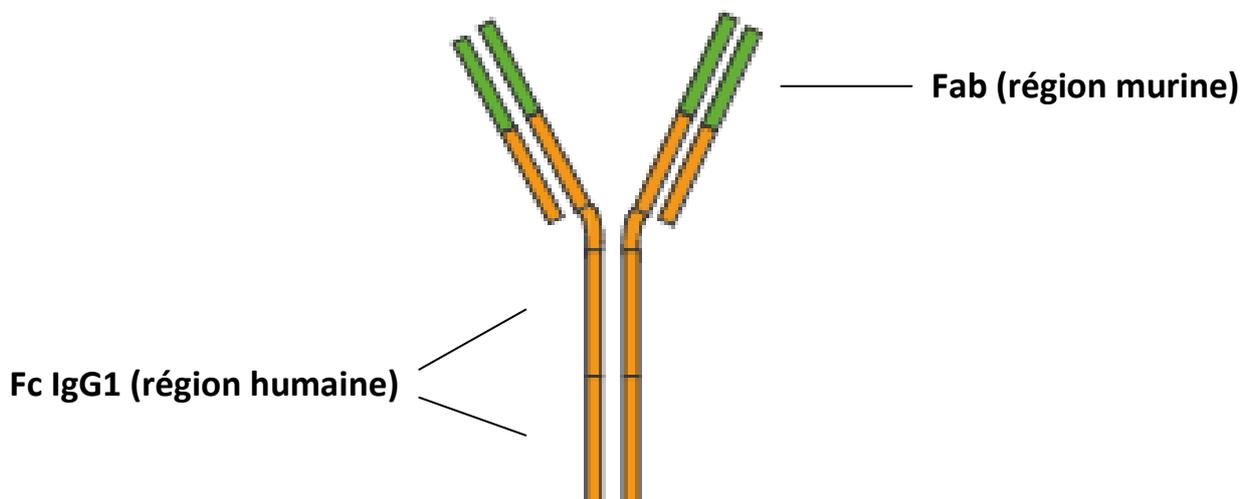
plus limitées, car une proportion plus importante des patients ont une maladie contrôlée par les 5-ASA. En plus des traditionnelles situations de corticorésistance et corticodépendance, les indications sont l'absence de contrôle de la maladie par les 5-ASA et le relais de la ciclosporine ou des corticoïdes intraveineux après colite aiguë grave (13).

## **II) INFLIXIMAB**

### **1) Molécule**

L'infliximab (Rémicade®) est un anticorps dirigé contre une cytokine appelée Tumor Nécrosis Factor alpha.

Cet anticorps monoclonal IgG1 chimérique est produit selon la technologie des ADN recombinants, et est composé d'une chaîne constante humaine Fc IgG1 (75 % de la molécule) et de régions variables murines Fab (25 % de la molécule) (Figure 1).



**Anti TNF-alpha: anticorps monoclonal chimérique**

## **2) Mode d'action**

L'infliximab neutralise l'activité biologique du TNF-alpha soluble en le liant avec une haute affinité et en empêchant ainsi sa fixation sur ses récepteurs.

Il peut également se fixer sur le TNF-alpha transmembranaire : cette fixation est à l'origine d'un signal inhibiteur sur la production de cytokines pro-inflammatoires et d'une apoptose des cellules présentant le TNF-alpha à leur surface (14). D'autre part, grâce à sa région Fc, l'infliximab recrute des cellules effectrices telles que les lymphocytes NK (natural killer), induisant une cytotoxicité (15).

## **3) Indications de l'infliximab dans les MICI chez l'enfant**

Chez les enfants atteints de MICI, l'utilisation de l'infliximab s'est largement développée pour les patients avec maladie modérée ou sévère ne répondant pas aux traitements conventionnels (corticostéroïdes, nutrition entérale, et immunosuppresseurs). De plus, les effets néfastes de la corticothérapie, notamment sur la croissance staturale, ont amené à considérer l'infliximab comme une alternative thérapeutique de choix chez les patients développant une cortico-dépendance. L'efficacité du traitement d'entretien par infliximab dans la maladie de Crohn chez l'enfant a été démontrée dans plusieurs études, avec une amélioration ou rémission clinique pour 54 % à 83% (16, 17, 18) des patients. Dans l'étude de F.Ruemmele et al. (18), les enfants ayant reçu un traitement régulier par infliximab étaient pour 83 % d'entre eux en rémission 60 semaines après le début du traitement, alors que seulement 61% du groupe « traitement à la demande » l'étaient. Dans l'étude américaine de Hyams et al. (16) 55,8% des patients étaient en rémission clinique 54 semaines après le début d'un traitement d'entretien

régulier toutes les 8 semaines contre 23,5% chez des patients recevant un traitement toutes les 12 semaines. L'indication de l'infliximab dans la RCH chez l'enfant est plus récente. Dans une étude pédiatrique il a été montré une disparition de la corticodépendance chez 38% des enfants après un an de traitement régulier par infliximab (19). L'infliximab avait été débuté dans cette étude devant soit une cortico résistance (chez 63% des patients), soit une cortico dépendance (35% des enfants).

#### **4) Schéma thérapeutique et perte de réponse au traitement**

##### **a) Schéma thérapeutique**

Le premier essai clinique contrôlé utilisant l'infliximab a montré une capacité spectaculaire de cette molécule à induire une rémission clinique chez des patients adultes présentant une maladie de Crohn résistante aux autres traitements (20), et par ailleurs, une étude très récente incluant 156 adultes atteints d'une maladie de Crohn avec fistule périanale a montré une disparition des fistules chez 69% des patients, 4 ans après le début d'un traitement régulier par infliximab (21).

Concernant la maladie de Crohn, l'infliximab a été étudié chez l'adulte pour le maintien des patients en rémission. L'étude ACCENT 1 a inclus 573 patients adultes ayant reçu un traitement d'induction par trois injections (22). Après un traitement d'induction, les patients ont été séparés en trois groupes: 1) placebo, 2) infliximab toutes les huit semaines à 5 mg/kg/jour, 3) infliximab toutes les huit semaines à 10 mg/kg/jour. Le taux de rémission à 30 semaines était de 21 % dans le groupe placebo et à respectivement 39 % et 45 % chez les patients traités par infliximab à 5 ou 10 mg/kg/jour. Cette stratégie thérapeutique a été

récemment validée dans deux études indépendantes chez l'enfant avec des résultats comparables (16, 17).

De plus, chez les adultes avec RCH sévère, selon une étude récente l'infliximab permettrait de diminuer le taux de colectomie de façon importante ainsi que la corticodépendance (23). Chez l'enfant atteint de RCH, une étude (24) a montré qu'un traitement d'entretien par infliximab permettait une rémission chez 82% des patients à court terme (2 mois) et chez 63% des enfants à plus long terme (9 mois).

#### **b) Bilan pré thérapeutique**

Le traitement par infliximab peut avoir des effets secondaires tels qu'une réactivation de l'hépatite B, des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques (leuco neutropénie), un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépato-biliaires (cytolyse hépatique), un lymphome T hépatosplénique (25), un abcès intestinal ou péri anal (dans la maladie de Crohn), des atteintes cutanées (psoriasis, eczéma) et des réactions graves aux perfusions. Ceci nécessite de pratiquer un bilan pré-thérapeutique avec un examen clinique attentif à la recherche d'un foyer infectieux, et la réalisation des sérologies virales usuelles (VIH, VHB, VHC, CMV), d'une intra dermo réaction et d'une radiographie du poumon à la recherche d'une primo infection tuberculeuse, d'une bandelette urinaire en cas d'antécédents d'infection urinaire

#### **c) Infliximab et immunosuppression**

L'étude SONIC menée chez des patients adultes avec maladie de Crohn, il a été montré que les patients bénéficiant de l'association infliximab et azathioprine avaient un taux de rémission sans corticothérapie supérieur aux patients sous infliximab seul (56,8% versus 44,4%,  $p=0,02$ ) (32). Ces résultats ont amené à utiliser plus fréquemment l'association des 2 traitements. Dans l'étude de Van Asche G et al, la poursuite d'un immunosuppresseur associé au traitement anti TNF ne montrait pas de bénéfice clinique significatif mais les patients ayant arrêté l'immunosuppresseur avaient une CRP plus élevée et une concentration résiduelle d'infliximab plus faible que les patients ayant poursuivi les 2 traitements en association (33).

En pédiatrie, la littérature est très pauvre concernant la comparaison d'une association immunosuppresseur-infliximab avec l'infliximab seul. Il n'y a à ce jour pas de consensus sur l'utilisation concomitante des immunosuppresseurs avec le traitement par infliximab et les effets secondaires parfois graves de l'immunosuppression (34,35) posent la question de la pertinence et de la durée de cette association.

#### **d) Perte de réponse à l'infliximab et anticorps anti infliximab**

Il faut noter que même si le schéma thérapeutique le plus efficace semble être un traitement d'induction avec trois perfusions rapprochées (S0, S2 et S6) suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines à une dose de 5mg/kg, il est parfois nécessaire d'ajuster les doses et les délais entre les perfusions, en raison d'une perte de réponse au traitement au cours du temps que ce soit dans la maladie de Crohn ou la RCH pédiatrique.

En effet, il a été montré qu'après un nombre variable de perfusions d'infliximab, on peut observer une réaugmentation de l'activité de la maladie chez des enfants pour lesquels la pathologie était pourtant bien contrôlée jusque là (26).

Cette perte d'efficacité pourrait être liée à l'immunogénicité de l'infliximab, susceptible d'entraîner l'apparition d'anticorps dirigés contre l'infliximab (ATI) (27). Ces derniers

provoquent une perte d'efficacité du traitement, et ceci surtout en cas de dosage bas d'infliximab, soulignant la pertinence du dosage de la concentration résiduelle sérique en infliximab (28).

Par ailleurs, la présence de ces ATI semble être aussi à l'origine de réactions parfois graves lors des perfusions telles que fièvre, flush ou même œdème de Quincke (29, 30).

Dans une étude (31) chez des patients adultes avec maladie de Crohn, la présence d'ATI a été reliée à un taux d'infliximab bas en 2006, et selon cette même étude, ce phénomène d'apparition d'ATI pourrait être diminué en associant une immunosuppression au traitement par infliximab.

## **II) DEUXIEME PARTIE**

### **INTRODUCTION**

Etant donné les progrès dans la prise en charge des patients avec MICI, l'objectif thérapeutique est de contrôler de façon durable le processus inflammatoire sans recours à la corticothérapie de sorte à permettre à nos patients d'âge pédiatrique d'avoir une croissance et un développement pubertaire normal. L'infliximab IgG1 monoclonale chimérique dirigée contre le TNF-alpha, est désormais un traitement d'utilisation courante dans la prise en charge de ces maladies, y compris chez l'enfant, avec des stratégies de traitement d'entretien qui ont fait la preuve de leur efficacité en termes d'induction et de maintien de la rémission (16,17,18).

Il existe pour les patients bénéficiant de traitement d'entretien par infliximab deux problèmes majeurs auxquels sont confrontés les cliniciens : premièrement l'apparition de réactions aux perfusions, parfois sévères, pouvant motiver l'arrêt définitif du traitement et deuxièmement, chez certains patients, la diminution ou la perte de réponse clinique au cours du temps. Chez l'enfant un travail rétrospectif de cohorte montrait que la probabilité de perte de réponse à l'infliximab chez des patients ayant un traitement d'entretien régulier était 13% à 1 an, 40% à 3 ans et 50% à 5 ans de traitement (26). Dans cette étude, 31% des patients avaient eu besoin d'une adaptation de posologie durant la première année de traitement pour maintenir son efficacité.

L'une des hypothèses avancée pour expliquer la perte de réponse ou les réactions allergiques est la formation d'anticorps anti-infliximab (ATI). Ces ATI peuvent provoquer des réactions immuno-allergiques mais aussi neutraliser l'action de l'infliximab et augmenter sa clairance (37). Toutefois certains auteurs ont suggéré que d'autres facteurs, indépendamment de la formation d'ATI, influencent la concentration sérique résiduelle de l'infliximab et par conséquent, la réponse clinique au traitement (34).

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt du suivi des concentrations en infliximab dans le but d'optimiser son efficacité. Il a été montré que chez les patients traités par infliximab pour polyarthrite rhumatoïde, une concentration résiduelle d'infliximab supérieure à 1 mg/l prédisait une activité moins intense de la maladie et une diminution de la CRP à long terme (38). Dans la maladie de Crohn chez l'adulte il a de même été montré que la concentration résiduelle d'Infliximab était associée à la réponse au traitement (39). A ce jour les données pédiatriques concernant la relation concentration effet de l'infliximab sont rares.

L'un des facteurs influençant la réponse à l'infliximab est l'association à un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine ou le methotrexate. Chez l'adulte avec maladie de Crohn, il a été montré que l'association azathioprine et infliximab était plus efficace pour le maintien en rémission à un an en comparaison à un traitement par infliximab seul (32). Par

ailleurs cette même association influence l'apparition d'ATI et les concentrations résiduelles d'infliximab (31, 32). Le problème majeur de la bithérapie est la survenue d'effets indésirables graves et notamment la description de lymphomes hépato spléniques survenant essentiellement chez des sujets jeunes (35). La durée de la bithérapie est donc souvent limitée en pratique courante chez l'enfant mais les conséquences de l'arrêt de l'azathioprine chez les patients pédiatriques mis sous infliximab sont peu décrites.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la relation concentration effet de l'infliximab dans une cohorte pédiatrique de patients avec MICI traités dans le service de pédiatrie du CHU de Tours en utilisant des scores cliniques pédiatriques : PCDAI et PUCAI et des valeurs biologiques : notamment la CRP. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs influençant la concentration résiduelle en infliximab, le rôle des ATI et l'influence de l'arrêt de l'immunosuppression sur l'efficacité du traitement et les concentrations résiduelles en infliximab.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **1. Population**

Tous les patients d'âge pédiatrique (6 à 18 ans) avec MICI (maladie de Crohn, RCH ou colite indéterminée) et traités par infliximab entre Novembre 2003 et 2011 dans notre service ont été considérés pour inclusion dans l'étude. Nous avons exclu les patients ayant reçu moins de 4 injections, les patients dont le suivi était inférieur à 3 mois et les patients dont le début du

traitement avait été initié dans un autre centre (car suivi pharmacologique initial non disponible).

Tous les patients de l'étude ont donc reçu un traitement d'induction de 5 mg/kg à S0, S2 et S6 suivi d'un traitement d'entretien de 5mg/kg toutes les 8 semaines. A noter qu'au cours du suivi la posologie et le rythme d'administration pouvaient avoir été modifiés selon l'évolution clinique avec une posologie maximale de 10 mg/kg par perfusion et un intervalle minimal de 4 semaines entre les perfusions pour le traitement d'entretien

Pour l'étude de l'influence de l'arrêt de l'immunosuppression sur l'évolution clinique et pharmacologique, ont été inclus les patients ayant reçu une bithérapie azathioprine et infliximab ou methotrexate et infliximab au moins jusqu'à la première perfusion du traitement d'entretien (soit S14) et ayant un suivi d'au moins 6 mois après arrêt de l'immunosuppresseur.

Pour chaque patient les données recueillies étaient :

- Cliniques : sexe, diagnostic (maladie de Crohn, RCH ou CI), localisation de la maladie pour les patients avec maladie de Crohn, âge au diagnostic, âge au début du traitement. Au moment de chaque perfusion d'infliximab : poids (en kg et DS), taille (en cm et DS), score d'activité clinique : PCDAI(41) pour la maladie de Crohn, PUCAI (42) pour RCH et CI.
- Données sur le traitement : pour chaque perfusion d'infliximab : posologie d'infliximab, délai depuis la perfusion précédente, traitements associés (corticoïdes, immunosuppresseurs).
- Données biologiques : VS, CRP, albumine, concentration résiduelle d'infliximab et ATI (prélevés avant administration de la perfusion).

Les données ont été recueillies de façon rétrospective sur les dossiers des patients. A noter que les données biologiques font partie du bilan systématique fait avant chaque injection

d'infliximab réalisée dans le service depuis 2003. La cotation du PCDAI ou PUCAI se fait de façon routinière dans le service depuis fin 2010 et a été faite de façon rétrospective sur dossier pour les perfusions réalisées avant cette date.

## **2. Évaluation de l'efficacité du traitement**

La réponse au traitement par infliximab dans notre cohorte de patients a été définie selon les critères suivants :

- Rémission complète : PCDAI inférieur ou égal à 10 ou PUCAI inférieur ou égal à 10 et absence de corticoïdes.

- Absence de rémission : PCDAI supérieur à 30 ou augmentant de plus de 15 points, ou PUCAI supérieur à 40 ou augmentant de 20 points par rapport à la mesure précédente, nécessité d'ajouter un autre traitement (corticoïde ou immunosuppresseur) ou arrêt de l'infliximab.

- Rémission partielle : amélioration sans rémission complète.

## **3. Méthodes de dosage de l'infliximab et des ATI**

Les mesures de concentration sérique d'infliximab ont été réalisées au laboratoire de pharmacologie du CHU de Tours. La technique de dosage utilisait la méthode immuno-enzymatique (ELISA) (42). Dans un premier temps des microplaques de 96 puits sont sensibilisées par du TNF-alpha recombinant (Tebu-bio SA, le Perray en Yvelines, France) puis saturées par de l'albumine bovine à 1 % dans du tampon PBS durant 2 heures. Cent µl d'échantillon sont déposés dans chaque puits, pour une incubation d'une heure à 37 °C. On dépose par la suite un conjugué F(ab)2 d'anticorps de chèvre anti-chaîne γ humaine marqué à

la peroxidase (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier France) puis après incubation d'une heure à température ambiante, le substrat (peroxyde d'hydrogène) est ajouté avec une incubation durant 10 minutes à l'abri de la lumière. Le seuil de détection de cette méthode ELISA est 0,014 µg/ml, le seuil de quantification inférieure est 0,04 µg/ml.

La mise en évidence des ATI reposait sur la technique ELISA avec double antigène. Les micro-puits étaient préalablement recouverts d'infliximab permettant la capture des ATI présents dans le sérum des patients puis, après lavage, les ATI étaient révélés par de l'infliximab marqué à la peroxydase. La recherche d'ATI étant limitée par une interférence avec l'infliximab circulant, les résultats n'étaient interprétables que lorsque la concentration d'infliximab était inférieure à 0,93 µg/ml. Le seuil de positivité pour la détection des ATI était de 0,20 mg/l.

#### **4. Statistiques**

Pour l'étude de relation concentration effet, étant donné une grande variation dans la durée de suivi des patients sous infliximab, il a été décidé de réaliser l'analyse uniquement sur les données obtenues la première année du traitement d'entretien par infliximab de sorte à limiter l'effet patient.

Pour analyser le rapport entre le score de gravité de la maladie et la concentration en infliximab, étant donné le peu de patients avec RCH ou colite indéterminée, les valeurs de PCDAI et de PUCAI ont été analysées ensemble sous le terme score d'activité.

Les résultats ont été exprimés en moyenne (+/- écart type) pour les valeurs continues et en nombre de patients (pourcentage) pour les valeurs qualitatives. La comparaison des variables quantitatives a été faite par test de Mann Whitney. La relation entre les paramètres cliniques et biologiques et la concentration d'infliximab a été analysée par un test de régression linéaire. .

Les liens entre marqueurs d'activité de la maladie et concentrations d'infliximab ont été confirmés à l'aide d'un modèle de régression non-linéaire  $E_{\max}$

$$E = E_{\max} \cdot \left( 1 - \frac{C}{C_{50} + C} \right)$$

$E$  est la valeur du marqueur d'activité de la maladie,  $E_{\max}$  (mg/l) est la valeur de  $E$  lorsque la concentration d'infliximab est nulle,  $C$  (mg/l) est la concentration d'infliximab et  $C_{50}$  (mg/l) est la concentration entraînant 50% de la diminution de CRP. La comparaison des données avant et après arrêt de l'immunosuppression a été faite par un test de Wilcoxon par paires.

## **RESULTATS**

### **1. Patients**

Vingt quatre patients ont été inclus dans notre étude : 13 garçons et 11 filles. Vingt deux patients avaient une maladie de Crohn, 1 patient avait une RCH et 1 patient une colite indéterminée. Les caractéristiques démographiques des patients sont données dans le tableau 1.

L'indication du traitement par infliximab était une maladie luminale active pour 21 (87,5%) patients et une maladie fistulisante ou anopérinéale sévère pour 3 (12,5 %) patients. La durée de suivi sous infliximab était pour nos patients de 1,9 ans (0,3-4,6).

Un patient a été exclu pour l'étude des relations concentration effet en raison d'un suivi trop court du traitement d'entretien dans la première année (seulement 1 injection du traitement d'entretien) avant transfert chez les adultes.

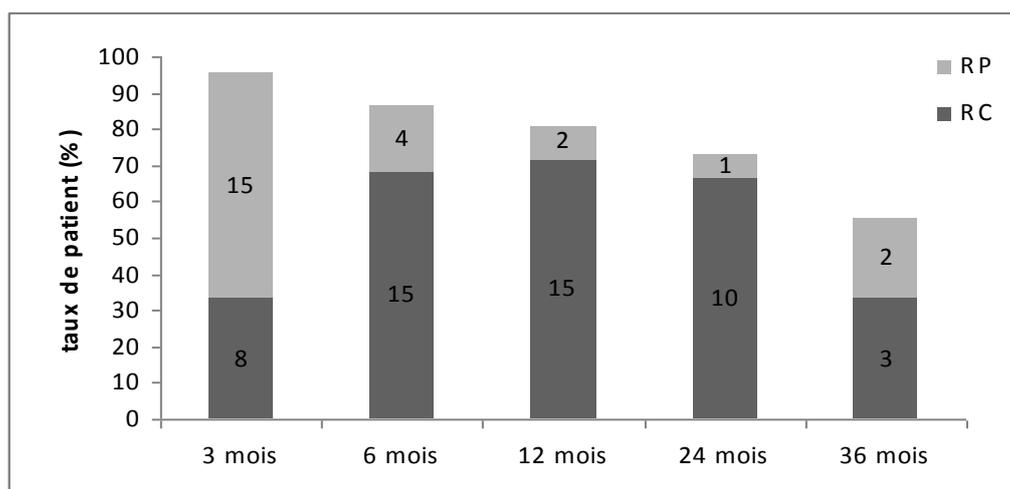
Tous les patients sauf 2 ont reçu un traitement immunosuppresseur avant la mise sous infliximab. Pour 2 patients le traitement a été débuté en l'absence d'immunosuppresseur préalable dans un contexte de maladie fistulisante. Pour les autres, ils étaient tous en situation d'échec de l'immunosuppresseur. Pour l'analyse de l'effet de l'arrêt de l'immunosuppression nous avons pu inclure 13 patients. Douze ont reçu une association azathioprine et infliximab, et une patiente a reçu une association methotrexate et infliximab. Leurs caractéristiques sont dans le tableau 2.

**TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS**

<b>Sexe M/F (nombre de patients)</b>	13 (54%) / 11 (46%)	
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	11,2 (± 2,7)	
<b>Age au début du traitement (ans)</b>	13 (±2,4)	
<b>Diagnostic (nombre de patients)</b>		
Maladie de Crohn	22 (92%)	
RCH	1 (4%)	
Colite indéterminée	1 (4%)	
<b>Localisation de la maladie (n = 22 patients avec maladie de Crohn)</b>		
Colique	6	
Grêlique	1	
Colo-grêlique	14	
Ano-périnéale	1	
<b>Atteinte anale associée (nombre de patients)</b>	16	
<b>Durée de la maladie à la 1ère injection d'infliximab (ans)</b>	2 (±2,0)	
<b>Traitements concomitants à l'inclusion (nombre de patients)</b>		
Corticostéroïdes	17 (71%)	
Azathioprine	20 (83%)	
Methotrexate	1 (4 %)	
Nutrition entérale	2 (8 %)	
<b>Traitements reçus avant infliximab (nombre de patients)</b>		
Corticostéroïdes	22 (92%)	
Immunomodulateurs	Azathioprine	22 (92%)
	Methotrexate	1 (4 %)
Nutrition entérale	5 (21%)	
<b>PCDAI à 1ere injection d'infliximab (n=22)</b>	34 (±13)	
<b>PUCAI à 1ere injection d'infliximab (n=2)</b>	55 (±5)	

## 2. Efficacité de l'infliximab

Dans notre cohorte, le taux de patients en rémission complète à 3, 6, 12, 24 et 36 mois était respectivement de 33%, 68%, 71%, 67% et 33% (Figure 1). Si on considère toute réponse partielle ou complète au traitement le taux de réponse à l'infliximab à 3, 6, 12, 24 et 36 mois était respectivement de 96%, 86%, 81%, 73% et 55% (Figure 1).



<b>Transfert adultes</b>	0	2	1	5	11
<b>Non évalués</b>	0	0	2	4	4
<b>Données disponibles</b>	24	22	21	15	9

Figure 1 : taux de rémission complète (RC) et de réponse partielle (RP) sous infliximab au cours du suivi. Le nombre de patients est indiqué dans les colonnes et sous le graphique.

## Ajustements posologiques

Au cours du suivi la posologie a du être augmentée chez 10 patients (41,7%) dans un délai moyen de 10,7 mois (3-16) et les perfusions ont du être rapprochées chez 13 patients soit 54% (au maximum toutes les 4 semaines et demi) dans un délai moyen de 6,6 mois (3-12). Neuf patients ont du avoir à la fois une augmentation de posologie et une diminution des délais de perfusion. Par ailleurs, 7 patients ont eu une adaptation posologique durant la première année de traitement d'entretien.

## 3. ATI et effets indésirables

Trois patients de notre cohorte ont eu au cours de leur suivi une détection positive d'ATI. Parmi eux, 2 patients ont eu des réactions aux perfusions à type d'œdème de Quincke pour le premier et de flush avec sensation d'oppression thoracique pour le deuxième, à 7 et 6 mois du début du traitement respectivement. Dans le premier cas, l'infliximab n'a pas pu être repris. Dans le 2<sup>e</sup> cas la perfusion a pu être reprise à petit débit après injection d'anti histaminique et de corticoïdes IV mais devant la perte d'efficacité du traitement chez ce patient un switch pour l'adalimumab a été décidé dans les semaines qui ont suivi. Un de ces patients a eu, dans les 2 mois qui précédaient cette réaction, un syndrome lupique (arthralgies, cytolysse hépatique, fièvre à 38°C et syndrome inflammatoire biologique) également attribué à l'infliximab. Les ATI étaient positifs (0,25 µg/ml) pour ce patient 4 semaines avant la réaction et pour le deuxième patient le jour de la perfusion (0,34 µg/ml). A noter que ces 2 patients avaient des concentrations d'infliximab très basses (<0.06 µg/ml au moment du choc et dans les 3 mois qui précédaient pour le 2<sup>e</sup>me patient).

Un seul autre patient a eu à 1 reprise des ATI positifs. A noter que ce patient avait reçu antérieurement 3 injections d'infliximab. Le traitement avait alors été stoppé pendant 8 mois puis repris pour rechute de la maladie. Lors de la deuxième perfusion d'infliximab le dosage des ATI était positif, associé la encore à une concentration basse d'infliximab (<0,06 mg/l). Aucune réaction allergique n'a été notée chez cette patiente et les ATI ont disparu à partir de la perfusion suivante avec un suivi sur 17 mois sans réapparition d'ATI.

Cinq autres patients ont eu des effets indésirables significatifs de l'infliximab : 4 ont eu des infections cutanées à type de cellulite, folliculite ou abcès, et un patient a eu une urticaire lors de la première perfusion, sans récurrence par la suite.

#### 4. Relation concentration-effet

La concentration moyenne d'infliximab à S2 était de 10,7 µg/ml ( $\pm 8,4$ ) et à S6 de 16,1 µg/ml ( $\pm 22,9$ ). Les concentrations moyennes d'infliximab au cours du traitement d'entretien sont indiquées dans la figure 2.

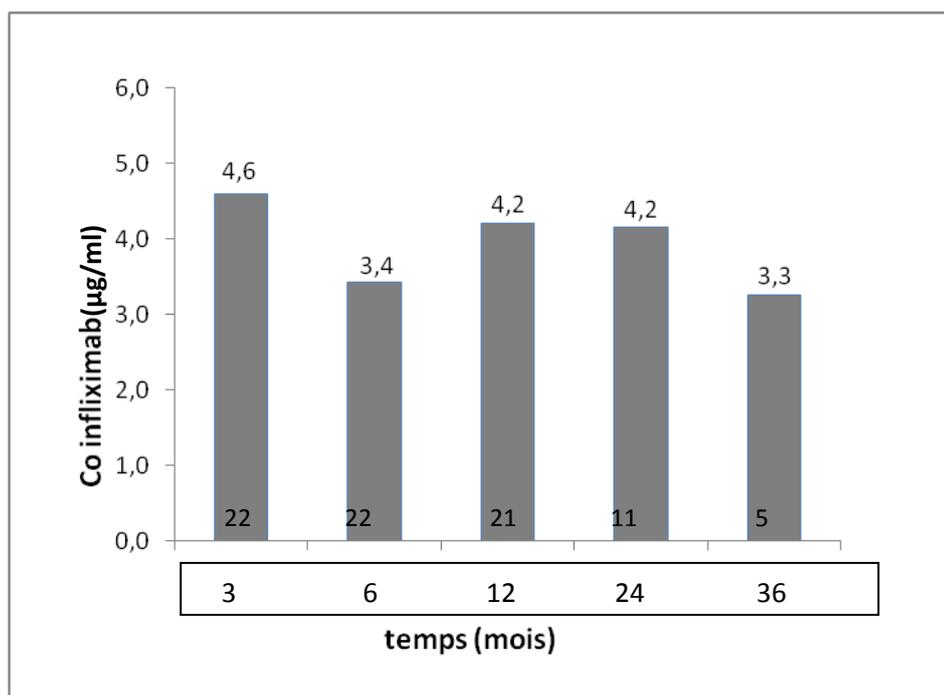


Figure 2 : évolution des concentrations résiduelles moyennes d'infliximab au cours du temps. La moyenne à chaque temps est indiquée au dessus du rectangle, le nombre de patients ayant eu un dosage à la base du carré.

Sur la première année de traitement, la concentration moyenne d'infliximab des patients en rémission complète était significativement plus élevée que celle des patients en rémission partielle ou rechute : 4.6 µg/ml  $\pm$  0.2 versus 2.8 µg/ml  $\pm$  0.3 ( $p < 0.0001$ ) (Figure 3).

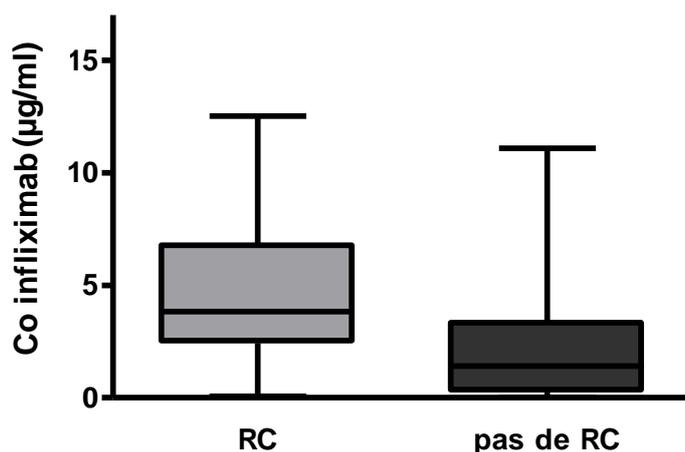


Figure 3 : concentration résiduelle en infliximab ( $\mu\text{g/ml}$ ) pour les patients en rémission complète (RC) versus ceux qui ne le sont pas (pas de RC)

L'analyse par régression linéaire a montré que la liaison entre la concentration sérique résiduelle d'infliximab et la concentration sérique de CRP était statistiquement significative ( $r^2=0,13$ ,  $p<0,0001$ ). De même la concentration d'infliximab avait une liaison significative avec le score d'activité ( $r^2 = 0,17$ ,  $p<0,0001$ ) et avec la VS ( $r^2=0,22$ ,  $p<0,0001$ ). Le sexe, l'âge au diagnostic, l'âge au moment de l'injection, la durée d'évolution de la maladie et le traitement concomitant par immunosuppresseur n'avaient pas de lien significatif avec la concentration d'infliximab.

Pour le modèle  $E_{\max}$  avec score d'activité, les paramètres estimés étaient  $E_{\max} = 20$  et  $C_{50} = 2,7$  mg/l. Ce dernier paramètre signifie que dans la population étudiée, quand la concentration résiduelle d'infliximab est de 2,7 mg/l, le PCDAI ou PUCAI est en moyenne diminuée de moitié (figure 4a). Pour atteindre l'objectif en termes de score d'activité (inférieure à 10), la concentration résiduelle d'infliximab doit être supérieure ou égale à 2,8 mg/l.

Pour le modèle  $E_{\max}$  avec CRP, les paramètres estimés étaient  $E_{\max} = 30,1\text{mg/l}$  et  $C_{50} = 1,1$  mg/l. Ce dernier paramètre signifie que dans la population étudiée, quand la concentration résiduelle d'infliximab est de 1,1 mg/l, la CRP maximale est en moyenne diminuée de moitié

(figure 4b). Pour atteindre l'objectif en termes de CRP (inférieure à 5 mg/l), la concentration résiduelle d'infliximab doit être de 5,3 mg/l.

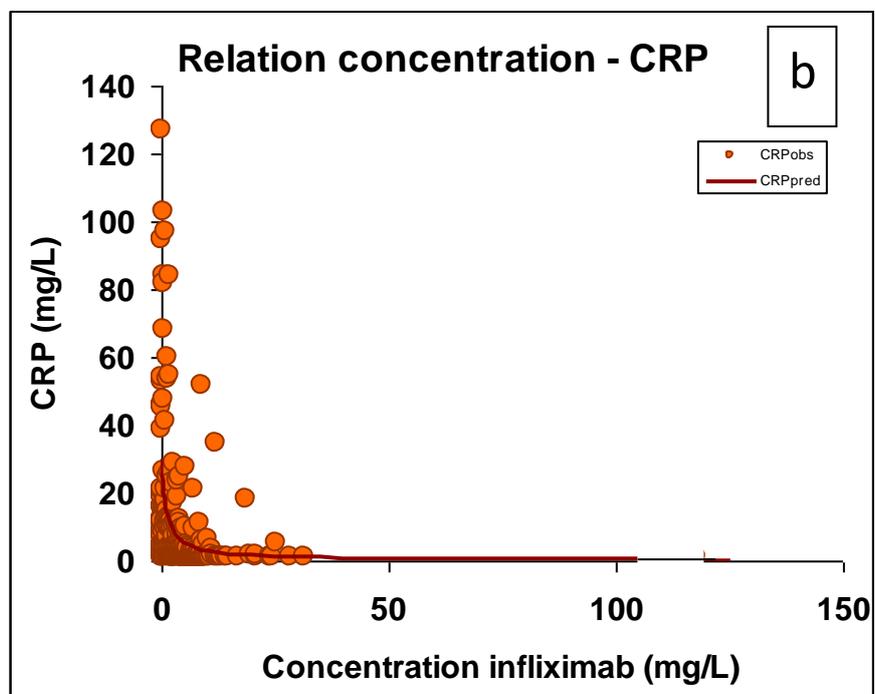
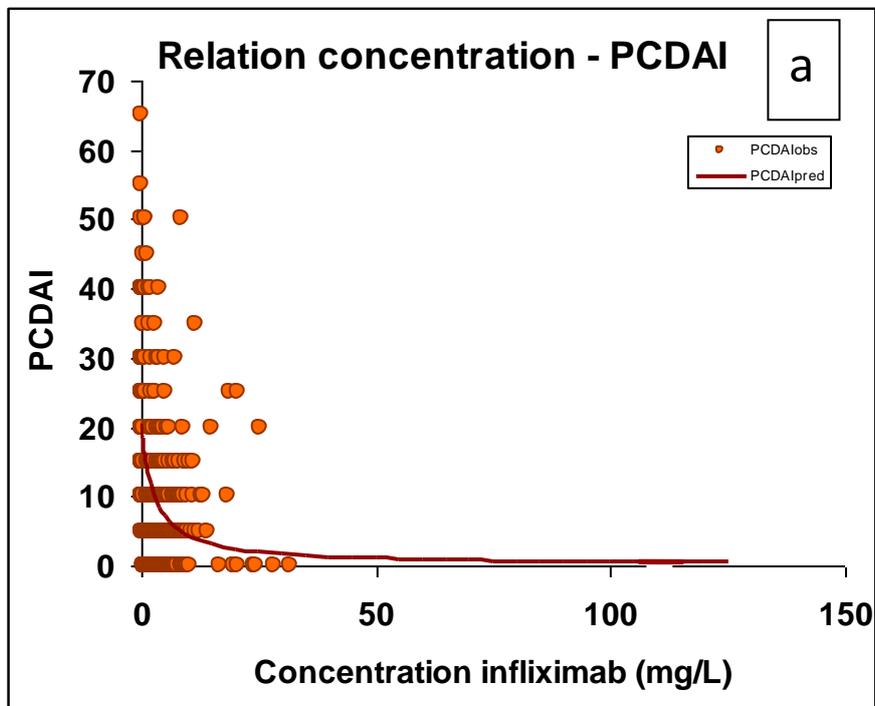


Figure 4 : représentation graphique de la relation entre la concentration résiduelle d'infliximab et le score d'activité (PCDAI ou PUCAI) (a) et la CPR (b) par modélisation non linéaire : données mesurées (points), données prédites par le modèle (ligne).

## **5. Conséquences de l'arrêt de l'immunosuppression**

Sur les 24 patients inclus initialement, 20 ont reçu un traitement concomitant par infliximab et immunosuppresseur (azathioprine ou methotrexate). Treize patients remplissaient les critères d'inclusion pour analyse de l'effet de l'arrêt de l'immunosuppresseur ; leurs caractéristiques sont données dans le tableau 2. Pour les 7 patients exclus, 3 avaient une durée de bithérapie inférieure à 14 semaines, 3 étaient toujours sous azathioprine et infliximab à l'arrêt de l'étude ou lors du passage adulte et pour un patient le suivi était inférieur à 6 mois après arrêt du traitement par azathioprine. La moyenne de durée de la bithérapie chez les 13 patients inclus était de 7,1 mois ( $\pm 4,6$ ).

**TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DES 13 PATIENTS ANALYSES POUR L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'ARRET DE L'IMMUNOSUPPRESSION**

<b>Sexe M/F (nombre de patients)</b>	8 (66,6%) / 5 (33,3%)	
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	10,8 ( $\pm$ 2,97)	
<b>Age au début du traitement par infliximab (ans)</b>	12,85 ( $\pm$ 1,58)	
<b>Diagnostic (nombre de patients)</b>		
Maladie de Crohn	12 (92,3%)	
RCH	1 (7,7%)	
<b>Localisation de la maladie (nombre de patients)</b>		
Colique	5 (38,4%)	
Grêlique	0 (0%)	
Colo-grêlique	7 (53,8%)	
Ano-périnéale	1 (7,7%)	
<b>Atteinte anale associée</b>	7 (53,8%)	
<b>Durée de la maladie à la 1ère injection d'infliximab (ans)</b>	2 ( $\pm$ 2,3)	
<b>Traitements concomitants à l'inclusion (nombre de patients)</b>		
Corticostéroïdes	8 (66,6%)	
Azathioprine	12 (92,3%)	
Methotrexate	1 (7,7%)	
Nutrition entérale	0 (0%)	
<b>Traitements reçus avant infliximab (nombre de patients)</b>		
Corticostéroïdes	10 (84,6%)	
Immunomodulateurs	Azathioprine	12 (100%)
	Methotrexate	1 (7,7%)
Nutrition entérale	1 (7,7%)	
<b>Durée de la bithérapie (mois)</b>	6,7 ( $\pm$ 4,6)	
<b>Durée de l'immunosuppression avant infliximab (mois)</b>	9,5 ( $\pm$ 8,2)	

A 24 semaines de l'arrêt de l'immunosuppression les paramètres cliniques et biologiques n'étaient pas modifiés significativement. A 48 semaines de l'arrêt, seul le score d'activité était significativement diminué en comparaison du PCDAI avant arrêt de l'immunosuppresseur (tableau 3).

Tableau 3 : évolution des paramètres cliniques et biologiques avant (S0) et 24 semaines (S24) et 48 semaines (S48) après l'arrêt du traitement.

	<b>S0</b> <b>(n=13)</b>	<b>S24</b> <b>(n=13)</b>	<b>p</b>	<b>S48</b> <b>(n=10)</b>	<b>p</b>
<b>Délai entre 2 perfusions (jours)</b>	52,4(±5,7)	50,5(±2,2)	NS	51,2(±6,8)	NS
<b>Posologie (mg/kg)</b>	5,7(±1,8)	6,0(±2,2)	NS	6,9(±2,6)	NS
<b>Score d'activité</b>	12,3(±7,8)	14,2(±14,2)	NS	4,5(4,4)	0,02
<b>VS (mm)</b>	12,1(±11,7)	11,7(±11,8)	NS	10,9(±12,7)	NS
<b>CRP (mg/l)</b>	3,9(±3,4)	13,7(±29,41)	NS	15,4(±28,2)	NS
<b>Infliximabémie (µg/ml)</b>	3,6(±2,46)	2,9(±3,0)	NS	4,5(±2,9)	NS

## DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective menée dans une population pédiatrique, nous avons montré que les concentrations résiduelles d'infliximab obtenues dans la première année du traitement d'entretien étaient significativement plus élevées chez les patients en rémission complète en comparaison avec des patients en rechute ou rémission partielle seulement. Par ailleurs, les marqueurs d'activité cliniques et biologiques de la maladie étaient significativement associés à la concentration résiduelle d'infliximab. L'analyse des courbes  $E_{max}$  pour nos patients permet de déterminer qu'un score d'activité inférieur ou égal à 10 (définissant la rémission clinique) et une CRP inférieure à 5 mg/l sont obtenues respectivement pour des concentrations résiduelles d'infliximab supérieures à 2,8 mg/l et 5,3 mg/l.

Plusieurs études réalisées chez les patients adultes avec MICI ou rhumatisme inflammatoire traités par infliximab ont montré de même que la concentration d'infliximab est inversement corrélée aux marqueurs d'activité de la maladie et prédictive d'un bon contrôle de la maladie (38, 39, 43, 44). Dans l'étude de Maser *et al.* (39) les patients adultes avec maladie de Crohn ayant une concentration sérique résiduelle d'infliximab détectable ( $>1,4$  mg/l) avaient un taux de rémission plus élevé, une concentration sérique de CRP plus basse et un pourcentage de rémission endoscopique supérieur à ceux ayant une infliximabémie indétectable. Il existe des variations interindividuelles importantes de la concentration résiduelle d'infliximab ce qui rend l'établissement de valeurs cibles difficile. Une étude dans une population d'adulte avec maladie de Crohn a conclu qu'une concentration sérique résiduelle inférieure à 0,5 mg/l était associée à une rechute de la maladie avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 85 % (41). Le seuil permettant d'obtenir une rémission clinique et biologique durable voire une rémission endoscopique, objectif thérapeutique actuellement mis en avant dans la prise en charge de la maladie de Crohn notamment, est certainement supérieur. Cela pourrait expliquer

la valeur plus élevée de 5,3 mg/l retrouvée dans notre étude pour une rémission clinique et biologique complète.

Dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde les patients avec faible activité de la maladie ont des médianes de concentration résiduelle d'infliximab aux alentours de 3 mg/l (38, 44).

Pour évaluer l'efficacité du traitement par infliximab nous nous sommes basés sur des scores spécifiquement pédiatriques : le PCDAI (40) et le PUCAI (41). Ces scores ont été développés et validés dans des cohortes d'enfants avec MICI et comprennent des données cliniques mais aussi des données biologiques pour le PCDAI. Le peu de patients avec RCH et colite indéterminée nous a amené à analyser l'ensemble des patients en un seul groupe en regroupant les données des 2 scores sous le terme score d'activité. Ils ne sont pas exactement comparables mais il est à noter que le seuil de rémission défini est dans les deux cas inférieur ou égal à 10 et que le score maximal est proche dans les deux scores puisque de 90 pour le PCDAI et 85 pour le PUCAI. Nous avons par ailleurs analysé également la relation entre concentration d'infliximab et la CRP. Ce marqueur d'inflammation, bien que ne faisant pas partie des scores d'activité précédemment décrits est couramment utilisé comme marqueur d'inflammation et donc d'activité de la maladie dans le suivi des patients avec MICI. Il a été montré chez l'adulte qu'une CRP élevée chez des patients sous infliximab était prédictive de lésions inflammatoires muqueuses de l'intestin et de rechute clinique (45). A noter que le score d'activité et la CRP étaient significativement associés dans notre étude.

Dans notre étude, seuls 3 patients (12,5%) ont eu des ATI positifs à un moment de leur suivi. La proportion de patients développant des ATI est variable selon les études avec 2 études pédiatriques retrouvant plus de 35% de patients avec ATI positifs (29,30); il est toutefois à noter que ces études incluaient des patients ayant un traitement à la demande dont il a été démontré qu'il favorisait l'immunogénicité (46) et était associé à un taux de rémission inférieur. Dans l'étude REACH par contre seuls 2,9% des enfants avec MICI traités par infliximab avaient des ATI. (16). ; dans cette étude comme dans la notre le dosage n'était

effectué que lorsque la concentration en infliximab était basse. Nos données sont par contre relativement similaires à celles obtenues chez l'adulte (39). Dans plusieurs études, la présence d'ATI était associée à un risque plus élevé de réactions aux perfusions et à une réponse clinique diminuée (37, 39, 45.). Deux patients sur les 3 ayant des ATI positifs dans notre étude étaient dans une situation d'échappement thérapeutique et ont fait une réaction allergique sévère au cours d'une perfusion d'infliximab. S. Candon *et al.* (29) ont eu dans leur étude pédiatrique la même situation chez deux patients sur une cohorte de 28 enfants. Dans notre cohorte de patients, il n'y avait pas d'aggravation significative des marqueurs d'activité de la maladie, pas de modification de la posologie de l'infliximab et des concentrations résiduelles d'infliximab 24 et 48 semaines après l'arrêt de l'immunosuppression. Plusieurs études chez des patients adultes avec MICI ont montré un bénéfice à associer un immunosuppresseur au traitement d'entretien par infliximab (31, 32). Dans l'étude de Van Asche *et al.* (32), l'arrêt de l'azathioprine en association avec l'infliximab chez des patients avec maladie de Crohn était associé à une augmentation de la CRP et une baisse de concentration en infliximab sans rechute clinique. Une même différence de concentration d'infliximab entre patients avec et sans azathioprine était retrouvée dans l'étude SONIC (32). L'absence d'influence des immunosuppresseurs sur les concentrations résiduelles en infliximab pourrait être liée au faible effectif de notre étude. Par ailleurs parmi les 3 patients non analysés à S48, deux ont été en échec de l'infliximab entre S24 S40 ce qui a amené à arrêter le traitement, remplacé par l'adalimumab. Dans notre étude la CRP était augmentée à S24 et S48 mais de façon non significative. Cette étude a l'inconvénient d'avoir un faible effectif et d'être rétrospective mais le suivi très régulier des patients traités par infliximab laissait très peu de données manquantes. Par ailleurs les données pédiatriques sont rares en termes de suivi pharmacologique des traitements anti TNF. Le peu de patients avec RCH et colite indéterminée nous a amené à analyser l'ensemble des patients en un seul groupe ce qui peut être discutable étant donné des profils de maladie qui peuvent différer. Des études spécifiques pour les patients atteints de

chacune des maladies sont nécessaires mais rendues difficiles par le faible nombre de patients nécessitant des études multicentriques.

## **CONCLUSION**

La proportion non négligeable de patients avec MICI nécessitant des ajustements posologiques ou ayant une perte de réponse au traitement par infliximab amène à tenter de déterminer des stratégies d'optimisation du traitement.

Notre étude montre que, comme chez l'adulte, la concentration sérique résiduelle d'infliximab influence le statut clinique et biologique des patients pédiatriques avec MICI. Le monitoring pharmacologique des patients bénéficiant d'un traitement d'entretien par infliximab est un outil utile pour optimiser le traitement. Des études pédiatriques plus larges sont nécessaires pour déterminer des valeurs cibles, retrouvées à 2,8 et 5,3 mg/l dans notre étude selon l'objectif du traitement. Des études complémentaires, prospectives et randomisées seront par ailleurs nécessaires afin de démontrer que l'intégration de ce paramètre pharmacologique dans la stratégie thérapeutique permet de modifier le pronostic à moyen et long terme des patients avec MICI. L'absence de conséquence de l'arrêt de l'immunosuppression au cours du traitement par infliximab plaide peu en faveur d'une bithérapie prolongée chez nos patients étant donné les effets indésirables potentiels de cette association. Toutefois des études plus larges sont souhaitables étant donné le peu de données disponibles pour un groupe de patients dont le jeune âge constitue, pour la maladie de Crohn notamment, un facteur de risque de maladie plus agressive.

## REFERENCES

- (1) Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease : Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May; 126(6):1504-17.
- (2) Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005 March;54(3):357-63.
- (3) IBD Working Group of the ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 July ;41(1):1-7.
- (4) Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM.. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):423-39.
- (5) Ordas I , Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ., Ulcerative colitis. *Lancet* 2012 Nov;380(9853):1606-19.
- (6) Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004 Jun;18(3):481-96.
- (7) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H. Lesage S, Cézard JP, Belaiche J et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603.
- (8) Eimear E. Kenny, Itsik Pe'er. A Genome-Wide Scan of Ashkenazi Jewish Crohn's Disease Suggests Novel Susceptibility Loci. *PLoS Genet*. 2012 ; 8(3):e1002559.
- (9) Carl A. Anderson, Gabrielle Boucher, Charlie W. Lees, Andre Franke, Mauro D'Amato, Kent D et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011 March ; 43(3):246-52.
- (10) Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000542.
- (11) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990 Apr;98(4):811-8.
- (12) Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000 Oct;119(4):895-902.
- (13) Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Colombel JF et al. European evidence based consensus : the current management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008 Mar;2(1):24-62.

- (14) Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, Tsukamoto H, Harashima S, Kikuchi Y et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-alpha. *Gastroenterology* 2005 ; 128:376-392.
- (15) Congy-Jolivet N, Probst A, Watier H, Thibault G. Recombinant therapeutic monoclonal antibodies: mechanisms of action in relation to structural and functional duality. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2007;64:226-233.
- (16) Jeffrey Hyams, Wallace Crandall, Subra Kugathasan, Anne Griffiths, Allan Olson, Jewel Johanns et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2007 ; 132:863–873.
- (17) Valerie Crombe, Julia Salleron, Guillaume Savoye, Jean-Louis Dupas, Gwenola Vernier-Massouille, Eric Lerebours et al. Long-term Outcome of Treatment with Infliximab in Pediatric-onset Crohn's Disease: A Population-Based Study. *Inflam Bowel Disease* 2010;10-0597.
- (18) Frank M. Ruemmele, Alain Lachaux, Jean-Pierre Cezard, Alain Morali, Chantal Maurage, Jean-Louis Ginies et al. Efficacy of Infliximab in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Multicenter Open-label Trial Comparing Scheduled to On Demand Maintenance Therapy. *Inflam Bowel Dis* Volume 15, Number 3, March 2009;5(3):388-394.
- (19) Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 105(6):1430–1436.
- (20) Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;(15):1029-35.
- (21) Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF et al. Long-Term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated with Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;(7):749-756.
- (22) Hanauer SB, Feagen BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance Infliximab for Crohn disease: the ACCENT a randomised trial. *Lancet.* 2002 ; 359: 1541-1549.
- (23) Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;27(3):487-92.
- (24) Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, von Allmen D, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38(3):298-301.
- (25) Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflam Bowel Dis.* 2007;13(8):1024–1030.
- (26) I. de Bie, Z. Hummel, A. Kindermann, M. Kokke, M. Damen, F. Kneepkens et al. The duration of effect of Infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 243–250.

- (27) Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):40-7.
- (28) Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL Serum infliximab concentrations in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):35-41.
- (29) Sophie Candon, Alexis Moscab, Frank Ruemmelec, Olivier Gouletc, Lucienne Chatenouda, Jean-Pierre Cezard. ) Clinical and biological consequences of immunization to Infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clinical Immunology*. 2006 Jan;118(1):11-9.
- (30) Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 May;38(5):502-8.
- (31) Severine Vermeire, Maja Noman, Gert Van Assche, Filip Baert, Geert D'Haens, Paul Rutgeerts. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to Infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007 ; 56:1226–1231.
- (32) Jean Frederic Colombel, William J. Sandborn, Walter Reinisch, Gerassimos J. Mantzaris, Asher Kornbluth, Daniel Rachmilewitz et al. for the SONIC Study Group. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N engl J med* 2010. Apr 15;362(15):1383-95
- (33) Gert Van assche, Charlotte Magdelaine–Beuzelin,Geert D'haens, Filip Baert,Maja Noman, Séverine Vermeire et al. Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861–1868.
- (34) Fitzgerald MP, Armstrong L, Hague R, Russell RK. A case of EBV driven haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating a teenage Crohn'sdisease patient on Azathioprine, successfully treated with rituximab. *J Crohns Colitis*. 2012 May 26; 51(1):1-3.
- (35) Rashidi A, Lee ME, Fisher SI. Hepatosplenic  $\alpha\beta$  T-cell lymphoma associated with Azathioprine therapy. *Int J Hematol*. 2012 May ; 95(5):592-4.
- (36) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
- (37) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13 ; 348(7):601-8.
- (38) Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, Emond P, Ternant D, Magdelaine-Beuzelin C et al. Trough Infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit*. 2010 Apr;32(2):232-6.

- (39) Elana a. Maser, Renata Villela, Mark s. Silverberg, and Gordon r. Greenberg. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *clinical gastroenterology and hepatology* 2006;4:1248–1254.
- (40) Jeffrey Hyams, James Markowitz, Anthony Otley, Joel Rosh, David Mack, Athos Bousvaros et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* October 2005;41:416–421.
- (41) Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J et al. Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug;15(8):1218-23.
- (42) Ternant D, Mulleman D, Degenne D, Willot S, Guillaumin JM, Watier H et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Ther Drug Monit.* 2006 Apr;28(2):169-74.
- (43) Casper Steenholdt, Klaus Bendtzen, Jørn Brynskov, Ole Ostergaard Thomsen, Mark Andrew Ainsworth. Cut-off levels and diagnostic accuracy of Infliximab trough levels and anti-Infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011; 46: 310–318.
- (44) Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP et al. Relationship between serum trough Infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis.* 2005 May;64(5):704-7.
- (45) Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to Infliximab therapy in patients with Crohn's disease). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 May;9(5):421-7.
- (46) Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:5.

# SERMEN TD'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

**Vu, le directeur de Thèse**

**Vu le Doyen  
De la Faculté de Tours**

48 pages – 3 tableaux – 3 figures – 2 graphiques – 1 schéma.

**Résumé :**

**Introduction** : L'efficacité du traitement par infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) pédiatriques est démontrée, mais chez certains patients on observe une diminution ou une perte d'efficacité au cours du temps. Notre objectif était d'étudier la relation concentration-effet de l'infliximab chez des enfants avec MICI et de déterminer l'influence d'une immunosuppression associée.

**Matériel et méthodes** : Etude rétrospective incluant des enfants atteints de MICI ayant reçu un traitement d'entretien par infliximab dans notre centre de 2003 à 2011. Les scores d'activité de la maladie (PCDAI ou PUCAI), les marqueurs biologiques inflammatoires (VS et CRP) et les concentrations (infliximab et anticorps anti infliximab) étaient relevés pour chaque injection. L'analyse pharmacologique a été réalisée la première année de traitement d'entretien. La relation concentration-effet était étudiée par régression linéaire puis par modèle non linéaire Emax.

**Résultats** : 24 patients âgés de 13 ans ( $\pm 2,4$ ) étaient inclus dont 22 avec maladie de Crohn. Le taux de patients en rémission complète à 3, 6, 12, 24 et 36 mois était de 33%, 68%, 71%, 67% et 33%. La concentration résiduelle moyenne d'infliximab des patients en rémission complète était plus élevée que celle des patients en rémission partielle ou rechute :  $4.6 \pm 0.3$  mg/l versus  $2.3 \pm 0.3$  mg/l ( $p < 0.0001$ ). La CRP et le score d'activité de la maladie étaient inversement reliés à la concentration sérique résiduelle d'infliximab. Pour 13 patients ayant reçu une association immunosuppresseur et infliximab plus de 14 semaines, il n'y avait pas d'aggravation des marqueurs d'activité de la maladie 24 et 48 semaines post arrêt de l'immunosuppression.

**Conclusion** : La concentration sérique résiduelle d'infliximab influence le statut clinique et biologique des patients pédiatriques avec MICI. L'immunosuppression associée à l'infliximab ne modifie pas les paramètres étudiés dans notre population. Le monitoring pharmacologique pourrait être un outil pour l'optimisation du traitement par infliximab mais des études plus larges prospectives sont nécessaires.

**Mots clés :**

- Maladies inflammatoires chroniques intestinales
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Infliximab
- Immunosuppression
- PCDAI
- PUCAI
- CRP

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur François Labarthe  
Membres : Monsieur le Professeur Alain Chantepie  
Monsieur le Professeur Gilles Paintaud  
Madame le Docteur Stéphanie Willot  
Monsieur le Docteur David Ternant

**Date de la soutenance** : lundi 4 mars 2013