



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2012

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 4089

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par
Emeline GUIOT
Le 11 octobre 2012

**Utilisation de l'azathioprine à doses optimisées dans le traitement de la maladie
de Crohn de l'enfant : efficacité, tolérance.**

Etude de 86 cas de la cohorte de l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy

Examineurs de la thèse:

Monsieur François FEILLET	Professeur	Président
Monsieur Bruno LEHEUP	Professeur	Juge
Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Juge
Monsieur Michel VIDAILHET	Professeur Emérite	Juge
Monsieur Alain MORALI	Médecin des Hôpitaux, HDR	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI Professeur Francis RAPHAËL
« DES Spécialité Médecine Générale	
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY -
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE Jean-
Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean FLOQUET -
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel
MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN -
Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy
PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT Colette
VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie) Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence) Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique) Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY Professeur Patrick BOISSEL –
Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur
Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) *Université de Stanford, Californie (U.S.A)* Professeur Paul MICHIELSEN (1979) *Université Catholique, Louvain (Belgique)* Professeur Charles A. BERRY (1982) *Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989) *Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)*
Professeur Brian BURCHELL (2007) *Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)* Professeur James STEICHEN (1997) *Université d'Indianapolis (U.S.A)* Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005) *Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)* Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) *Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)* Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) *Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) *Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur François FEILLET,

Professeur de pédiatrie,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Votre savoir nous sert de référence.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP,

Professeur de Génétique,

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez accepter le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET,

Professeur de Gastroentérologie-Hépatologie,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail.

Vos connaissances et votre travail effectué en recherche clinique sont un exemple.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Michel VIDAILHET,

Professeur Emérite de Pédiatrie,

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail.

Votre expérience et l'étendue de vos connaissances sont un modèle pour nous. Nous sommes très honorés de l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre admiration et de notre respect sincère.

A notre juge et Directeur de thèse,

Monsieur Alain MORALI,

Docteur en médecine,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps que vous avez accordé à la réalisation de ce travail.

Je vous remercie de m'avoir initiée à la gastro-pédiatrie, j'espère pouvoir bénéficier de votre savoir et de votre expérience le plus longtemps possible.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Abderhaim Oussalah, merci pour tes précieux conseils et ton aide dans l'élaboration de ce travail. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

A tous les Professeurs, Praticiens Hospitaliers, assistants chef de clinique qui ont participé à ma formation au cours de ces quatre années d'internat.

Au Professeur Cyril Schweitzer, merci pour ton aide et pour t'être soucieux de mon avenir!

A l'équipe de pédiatrie d'Epinal : vous m'avez accompagnée lors de mes premiers pas d'interne, j'ai beaucoup appris auprès de vous. Je suis ravie de venir travailler dans votre équipe.

A l'équipe de néonatalogie de Metz Sainte Croix.

Aux équipes de Médecine Infantile I et III, au docteur Amandine Georges pour sa bonne humeur et son énergie!

A l'équipe d'oncologie pédiatrique, au docteur Ludovic Mansuy : ton engagement auprès des patients et ta façon d'envisager l'exercice de la médecine sont un exemple pour moi.

A l'équipe de néonatalogie de la maternité Régionale de Nancy.

A l'équipe de Réanimation pédiatrique. Merci aux docteurs Alexia Denis, Serge Le Tacon, Matthieu Maria et au docteur Florent Girard pour ton aide et ton encadrement pour le mémoire de DES.

A l'équipe d'Hépatogastro-Entérologie adulte du CHU de Nancy.

A tous mes co-internes : Marion, Emilie, Marie, Claire, Romina, Marjorie, Amélie S, Hélène L., Caro, Laurianne, Julie A, Maher, Zineb, Delphine, Sébastien, Anne-Charlotte, Carole, Ombeline, Hélène R., Anne Sophie, Amélie G, Julie M, Cécile, et tous les autres....

A mes co-internes de Gastro : Anthony, Benjamin, Emmanuel, Nafissa et surtout Guillaume mon super co-équipier ainsi qu'aux Chefs de Clinique : Abdenour, Jean-Baptiste et Vincent. Merci pour votre accueil, votre bonne humeur et votre indulgence parfois!

A mes Amis,

A Maxime, Julien, Pierre, Anne-Claire, François, Agathe, Aurélie, Guillaume, Marie, Coralie, Alexander, Rémy, Jean-Baptiste. Ça y est je suis enfin un vrai docteur mais je crois que je vais rester au Doliprane et à la Biafine c'est plus prudent...

A tous mes amis rencontrés sur les bancs de la Fac : Charles, Manue, Lucie, Thibaut, Cécile, Lise, Gaétan, Guillaume, Pierre-Adrien, Carole, Céline, Nath, Elise, Marie-Alexia, Yassine, Jordan, Ludo toutes ces années passées à vos cotés ont été un pur régal.... attention la relève arrive! Dédicace à Augustin, Sloti-Slota et Gaétan Jr.!

A Marion et Emilie, vous êtes devenues des amies sur lesquelles je peux compter à tout moment, merci pour les réunions de crise cet été!

A Audrey, ma plus vieille amie qui est toujours là ! A Amélie et Emilie.

A Julie, en souvenir de notre première année mémorable et de toutes celles qui ont suivi.

A Laurence, et à notre colocation de choc!

A Camille Magic Z. Ton énergie à toute épreuve et ton optimisme m'ont aidé au cours de ces années d'étude, tu me l'as encore prouvé cet été. Merci d'être là. Il nous reste encore quelques capitales européennes à visiter!

A ma famille,

A mes beaux parents, Laurence, Pierre, Lena et Thalia. Vous m'avez accueillie dans votre famille avec gentillesse et bienveillance.

A ma grand-mère, à mes oncles, tantes, cousins, cousines et tous leurs marmots (qui a dit que la Lorraine se dépeuplait ?) Je suis heureuse d'appartenir à une famille unie et joyeuse, le sens de l'humour et la douce folie de mes cousins y sont certainement pour quelque chose...

A Pierre mon frère adoré, l'année prochaine c'est ton tour!

A mes parents, merci pour votre soutien, votre présence et votre amour. J'espère vous rendre fiers.

A Benoit,

Ton soutien, ton aide et ta patience ont été précieux au cours de mon internat, particulièrement ces derniers mois. Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien.

Avec tout mon amour

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
I. INTRODUCTION	21
II. PREMIERE PARTIE : ANALYSE DE LA LITTERATURE	22
1. La Maladie de Crohn de l'enfant.....	22
a. Epidémiologie.....	22
b. Présentation clinique et complications.....	23
c. Options thérapeutiques	26
2. L'azathioprine.....	33
a. Pharmacologie.....	33
b. Efficacité de l'azathioprine.....	35
c. Effets secondaires	39
III. DEUXIEME PARTIE: Etude personnelle	43
1. Patients et méthodes.....	43
a. Patients.....	43
b. Méthodologie	43
c. Analyse statistique	46
2. Résultats.....	48
a. Caractéristiques des patients	48
b. Posologie de l'azathioprine à 6 mois.....	49
c. Maintien en rémission sous azathioprine	52
d. Facteurs d'échec du traitement par azathioprine	54
e. Effet de l'azathioprine sur le recours à la chirurgie	56

f.	Première hospitalisation après la mise sous azathioprine.....	58
g.	Effets secondaires	60
h.	Passage B1 à B2-B3.....	61
i.	Arrêt de la corticothérapie	61
j.	Normalisation de la calprotectine fécale	62
k.	Autres paramètres biologiques.....	62
l.	Normalisation du rapport poids/taille	63
3.	Discussion.....	65
IV.	CONCLUSION	73
	TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	74
	ANNEXES.....	75
	BIBLIOGRAPHIE	77

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM: autorisation de mise sur le marché

AZA: azathioprine

BSPGHAN: The British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

CESAME: Cancers Et Sur-risque Associé aux Maladies inflammatoires chroniques intestinales En France

EPIMAD: Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin du Nord Ouest de la France

GFHGNP: Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatrique

HGPRT: Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase

LAP : Lésions ano-périnéales

MC: Maladie de Crohn

Me-TIMP: 6-thioinosine monophosphate méthylés

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

6-MMP: 6-Methylmercaptopurine

6-MP: 6 Mercaptopurine

RCH: Rectocolite Hémorragique

SD: Standart Deviation;

6-TA: 6-thiopurique

6-TGN: 6-thioguanine nucléotides

6-TIMP: 6-thioinosine monophosphate

TPMT: Thiopurine S-méthyltransferase

XO: Xantine Oxydase

;

I. INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) posent des difficultés dans leur prise en charge en raison de leur chronicité et de leur évolution marquée par l'alternance de poussée et de rémission. L'incidence de la maladie de Crohn (MC) est globalement en augmentation, y compris chez l'enfant. La maladie de Crohn de l'enfant pose le problème spécifique de la prise en charge du retard de croissance présent au diagnostic dans près de 30% des cas. Un traitement intensif est alors recommandé afin de maîtriser le syndrome inflammatoire, corriger les carences nutritionnelles et de permettre une reprise de la croissance.

Les modalités thérapeutiques ont évolué ces dernières années. Les traitements sont de plus en plus efficaces pour traiter ces enfants y compris dans les formes les plus sévères de la maladie, avec la nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque. Pendant la phase de mise en rémission, l'utilisation des corticoïdes est de plus en plus restreinte. Ils sont remplacés par la thérapie nutritionnelle spécifique utilisant le Modulen® IBD. Pour le maintien en rémission, on a recours largement aux traitements immunosuppresseurs, parmi lesquels l'azathioprine (AZA) essentiellement. Il fera l'objet de notre travail de thèse. Il s'agit d'une drogue de mieux en mieux maîtrisée, grâce à la recherche systématique des patients potentiellement intolérants et au monitoring des doses administrées par dosage des métabolites actifs. Les posologies recommandées d'azathioprine ont progressivement augmenté de 1,5 à 3 mg/kg/j. La prescription est de plus en plus précoce dans l'histoire de la maladie, compte tenu de son long délai d'action en particulier.

L'augmentation de la posologie d'azathioprine s'accompagne-t-elle de l'augmentation attendue de l'efficacité ? Est-ce au prix d'une intolérance et d'effets secondaires plus fréquents ?

C'est l'objectif de notre travail. Il concerne la cohorte de patients atteints de MC et suivis à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy.

II. PREMIERE PARTIE : ANALYSE DE LA LITTERATURE

1. La Maladie de Crohn de l'enfant

a. Epidémiologie

Les formes pédiatriques de la MC représentent 15% de l'ensemble des MC. La majorité des enfants débutent leur maladie après l'âge de 10 ans. Elle peut cependant se révéler bien avant l'âge de 10 ans et plus exceptionnellement dans les 2 premières années de vie.

La cohorte MICI de l'hôpital d'enfants de Nancy comporte 231 enfants, dont 148 MC. Le sexe ratio est de 1. L'âge au diagnostic est représenté dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1: Age au diagnostic dans la cohorte MICI de l'Hôpital d'enfants de Nancy

Age au diagnostic (années)	Maladie de Crohn	RCH
Moyenne	12,2 ± 2,9	9,9 ± 3,7
Extrêmes	1,2 à 17	1,7 à 16,2
Médiane	12,7	9,7
Pourcentage de diagnostic avant 5 ans	3,4%	14%

Les études épidémiologiques sont rares dans les populations pédiatriques. L'incidence de la MC chez l'enfant est de 2,5 pour 100 000 habitants de moins de 17 ans / an (1). L'incidence de la MC varie en fonction de la région du monde, il existe de plus un gradient Nord-Sud. En effet, elle est beaucoup plus fréquente aux Etats-Unis et en Suède où l'incidence est respectivement de 4,6 / 100 000 habitants de moins de 18 ans et 4,9 / 100 000 habitants de moins de 15 ans (2, 3).

L'analyse du registre EPIMAD (Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin du Nord Ouest de la France) montre une augmentation de 79% de l'incidence de la MC chez les 10-19 ans entre la période 1988-1990 et la période 2006-2007. Parallèlement l'incidence dans la population générale a augmenté de 29% (1). Cette augmentation d'incidence existe également dans d'autres pays (4). Notre cohorte MICI de l'hôpital d'enfants de Nancy comptait 69 enfants (dont 35 MC) en 2000. Elle en compte à présent 231 (dont 148 MC) en août 2012. Les nouveaux cas de maladie de Crohn représentent 75% de la totalité des nouveaux patients MICI.

b. Présentation clinique et complications

La maladie de Crohn est une maladie chronique et inflammatoire évoluant par poussées. Dans 80% des cas la maladie se déclare par des diarrhées chroniques et/ou des douleurs abdominales. Il existe fréquemment un retard diagnostique de quelques mois en raison de la fréquence des douleurs abdominales bénignes chez l'enfant.

La maladie de Crohn de l'enfant diffère peu de celle de l'adulte dans sa présentation clinique. Le retard de croissance est une complication fréquente de la MC chez l'enfant. Il atteint 40 à 50% des patients selon les séries étudiées, précède souvent la perte de poids ou les premiers signes digestifs de plusieurs mois et peut donc révéler la maladie. Un retard de croissance isolé de l'adolescent doit faire rechercher une MC. Au diagnostic, la taille moyenne des patients est à -1DS et 10 à 20% des patients ont une taille inférieure au 3^{ème} percentile (5-7). De même, le poids moyen est de -1 DS et l'IMC de -1,37 DS. Le phénotype sténosant est associé à un poids et un IMC plus faibles. Au cours du suivi, le retard de croissance persiste. Ainsi, 6,5% des enfants ont toujours une taille inférieure au 3^{ème} percentile après 2 ans de prise en charge (6) et 40% ont une vitesse de croissance inférieure à 1 DS (5, 6). L'étude de Sawczenko *et al.* montre que ce retard de croissance présent pendant l'enfance aboutit à un déficit sur la taille définitive adulte. La taille finale est

inférieure en moyenne de 0,3 DS soit de 2,4 cm par rapport à la taille cible prédite par la taille parentale. Ce risque est multiplié par 3,7 pour les garçons ayant eu les premiers symptômes de la MC en période pré-pubertaire (8). D'autres études confirment ces données, la taille adulte serait inférieure à la taille cible chez environ 20 à 30% des patients (9, 10). L'atteinte jéjunale au diagnostic, un délai long entre les premiers signes de la MC et le diagnostic sont des facteurs de risque de petite taille finale (8).

La MC se présente sous trois formes : inflammatoire, sténosante et fistulisante. La classification de Montréal permet de caractériser la MC pour chaque patient en fonction de l'âge d'apparition, de la localisation et du phénotype de la maladie (11) (Annexe 1). Récemment, en 2011, la classification de Montréal a été adaptée à la population pédiatrique en ajoutant la présence d'un retard de croissance au diagnostic dans la caractérisation de la MC. Il s'agit de la classification de Paris (12) (Annexe 1).

Les lésions de la MC sont étendues chez l'enfant avec une atteinte iléo colique dans 69% des cas au diagnostic (13). De même l'atteinte du tube digestif haut est fréquente chez l'enfant (36% des cas au diagnostic). Il existe une extension des lésions inaugurales dans 30% des cas au cours du suivi (14). Les manifestations extradigestives sont observées dans 48% des cas (principalement : arthrite, uvéite, aphtose, manifestations cutanées).

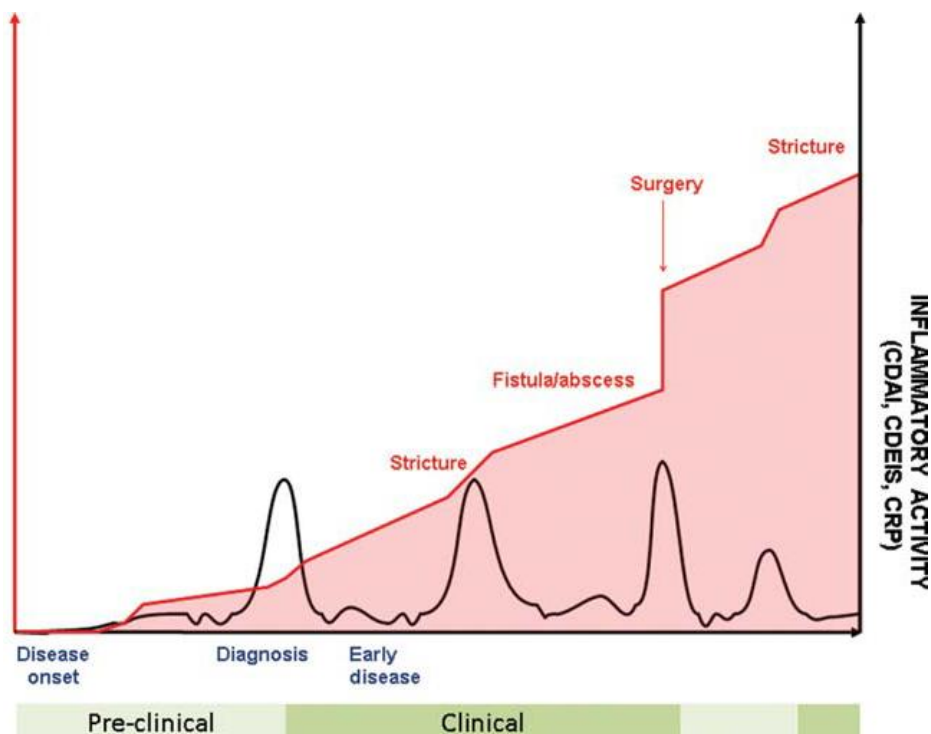
La nature des complications de la MC (sténoses, fistules, abcès) est comparable à celles observées chez les adultes. Le risque cumulé d'intervention chirurgicale est de 34% à 5 ans chez l'enfant (13). Il n'y a pas de différence sur le recours à la chirurgie lorsque la MC survient à l'âge pédiatrique ou adulte (14).

Lorsque l'on compare l'histoire naturelle de la MC de l'enfant et de l'adulte, la MC de l'enfant semble être plus active et le recours aux immunosuppresseurs est plus fréquent (14).

La figure 1 représente l'histoire naturelle d'un patient atteint de MC telle qu'elle est décrite dans la littérature pour les populations pédiatriques ou adultes (13, 15). L'évolution

est marquée par le passage d'une forme inflammatoire vers une forme sténosante ou fistulisante avec une augmentation du risque chirurgical et des séquelles au fil des années.

Figure 1: Evolution de l'activité inflammatoire et des complications digestives chez un patient théorique atteint de MC



D'après Pariente et al., *Inflammatory Bowel Disease* 2011 (16)

Un des enjeux actuel de la prise en charge de la MC est de déterminer pour chaque patient son activité, son degré de sévérité et son potentiel d'évolution vers des complications digestives. Ainsi, on pourrait espérer adapter la prise en charge thérapeutique afin de ralentir ou d'empêcher l'évolution vers des formes graves. Le score de Lémann notamment est en cours de développement (16).

c. Options thérapeutiques

Mise en rémission

❖ **La mésalazine** (5-ASA : PENTASA®, FIVASA®, ROWASA®) par voie orale a un bénéfice très limité (nul pour certaines Equipes) pour la mise en rémission chez l'adulte. Une méta-analyse randomisée contrôlée versus placebo ne montre qu'un faible bénéfice de la mésalazine (17). Elle peut être utilisée dans les MC iléo-coliques à activité modérée. Actuellement, la majorité des Centres a abandonné l'usage de la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®).

❖ **Les corticoïdes systémiques** : chez l'adulte, Il s'agit du premier traitement utilisé pour la mise en rémission dans la MC. Des essais randomisés contrôlés ont étudié l'efficacité des corticoïdes versus placebo et 5-ASA. Les corticoïdes s'avèrent significativement plus efficaces qu'un placebo ou que la mésalazine. Le taux de mise en rémission atteint 60% si le traitement est prolongé plus de 15 semaines (18). Les études pédiatriques montrent qu'une cortico-résistance apparaît chez 11 à 17% des patients après un an de traitement et une cortico-dépendance existe chez 30% des patients (19). Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets secondaires. Après 10 semaines de traitement apparaissent un faciès lunaire, de l'acné, des insomnies, une hypertension, un hirsutisme chez 50% des patients. Si le traitement se prolonge au delà de 12 semaines, des complications plus graves telles qu'une cataracte, une myopathie, une susceptibilité aux infections, peuvent survenir. Un traitement prolongé durant plusieurs mois provoque de l'ostéoporose (20, 21) La prescription de corticoïdes doit s'accompagner de traitements adjuvants (calcium, potassium, vitamine D, contrôle des apports en sodium et en saccharose). Le traitement par corticoïdes aggrave le retard de croissance qui est déjà présent chez 30% des enfants au

diagnostic (9). À l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, il existe un risque d'insuffisance surrénalienne. Un traitement substitutif transitoire par hydrocortisone peut être nécessaire.

❖ **Le budésonide** (ENTOCORT®) est un corticoïde à faible imprégnation systémique compte tenu d'une destruction après le premier passage hépatique. Il a une action « locale » et entraîne théoriquement moins d'effets secondaires que la prednisone. Une étude pédiatrique rétrospective a montré une moindre efficacité du budésonide par rapport à la prednisone (respectivement 47% versus 77%, $p < 0,01$) (22). Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse de la Cochrane Library (23). Le budésonide est significativement plus efficace pour la mise en rémission que le placebo ou la mésalazine. En revanche le budésonide est moins efficace que la prednisone particulièrement en cas de poussée sévère. Cette revue montre qu'il existe un faible taux d'effets secondaires lors du traitement par budésonide par rapport aux corticoïdes. Son efficacité est donc inférieure, cependant en cas de MC iléocæcale ou proximale modérée, on peut préférer le budésonide en raison de plus faibles effets secondaires, et comme complément thérapeutique dans les situations d'échappement.

❖ **La nutrition entérale** a démontré son effet essentiellement dans la MC de l'enfant. Dans un essai randomisé datant de 2006, une nutrition entérale polymérique exclusive administrée durant 10 semaines s'est avérée aussi efficace pour la mise en rémission qu'un traitement par corticoïdes. La rémission pariétale était supérieure dans le groupe nutrition entérale par rapport au groupe corticoïdes (24). Une méta-analyse de 11 études comparant l'effet de la nutrition entérale versus corticoïdes chez 394 enfants ayant une MC active montre que les deux traitements sont aussi efficaces l'un que l'autre (OR 0,96, IC 95% 0,6 à 1,14) (25). Il n'existe pas de différence d'efficacité entre une formule polymérique ou semi élémentaire (19). La réponse au traitement est meilleure si l'atteinte est iléo-colique par rapport à une atteinte colique seule (26). Dans une étude rétrospective de faible effectif (57

patients), le taux de rechute était plus faible dans le groupe traité par nutrition entérale que dans le groupe traité par corticoïdes. Cependant, ces résultats nécessitent d'être vérifiés dans de plus large études prospectives (27). Chez les adultes, la nutrition entérale est moins efficace que les corticoïdes pour induire la rémission (OR 0,36 en faveur des corticoïdes; IC 95% 0,23 à 0,56) (28). Le taux d'échec en raison d'un arrêt de la nutrition entérale est important chez les adultes (39% pour la nutrition entérale versus 9% pour les corticoïdes). Ce taux est moins important chez les enfants (environ 10% dans chaque groupe) (28). En termes de croissance l'utilisation de la nutrition entérale permet un rattrapage de croissance supérieur à un traitement par corticoïdes. Thomas *et al.* ont comparé deux groupes de patients (traités par nutrition entérale versus corticothérapie). Après 1 an de traitement les Z scores moyens étaient respectivement de +0,85 versus -0,13 ($p < 0,001$) (27, 29).

Les traitements utilisés pour la mise en rémission chez l'enfant ont évolué ces dernières années. **L'utilisation des corticoïdes est de plus en plus restreinte et limitée à de courtes cures en raison de ses nombreux effets secondaires (majorés en période pré-pubertaire et pubertaire) (30). Parallèlement la nutrition entérale a montré son efficacité pour la mise en rémission chez l'enfant (24, 31, 32).**

Le retentissement de la MC sur la croissance justifie une utilisation assez large des techniques de nutrition thérapeutique. La nutrition entérale est le traitement de choix pour la mise en rémission dans la maladie de Crohn de l'enfant.

❖ **Les biothérapies** sont efficaces pour l'induction de la rémission dans la MC de l'enfant. Elles peuvent être utilisées dans le cadre d'une approche thérapeutique « top down » (action thérapeutique maximale d'emblée) dans le cadre de MC compliquées ou après échec des autres thérapeutiques. Nous développerons ces aspects par la suite.

Pour le maintien en rémission

❖ **5-ASA** : une étude de Cézard *et al.* (GFHGNP) montre que le 5-ASA est peu efficace pour le maintien en rémission. Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre un traitement par 5-ASA versus placebo pour le maintien en rémission chez 122 enfants. Le 5-ASA n'est pas recommandé dans cette indication dans la maladie de Crohn de l'enfant (33).

❖ **Les thiopurines** sont efficaces pour le maintien en rémission. Leur efficacité et leur utilisation sont développées dans le paragraphe suivant.

❖ Le **méthotrexate** a prouvé son efficacité dans la MC chez des enfants intolérants aux thiopurines ou chez qui le traitement était inefficace. Il s'agit d'un antagoniste des folates. Il agit par inhibition compétitive avec la dihydrofolate réductase, il diminue la production de cytokines pro inflammatoires et induit l'apoptose. Dans une étude rétrospective multicentrique pédiatrique de 67 patients la rémission complète était obtenue chez 39%, 49% et 45% des patients à 3, 6 et 12 mois respectivement. Le méthotrexate était administré une fois par semaine en injection sous cutanée ou intra musculaire, la dose moyenne lors de l'étude était 17mg/m² (34). Le méthotrexate n'a pas d'AMM pour le traitement de la maladie de Crohn. Il est utilisé en injection sous cutanée hebdomadaire à la dose de 15mg/m².

❖ L'utilisation du **Modulen®IBD** pour le maintien en rémission commence à se préciser: on pourrait envisager à moyen terme des cures courtes de réinduction de la rémission (1 semaine per os exclusif toutes les 8 semaines par exemple) (35).

Les biothérapies

❖ **L'infliximab** (REMICADE®): il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 chimérique (75% humain et 25% murin) qui neutralise le TNF α circulant et transmembranaire. Il fixe le complément, entraîne une cytotoxicité et induit l'apoptose des lymphocytes activés de la lamina propria. L'infliximab a prouvé son efficacité dans l'induction et la maintenance de la rémission de la MC de l'enfant (36, 37). Hyams *et al.* ont inclus 112 enfants âgés de 6 à 17 ans dans l'étude REACH. Ils ont reçu un traitement d'induction par infliximab (5mg/kg/perfusion) à S0, S2 et S6. Les patients répondeurs étaient ensuite repartis en 2 groupes avec des perfusions d'infliximab toutes les 8 ou 12 semaines. A la semaine 10, 88% des patients avaient répondu au traitement et 58,9% étaient en rémission clinique. Après 54 semaines de traitement, le pourcentage de patients recevant de l'infliximab toutes les 8 ou 12 semaines en rémission était respectivement de 55,8% versus 23,5% (38). Dans une étude prospective multicentrique, le GFHGNP a montré que l'administration régulière d'infliximab toutes les 8 semaines était supérieure à un traitement «à la demande» pour la maîtrise du syndrome inflammatoire et de l'évolution trophique. Tous les enfants ont reçu le même traitement d'induction. Une rémission était obtenue chez 85% des enfants à la semaine 10. Le taux de rechute était de 21% dans le groupe traité toutes les 8 semaines versus 38% dans le groupe traité à la demande. La croissance s'est significativement améliorée sous infliximab à la demande + 6,9 cm versus sous infliximab à la demande + 4,3 cm ($p < 0,015$) (39). Le traitement par infliximab réduit l'utilisation des corticoïdes. Dans l'étude prospective de Hyams *et al.*, sur 202 enfants traités par infliximab, 53% recevaient des corticoïdes à l'initiation du traitement. Ils n'étaient plus que 10% au bout d'un an (40). L'infliximab bénéficie d'une AMM pour le traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les enfants âgés de 6 à 17 ans depuis juin 2007. Il est indiqué de préférence en association à un immunosuppresseur, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate ou 6-mercaptopurine) et un traitement nutritionnel ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. La posologie est de 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de

2 heures à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines. Cependant, la réponse au traitement peut diminuer obligeant à « optimiser » le traitement en augmentant les doses (jusqu'à 10 mg/kg) ou diminuer l'intervalle entre chaque perfusion (de 8 à 4 semaines). Chez les enfants de moins de 6 ans, l'infliximab a été étudié dans de courtes séries ou des cas cliniques. Les réactions à la perfusion et les infections sont les effets indésirables les plus fréquents. Dans l'étude REACH, 17% des patients ont eu une réaction à la perfusion et 54% une infection dont 8% sévère nécessitant une antibiothérapie.

❖ **Adalimumab** (HUMIRA®) : il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans les cellules ovariennes de hamster. Il se lie comme l'infliximab au TNF α circulant et transmembranaire et induit une cytotoxicité ainsi qu'une apoptose lymphocytaire. L'étude IMAGINE a étudié l'efficacité de l'adalimumab chez 192 enfants atteints de maladie de Crohn en échec de traitement. La rémission clinique était obtenue chez 82,4% des patients après 2 doses d'adalimumab. Après 26 semaines de traitement, 33,5% des patients étaient en rémission (41). Dans cette étude deux groupes étaient définis en fonction des doses administrées. Un groupe a reçu de fortes doses 40mg/kg/dose pour un poids > 40kg et 20mg/kg/dose pour un poids < 40 kg. Un autre a reçu de plus faibles doses 20mg/kg/dose pour un poids > 40 kg et 10 mg/kg/dose pour un poids < 40 kg. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité en fonction de la dose prescrite. L'adalimumab a l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte seulement. L'utilisation chez les enfants est hors AMM en France. Il s'agit cependant d'un traitement qui montre un bénéfice direct chez les patients en échec des traitements classiques y compris de l'infliximab. L'AMM est attendue dans les mois à venir. Le traitement est administré en injections sous cutanées. Il comporte des effets secondaires : les injections peuvent être douloureuses et provoquer des réactions locales. Les autres effets secondaires sont comparables à ceux observés avec l'infliximab.

❖ **Certolizumab** pegol (CIMZIA®) : il s'agit d'un anti TNF α utilisé aux USA. Pour l'adulte comme pour l'enfant, il n'a pas d'AMM en France.

Chirurgie

Le traitement chirurgical est réservé aux patients présentant des formes sténosantes ou des formes iléo-caecale résistantes à un traitement médical bien conduit tout particulièrement chez les enfants en période pré pubertaire ou ayant un retard de croissance important, il existe une augmentation de la vitesse de croissance dans les suites opératoires (19). Un traitement chirurgical peut également être nécessaire pour le traitement des abcès et fistules

Prise en charge générale

Les paramètres anthropométriques (poids, taille, vitesse de croissance, IMC), le stade pubertaire et le statut nutritionnel (fer, albumine, calcium, vitamine D), doivent être appréciés au diagnostic et régulièrement au cours du suivi. Le retard de croissance, la déminéralisation osseuse sont fréquemment observés au diagnostic de MC chez les enfants. Les carences nutritionnelles doivent être prises en charge et la maladie doit être parfaitement contrôlée par des traitements immunosuppresseurs ou une biothérapie dans l'objectif d'assurer à chaque enfant une croissance et une puberté normale (19).

La MC est une maladie chronique dont le retentissement personnel et familial est à prendre en compte, particulièrement à l'approche de l'adolescence (42).

2. L'azathioprine

a. Pharmacologie

L'azathioprine fait partie de la famille des thiopurines. Il s'agit de la pro-drogue de la 6-mercaptopurine (6-MP). Dans l'organisme, l'azathioprine est très rapidement transformée en 6-MP par une réaction non enzymatique. La 6-MP est ensuite elle-même métabolisée selon 3 voies enzymatiques compétitives :

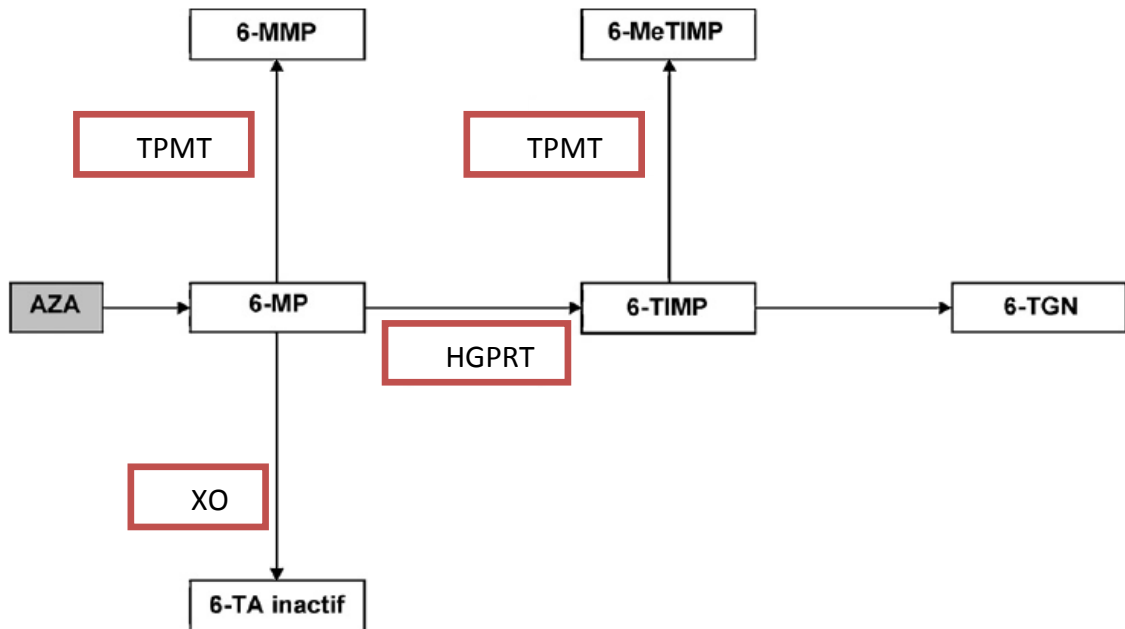
❖ La 1ère voie est sous la dépendance de l'**Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)** qui conduit aux 6-thioguanine nucléotides (6-TGN). Les 6-TGN sont les métabolites actifs de l'azathioprine. Il n'existe pas de polymorphisme génétique documenté de cette enzyme. Sous l'action de l'HGPRT, la 6-MP est d'abord convertie en 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP) puis en 6-TGN. **Les 6-TGN** sont les métabolites actifs de l'azathioprine, ce sont des pseudonucléotides. L'effet cytotoxique est basé sur l'incorporation des 6-TGN dans l'ADN notamment des lymphocytes.

Les dérivés TIMP peuvent être méthylés sous l'action de la TPMT. Ces dérivés Me-TIMP ont également une action immunosuppressive par inhibition de la synthèse de novo des purines.

❖ La 2ème voie est celle de la **Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)** qui transforme la 6-MP en dérivé méthylé inactif, la 6-méthylmercaptopurine (6-MMP).

❖ La 3ème voie de la **xanthine oxydase (XO)** conduit à l'acide 6-thiopurique. C'est un métabolite inactif qui est éliminé par voie rénale. Cette enzyme est retrouvée en quantité importante dans le foie et la muqueuse de l'intestin grêle.

Figure 2: Métabolisme de l'azathioprine



AZA: azathioprine; **6-MP**: 6 mercaptopurine; **XO**: xanthine oxydase; **6-TA**: 6-thiopurique; **TPMT**: Thiopurine S-méthyltransferase; **HGPRT**: Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; **6-MMP**: 6-méthylmercaptopurine; **6-TIMP**: 6-thioinosine monophosphate; **Me-TIMP**: 6-thioinosine monophosphate méthylés; **6-TGN**: 6-thioguanine nucleotides

D'après Wolf et al., Gastroentérologie clinique et biologique, 2009 (43)

Les voies de la TPMT et de la XO catabolisent la 6-MP afin de diminuer sa toxicité. La cytotoxicité de l'azathioprine est influencée par l'activité de l'enzyme TPMT qui est génétiquement déterminée. La répartition des variants génétiques est hétérogène dans les populations. L'allèle sauvage est le TPMT*1 dans la population caucasienne. Sa fréquence est de 95 % et de plus de 98 % chez les asiatiques. Parmi les variants, le TPMT*3A (3,5-6,5 %) est le plus fréquent dans la population caucasienne. Il associe la présence de deux mutations différentes: G460A et A719G qui jouent un rôle indépendant dans la baisse de l'activité enzymatique. L'allèle TPMT*3B, très rare, comprend la seule mutation G460A. La mutation TPMT*2 (G238C) a une fréquence allélique de 0,2 à 0,5 % chez les caucasiens. La fréquence

cumulée de l'allèle sauvage et des trois principales mutations est de plus 99,7 % (43). Dans les tissus humains (érythrocytes, leucocytes, plaquettes, hépatocytes, et cellules rénales), cette enzyme suit une distribution trimodale. Quatre vingt huit pour cent des sujets sont homozygotes sauvages et ont une activité normale. Onze pour cent sont hétérozygotes et ont une activité TPMT intermédiaire et 0,3% des sujets sont homozygotes mutés. Dans ce cas l'activité de TPMT n'est pas détectée. Il existe une relation inverse entre le taux de 6-TGN et l'activité TPMT. En effet, un déficit de cette voie enzymatique entraîne une déviation du métabolisme de l'azathioprine vers la voie HGPRT augmentant ainsi la production des métabolites actifs, les 6-TGN, responsables de la myélotoxicité.

b. Efficacité de l'azathioprine

Efficacité sur la mise en rémission

Chez l'adulte, une méta analyse récente de la Cochrane Library a repris 9 études contrôlées versus placebo avec au total 209 patients traités par thiopurines (44). La rémission était obtenue dans **54% des cas** sous azathioprine ou 6-MP versus **33% des cas sous placebo**. L'OR était de 2,43 (95% CI 1,62 à 3,64). Pour l'azathioprine seule, l'OR était de 2,06 (IC 95% 1,25 à 3,39). La réponse au traitement augmentait significativement après 17 semaines de traitement.

Le délai d'action de l'azathioprine est classiquement d'environ 3 mois, en effet, le traitement est efficace au bout de 4 mois chez 89% des patients (45). Cependant ces résultats sont difficiles à interpréter en raison de l'utilisation fréquente de corticoïdes dans la phase de mise en rémission et de la disparité du délai d'évaluation de l'efficacité en fonction des études. En pratique, un traitement par azathioprine seul n'est pas indiqué pour induire la mise en rémission en raison de son délai d'action. Une introduction précoce d'azathioprine durant la phase de mise en rémission est recommandée en association avec

un traitement efficace de la poussée comme des corticoïdes ou préférentiellement une nutrition entérale en cas de MC sévère chez l'enfant (19).

Il n'existe pas d'étude pédiatrique sur la *mise en rémission* avec des thiopurines dans la maladie de Crohn de l'enfant.

Efficacité sur le maintien en rémission

Chez l'adulte, une méta analyse de la Cochrane Library, publiée en septembre 2009, reprend 8 études contrôlées versus placebo avec au total 208 patients traités par azathioprine ou 6-MP. Le maintien en rémission est obtenu dans **71%** des cas sous azathioprine versus **51%** des cas sous placebo (OR 2,32, IC 95%: 1,55 à 3,4) (46).

Il existe dans cette méta analyse, un effet de la dose d'azathioprine sur le maintien en rémission puisque l'OR est de 1,2 pour une posologie d'azathioprine de 1mg/kg/j, de 3,1 pour une posologie de 2mg/kg/j et de 4,3 pour une posologie de 2,5mg/kg/j. Cependant cette analyse est réalisée à partir des résultats de 8 études différentes, utilisant chacune des posologies différentes. Il n'existe pas en fait, d'étude qui analyse, en son sein, le maintien en rémission en faisant varier la posologie d'azathioprine.

Chez l'enfant, en 2000, Markowitz *et al.* ont étudié, dans une étude contrôlée versus placebo, la mise en rémission et le maintien en rémission sous 6-MP à la dose de 1,5mg/kg/j (47). Cinquante cinq enfants atteints de maladie de Crohn (âge moyen 13±2 ans) étaient répartis en 2 groupes (groupe traité: corticoïdes et 6-MP, groupe contrôle: traitement par corticoïdes seuls). La rémission était obtenue dans **89%** des cas dans les deux groupes. Neuf pour cent des patients ont rechuté à 18 mois dans le groupe traité versus 47% dans le groupe contrôle. La dose cumulée de corticoïdes était plus faible dans le groupe recevant des 6-MP. Cette étude montre une excellente efficacité des thiopurines dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant. Cependant, ces résultats n'ont pas été vérifiés dans les

études pédiatriques réalisées par la suite. Riello *et al.*, dans une étude rétrospective portant sur 109 enfants avec une maladie de Crohn montre des taux de rémission en monothérapie (sans corticothérapie) à 6, **12**, 18 et 24 mois de 70%, **46%**, 39% et 36% respectivement. La majorité des enfants en rémission à 12 mois sous azathioprine en monothérapie avaient une rémission prolongée à long terme. Cependant il existe un échec de l'azathioprine chez plus de la moitié des enfants à un an. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative d'efficacité de l'azathioprine si le traitement était administré dans les 6 premiers mois de la maladie (48).

L'étude SONIC a étudié l'efficacité d'un traitement associant l'azathioprine (2,5mg/kg/j) et de l'infliximab (5mg/kg/perfusion). L'association des deux traitements est plus efficace qu'un traitement par azathioprine seul ($p < 0,001$) (49).

Hospitalisation

Punati *et al.* ont mis en évidence un effet du délai d'introduction de l'azathioprine sur le nombre d'hospitalisation (50). Dans une étude prospective multicentrique de 640 enfants, le nombre d'hospitalisation est moins élevé si l'azathioprine était débutée dans les 3 premiers mois après le diagnostic par rapport à un début entre 3 et 12 mois après le diagnostic. Il n'existait pas de différence de posologie significative entre les deux groupes.

Arrêt des corticoïdes

Le traitement par azathioprine permet de réduire l'utilisation des corticoïdes. Dans la méta-analyse réalisée par Prefontaine *et al.* (46), il est mis en évidence de façon significative (OR 5,22) un arrêt ou une diminution de la corticothérapie chez 87% de patients traités par azathioprine versus 53% dans le groupe placebo.

Fistules et Lésions ano-périnéales (LAP)

Chez l'adulte, l'azathioprine est efficace dans 55% des cas versus 29% pour le placebo dans le traitement des fistules. L'OR est de 4,68 (IC 95%: 0,60 à 36,69), en faveur du traitement par azathioprine (44). Dans l'étude rétrospective de Lecomte *et al.*, seulement un tiers des patients avec des LAP (fistules, fissures, sténoses) sont améliorés sous azathioprine (51). Une étude rétrospective pédiatrique montre une amélioration significative des LAP après 6 mois ou plus de traitement par azathioprine. Cette étude porte cependant sur un effectif restreint de 15 patients (52).

Chirurgie

Chez les adultes le risque cumulé de complication chirurgicale est élevé. Dans l'étude rétrospective de Cosnes *et al.*, le pourcentage de formes inflammatoires, sténosantes et fistulisantes est respectivement de 12, 18 et 70% après 20 ans d'évolution (53). Vernier-Massouille *et al.* ont décrit l'histoire naturelle de la MC chez 404 enfants. Le risque cumulé de chirurgie était de 7% à un an, 20% à 3 ans et **34% à 5 ans** chez les enfants. Dans cette étude, le risque de chirurgie est multiplié par 2,5 en cas de phénotype sténosant au diagnostic. Un traitement par azathioprine est associé à une diminution par 2 du risque de chirurgie dans cette population (13). D'autres études montrent qu'une prescription précoce d'azathioprine permet une diminution du risque de chirurgie (30, 54). Peyrin-Biroulet *et al* ont montré qu'un traitement par azathioprine d'une durée inférieure à 1 mois et demi multiplie le risque de chirurgie par 2 (s'agit-il de formes plus sévères pour lesquelles l'azathioprine n'a pas eu le temps d'agir ?). Les phénotypes « sténosant » et « fistulisant » au diagnostic multiplient respectivement par 12 et par 10 le risque de chirurgie (55). Les données de la littérature sont nombreuses concernant la prévention de la rechute post

opératoire par l'azathioprine chez l'adulte. L'azathioprine paraît efficace pour prévenir les récurrences post opératoires (56).

Durée du traitement

La durée optimale de traitement par azathioprine n'est pas établie. Treton *et al.* ont montré un pourcentage important de rechutes après l'arrêt du traitement alors que la MC était stable depuis plusieurs années sous azathioprine. Le maintien en rémission après l'arrêt du traitement est de 63 mois en moyenne et la probabilité cumulée de rechute après l'arrêt était de 14% à 1 an, **52,8% à 3 ans** et de 62,7% à 5 ans (57). Ce risque de rechute à long terme est à mettre en balance avec les effets secondaires induits par le traitement notamment le risque infectieux et néoplasique.

c. Effets secondaires

Chez l'adulte, l'azathioprine est responsable d'effets secondaires chez environ **15%** des patients. Le traitement doit être stoppé en raison de ces effets secondaires dans 6 à 11% des cas (46, 58, 59). Une étude pédiatrique fait état d'un pourcentage plus important d'effets secondaires : sur une cohorte de 95 patients, 56% des patients ont présenté des effets secondaires et chez 18% le traitement a dû être stoppé (60). Dans l'étude de Riello *et al.*, 13 patients sur 93 (14%) ont présenté des effets secondaires dont 10 cas dans le premier mois de traitement et 3 cas au cours du suivi (infections). Il faut tenir compte des critères différents dans ces études pour définir les effets secondaires.

Il existe deux types d'effets secondaires :

- non dose dépendant (réactions allergiques ou idiosyncrasiques)
- dose dépendants

❖ **Les réactions de type allergique** touchent 5 à 10% des patients. Les réactions les plus fréquentes sont : malaise, fièvre, nausées, rash cutané, douleur abdominale, pancréatite aigue et rarement hépatite aigue. Ces réactions surviennent en moyenne 2 à 4 semaines après le début du traitement. La pancréatite aigue survient chez environ 3% des patients avec un délai moyen de 27 jours (59). Elle peut être clinique et biologique ou uniquement biologique. Un taux de lipase augmenté à 3 fois la normale est actuellement retenu.

❖ **L'atteinte hématologique** est l'effet secondaire dose dépendant le plus fréquent. Une lymphopénie est observée chez environ 3% des patients traités. Une thrombopénie isolée ou associée à la lymphopénie peut exister (61). La complication hématologique la plus grave est l'aplasie médullaire. Il a été démontré que les complications hématologiques étaient associées à l'activité ou au statut TPMT (données bien connues en onco-hématologie). Cette association a été rapportée dans les MICI par Colombel *et al.* (62). Parmi 55 patients ayant eu un effet secondaire de type hématologique (leucopénie ou thrombopénie) au cours d'un traitement par azathioprine, 27% des patients avaient une activité TPMT anormale. Dix pour cent des patients étaient homozygotes mutés et 17% étaient hétérozygotes. Les effets secondaires sont survenus dans le mois suivant la mise en route du traitement. Il existe cependant une part importante de patients ayant une *activité TPMT normale* qui présentent des effets secondaires sous thiopurines, liés à un surdosage. Une surveillance hématologique est donc nécessaire durant les premiers mois de traitement quelle que soit l'activité TPMT du patient (62-64). Certains auteurs recommandent de rechercher systématiquement le statut TPMT des patients avant de débiter un traitement.

Lorsque l'activité TPMT est nulle, le traitement par azathioprine est contre indiqué en raison du risque majeur d'aplasie médullaire. Lorsque l'activité TPMT est intermédiaire (hétérozygote), les patients peuvent recevoir une dose plus faible de l'ordre de 30 à 50% des doses standard. Secondairement la dose pourra être adaptée en fonction des valeurs des 6 TGN. Les premières recommandations de l'étude systématique du génotype de TPMT dès le début du traitement dans la maladie de Crohn pédiatrique ont été émises par la BSPGHAN (65).

❖ On rapporte des **hépatites cytolytiques** reliées à l'azathioprine. Typiquement il s'agit d'élévation des transaminases jusqu'à 4 fois la normale. Une augmentation de la bilirubine libre peut également être observée. Cette cytolyse est en rapport avec une augmentation du taux de 6-MMP (dérivés méthylés inactifs des 6-MP produits par l'enzyme TPMT). En général une diminution de dose de 10 à 25% permet une normalisation des transaminases en quelques semaines. Cependant une hépatite peut également apparaître alors que les taux de 6-MMP sont normaux et quelques études ne retrouvent pas d'association entre le taux de 6-MMP et une hépatotoxicité. Des hépatites cytolytiques sont observées dans le cadre de réactions allergiques dans les premières semaines de traitement (66).

❖ La relation entre thiopurine et certains **cancers** est établie. Dans une étude de la Mayo Clinic, le traitement par thiopurine semble associé à une légère augmentation du risque de lymphomes EBV induits (67). Beaujerie *et al.* ont réalisé une étude de cohorte multicentrique incluant près de 20 000 adultes et enfants atteints de MICI (cohorte CESAME). Cependant les résultats de ces études ne séparent pas la population pédiatrique de la population adulte. Les patients atteints de MICI traités par thiopurine ont un risque 5 fois plus élevé de développer un lymphome que les patients non traités par thiopurine (68). Un cas de lymphome EBV induit est rapporté dans la littérature chez une adolescente de 16 ans. Il s'agit d'une patiente atteinte de maladie de Crohn et d'une maladie de Wilson traitée

par azathioprine et infliximab durant 6 mois (69). Environ 150 cas de lymphome hépatospléniques à cellules T sont décrits dans la littérature chez des patients suivis pour une MICI dont 14 cas chez des adolescents (70). Fréquemment ces patients sont traités par anti-TNF et immunosuppresseurs de façon conjointe et l'on sait qu'il existe un risque majoré de lymphome chez les patients atteints de MICI. La question se pose alors de l'opportunité d'associer plusieurs traitements immunosuppresseurs dans ces conditions. De larges études sont nécessaires afin de déterminer si ce risque est du à une inflammation sévère et chronique, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou la combinaison des deux afin d'établir des recommandations de bonne pratique (71). Egalement dans la cohorte CESAME, Peyrin-Biroulet *et al.* ont montré une augmentation du risque de cancer de la peau (hors mélanome) d'un facteur 6 chez les patients ayant été traités où étant traités par thiopurine (72).

❖ L'azathioprine est également responsable de **complications infectieuses**. L'azathioprine augmente la survenue d'une infection (OR 3,1 ; IC 95%, 1,7-5,5). Ce risque est augmenté si plusieurs immunosuppresseurs sont associés (OR 14,5 ; IC 95%, 4,9-43) (73).

❖ Le traitement par azathioprine est autorisé et bien toléré durant la **grossesse**. Des études prospectives ont montré qu'il n'existait pas de différence dans le déroulement de la grossesse chez les patientes traitées par azathioprine par rapport aux patientes ne prenant aucun traitement (19).

III. DEUXIEME PARTIE: Etude personnelle

1. Patients et méthodes

a. Patients

Il s'agit d'une étude unicentrique rétrospective portant sur les patients atteints de maladie de Crohn, suivis à l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy. Le suivi des patients a été assuré par un seul gastro-pédiatre (AM), soit de façon homogène pour le suivi systématique clinique et para-clinique

Critères d'inclusion: patients ayant une MC traités par azathioprine entre juillet 1993 et juillet 2012 sur une durée minimale de 6 mois.

Critères d'exclusion:

❖ patients de plus de 18 ans au moment de la mise en route du traitement par azathioprine.

❖ patients pour lesquels l'azathioprine a été introduit depuis moins de 6 mois en juillet 2012.

Notre étude porte sur un effectif de 86 patients.

b. Méthodologie

Le diagnostic de MC a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et anatomopathologiques selon les critères de Porto de 2005 (74).

Ont été collectées les informations suivantes: l'âge au diagnostic, le sexe, l'âge au début du traitement par azathioprine, la localisation de la maladie.

L'extension de la MC a été précisée initialement pour chaque patient à l'aide des données macroscopiques endoscopiques et histologiques. Chaque patient a été classé selon la classification de Montréal (11). La classification spécifique pédiatrique de Paris (12), d'introduction plus récente, n'a pas été utilisée dans ce travail (Annexe 1).

Les traitements associés à l'azathioprine à l'initiation du traitement (nutrition entérale, prednisone, budésonide, 5-ASA) ont été relevés.

Le score d'Harvey Bradshaw à la mise en route du traitement par azathioprine a été relevé afin de déterminer si le patient était en rémission ou en poussée au début de l'étude. Les patients étaient considérés en rémission si le score d'Harvey Bradshaw était < 5 (Annexe 2).

La **rémission** a été étudiée à 6, 12, 18 et 24 mois, selon plusieurs niveaux:

❖ La rémission complète (clinique, biologique, cicatrisation muqueuse) sous azathioprine était définie par:

- L'absence de corticothérapie au moment de l'évaluation
- Score d'Harvey Bradshaw <5
- CRP < 10mg/L
- Plaquettes < 500 000/mm³
- Calprotectine < 150µg/g
- Albumine > 30g/L

❖ La rémission partielle (clinique) sous azathioprine était définie par:

- L'absence de corticothérapie au moment de l'évaluation
- Score d'Harvey Bradshaw < 5

❖ La rémission (clinique) sous corticoïdes était définie par un score d'Harvey Bradshaw < 5 sous bithérapie azathioprine et corticoïdes.

❖ L'absence de rémission était définie par un score d'Harvey Bradshaw ≥ 5 .

Les effets secondaires ainsi que leur date de survenue ont été collectés. Les effets secondaires entraînant un arrêt du traitement par azathioprine ont été précisés.

La chirurgie, le type de chirurgie, le passage d'une forme B2 à B3, les hospitalisations ainsi que leur motif ont été relevés avec leur date de survenue.

L'échec du traitement par azathioprine était défini par l'ajout d'une nouvelle thérapeutique (corticothérapie, biothérapie), par la survenue d'une intervention chirurgicale ou lorsque le gastro-pédiatre considérait qu'il existait un échec du traitement sur la conjonction de plusieurs éléments tels que: ralentissement trophique, douleurs persistantes, doute sur l'observance des traitements pris per os, élévation isolée de la calprotectine. Les dates d'échec du traitement par azathioprine ainsi que la cause de l'échec ont été recueillies pour chaque patient.

La posologie de l'azathioprine à 6 mois de traitement a été relevée, ainsi que les dates de normalisation sous azathioprine de la CRP, des plaquettes, de la calprotectine et de l'albumine.

Les seuils de normalisation étaient les suivants :

- CRP: <10mg/L
- Plaquettes: < 500 000/m³
- Calprotectine fécale: <150µg/g
- Albumine: >30mg/L

La calprotectine fécale a été mesurée par méthode ELISA (laboratoire de coprologie fonctionnelle du Pr Nathalie Kapel CHU La Pitié, Paris).

La dénutrition a été calculée selon la formule du poids pour la taille. L'enfant était considéré comme dénutri si le pourcentage du poids pour sa taille était inférieur à 80%. La date de normalisation du poids pour la taille a été relevée.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'efficacité de l'azathioprine dans notre cohorte.

L'objectif secondaire de notre étude est de déterminer les facteurs prédictifs de survenue d'échec du traitement, de chirurgie, d'hospitalisation, de passage à une forme sténosante ou fistulisante, d'arrêt de la corticothérapie, de normalisation des paramètres biologiques, de la calprotectine et de la dénutrition et de survenue d'effets secondaires.

c. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées par une médiane et les percentiles (IQR pour *Inter Quartile Rang*: 25^e et 75^e percentile) et les proportions sont exprimées par un pourcentage et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95%). Onze événements ont été étudiés par l'analyse de survie : **1)** échec du traitement par azathioprine ; **2)** chirurgie abdominale liée à la maladie de Crohn ; **3)** hospitalisation liée à la maladie de Crohn ; **4)** passage du phénotype inflammatoire (B1, selon la classification de Montréal) à un phénotype sténosant (B2, selon la classification de Montréal) ou fistulisant (B3, selon la classification de Montréal) de la maladie de Crohn ; **5)** effets secondaires liés au traitement par azathioprine ; **6)** arrêt des corticoïdes au cours du traitement par azathioprine ; **7)** normalisation de la calprotectine fécale chez les patients avec des valeurs élevées lors du début du traitement par azathioprine ; **8)** normalisation de la protéine C-réactive chez les patients avec des

valeurs élevées lors du début du traitement par azathioprine ; **9)** normalisation des plaquettes chez les patients avec des valeurs élevées lors du début du traitement par azathioprine ; **10)** normalisation de l'albumine chez les patients avec des valeurs diminuées lors du début du traitement par azathioprine ; **11)** normalisation du poids et/ou de la taille chez les patients avec des valeurs élevées lors du début du traitement par azathioprine. Les probabilités de survie sans la survenue de l'événement ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Le temps jusqu'à la survenue de l'événement étudié a été calculé depuis le début du traitement par azathioprine jusqu'à la survenue de l'événement étudié ou jusqu'à la date des dernières nouvelles en cas de non-survenue de l'événement. Les temps d'exposition à l'azathioprine et de suivi ont été calculés et exprimés en mois. Afin de rechercher les facteurs prédictifs des événements étudiés, les analyses univariées ont été réalisées par le test du log-rank. Afin de définir les seuils optimaux des variables continues, l'analyse ROC (*Receiver Operating Characteristics*) a été utilisée selon la méthode de DeLong *et al.*(75) en utilisant l'événement étudié comme variable classante. L'analyse multivariée a été réalisée par la régression de Cox et les résultats ont été exprimés sous forme de *Hazard ratios* (HR) avec leur IC 95 %. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

2. Résultats

a. Caractéristiques des patients

La médiane de la durée du suivi est de 38 ± 32 mois. Les caractéristiques des patients sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2: Caractéristiques des patients : phénotypes et traitements (n=86)

	N	%	IC 95%
Sexe (garçons)	50	58	48 à 69
Classification de Montréal			
A1	84	98	94 à 100
A2	2	2	0 à 6
A3	0	0	–
B1	70	81	73 à 90
B2	10	12	5 à 19
B3	6	7	1 à 13
L1	20	23	14 à 32
L2	12	14	6 à 21
L3	54	63	52 à 73
L4	41	48	37 à 58
p (fissures, fistules, abcès)	41	48	37 à 58
Traitement associés à l'azathioprine			
MODULEN®IBD	23	27	17 à 36
5 ASA	10	12	5 à 19
Prednisone	59	69	59 à 79
Budésonide	11	13	6 à 20
Délai d'introduction de l'azathioprine (mois)	Moyenne	Médiane	
	6	1,7	

Tableau 3: Caractéristiques des patients : âges de patients (n=86)

Age	Médiane	Minimum	Maximum
Au diagnostic de la maladie de Crohn (années)	12,58	7,04	16,99
A l'initiation du traitement par azathioprine (années)	13,16	7,17	18,14

b. Posologie de l'azathioprine à 6 mois

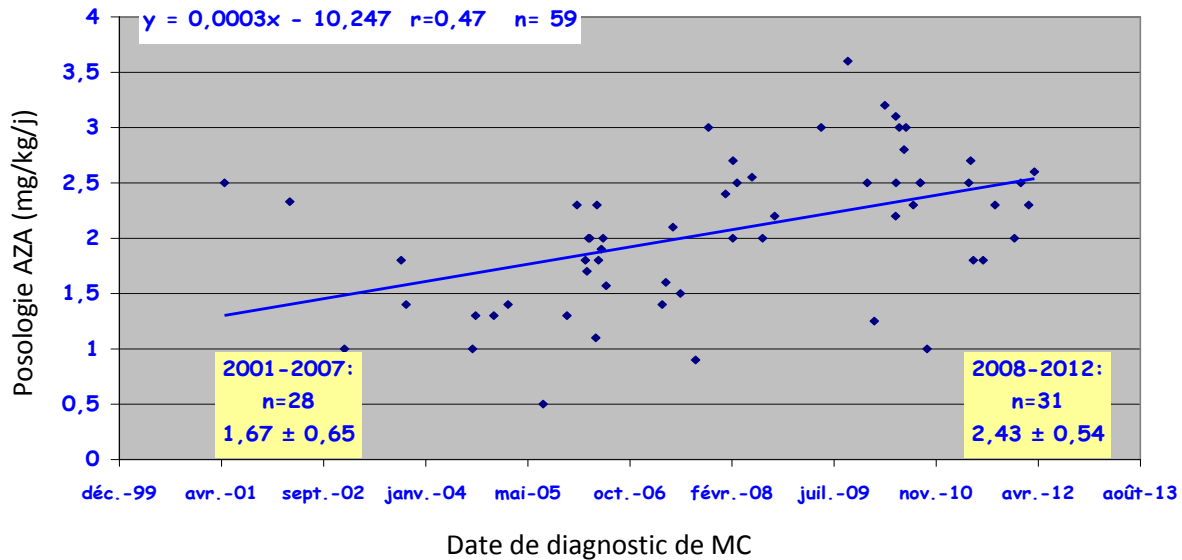
Parmi ces 86 patients, 1 patient a été perdu de vue durant les 6 premiers mois du traitement. **Le traitement par azathioprine a été étudié chez 85 patients.**

Onze patients (15%) ont présenté un effet secondaire ayant entraîné un arrêt du traitement dans les 6 premiers mois. La posologie à 6 mois pour ces 11 patients était donc de 0 mg/kg/j. S'agissant d'une étude en intention de traiter, ces patients ont été inclus dans la population étudiée.

La posologie médiane à 6 mois était de 1,8 mg/kg/j, la posologie minimale était de 0 mg/kg/j et la posologie maximale était de 3,3 mg/kg/j.

La figure 2 représente **l'évolution des posologies d'azathioprine à 6 mois, en fonction de l'année du diagnostic**. On peut observer une augmentation régulière et homogène des posologies d'environ 1,5 mg/kg/j à 2,5-3 mg/kg pour les dernières années de prescription.

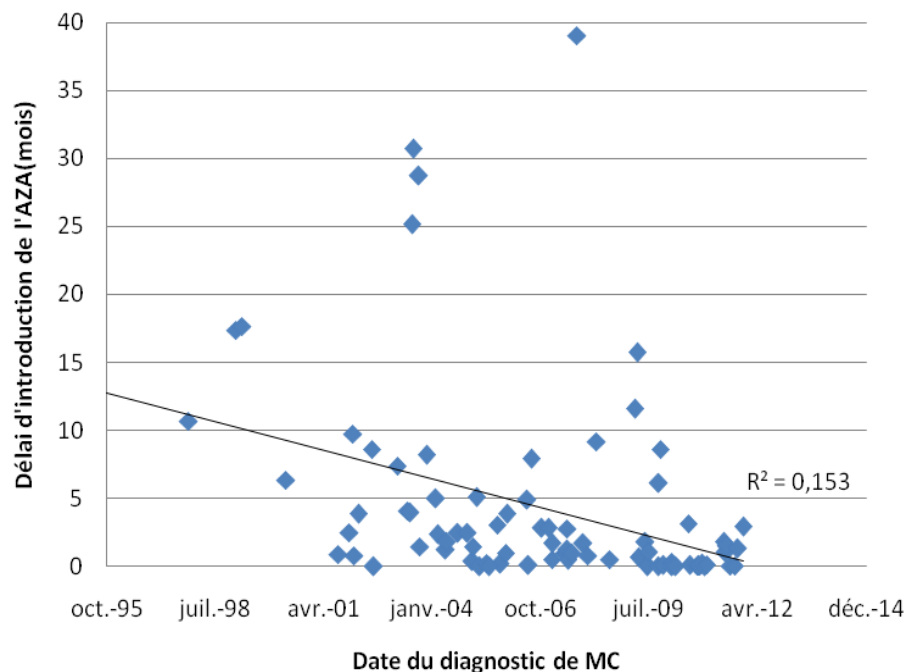
Figure 3: Evolution des posologies de l'azathioprine (mg/kg/j) selon l'année du diagnostic (n=59 données disponibles)



On observe que la **posologie moyenne** durant la période 1993-2007 (n=28) était de **1,67 ± 0,65 mg/kg/j** tandis que la posologie moyenne durant la période 2008-2012 (n=31) était de **2,43 ± 0,54 mg/kg/j**.

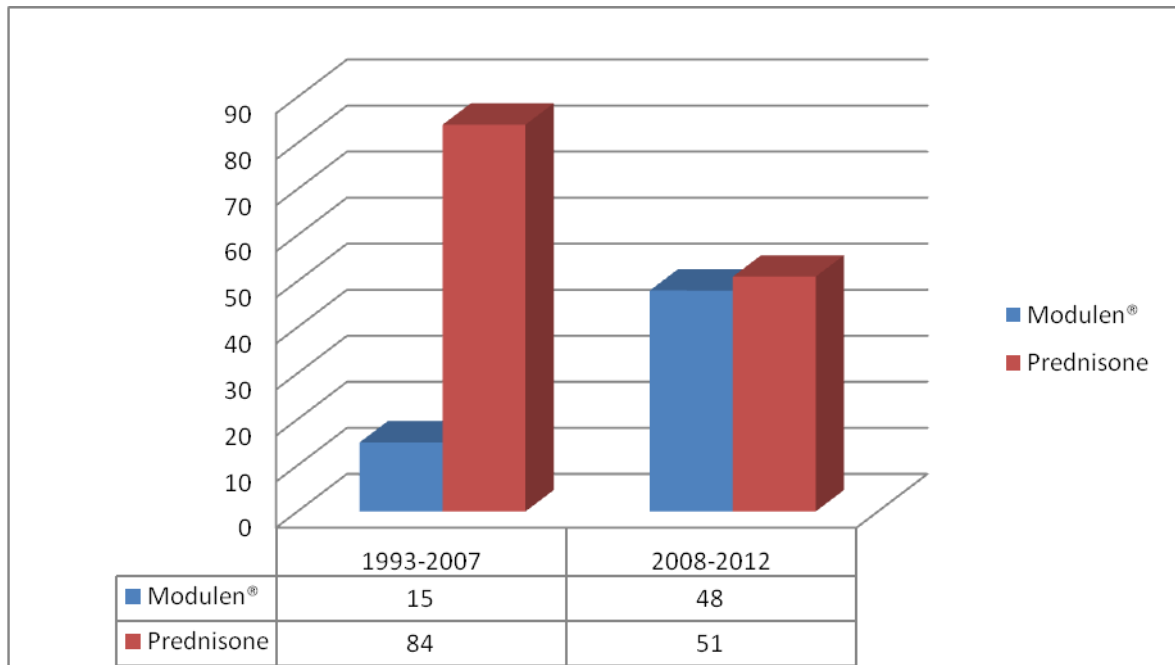
Les **délais d'introduction de l'azathioprine** ont diminué au cours du temps. Durant la période 1993-2007 la médiane d'introduction en mois de l'azathioprine était de $3,8 \pm 16$ mois tandis que durant la période 2008-2012, elle était seulement de $0,7 \pm 6,5$ mois. La figure 3 illustre cette évolution.

Figure 4: Evolution du délai d'introduction d'azathioprine selon les années de diagnostic



Cette augmentation des posologies est associée à un **changement de stratégie thérapeutique** pour induire la rémission, avec principalement un **switch prednisone/Modulen®**. En effet les corticoïdes largement prescrits initialement ont progressivement été remplacés par la nutrition entérale. Ainsi durant la période 1993-2007 **84%** des patients ont reçu un traitement à l'induction par corticoïdes versus 15% par nutrition entérale. Lors de la période 2008-2012, **51%** des patients ont reçu un traitement par corticoïdes versus 48% par nutrition entérale (Figure n°4). Cette évolution se poursuit régulièrement : **57%** de prescription de Modulen pour les patients diagnostiqués en 2011-12.

Figure 5: Evolution de la prescription de prednisone et Modulen® en fonction de l'année du diagnostic



c. Maintien en rémission sous azathioprine

Le maintien en rémission a été étudié sur la population de 85 patients en intention de traiter.

Le nombre de patients en rémission totale (score d'Harvey Bradshaw <5, CRP<10mg/L, albuminémie>30g/l, plaquettes<500 000/mm³, calprotectine fécale <150µg/g, sans corticoïdes) était respectivement de 14 (17%), 12 (**24%**), 7 (20%) et 7 (28%) à 6, 12, 18 et 24 mois.

Le nombre de patients en rémission partielle (score d'Harvey Bradshaw <5, sans corticoïdes) était respectivement de 21 (25%), 16 (**32%**), 14 (40%) et 9 (36%) à 6, 12, 18 et 24 mois.

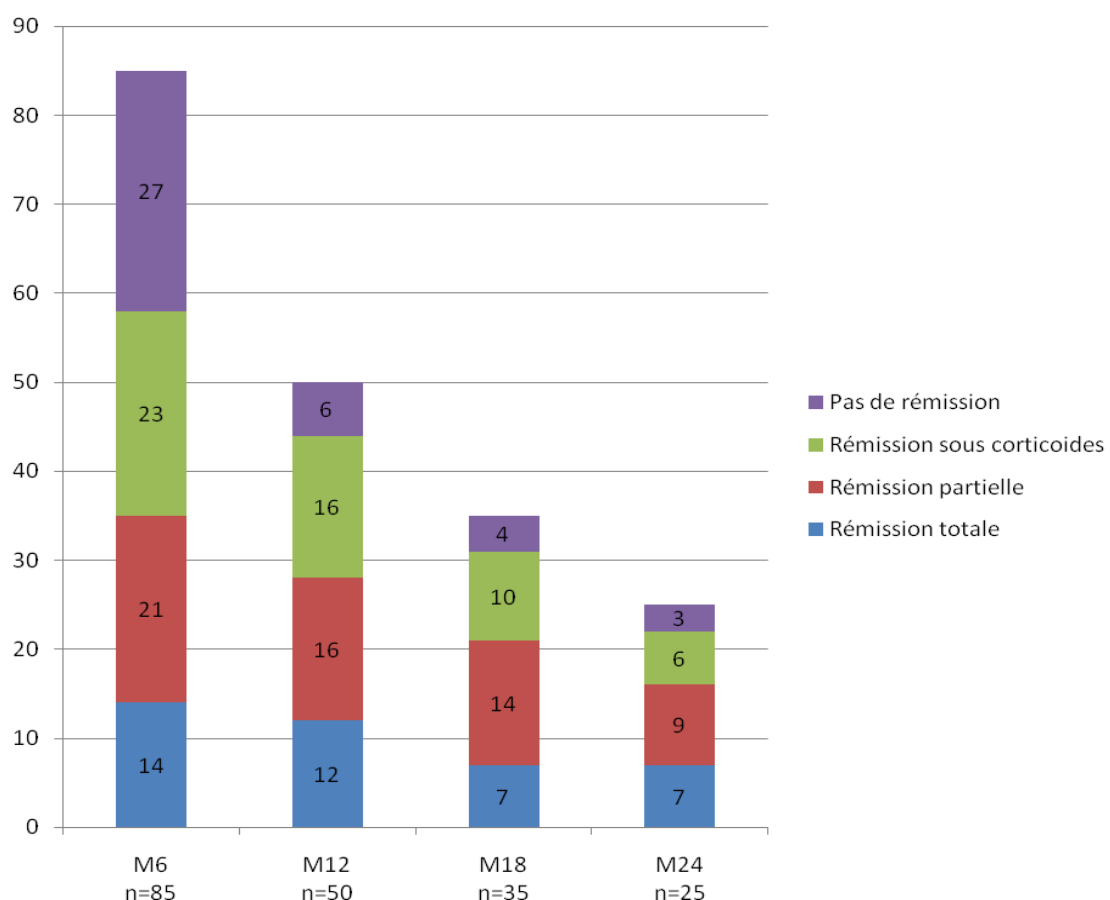
Le nombre global de patients en rémission (partielle et totale) à 6, 12, 18 et 24 mois était donc de 35 (41%), 28 (56%), 21 (60%) et 16 (64%).

Le nombre de patients en rémission sous corticoïdes à 6, 12, 18 et 24 mois était de 23 (27%), 16 (32%), 10 (29%) et 6 (24%).

Le score d'Harvey Bradshaw à la mise en route du traitement par azathioprine était connu chez 78 patients. Trente-sept patients (48%) étaient en rémission au début du traitement par azathioprine (sous l'effet du traitement d'induction). Cependant il n'existe pas de différence significative sur les taux de rémission à 6, 12, 18 et 24 mois entre les patients en rémission ou non à l'initiation du traitement par azathioprine.

La figure 5 représente le nombre de patients en rémission totale, partielle, sous corticoïdes et sans rémission à 6, 12, 18 et 24 mois.

Figure 6: Nombre de patients en rémission totale, partielle, sous corticoïdes ou sans rémission à 6, 12, 18 et 24 mois



d. Facteurs d'échec du traitement par azathioprine

Sur la durée du suivi, 59 patients sur 85 ont présenté un échec de l'azathioprine soit 69% (IC 95% : 59 à 79). En analyse de survie, le pourcentage de patient en rémission sous azathioprine est respectivement de:

- 76% à 6 mois
- 57% à 12 mois
- 44% à 18 mois
- 35% à 24 mois

Les facteurs d'échec du traitement par azathioprine ont été analysés.

❖ En analyse univariée, les facteurs associés à un échec du traitement par azathioprine sont :

- une dose faible d'azathioprine inférieure à 1,1 mg/kg/j à 6 mois de traitement: cette faible posologie majore significativement de 2,6 fois le risque d'échec ($p = 0,0002$, **HR 2,6**, IC 95% 1,3 à 5,1).
- un traitement par prednisone: l'effet favorable de ce traitement est significatif; il diminue de près de la moitié le risque d'échec ($p = 0,036$, **HR 0,47**, IC 95% 0,25 à 0,9)

❖ En analyse multivariée: les facteurs associés à un échec du traitement par azathioprine sont :

- une dose **d'azathioprine faible à 6 mois** inférieure à 1,1 mg/kg/j) **augmente le risque d'échec de l'azathioprine par 3** ($p = 0,0001$, HR 3,04, IC 95% 1,7 à 5,3) (figure 6).
- un **traitement par prednisone associé à l'azathioprine** diminue le risque d'échec de l'azathioprine d'un facteur 3 ($p = 0,001$, **HR 0,38**, IC 95% 0,21 à 0,67) (figure 7).

Figure 7: Effet de la dose d'azathioprine sur l'échec du traitement par azathioprine

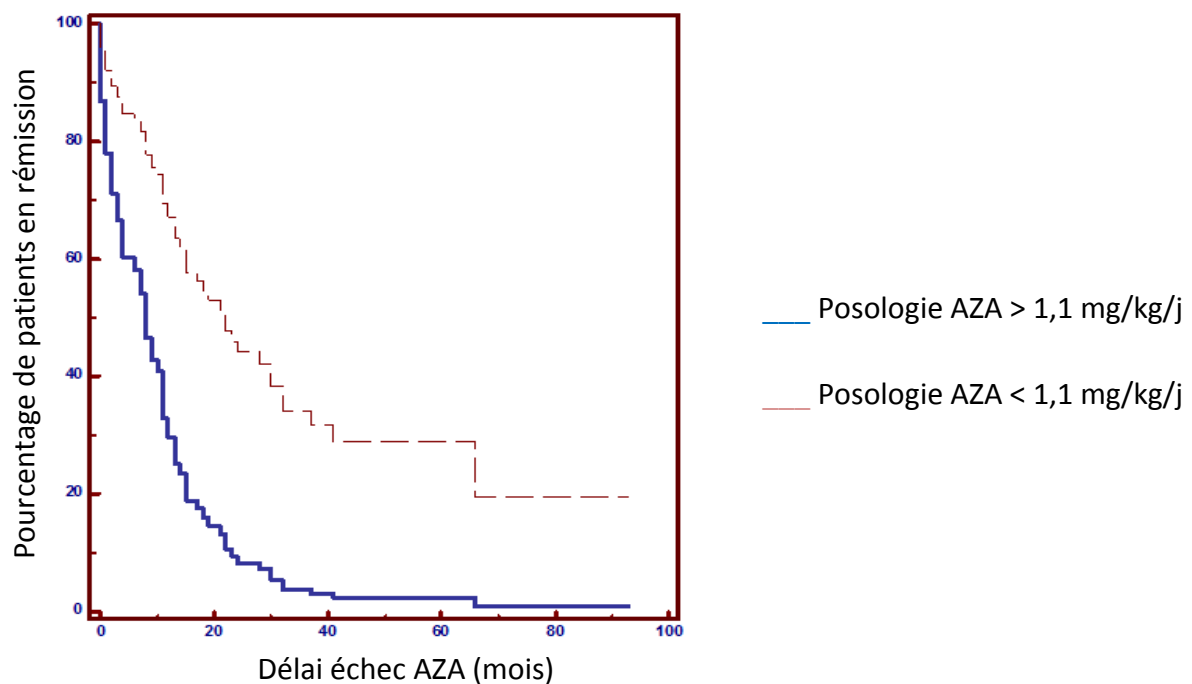
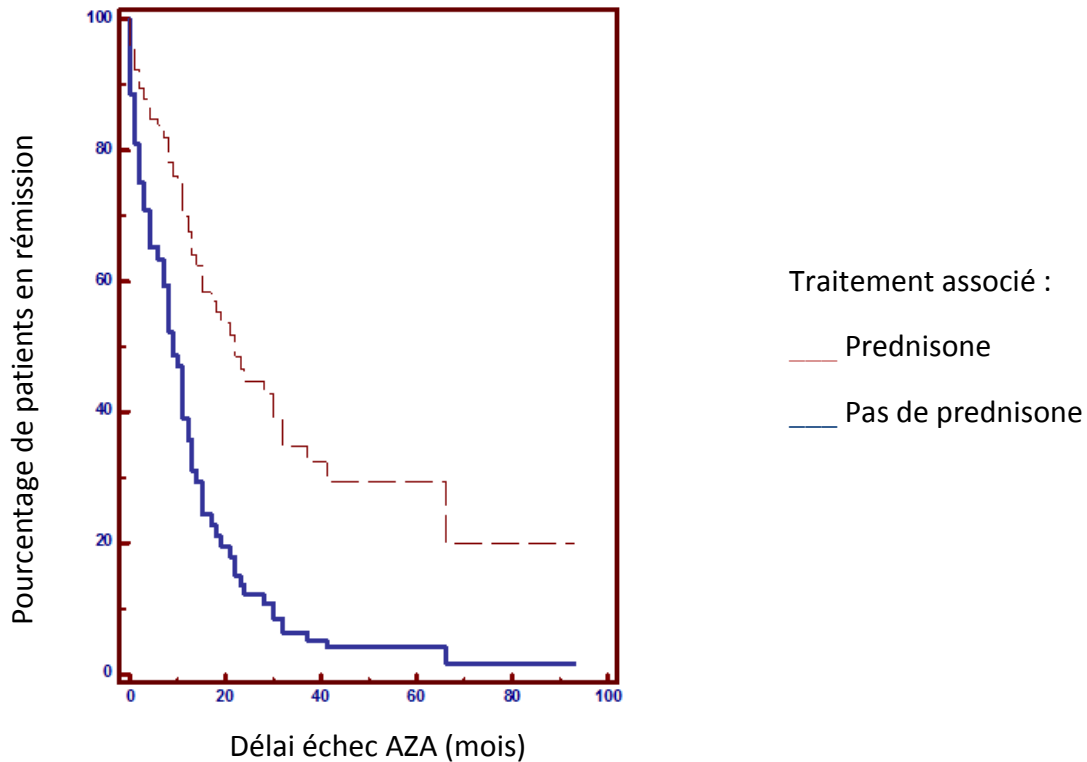


Figure 8: Effet du traitement par corticoïdes sur l'échec du traitement par azathioprine



e. Effet de l'azathioprine sur le recours à la chirurgie

Durant le suivi, 4 patients sur 86 ont subi une intervention chirurgicale soit 5% (IC 95% : 0 à 9). Trois patients ont été opérés d'une perforation du grêle et un patient a été opéré d'un abcès et d'une fistule digestive.

En analyse de survie, le pourcentage de patient n'ayant pas eu recours à la chirurgie est respectivement de 97% (SD 2%), 97% (SD 2%), et 93% (SD 4%) à 6, 12 et 24 mois.

❖ En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une intervention chirurgicale sont :

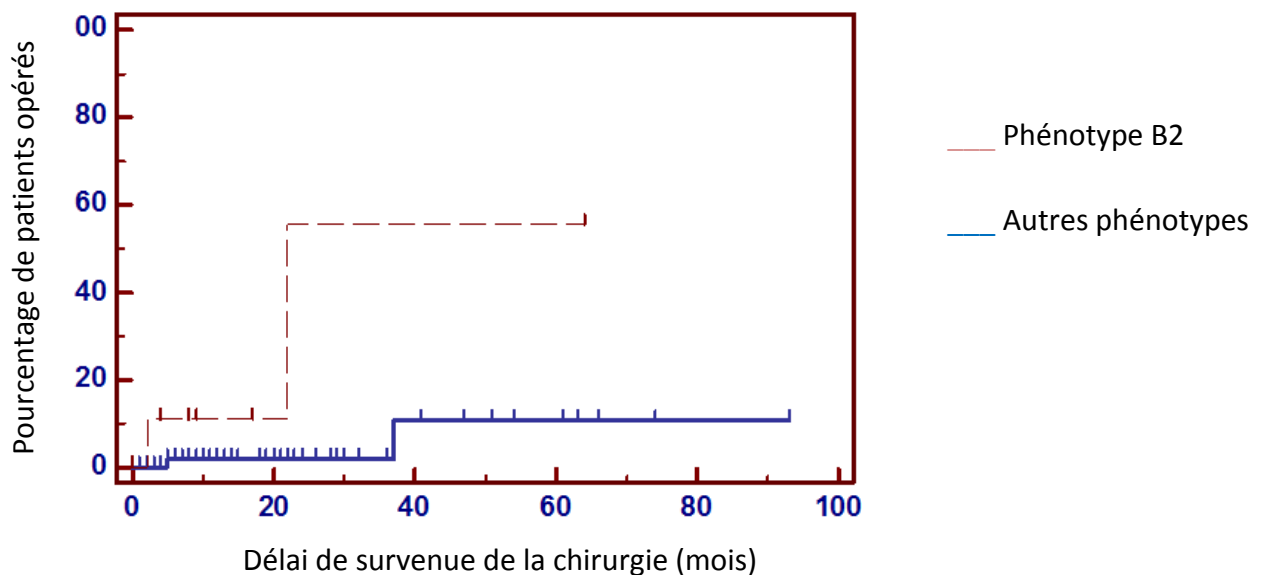
- le phénotype B1 ($p = 0,001$)

- le phénotype B2 ($p = 0,0053$, HR 9,5, IC 95% 0,33 à 278)
- le phénotype B3 ($p = 0,015$, HR 7,7, IC 95% 0,35 à 167)
- une dose d'azathioprine inférieure à 1,9 mg/kg/j ($p = 0,054$)

❖ En analyse multivariée

- le **phénotype B2** augmente le risque de chirurgie chez les patients traités par azathioprine ($p = 0,0234$, **HR 9,73**, IC 95% 1,37 à 69) (figure 8).
- Une dose d'azathioprine $< 1,9$ mg/kg/j, les phénotypes B1 et B3, bien que retrouvés en analyse univariée, n'ont pas été retenus en analyse multivariée.

Figure 9: Rôle du phénotype B2 sur le recours à la chirurgie



f. Première hospitalisation après la mise sous azathioprine

Au cours du suivi 23 patients ont été hospitalisés soit 27% (IC 95% 17 à 36). Neuf patients ont été hospitalisés pour une poussée de maladie de Crohn, 3 pour une pancréatite aigue, 4 pour une prise en charge chirurgicale. Les autres motifs d'hospitalisation étaient : zona généralisé, douleurs abdominales, aplasie médullaire, abcès, gastro-entérite aigue.

La médiane de survenue d'une hospitalisation est de 60 mois.

En analyse de survie, le pourcentage de patients n'ayant pas été hospitalisé est respectivement de 82% (SD 4%), 79% (SD 5%), 73% (SD 6%) à 6, 12, et 24 mois.

Les facteurs associés au risque d'hospitalisation ont été étudiés.

❖ En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une hospitalisation sont :

- une dose d'azathioprine inférieure à 1,7 mg/kg/j à 6 mois ($p = 0,0001$, HR 5, IC 95% : 2,1 à 11,6)
- le phénotype B2 ($p = 0,019$, HR 3, IC 95% : 0,7 à 13,1)

❖ En analyse multivariée :

- la **dose d'azathioprine < 1,7 mg/kg/j à 6 mois** est un facteur associé à la survenue d'une hospitalisation. En effet une dose < 1,7 mg/kg/j augmente par 5,7 ($p=0,0003$, **HR 5,7**, IC 95% : 2,2 à 14,7) le risque d'hospitalisation dans notre population (figure 9).
- De même, le **phénotype B2** augmente par 4,3 le risque d'hospitalisation ($p=0,0073$, HR 4,32, IC 95% 1,4 à 12,1) (figure 10).

Figure 10: Effet de la dose d'azathioprine sur le délai de la première hospitalisation

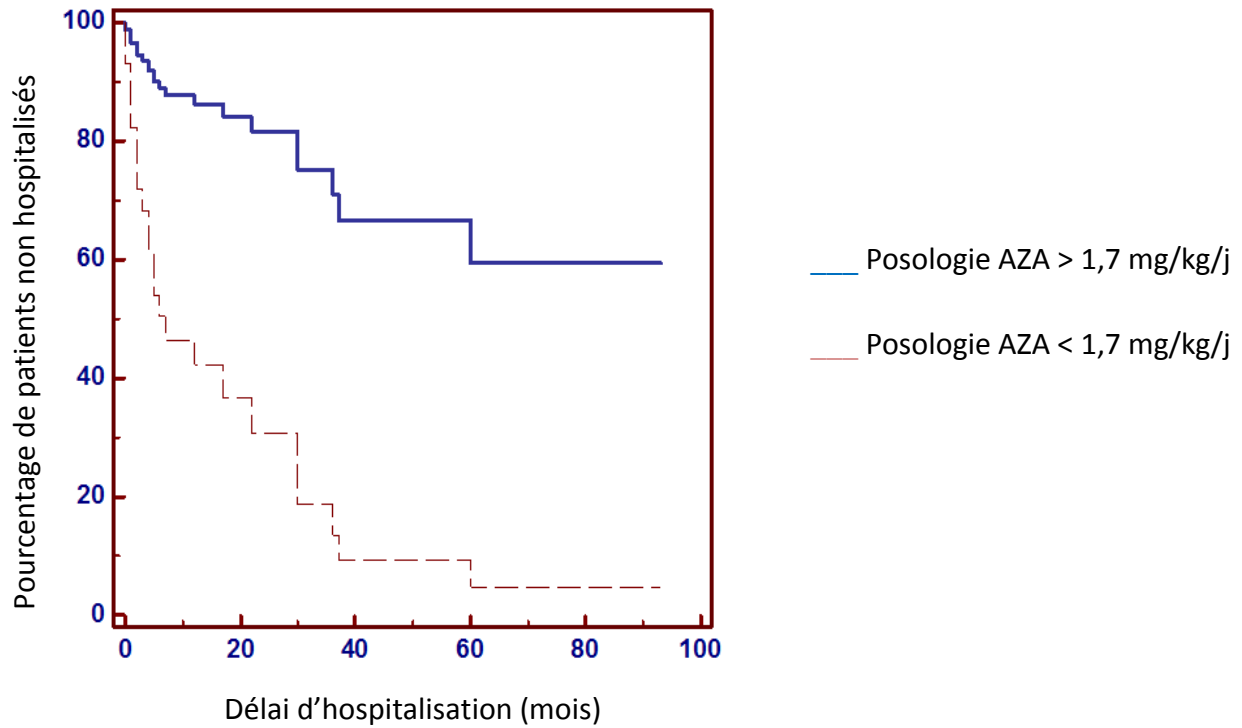
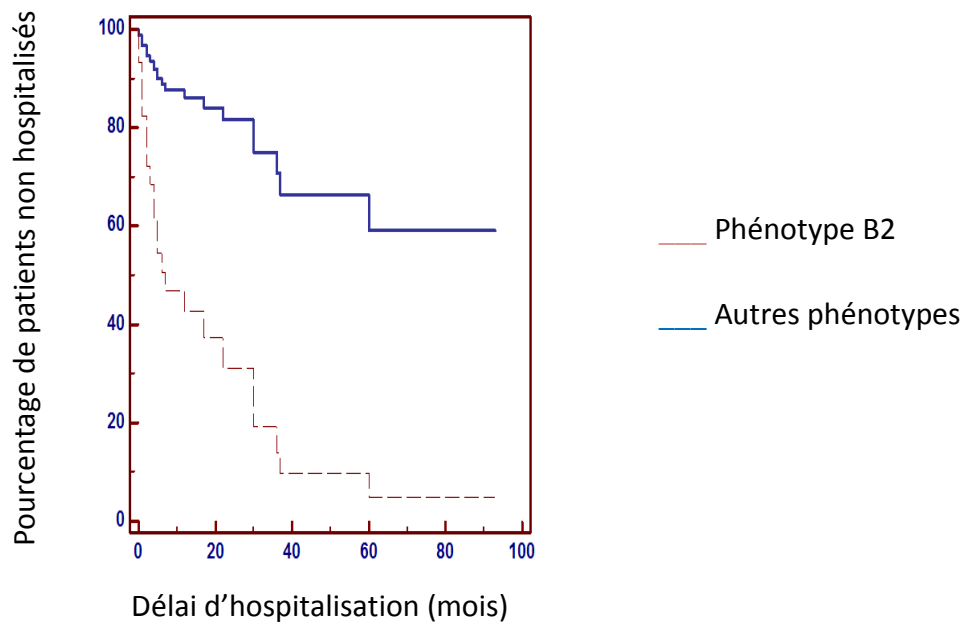


Figure 11: Effet du phénotype B2 sur la survenue de la première hospitalisation



g. Effets secondaires

Au cours du suivi 27 patients (**31%**, IC 95% 21 à 41) ont présenté un effet secondaire.

15 patients (17%) ont présenté un effet secondaire ayant entraîné un arrêt de l'azathioprine.

Neuf patients ont présenté une pancréatite aigue rapidement résolutive après l'arrêt du traitement. Cinq patients ont présenté une pancréatite aigue dans le premier mois du traitement. La lipase était augmentée de 2,5 fois à 7 fois la normale dans ces cas. Une patiente a présenté une pancréatite clinico-biologique avec une élévation de la lipase à 10 fois la normale après 6 mois de traitement. Une patiente a présenté une élévation de la lipase à 1,5 fois la normale sans signe clinique après 11 mois de traitement.

Un patient a présenté une cytolysé hépatique à 10 fois la normale après un mois et demi de traitement résolutive après l'arrêt (dosage 6TGN et 6 MMP non disponible en 2003).

Trois adolescentes ont présenté une réaction allergique immédiate à type de vertige, malaise et palpitation.

Un traitement a été stoppé pour lymphopénie ($478/\text{mm}^3$) et thrombopénie ($67\,000/\text{mm}^3$) après 17 mois de traitement.

Un patient a présenté une aplasie médullaire 3 semaines après le début du traitement, à posologie faible. Le patient a bénéficié d'un suivi biologique régulier qui a montré l'abaissement des plaquettes d'un niveau initial élevé ($800\,000/\text{mm}^3$) à un niveau « apparemment » normalisé ($200\,000/\text{mm}^3$) puis apparition d'une thrombopénie significative ($20\,000/\text{mm}^3$) associée à une anémie et une leucopénie profonde. Il était en fait homozygote muté pour le génotype TPMT. Le traitement par azathioprine avait été débuté avant de disposer de résultat du génotypage de TPMT, demandé à la mise en route du traitement.

En analyse de survie, le pourcentage de patients n'ayant pas présenté d'effet secondaire entraînant l'arrêt du traitement est respectivement de 88% (SD 4%), 88% (SD 4%), 81% (SD 5%) et 77% (SD 6%) à 1, 6, 12 et 24 mois.

❖ En analyse univariée le facteur associé à la survenue d'un effet secondaire ayant entraîné un arrêt du traitement est:

- un traitement associé par 5-ASA ($p = 0,05$)

❖ En analyse multivariée, aucun facteur n'est retrouvé comme étant associé à la survenue de l'événement.

h. Passage B1 à B2-B3

Au cours du suivi, 4 patients (5%, IC 95% : 0 à 10) sont passés d'un phénotype B1 à un phénotype B2 ou B3. L'analyse de survie n'a pas été possible en raison du faible effectif.

i. Arrêt de la corticothérapie

Au cours du suivi, le traitement par corticoïdes a pu être arrêté chez 42 patients sur 64 (66%, IC 54 à 78) recevant une corticothérapie à la mise en route du traitement par azathioprine.

La médiane d'arrêt des corticoïdes est de 7 mois.

En analyse de survie, le pourcentage des patients recevant encore des corticoïdes est respectivement de 64% (SD 7%), 52% (SD 7%), 38% (SD 7%), 24% (SD 7%) et 12% (SD 7%) à 3, 6, 12, 24 et 36 mois.

Les facteurs associés à un arrêt des corticoïdes ont été étudiés. En analyse univariée, aucun facteur n'est associé à l'arrêt des corticoïdes.

j. Normalisation de la calprotectine fécale

Les valeurs de la calprotectine ont pu être relevées chez 60 patients. Une normalisation de la calprotectine a été observée chez 26 patients soit **43%** (IC 95% 30 à 56).

La médiane de normalisation de la calprotectine est de 20 mois.

En analyse de survie, le pourcentage de patients n'ayant pas normalisé la calprotectine était de **70%** (SD 7%) à 6 mois, de **56%** (SD 7%) à 12 mois et de **44%** (SD 9%) à 24 mois.

❖ En analyse univariée, les facteurs associés à une normalisation de la calprotectine sont :

- une dose d'azathioprine supérieure à 1 mg/kg/j ($p = 0,04$)
- un traitement concomitant par la prednisone : elle diminue de moitié la survenue d'une normalisation de la calprotectine ($p = 0,045$, **HR 0,46**, IC 95%: 0,18 à 1,2)

❖ En analyse multivariée, aucun de ces facteurs n'est associé à une normalisation de la calprotectine.

k. Autres paramètres biologiques

❖ **Les valeurs de la CRP** ont pu être relevées chez 51 patients. La CRP s'est normalisée chez 30 patients soit 59% (IC 95% : 45 à 73) au cours du suivi.

La médiane de normalisation de la CRP était de 5 mois.

En analyse de survie, le pourcentage de patients n'ayant pas normalisé la CRP était de **63%** (SD 7%) à 3 mois et de **31%** (SD 8%) à 12 mois.

Aucun facteur n'est associé à une normalisation de la CRP en analyse univariée.

❖ **Les valeurs des plaquettes** ont pu être relevées chez 44 patients. La numération plaquettaire s'est normalisée chez 28 patients soit 64% (IC 95% 49 à 78) au cours du suivi. La médiane de normalisation des plaquettes était de 6 mois après le début du traitement par azathioprine.

Aucun facteur associé à la normalisation des plaquettes n'a été retrouvé en analyse univariée.

❖ **Les valeurs de l'albuminémie** ont pu être relevées chez 24 patients. L'albumine s'est normalisée chez 16 patients soit 67% (IC 95% 46 à 81) au cours du suivi. La médiane de normalisation de l'albumine était de 4 mois.

Aucun facteur associé à la normalisation du taux d'albumine n'a été retrouvé en analyse univariée.

I. Normalisation du rapport poids/taille

Le rapport du poids pour la taille était pathologique chez 21 patients seulement, au début du traitement par azathioprine : en effet, l'azathioprine a parfois été introduite à distance du diagnostic, le rapport du poids pour la taille a alors été normalisé grâce à d'autres traitements. Onze patients sur 21, soit 52% (IC 95% 29 à 76) ont normalisé leur rapport poids/taille au cours du suivi.

La médiane de normalisation du rapport poids/taille était de 5 mois.

L'analyse des données en survie n'a pas été possible en raison du faible effectif.

3. Discussion

❖ Les caractéristiques phénotypiques de notre groupe sont comparables à celles de la littérature pédiatrique. Dans le registre EUOKIDS, les localisations de la MC sont similaires à celles observées dans notre cohorte. sont présentes respectivement chez 16%, 27% et 53% des patients (76). Cinquante quatre pour cent ont une forme haute associée. L'étude du registre EPIMAD indique 36% de formes hautes chez l'enfant (13). Dans notre cohorte, les formes iléo-caecales, coliques et iléo-coliques représentent 23%, 14% et 63% respectivement, les formes hautes sont présentes chez 48% des patients, soit dans la fourchette des données publiées. L'âge de diagnostic de la maladie de Crohn est de 12,5 ans dans notre étude, cette donnée est largement retrouvée dans la littérature (13).

❖ **Efficacité globale** : Notre étude suggère que l'azathioprine est un traitement efficace dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn de l'enfant : les taux de rémission sont respectivement de 76%, 57%, 44% et 35% à 6, 12, 18 et 24 mois. Ils sont comparables à ceux obtenus dans l'étude de Riello *et al.* (n=93 enfants) qui étaient de 70%, 46%, 39% et 36% à 6, 12, 18 et 24 mois respectivement (48). Ces résultats restent néanmoins bien inférieurs à ceux obtenus par Markowitz dans son travail princeps de 2000 (47) : dans une étude randomisée versus placebo, il a étudié l'efficacité de la 6-MP à la dose de 1,5 mg/kg/j, associée à la prednisone pour l'induction et le maintien en rémission. Le groupe contrôle ne recevait que le traitement par prednisone. La mise en rémission était de 90% dans les 2 groupes. En revanche, à 18 mois, seulement 9% des patients ont rechuté dans le groupe azathioprine et prednisone versus 47% dans le groupe prednisone seul. A la suite de cette étude, l'azathioprine a été de plus en plus utilisée en pédiatrie. Depuis, de tels résultats n'ont jamais été vérifiés dans les différentes études pédiatriques concernant les thiopurines.

❖ Il existe un **effet de la posologie d'azathioprine** sur l'efficacité du traitement. Dans la méta-analyse de Prefontaine *et al.* (46), il est mis en évidence une nette différence d'efficacité en fonction de la posologie d'azathioprine, puisque l'OR en faveur de l'azathioprine est respectivement de 1,2, 3,1 et 4,3 pour des posologies d'azathioprine de 1mg/kg/j, 2mg/kg/j et 2.5mg/kg/j. Cependant ces résultats ont été obtenus en colligeant les résultats de plusieurs études (adultes) avec des méthodologies différentes.

Notre étude est la première à montrer, en son sein, un effet de la dose d'azathioprine sur l'efficacité du traitement. En effet une posologie d'azathioprine inférieure à 1,1 mg/kg/j à 6 mois augmente par 3 le risque d'échec du traitement. La limite de significativité se trouve à 1,5 mg/kg/j dans notre étude. Au delà de cette dose, nous ne parvenons pas à mettre en évidence de différence significative.

Cependant il s'agit de faibles posologies en regard de celles utilisées actuellement. Dans la meta-analyse de Préfontaine *et al.* (46), la posologie significativement la plus efficace pour prévenir les rechutes est 2,5mg/kg/j. Notre étude rétrospective porte sur un petit échantillon de 86 patients et souffre probablement d'un manque de puissance responsable de notre incapacité à montrer une différence dans l'efficacité du traitement pour des posologies plus élevées. Il s'agit toutefois d'un effectif relativement important pour une étude pédiatrique unicentrique. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective qui analyse l'efficacité de l'azathioprine en bi ou trithérapie (avec Modulen® et corticoïdes principalement) et non d'une étude randomisée versus placebo (difficilement tolérable de nos jours) ou versus un autre traitement validé chez l'enfant (infliximab en l'occurrence, le méthotrexate n'ayant pas d'AMM dans cette indication en pédiatrie).

Nous avons montré que les schémas thérapeutiques ont considérablement évolué dans notre centre de 1993 à 2012. En induction, le recours à une corticothérapie générale a diminué, remplacée par une cure de Modulen® « exclusif » de 6 semaines. Parallèlement, la posologie de l'azathioprine a augmenté passant de 1,5 mg/kg/j à 2,5-3 mg/kg/j, et son introduction est plus précoce (compte tenu du long délai d'action de 3 mois). Dans notre étude, le délai médian d'introduction de l'azathioprine est de 1,7 mois, l'azathioprine est

introduite de plus en plus tôt au cours des années puisque le délai d'introduction est passé de 3,8 mois à 0,7 mois. Nous ne disposons pas de résultats appréciant ce changement.

Une réévaluation avec des patients récemment pris en charge selon ce nouveau schéma, recevant une posologie homogène et élevée de l'ordre de 3 mg/kg/j d'azathioprine, serait à mener.

❖ **L'échec de l'azathioprine** est fréquent durant les premiers mois du traitement. Un tiers des patients sous azathioprine est en échec à 6 mois du début du traitement. Le pourcentage de patients en échec diminue moins rapidement par la suite : les intolérances sont précoces.

Dans notre étude, l'échec est défini par le recours à la chirurgie, à d'autres classes thérapeutiques ou soumis à l'évaluation de l'investigateur. En pédiatrie, une vitesse de croissance inférieure à -2DS indépendamment de signe clinique de poussée est considérée comme un échec du traitement. Ce critère par définition n'est pas présent dans les études chez les adultes. De même, un doute sur la compliance thérapeutique dans les cas de maladies mal maîtrisées peut conduire à stopper le traitement et à proposer une nouvelle classe thérapeutique. Les facteurs d'arrêt du traitement sont multiples et peuvent être indépendants de l'efficacité réelle du traitement. Cependant cette nuance n'apparaît pas dans nos résultats.

❖ **Les effets secondaires** liés au traitement sont de 31% dans notre série. Le traitement a du être stoppé chez 17% des patients contre environ 10% dans la littérature (59). Nos résultats font donc état d'un pourcentage plus élevé d'effets secondaires. Dix pour cent des pancréatites ont conduit à un arrêt du traitement dans notre série. Ces résultats sont supérieurs à ceux observés dans la littérature qui fait état d'environ 3% de pancréatites aboutissant à un arrêt du traitement (59). Cependant les pratiques ont évolué, dans notre

étude le traitement par azathioprine était stoppé devant une augmentation de la lipase à 1,5 fois la normale en 2003. Actuellement le traitement est stoppé lors d'une augmentation à 3 fois la normale. Les résultats dépendent donc des pratiques de chaque équipe qui ont de plus évolué au fil des années avec la meilleure connaissance du traitement. Au total, un seul patient a présenté un effet secondaire grave non résolutif spontanément à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un enfant de dix ans ayant présenté une aplasie médullaire 3 semaines après le début du traitement. Il était homozygote muté pour le génotype TPMT. Le traitement par azathioprine avait été débuté avant de disposer de résultat du génotypage de TPMT, demandé à la mise en route du traitement.

❖ **Un traitement par corticoïdes associé** à la prescription d'azathioprine diminue l'échec de l'azathioprine d'un facteur 3. Les corticoïdes sont reconnus comme étant efficaces dans la mise en rémission de la maladie de Crohn et sont utilisés depuis de nombreuses années. Chez les adultes, le taux de mise en rémission atteint 60% si le traitement est prolongé plus de 15 semaines (18). Cependant il s'agit d'un traitement responsable de nombreux effets secondaires en particulier d'un retard de croissance et d'un défaut de minéralisation osseuse qui peuvent s'avérer délétères chez des enfants en pleine croissance (77). De plus, les corticoïdes permettent une rémission pariétale seulement dans 13 à 15% des cas. Dans notre étude, la prescription de corticoïdes diminue la normalisation de la calprotectine en analyse univariée.

Il existe d'autres traitements efficaces pour la mise en rémission dans la maladie de Crohn de l'enfant : la nutrition entérale particulièrement. De ce fait les corticoïdes n'ont pas leur place dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Crohn de l'enfant et doivent devenir un traitement d'exception (refus du traitement nutritionnel).

❖ Notre étude met en évidence une diminution du **nombre d'hospitalisations** lorsque la posologie d'azathioprine est plus élevée. En effet une posologie d'azathioprine supérieure

à 1,7 mg/kg/j à 6 mois diminue le nombre d'hospitalisation d'un facteur 5. Il s'agit à notre connaissance de la première étude pédiatrique qui met en évidence un effet de la dose d'azathioprine sur le nombre d'hospitalisations. La survenue d'une hospitalisation est directement corrélée avec la qualité de vie. Dans une étude anglaise portant sur des patients atteints de mucoviscidose, les patients estimaient leur qualité de vie inférieure lorsqu'ils avaient été hospitalisés pour une exacerbation dans l'année précédente (78). Les familles précisent régulièrement combien une réhospitalisation est douloureusement ressentie lorsqu'elle survient peu de temps après l'hospitalisation initiale. Une posologie plus élevée et une introduction précoce de l'azathioprine permettraient donc de diminuer le nombre d'hospitalisations, et ainsi améliorer la qualité de vie des enfants. Il est nécessaire de développer des outils fiables chez l'enfant afin d'apprécier leur qualité de vie et de développer l'éducation thérapeutique (79, 80).

❖ **Le recours à la chirurgie** est relativement rare en pédiatrie. Seulement 4 enfants sur 86 (4.6%) ont été opérés au cours du suivi dans notre étude (médiane de suivi : 38 mois). Vernier-Massouille estime que le risque cumulé de chirurgie est de 7% à 1 an, 20% à 3 ans et 34% à 5 ans (13). Les 2 populations ne sont pas comparables car nos patients sont sélectionnés pour avoir reçu un traitement par azathioprine alors que le registre EPIMAD recueille toutes les MC. En particulier, nous ne relevons pas les patients pris en charge directement en chirurgie, sans traitement par azathioprine. Chez la grande majorité des enfants, la maladie de Crohn est non sténosante, non fistulisante. Au cours du suivi les formes sténosantes et fistulisantes sont de plus en plus nombreuses. Dans l'étude de Vernier-Massouille la proportion de formes B1 (inflammatoires pures) passe de 71% à 41% au cours du suivi, ce qui explique le nombre croissant de complications chirurgicales (13). Dans cette même étude, l'utilisation d'AZA était associée à une diminution du risque de chirurgie ce qui cependant ne prouve pas formellement l'effet protecteur du traitement par AZA. Nous n'avons pas mis en évidence un effet de la dose d'azathioprine sur le recours à la

chirurgie. Notre effectif est sans doute trop faible pour permettre de montrer une telle différence si elle existe.

Chez l'adulte, le risque de complication chirurgicale est de 60 à 80% à 20 ans. La majorité des patients ne présentent pas de complication durant les premières années de la maladie. (53).

❖ **Approche step-up ou top-down du traitement:** un traitement agressif d'emblée pourrait changer l'histoire naturelle de la maladie de Crohn en ralentissant voire en empêchant l'évolution de la maladie vers des formes sténosantes ou pénétrantes. Certains militent pour une approche « top down » (approche maximaliste) en ce sens, plutôt qu'une escalade thérapeutique (« step-up ») (81). En effet, l'extension des lésions, la survenue de complications, l'impact des poussées sur la croissance et le souhait de réduire les cures de corticoïdes sont des arguments pour débiter un traitement immunosuppresseur de façon précoce chez beaucoup d'enfants. Deux tiers des enfants sont traités par immunosuppresseurs, dans le travail de Venier-Massouille *et al.* (13). Cette stratégie de traitement maximal d'emblée « top down » est attirante pour les pédiatres qui souhaitent réduire l'évolutivité de la maladie et les conséquences sur la croissance. Cependant l'impact des immunosuppresseurs sur l'évolutivité de la maladie reste à démontrer, il n'est pas prouvé qu'elle infléchisse l'évolution de la maladie à long terme.

Une étude avec un effectif plus important est nécessaire afin de savoir si une posologie élevée d'azathioprine permet de changer l'histoire naturelle de la maladie de Crohn.

Ces traitements entraînent cependant des effets secondaires. La récente augmentation du nombre de cas de lymphomes T hépatospléniques effroyables survenant principalement chez les jeunes patients de sexe masculin traités par anti TNF α et immunosuppresseurs incite à la prudence (71).

A la lumière de ce travail, nous pouvons proposer des recommandations pour la prescription de l'azathioprine :

Parallèlement au traitement d'induction de la rémission (traitement nutritionnel par Modulen®IBD exclusif pendant 6 semaines) (19) un traitement immunosuppresseur (azathioprine) doit être proposé, idéalement dans les premières semaines suivant le diagnostic, dans les formes de MC modérées à sévères, inflammatoires non sténosées, non pénétrantes, ainsi qu'en post-opératoire.

La dose optimale à atteindre est 2,5 à 3 mg/kg/j.

Le génotypage TPMT est systématiquement demandé. En effet, le traitement est en pratique contre indiqué chez les patients homozygotes mutés en raison de la survenue de complications hématologiques graves. Chez les hétérozygotes, il convient d'utiliser des posologies faibles (0.3-0.5 mg/kg/j) et de surveiller la tolérance.

La pratique actuelle est de mettre en place le traitement par azathioprine à petite dose (25 mg/j) et de surveiller les valeurs biologiques 1 fois par semaine, en attendant la réponse du laboratoire de biologie moléculaire. Par la suite, le suivi du taux de métabolites actifs (6-TGN) permet d'augmenter rapidement les posologies pour obtenir une dose efficace dès les premières semaines.

Une surveillance clinique est instaurée (pancréatite).

Un contrôle biologique (hémogramme avec réticulocytes, transaminases, lipase) est nécessaire toutes les semaines dans le premier mois de traitement, puis toutes les deux semaines, puis une fois par mois.

Les vaccinations doivent être mises à jour avant de débiter le traitement notamment pour le pneumocoque et l'HPV chez les adolescentes.

Un suivi régulier auprès d'un dermatologue est conseillé ainsi qu'une protection solaire optimale.

La durée du traitement est mal codifiée, l'analyse de la littérature n'apporte pas de réponse claire concernant la durée optimale du traitement en cas de rémission prolongée. Elle peut être de l'ordre de 5 à 8 ans.

En cas d'échec ou d'intolérance au traitement par AZA, un relais par le méthotrexate injectable ou par l'infliximab peut être proposé.

IV. CONCLUSION

L'azathioprine est un traitement efficace pour le maintien en rémission dans la maladie de Crohn chez l'enfant, moyennant une surveillance adaptée. Environ 50% des enfants sont en rémission après un an de traitement. Sa prescription a évolué ces dernières années, les posologies ont augmenté et le délai d'introduction des immunosuppresseurs est plus précoce. Cette étude est la première à montrer que la prescription de posologies plus élevées d'azathioprine est associée à une diminution de l'échec du traitement et à une diminution des hospitalisations, tandis qu'elle n'augmente pas les effets secondaires.

Sera-t-il possible de limiter l'évolution de la maladie de Crohn vers les complications chirurgicales ? Le recours aux biothérapies en sera-t-il modifié ? Obtiendra-t-on une meilleure cicatrisation muqueuse, objectif ambitieux qui s'impose désormais chez l'adulte et chez l'enfant ? Enfin, il conviendra d'intégrer la qualité de vie des patients, préoccupation incontournable dans les protocoles thérapeutiques.

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: Age au diagnostic dans la cohorte MICI de l'Hôpital d'enfants de Nancy	22
Tableau 2: Caractéristiques des patients : phénotypes et traitements (n=86).....	48
Tableau 3: Caractéristiques des patients : âges de patients (n=86)	49
Figure 1: Evolution de l'activité inflammatoire et des complications digestives chez un patient théorique atteint de MC	25
Figure 2: Métabolisme de l'azathioprine	34
Figure 3: Evolution des posologies de l'azathioprine (mg/kg/j) selon l'année du diagnostic (n=59 données disponibles)	50
Figure 4: Evolution du délai d'introduction d'azathioprine selon les années de diagnostic	51
Figure 5: Evolution de la prescription de prednisone et Modulen® en fonction de l'année du diagnostic	52
Figure 6: Nombre de patients en rémission totale, partielle, sous corticoïdes ou sans rémission à 6, 12, 18 et 24 mois.....	53
Figure 7: Effet de la dose d'azathioprine sur l'échec du traitement par azathioprine	55
Figure 8: Effet du traitement par corticoïdes sur l'échec du traitement par azathioprine .	56
Figure 9: Rôle du phénotype B2 sur le recours à la chirurgie	57
Figure 10: Effet de la dose d'azathioprine sur le délai de la première hospitalisation.....	59
Figure 11: Effet du phénotype B2 sur la survenue de la première hospitalisation.....	59

ANNEXES

Annexe 1: Classification de Montréal et classification de Paris

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

D'après Levine A. *et al.*(12)

Annexe 2: Score d'Harvey-Bradshaw

	Valeur
Bien être général • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4	
Douleurs abdominales • Absentes = 0 • Faibles = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3	
Selles liquides : Nombre/jour	
Masse abdominale • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine avec défense	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

BIBLIOGRAPHIE

1. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(10):1133-42. Epub 2011/04/15.
2. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):525-31. Epub 2003/10/23.
3. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut*. 2003;52(10):1432-4. Epub 2003/09/13.
4. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(7):590-4. Epub 2012/05/03.
5. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993;34(7):939-43. Epub 1993/07/01.
6. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(2):168-74. Epub 2009/01/31.
7. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(8):1893-900. Epub 2010/02/11.
8. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118(1):124-9. Epub 2006/07/05.
9. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993;16(4):373-80. Epub 1993/05/01.
10. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1994;18(2):165-73. Epub 1994/02/01.
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53. Epub 2006/05/16.

12. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1314-21. Epub 2011/05/12.
13. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13. Epub 2008/08/12.
14. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugier L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(6):953-61. Epub 2009/10/17.
15. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):289-97. Epub 2009/10/29.
16. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1415-22. Epub 2011/05/12.
17. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2004;2(5):379-88. Epub 2004/05/01.
18. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(2):CD006792. Epub 2008/04/22.
19. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):63-101. Epub 2010/12/03.
20. Krupoves A, Mack DR, Seidman EG, Deslandres C, Bucionis V, Amre DK. Immediate and long-term outcomes of corticosteroid therapy in pediatric Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(4):954-62. Epub 2010/08/05.
21. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57. Epub 2007/05/15.
22. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(1):75-80. Epub 2002/01/30.
23. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(3):CD000296. Epub 2008/07/23.

24. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(6):744-53. Epub 2006/05/10.
25. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(6):795-806. Epub 2007/09/05.
26. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(8):1471-5. Epub 2005/08/23.
27. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(8):2171-7. Epub 2012/06/05.
28. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(1):CD000542. Epub 2007/01/27.
29. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005(3):CD003873. Epub 2005/07/22.
30. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200-6. Epub 2010/07/24.
31. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85:308-19. Epub 2012/06/13.
32. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12):1332-9. Epub 2011/04/22.
33. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009;33(1 Pt 1):31-40. Epub 2009/01/03.
34. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(11):1053-7. Epub 2006/11/01.

35. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease--epidemiology and treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):99-112. Epub 2009/05/15.
36. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):833-8. Epub 2003/05/10.
37. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Current medical research and opinion*. 2011;27(3):651-62. Epub 2011/01/19.
38. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johannis J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2007/02/28.
39. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Maurage C, Ginies JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(3):388-94. Epub 2008/11/22.
40. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(6):816-22. Epub 2008/12/25.
41. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-74 e2. Epub 2012/05/09.
42. Siat B MA, Vidailhet C, Tenenbaum F, Ruhland J, Vidailhet M, Tridon P. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique de l'adolescent corrélations psychopathologiques. A propos de l'étude de 14 cas. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 1992;40(8-9):459-6.
43. Wolf A, Burnat P, Garcia-Hejl C, Ceppa F. [Pharmacological and pharmacogenetic study of two immunomodulators: azathioprine and 6-mercaptopurine. Strategies for preventing complications]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009;33(3):176-84. Epub 2009/02/27. Etude pharmacologique et pharmacogenetique de deux immunomodulateurs: l'azathioprine et la 6-mercaptopurine. Strategies de prevention des complications.
44. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(6):CD000545. Epub 2010/06/18.
45. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *The New England journal of medicine*. 1980;302(18):981-7. Epub 1980/05/01.

46. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009(1):CD000067. Epub 2009/01/23.
47. 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;119(4):895-902. Epub 2000/10/21.
48. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(10):2138-43. Epub 2011/09/13.
49. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95. Epub 2010/04/16.
50. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(7):949-54. Epub 2008/02/29.
51. Lecomte T, Contou JF, Beaugier L, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(11):1469-75. Epub 2003/11/08.
52. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, Piccoli DA, Verma R, Maller ES, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2000;30(3):294-8. Epub 2000/04/25.
53. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugier L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50. Epub 2002/07/20.
54. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(4):579-88. Epub 2012/01/12.
55. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):930-6. Epub 2011/01/14.
56. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):2089-96. Epub 2009/07/02.
57. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clinical*

gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2009;7(1):80-5. Epub 2008/10/14.

58. Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(8):870-9. Epub 2011/02/18.

59. Lopez-Martin C, Chaparro M, Espinosa L, Bejerano A, Mate J, Gisbert JP. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2011;34(6):385-92. Epub 2011/05/28.

60. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):813-21. Epub 1998/09/30.

61. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081-5. Epub 1993/08/01.

62. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1025-30. Epub 2000/06/02.

63. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Annals of internal medicine*. 1998;129(9):716-8. Epub 1998/12/05.

64. Kader HA, Wenner WJ, Jr., Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2000;30(4):409-13. Epub 2000/06/30.

65. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010. Epub 2010/01/19.

66. de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2007;4(12):686-94. Epub 2007/11/29.

67. Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2002;122(1):72-7. Epub 2002/01/10.

68. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25. Epub 2009/10/20.

69. Gidrewicz D, Lehman D, Rabizadeh S, Majlessipour F, Dubinsky M. Primary EBV infection resulting in lymphoproliferative disease in a teenager with Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(1):103-5. Epub 2010/10/05.
70. Kotlyar DS, Blonski W, Diamond RH, Wasik M, Lichtenstein GR. Hepatosplenic T-cell lymphoma in inflammatory bowel disease: a possible thiopurine-induced chromosomal abnormality. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2299-301. Epub 2010/10/12.
71. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(3):257-67. Epub 2009/03/11.
72. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28 e1-5. Epub 2011/06/29.
73. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36. Epub 2008/02/26.
74. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):1-7. Epub 2005/07/02.
75. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45. Epub 1988/09/01.
76. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2012. Epub 2012/05/11.
77. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(4):308-19. Epub 2012/06/13.
78. Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: A multicentre UK study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012. Epub 2012/07/28.
79. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(4):557-63. Epub 2002/10/24.
80. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6 Suppl 2:S224-34. Epub 2012/04/11.

81. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2011;100(3):451-5. Epub 2010/07/16.

VU

NANCY, le **10 septembre 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **11 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur F. FEILLET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 4089

NANCY, le 17/09/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : L'incidence de la maladie de Crohn augmente, particulièrement en pédiatrie. Parmi les traitements disponibles, l'azathioprine est fréquemment utilisé pour le maintien en rémission. L'objectif de notre étude est d'étudier l'efficacité de l'azathioprine dans la prise en charge de la maladie de Crohn de l'enfant plus particulièrement en fonction de la posologie, ainsi que les facteurs d'échec du traitement.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique portant sur 86 enfants suivis entre juillet 1993 et juillet 2012 à l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy pour une maladie de Crohn et traités par azathioprine.

Résultats : Les taux de rémission sont respectivement de 76%, 57%, 44% et 35% à 6, 12, 18 et 24 mois sous azathioprine avec une dose moyenne de 1,8 mg/kg/j à 6 mois. L'utilisation de l'azathioprine a évolué au cours du suivi dans notre cohorte la posologie moyenne a augmenté passant de 1,67 mg/kg/j durant la période 1993-2007 à 2,43 mg/kg/j durant la période 2008-2012. Dans le même temps le délai d'introduction de l'azathioprine a diminué. Le principal facteur d'échec de l'azathioprine identifié dans notre étude était une dose d'azathioprine inférieure à 1,1mg/kg/j à 6 mois ($p < 0,0001$, HR 3, IC 95% 1,74 à 5,3). Une dose d'azathioprine inférieure à 1,7 mg/kg/j était corrélée avec une augmentation des hospitalisations toutes causes confondues ($p = 0,0074$, HR 4,2; IC 95% 1,48 à 12,1). La survenue d'une intervention chirurgicale était associée à un phénotype B2 ($p = 0,02$, HR 9,7 ; IC 95% 1,4 à 69). La posologie d'azathioprine n'est pas un facteur influençant la survenue de chirurgie dans notre étude. Au total, 31% des patients ont présenté un effet secondaire, celui-ci a imposé l'arrêt du traitement chez 17% des patients. En étude de survie, la dose d'azathioprine n'est pas un facteur augmentant la survenue d'effets secondaires.

Conclusion : L'utilisation de l'azathioprine a évolué au fil des années, son utilisation est plus précoce et les posologies prescrites plus élevées. Notre étude montre que de faibles posologies augmentent le risque d'échec du traitement et le nombre d'hospitalisations. La prescription de posologies plus élevées à 2,5mg/kg/j ne semble pas majorer, dans cette étude, les effets secondaires du traitement. L'azathioprine est un traitement efficace dans plus de la moitié des cas, pour le maintien en rémission dans la maladie de Crohn de l'enfant.

TITRE EN ANGLAIS

Azathioprine in Crohn's disease in 86 children: efficacy and safety.
Experience from The Children's University Hospital of Nancy

MOTS CLEFS

Maladie de Crohn, azathioprine, posologie, échec du traitement, chirurgie

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2012

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

