



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-theses-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>

THESE
Pour obtenir le Grade de
Docteur en Médecine

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

Par

Audrey VINCENT

Le 29 Avril 2009

**Contribution à l'étude de la calprotectine fécale dans le suivi des
maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)
à début pédiatrique**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Michel VIDAILHET

Président du Jury

M. le Professeur Pierre MONIN

Juge

M. le Professeur Bruno LEHEUP

Juge

Mme le Professeur Nathalie KAPEL

Juge

Mme le Docteur Isabelle AIMONE-GASTIN

Juge

M. le Docteur Alain MORALI, HDR

Directeur de thèse

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL
Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON
Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET – Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT
Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER
Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – 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 Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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 Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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 Guy PETIET – 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 ALBUSSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

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

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – 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)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle 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-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

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

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – 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 Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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 Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

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 – Docteur Amar NAOUN

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHULLIER

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 Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

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

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELI

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER –

=====

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)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (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 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)*

Monsieur le Professeur Michel VIDAILHET.

Professeur Emérite de Pédiatrie.

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury.

Votre savoir nous a servi de référence.

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

Monsieur le Professeur Pierre MONIN.

Professeur de Pédiatrie.

Vous nous avez fait l'honneur de siéger parmi ce jury.

Je vous remercie pour votre confiance et pour les perspectives que vous m'avez proposées.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique.

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait l'honneur de siéger parmi ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Madame le Professeur Nathalie KAPEL.

Professeur de la Faculté de Pharmacie, Paris V.

**Chef de service du Laboratoire de Coprologie Fonctionnelle, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris.**

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Votre implication a permis l'initiation du dosage de la calprotectine fécale et son développement.

Votre intérêt pour les pathologies digestives de l'enfant et les MICI en particulier est à souligner.

Votre disponibilité et vos précieux conseils nous ont aidé tout au long de cette étude.

Nous sommes sensibles à votre venue à Nancy pour la Soutenance de cette Thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Isabelle AIMONE-GASTIN.

Docteur en Médecine.

Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier au Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire.

Vous nous avez fait l'honneur de siéger parmi ce jury.

Nous connaissons votre intérêt pour l'étude de la calprotectine fécale et pour son développement au CHU de Nancy.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde estime.

Monsieur le Docteur Alain MORALI.

Médecin des Hôpitaux, Habilitation à Diriger les Recherches.

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

Votre savoir théorique et pratique m'a servi d'exemple.

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre confiance et pour la qualité de la formation que vous m'avez enseignée.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Je dédie mon travail...

A Marc, l'amour de toute ma vie : pour ses innombrables qualités, pour la vie merveilleuse que nous avons construite et pour le bonheur de connaître la maternité.

A Rose, notre fille chérie ; quelle joie de la voir évoluer chaque jour.

A nos enfants à venir...

A mes parents que j'aime et que j'admire ; pour le modèle de réussite qu'ils sont pour moi.

A maman, pour tous nos moments complices, et pour l'oreille attentive qu'elle est pour moi.

A papa qui a fait naître ma vocation de médecin.

A mon frère adoré, Alexis. *«Toi, le frère que j'ai toujours aimé...»*

Pour le bonheur de vivre chaque jour à leurs côtés.

Je les remercie pour leurs encouragements et leur soutien permanents.

Je les remercie pour tout...

A mes grands-parents qui n'auraient jamais envisagé «avoir une petite fille médecin» ; pour leur courage, leurs vies de travail, pour toute la richesse transmise, et pour ce qu'ils ont fait de nous.

A Nathalie, Denis, Alicia, Chloé. Pour tous les moments partagés autour d'une bonne table toutes ces années. Pour leur générosité avec nous et pour l'accueil qu'ils ont fait à Marc. Bienvenue à Tim.

A Emilie et Teddy, mes cousins. A Lilly.

A Virginie, Arnaud, Emma et Jade.

A Michel, Brenda, Fred, à Antton et Milio ; j'aimerais vous voir plus souvent.

A Audrey pour sa spontanéité, sa franchise et sa sensibilité ; pour l'Amie qu'elle est pour moi.
A Eugène, à Telma, et à mon petit Flavio.

A tous nos amis.

A mes compagnons de route durant cet internat.

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation.

Aux médecins du service de Néphrologie Infantile pour leurs encouragements ; merci à Isabelle Vrillon pour ses précieux conseils.

A mes collègues, Elsa et Haydar pour leur compréhension.

A Maryline Martin que je remercie du fond du cœur pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail, pour son efficacité, sa spontanéité et sa bonne humeur quotidienne.

Pour le bonheur d'avoir travaillé avec elle en consultation.

Et à tout le personnel de la consultation de pédiatrie qui m'a encouragée, «cuvée», durant toute ma grossesse : Francine, Nadine, Sophie, Marie-Laure, Béatrice, Maryse... ; aux secrétaires, Corinne, Aude ; Francine, Martine...

Je remercie Monsieur Christophe Goetz du service d'Epidémiologie qui a réalisé l'étude statistique et qui m'a aidée dans la réalisation de mon travail.

Serment d'Hippocrate

« 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	p19
INTRODUCTION	p21
ANALYSE DE LA LITTERATURE	p23
I) <u>EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES MICI</u>	p24
<u>I.1) Epidémiologie</u>	p24
<u>I.2) Histoire naturelle</u>	p25
<u>I.3) Théories et facteurs de risque</u>	p26
II) <u>GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI</u>	p29
<u>II.1) Physiopathologie générale</u>	p29
<u>II.2) Génétique</u>	p32
II.2.A) NOD2-CARD15	p32
II.2.B) Autres gènes	p34
III) <u>PRESENTATION CLINIQUE ET THERAPEUTIQUES</u>	p35
<u>III.1) La maladie de Crohn</u>	p35
<u>III.2) La rectocolite hémorragique</u>	p41
<u>III.3) Les biothérapies</u>	p44
III.3.A) L'infliximab	p45
III.3.B) L'adalimumab	p46
III.3.C) Le certolizumab pégol	p46
III.3.D) «Bémol», le lymphome...	p47
IV) <u>LA CALPROTECTINE FECALE</u>	p49
<u>IV.1) Structure-fonction</u>	p49
<u>IV.2) Variations physiologiques des taux</u>	p50
<u>IV.3) Applications pratiques</u>	p50
<u>IV.4) Diagnostic différentiel</u>	p52

EXPERIENCE PERSONNELLE	p53
I) <u>PATIENTS ET METHODES</u>	p54
<u>I.1) Patients</u>	p54
<u>I.2) Méthodologie</u>	p56
<u>I.3) Analyse statistique</u>	p57
II) <u>RESULTATS</u>	p58
<u>II.1) Résultats globaux</u>	p58
II.1.A) En poussée	p58
II.1.B) En rémission	p60
II.1.C) Groupe témoin	p61
<u>II.2) Etude comparative des valeurs de calprotectine fécale entre poussée clinique, rémission et témoins, avec définition de la courbe ROC</u>	p62
II.2.A) Pour l'ensemble des valeurs Poussée/Rémission/Témoins	p62
II.2.B) Comparaison Poussée/Rémission	p62
II.2.C) Comparaison Rémission/Témoins	p63
II.2.D) Etude de corrélation	p65
II.2.E) Courbe ROC	p65
<u>II.3) Etude des différents paramètres biologiques en dehors de la calprotectine fécale, en fonction des valeurs seuils retenues</u>	p67
<u>II.4) Suivi longitudinal du groupe MICI</u>	p68
<u>II.5) Observations privilégiées illustrant l'intérêt du dosage de calprotectine fécale pour apprécier l'efficacité des différentes options thérapeutiques</u>	p72
II.5.A) Traitements conventionnels	p72
II.5.B) Traitements par biothérapies	p73
DISCUSSION	p75
CONCLUSION	p81
BIBLIOGRAPHIE	p82
ANNEXES	p95

LISTE DES ABREVIATIONS

MC = Maladie de Crohn

RCH = Recto-Colite Hémorragique

MICI = Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

CI = Colites Inclassées

IL = Interleukine

TNF α = Tumor Necrosis Factor α

TGF β = Transforming Growth Factor β

IFN γ = Interferon γ

NK = Natural Killers

TLR = Toll-Like Receptors

CARD = CAspase-Recruitment Domain

NBD = Nucleotide-Binding Domain

LRRs = Leucin-Rich Repeats

OCTN = Organic Cation Transporter

SLC22 = Solute Carrier Family 22

ABCB1 = ATP Binding Cassette subfamily B member 1

MDR1 = MultiDrug Resistance 1

DLG5 = Drosophila discs Large homologue 5

RT-PCR = Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

ESPGHAN = European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GFHGNP = Groupe Francophone d'Hépto-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

ELISA = Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

Sen = Sensibilité

Vs = Versus

Spé = Spécificité

VPP= Valeur Prédictive Positive

VPN = Valeur Prédictive Négative

VS = Vitesse de Sédimentation

ROC = Receiver Operating Characteristic

CDAI = Crohn Disease Activity Index

pCDAI = pediatric CDAI

TFI = Trouble Fonctionnel Intestinal

MTX = Méthotrexate

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

Moy = Moyenne

ET = Ecart-type

Méd = Médiane

INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) telles que la maladie de Crohn (MC) ou la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) posent par leur chronicité et leur évolution imprévisible des difficultés dans la prise en charge thérapeutique.

Après plus de cinquante années de recherche, elles restent des affections complexes dont l'évolution est marquée par l'alternance de poussées cliniques et de rémission, et émaillée de complications.

L'incidence de ces affections graves est globalement en augmentation au sein de la population pédiatrique **(11)**. Le retard diagnostique est fréquent, plus particulièrement dans la MC avec le manque de spécificité des symptômes (asthénie, douleurs abdominales, modification du transit...). Au stade «compliqué», la sémiologie est en général plus bruyante.

La physiopathologie de ces affections reste imparfaitement connue mais on sait aujourd'hui que plusieurs phénomènes interagissent ensemble. Il s'agirait d'une combinaison de mécanismes «innés» avec le patrimoine génétique, et de l'«acquis» avec l'importance des facteurs environnementaux.

L'inflammation s'organise d'abord localement au niveau pariétal digestif, puis sur le plan biologique, puis de façon systémique avec la traduction clinique.

Il est indispensable d'intervenir dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique le plus précocement possible. En pédiatrie et en pratique quotidienne, on doit privilégier les marqueurs non invasifs ; les indices d'évolutivité cliniques ont donc un grand intérêt.

Cependant, les scores de Harvey Bradshaw dans la MC ou de Lichtiger dans la RCH apprécient subjectivement la rémission ou la gravité d'une poussée ; ils sont potentiellement biaisés par la minimisation (plus ou moins volontaire) de la symptomatologie des patients.

Et n'est-il pas légitime de craindre, enfant, ou adolescent, la réalisation d'examens complémentaires invasifs, douloureux, ou la réinduction par une corticothérapie connaissant les effets délétères potentiels en terme de croissance et d'ossification osseuse, ou une nouvelle hospitalisation?

A la puberté, on peut d'avantage redouter les conséquences esthétiques au moment où l'image corporelle tient une place prépondérante.

Aussi, est-il indispensable de pouvoir recourir à des indices fiables, qui idéalement, doivent être sensibles et spécifiques, reproductibles, et non invasifs.

L'intérêt des scientifiques s'est donc naturellement tourné vers l'étude de marqueurs fécaux tels que la calprotectine fécale.

Cette protéine est sécrétée dans des proportions variables au cours de la vie (prématurité, nourrisson, événement intercurrent infectieux...) ; elle est aussi un excellent reflet de l'inflammation pariétale digestive comme l'ont démontré les travaux de Tibble en 2000 **(110)**. C'est dans l'hypothèse qu'elle pourrait précéder la traduction biologique et clinique de l'inflammation intestinale que ce travail a été envisagé.

Cette thèse de pédiatrie s'intéresse aux jeunes patients MICI pris en charge à l'Hôpital d'enfants de Nancy, chez qui les évaluations cliniques, biologiques, et les dosages de calprotectine fécale ont été répétés au cours d'un suivi longitudinal.

Le but de cette étude est de souligner l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale dans les MICI de l'enfant pour différencier poussée clinique et rémission, comparativement à un groupe contrôle, et d'évaluer sa contribution pratique au cours du suivi.

Une valeur seuil ou cut-off sera proposée dans le but de prédire une rechute clinique en phase quiescente de maladie.

Ce travail se divise en trois parties :

- une première s'intéressera à l'analyse de la littérature et plus particulièrement aux études menées en milieu pédiatrique ;
- une seconde portera sur l'observation des cas pris en charge à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy Brabois (Docteur Morali) pour une MICI entre 2005 et 2008, avec analyse de cas privilégiés représentatifs des différentes possibilités thérapeutiques ;
- la dernière partie comparera nos résultats à ceux déjà publiés dans la littérature et tentera d'établir des recommandations utiles en consultation.

ANALYSE DE LA LITTERATURE

I) EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES MICI

I.1) Epidémiologie

L'épidémiologie des MICI adultes est assez largement décrite dans la littérature alors que les études pédiatriques sont peu nombreuses.

En France, le registre EPIMAD a recensé les nouveaux cas de MICI chez les enfants de moins de 17 ans, diagnostiqués dans 4 départements du Nord entre Janvier 1988 et Décembre 1999 (5).

Cette étude de population pédiatrique qui porte sur 72% de MC, 24% de RCH et 4% de CI, retrouve une incidence globale des MICI de 3,1 cas pour 100 000 enfants et par an. L'incidence pour la MC est de $2,3.10^5$; elle est de $0,8.10^5$ pour la RCH et de $0,12.10^5$ pour les CI. L'âge médian au diagnostic de MICI est de 14 ans.

L'évolution de l'incidence au cours du temps (de 1988 à 1999), se traduit par une augmentation de 20% (à la limite de la significativité) pour la MC, et par une diminution de 17% pour la RCH.

L'étude prospective de la population bretonne des moins de 17 ans a retrouvé des incidences comparables à celles du registre EPIMAD pour la période de Janvier 1994 à Décembre 1997 (112). La proportion de cas pédiatriques par rapport à l'ensemble de la population est similaire à celle du registre EPIMAD : elle est de 6,6% (versus 6,7%).

Le ratio MC/RCH de 2,9 est aussi comparable à celui du registre EPIMAD (2,6).

Conformément aux autres données de la littérature, le sex-ratio pour la MC est largement supérieur à 1 ; on retrouve aussi fréquemment la notion d'antécédent familial (8% dans l'étude), et classiquement le retard au diagnostic qui est plus important dans la MC.

Dans la cohorte des 147 MICI suivies à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, l'âge moyen de diagnostic pour la MC est de $11,9 \pm 3,5$ ans avec une médiane de 12,7 ans. Pour la RCH, la moyenne d'âge est de $9,9 \pm 3,9$ ans avec une médiane de 9,7 ans. Concernant la répartition par pathologie, on retrouve la prépondérance de MC (60%) (vs RCH (30%)).

L'étude de l'ensemble des cas (enfants et adultes) du registre EPIMAD où la médiane d'âge au diagnostic est de 27 ans, retrouve à la différence de la population pédiatrique, une surreprésentation du Crohn féminin.

Une augmentation significative de l'incidence globale des MICI de 26% y est retrouvée **(70)**.

Chez les adultes, l'incidence des MICI est bimodale avec un premier pic de fréquence de 20 à 29 ans pour la MC, et entre 20 et 39 ans pour la RCH **(66)**.

Les MICI sont préférentiellement retrouvées dans les catégories socio-économiques favorisées. A la différence de la MC, on note dans la RCH une prépondérance masculine.

Au Canada, Bernstein et al. **(11)** ont étudié l'épidémiologie des MICI diagnostiquées entre 1984 et 1995 dans 5 provinces : ils retrouvent chez les moins de 20 ans une incidence (8,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an) et une prévalence (43,3 cas / 100 000 individus) de MC la plus importante jamais reportée.

I.2) Histoire naturelle

L'évolution de ces incidences dans les pays dits «développés» s'est accompagnée d'une modification de l'histoire naturelle des maladies inflammatoires digestives dans la présentation, le traitement et le devenir.

Les délais diagnostiques pour la MC se sont progressivement raccourcis comme l'ont démontré Jess et al. **(52)** dans leur suivi de cohorte de MICI adultes pendant 5 décennies.

Le taux de résections intestinales au cours du suivi des MC a lui aussi diminué statistiquement ; dans la RCH, le recours à la proctocolectomie n'a pas diminué.

Le risque néoplasique colorectal au cours du suivi est resté stable.

Concernant la répartition globale des MICI, il semble que le gradient Nord/Sud s'atténue avec cependant une persistance d'incidences plus élevées dans les pays d'Europe du Nord et en Amérique du Nord **(99)**.

Au sein de familles MICI, l'anticipation familiale est décrite pour les MC avec un âge au diagnostic médian 16 ans plus tôt avant leurs parents **(41)**.

Il n'y a cependant pas de corrélation entre ce phénomène d'anticipation et la sévérité de la maladie dans la descendance.

I.3) Théories et facteurs de risque

La notion de répartition géographique différente Nord/Sud ainsi que l'augmentation du risque de MICI chez les migrants en Europe comme les Asiatiques, ont conduit à l'étude du rôle des facteurs environnementaux. D'autres arguments comme la concordance incomplète chez les jumeaux monozygotes (35% pour les MC et 16% pour la RCH **(102)**), ou l'existence de formes conjugales de MICI ont conforté cette idée, faisant émerger de nouvelles hypothèses comme la théorie hygiéniste **(59)**, la théorie infectieuse ou l'hypothèse de la chaîne du froid. Leurs noms diffèrent mais toutes trois se réfèrent finalement au mode de vie actuel.

Dans l'étude pédiatrique cas-témoins de Baron et al **(7)** menée chez 222 MC et 60 RCH, l'histoire familiale de MICI, la vaccination par le BCG (par son profil de stimulation TH1), l'allaitement maternel et l'eczéma constituent des facteurs de risque de MC alors que la consommation régulière d'eau du robinet serait protectrice.

Pour la RCH, les antécédents familiaux de MICI, une grossesse pathologique maternelle et la promiscuité semblent être des facteurs de risque, alors que l'appendicectomie «précoce» (avant l'âge de 20 ans) serait protectrice.

L'association statistiquement significative n'a pas été retrouvée avec certaines affections virales comme la rougeole, ou même sa vaccination.

Le rôle potentiel des mycobactéries a aussi fait l'objet d'une longue controverse sans pour autant aboutir à son implication formelle dans la pathogénèse des MICI **(51)**.

Dans l'histoire naturelle de la RCH, l'étude de Cosnes et al. **(19)** souligne le rôle protecteur de l'appendicectomie déjà démontré dans d'autres études **(94)**, avec une potentialisation de l'effet bénéfique vis-à-vis du risque de colectomie en cas de tabagisme associé.

En revanche, le tabagisme est pour la MC un facteur de risque connu et évitable, encore plus néfaste dans la population féminine. Le tabagisme est associé aux formes compliquées de MC telles que les formes sténosantes ou pénétrantes, et aux localisations iléales. On note aussi plus de corticothérapies orales, de thérapeutiques immunosuppressives et d'indications chirurgicales dans la population MC tabagique.

Il faut plusieurs années d'arrêt avant d'obtenir une amélioration sémiologique sur le plan digestif **(62)**.

Concernant l'alimentation, les produits sucrés sont inconstamment retrouvés dans les facteurs «prédisposant» aux MICI.

L'étude cas-témoins pédiatrique de Amre et al. est particulièrement intéressante **(2)**. Elle est menée chez 130 MC (dont 59% garçons) et souligne le rôle protecteur de la consommation de fruits et légumes, du poisson et des fibres alimentaires, et l'intérêt unanimement reconnu des $\Omega 3$.

Les sodas, le thé, le café, les hot-dogs ou les hamburgers ne sont à priori pas associés au développement de la MC.

Le rôle du stress a aussi été étudié **(69)**: il modifie le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'interaction bactérie-muqueuse digestive via les mastocytes et la sécrétion périphérique de Corticotrophin Releasing Factor (CRF). Il peut exacerber la symptomatologie de poussée par son effet sur la motilité intestinale. Il est pour plusieurs auteurs un facteur prédictif de rechute et plus particulièrement si il survient dans un contexte de dépression ou si les «événements de vie» se sont récemment multipliés.

Au cours des dernières décennies et avec les modifications épidémiologiques des MICI, plusieurs théories ont été avancées.

Dans les pays en voie de développement, l'«endémie» d'helminthiases où parallèlement on retrouve une moindre prévalence des MICI, a conforté la théorie hygiéniste et soulevé l'hypothèse de la Boucle d'Or (ou «Goldilocks») **(61)** : un inoculum d'helminthes conduit à la production de lymphocytes T régulateurs, qui participent au mécanisme de tolérance immunitaire par l'hôte.

Il y a 3 principales espèces de trichocéphales dont le Trichuris suis. Les essais cliniques prometteurs de Summers et al. **(104)** ont étudié l'efficacité et la tolérance des helminthes (immunomodulatrices par la modification du profil de réponse en TH2) dans les MICI de l'adulte sans que ces parasites soient actuellement reconnus comme une solide option thérapeutique...

L'hypothèse de la chaîne du froid est relative aux modifications du style de vie avec notamment l'arrivée dans les ménages des réfrigérateurs. Elle a conduit à l'étude de bactéries comme les Yersinia ou Listeria qui pourraient intervenir dans la pathogénèse de la MC **(47)**.

Finalement, les études se sont succédées pendant plus de cinquante années de recherche afin d'identifier les facteurs de risque qui interviendraient dans la physiopathologie des MICI.

Il semble qu'aujourd'hui on retienne le tabagisme comme facteur aggravant dans la MC, et l'appendicectomie, protectrice dans le RCH quand elle est réalisée précocement.

Le reste des résultats est malheureusement inconstant.

II) GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI

II.1) Physiopathologie générale

Bien que la MC et la RCH soient des formes «communes» de MICI, leur physiopathologie est imparfaitement connue. Les MICI restent des affections cryptogénétiques où interviennent différents facteurs : la prédisposition génétique, les facteurs immunologiques et l'environnement.

L'homéostasie digestive résulte globalement d'un équilibre entre les mécanismes de prolifération et d'apoptose mais il existe des niveaux plus fins de régulation :

- l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale ;
- l'immunité innée au sein de la lamina propria médiée par les macrophages, les cellules NK, les polynucléaires neutrophiles, la muqueuse épithéliale et endothéliale avec le rôle des Toll Like Receptors que nous allons détailler **(1)** ;
- l'immunité acquise médiée par les lymphocytes T et B après exposition à un antigène **(58)** et prolifération clonale ;
- la production de cytokines :
 - pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF α) ;
 - anti-inflammatoires (IL-1RA, IL-10, TGF β) ;
 - immunorégulatrices de type 1 (IL-2, IFN γ) ou 2 (IL-4, IL-5, IL-13) ;
 - aux propriétés chimioattractantes, les chimiokines (CXC ou CC) **(28)**.

Le schéma 1 est un rappel de physiopathologie générale, avec quelques applications thérapeutiques :

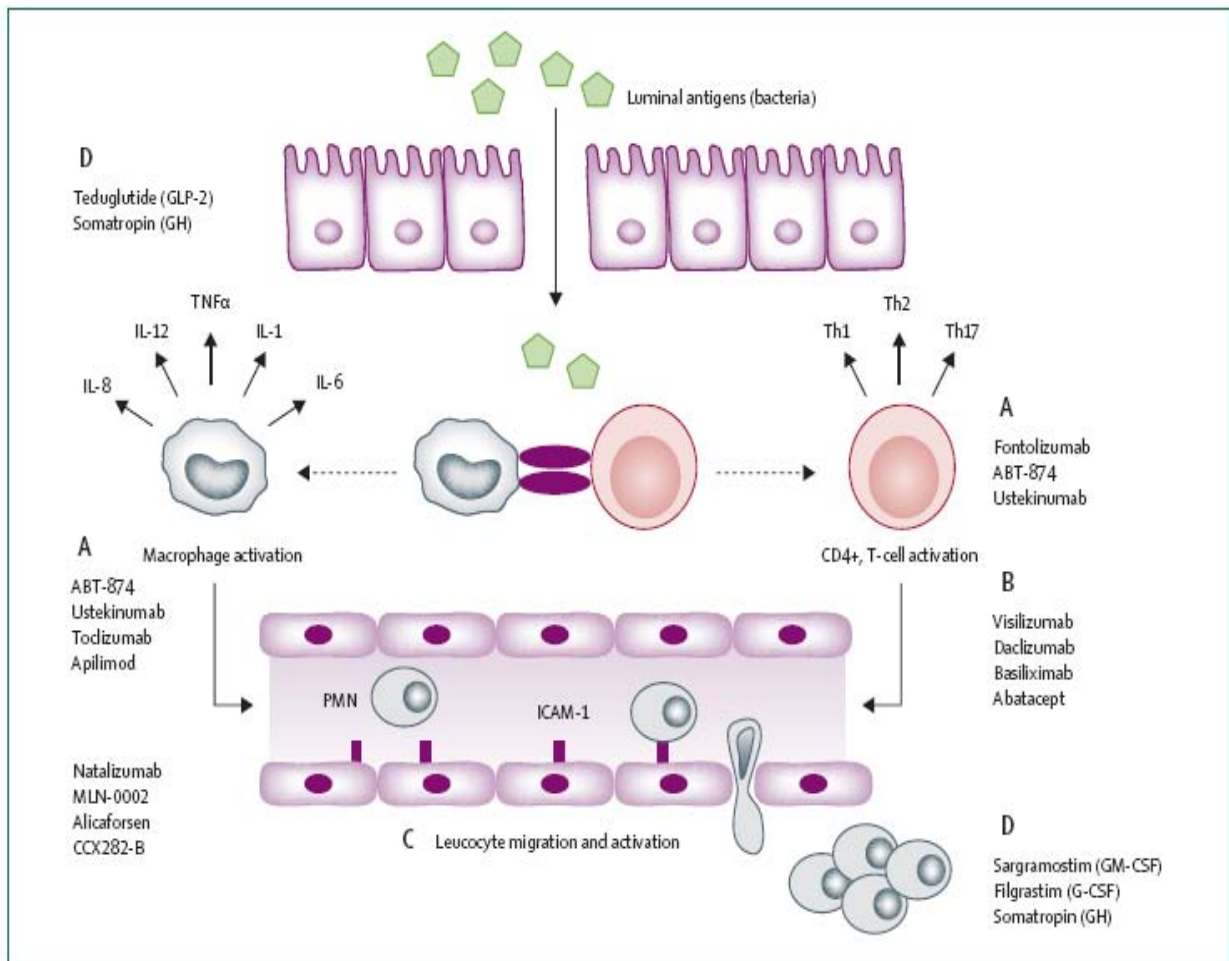


Figure 1: Overview of therapeutic targets in Crohn's disease: cytokine therapies (A), T-cell blocking agents (B), antiadhesion molecules (C), and growth factors (D)

D'après Peyrin-Biroulet et al, Lancet 2003 (79)

Les MICI se caractérisent par une dysrégulation immunitaire chez un hôte génétiquement prédisposé, avec une réponse immunitaire de type T inadaptée qui se surajoute à une fonction anormale du système inné.

Cette dysfonction peut intéresser les TLR, médiateurs de l'immunité innée, exprimés par les cellules myélomonocytaires, endothéliales et épithéliales.

Ce sont des protéines transmembranaires (domaine intra-cytoplasmique et domaine extra-cellulaire riche en leucine) ; 10 types ont été décrits.

Ce sont les TLR2 et TLR4 qui sont responsables de l'activation de la voie NF- κ B (1).

L'anomalie peut porter sur les cellules dendritiques qui sont responsables de l'activation cellulaire T après présentation d'antigène et donc participent à la réponse adaptative, induite. Ces cellules sont normalement séparées de la lumière intestinale par les cellules cylindriques épithéliales qui constituent une barrière anatomique vis-à-vis de l'exposition antigénique. La circulation anormale d'antigène via cette monocouche cellulaire ainsi que des variations fonctionnelles ou de distribution des cellules dendritiques sont retrouvées dans les MC **(100)**.

Les profils de réponses cytokiniques ont aussi été étudiés : aujourd'hui, la dualité Th1 dans la MC / Th2 dans la RCH apparaît moins nette, permettant d'utiliser les mêmes classes thérapeutiques (type biothérapies) dans les 2 affections.

Un article récent **(50)** a même retrouvé des taux de Th1 moins importants dans les MC précoces que chez les sujets sains et il semble qu'il existe une variabilité interindividuelle dans la balance Th1/Th2 au fil du temps.

Le rôle des cellules Th17 issues ni de la voie Th1, ni Th2, a d'ailleurs suscité beaucoup d'intérêts. Les Th17, effecteurs des lymphocytes T CD4, ont en effet une sécrétion augmentée dans les MICI. Ils sont responsables de la sécrétion d'IL-17 et interagissent avec les myofibroblastes coliques **(3)**.

Leur différenciation en IL-17 nécessite l'IL-23, l'IL-6 et le TGF- β 1, et c'est le Th17 qui exprime à sa surface le récepteur IL-23R **(95)**.

Plusieurs étapes sont donc finalement nécessaires à l'induction puis à la pérennisation de l'inflammation:

- activation de la voie NF- κ B et des kinases de stress ;
- infiltration locale inflammatoire par des médiateurs activés (lamina propria) **(46)** ;
- inhibition de la mort cellulaire programmée ou apoptose **(89)**.

II.2) Génétique

La MC a été décrite sous le nom d'iléite terminale en 1932 par le Docteur Burril B. Crohn.

La première histoire familiale de MICI a été publiée par Kirsner et Spencer en 1963.

L'âge précoce de révélation des formes pédiatriques de MICI et les observations de jumeaux sont venus secondairement conforter l'idée que la génétique et l'immunité innée ont une place prépondérante dans la pathogénèse des MICI.

II.2.A) NOD2-CARD15

Le premier gène de susceptibilité dans la MC est le NOD2-CARD15 ; il a été identifié en 2001 par 2 équipes différentes simultanément. Il est localisé en 16q12 et contient 12 exons codants pour une protéine de 1040 acides aminés. Il est l'un des acteurs de l'immunité innée.

La protéine intracytoplasmique synthétisée est activée par des peptides dérivés du peptidoglycane présents dans les parois cellulaires bactériennes.

Il est formé de 2 domaines de recrutement et d'activation de la chaîne des caspases :

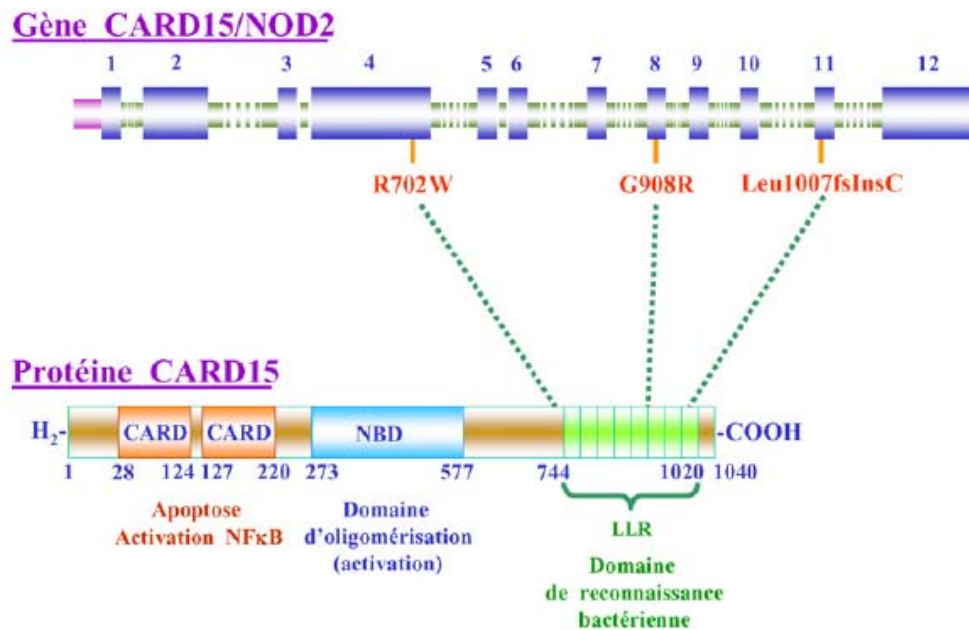
- un domaine N-terminal avec 2 CARD liés aux nucléotides NBD ;
- un domaine C-terminal riche en leucine (LRRs) **(29, 64)**.

C'est le facteur de transcription RICK qui après interaction CARD-CARD entraîne une cascade de phosphorylations et l'activation de la voie NF- κ B.

Sur les 30 mutations connues, 3 d'entre elles, ponctuelles, représentent 82% des chromosomes mutés chez les caucasiens avec les polymorphismes suivants :

- R702W l'arginine (R) remplacée par du tryptophane (W) en position 702 de la protéine ;
- G908R avec la glycine (G) remplacée par l'arginine (R) ;
- Leu1007fs avec l'insertion de la base cytosine en position 1007 de l'ADN codant ce qui occasionne un décalage du cadre de lecture.

Le schéma 2 est une représentation du gène NOD2/CARD15 et la protéine synthétisée :



D'après Lamoril et al, Immuno-analyse Biol Spé 2007 (64)

Dans la MC, la fréquence cumulée des 3 mutations principales est de 29%.

Pour la RCH, la fréquence est identique à celle de la population générale qui est de 7%.

D'autre part, l'analyse de la population caucasienne saine retrouve une distribution des mutations variable sur l'ensemble du globe qui n'explique pas les variations d'incidences entre les différents pays.

Il s'agit donc d'une mutation ni nécessaire ni suffisante dans la pathogénèse des MICI, qui représente environ 20% de la prédisposition génétique à la MC **(45, 49)**.

Sa mutation est associée phénotypiquement à la localisation iléale, et à la gravité de la maladie. L'augmentation du nombre de mutations favorise la survenue de complications comme les sténoses **(67)**.

Sur le plan histologique, l'analyse de biopsies coliques de MC pédiatriques a montré (après RT-PCR) une surexpression de CARD15 au sein des macrophages et des cellules épithéliales coliques inflammatoires **(12)**.

II.2.B) Autres gènes

D'autres gènes candidats sont cités pour leur implication dans la MC :

- le locus IBD3 du chromosome 6p ;
- le locus IBD5 en 5q31-33 avec les blocs haplotypiques OCTN1 et 2 (ou SLC22) ;
- le gène ABCB1 connu aussi sous le nom de MDR1 du chromosome 7 ;
- le gène DLG5 situé sur le chromosome 10 impliqué dans le maintien de l'intégrité épithéliale ;
- d'autres loci comme IBD2 du chromosome 12 ou IBD4 du chromosome 14.

Aucun de ces gènes n'a pour l'instant d'implication formellement reconnue dans la pathogénèse des MICI; ils ne sont pas analysés en pratique courante au cours du suivi **(64)**.

Cependant, plusieurs résultats intéressants sont déjà publiés :

- l'étude cas-témoins pédiatrique italienne **(23)** retrouve préférentiellement les polymorphismes de CARD15 et de OCTN dans la MC pédiatrique ;
- le variant DLGR R30Q est surreprésenté dans la population masculine des MC pédiatrique **(103)** ; il pourrait avoir un rôle protecteur dans la population pédiatrique féminine de MC **(13)**.

Malgré des variations génétiques fréquemment retrouvées dans le MC, l'analyse multivariée de Okasaki et al. **(76)** ne retrouve pas d'association avec ATG16L1, ou IBD5.

En revanche, la mutation NOD2 est observée significativement, de même que certains facteurs de risque comme les antécédents familiaux de MICI, le tabagisme et l'origine ethnique juive.

Les résultats concernant l'IL23-R sont inconstants ; dans l'étude pédiatrique de Dubinsky et al. **(33)**, le variant Arg 381 Gln codant pour la sous-unité IL-23R du chromosome 1p31 est retrouvé comme protecteur vis-à-vis de la MC, particulièrement dans la population non juive.

Il n'est pas retrouvé d'association avec la RCH.

III) PRESENTATION CLINIQUE ET THERAPEUTIQUES

Les MICI se déclarent préférentiellement au cours des 3 premières décennies, et au sein de la population pédiatrique, plutôt à l'adolescence.

25% des diagnostics de MICI sont posés avant l'âge de 20 ans.

Le retard diagnostique est fréquent, et plus important dans la MC car la RCH peut avoir une expression initiale plus bruyante.

La sémiologie est aspécifique : douleurs abdominales récurrentes, diarrhée plus ou moins sanglante, hypotrophie staturo-pondérale...La traduction clinique est parfois moins typique avec une anorexie, une anémie chronique, une aphtose récidivante, un érythème noueux, une pancréatite, ou une hyperthermie au long cours **(48)**.

Dans 10% des cas environ, il n'est pas possible de discerner une MC d'une RCH et la colite est dite «inclassée». L'histologie objective des stigmates d'inflammation associés à des modifications architecturales en l'absence d'éléments évoquant une autre étiologie (colite infectieuse, allergie...) (Critères de Porto) **(35)**.

III.1) La maladie de Crohn

Spécifiquement chez l'enfant, on retrouve la perte de poids, la fièvre et d'éventuelles lésions anales.

Les douleurs abdominales sont fréquentes, aussi bien chez l'adulte ; elles sont parfois l'unique traduction clinique de la maladie.

Il faut aussi savoir évoquer ce diagnostic devant un retard staturo-pondéral ou pubertaire apparemment isolé **(114)** ou un tableau de pseudo-anorexie mentale.

Des symptômes extra-digestifs peuvent compléter le tableau comme chez l'adulte dans 50% des cas. Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes avec les rhumatismes périphériques, ou l'atteinte axiale (colonne, bassin).

L'étude pédiatrique de Jose et al. **(54)** retrouve une sémiologie extra-digestive antérieure au diagnostic dans 6% des cas (arthralgies, aphtoses buccales fréquentes).

Au cours du suivi, ce sont l'ostéoporose, l'anémie et toujours les arthralgies qui sont les plus fréquemment rencontrées.

Au niveau cutané, on note l'association possible avec le pyoderma gangrenosum.

Dans les atteintes oculaires, il s'agit préférentiellement d'uvéïte.

Sur le plan hépatique, on décrit des hépatites auto-immunes parfois associées à une cholangite sclérosante (overlap syndrome).

Des lithiases rénales sont aussi potentiellement associées aux formes iléales de MC **(75)**.

Dans l'hypothèse d'une prédisposition génétique à ce type d'affection, l'association à d'autres pathologies auto-immunes a été étudiée par Cohen et al. **(18)** chez des adultes MICI versus contrôles sains. Les résultats concernant le psoriasis sont inconstants, mais une association significative a été retrouvée entre la RCH ou la MC, et la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.

Les formes précoces (au cours de la première année de vie) sont plus sévères dans leur présentation et leur histoire naturelle **(87)**.

La présentation peut être tout à fait inhabituelle comme une gastropathie sévère isolée révélant une MC pédiatrique **(73)** ou la carence en vitamine B12 dans une MC iléale de l'adulte avec microgranulome à l'anatomopathologie **(111)**.

Enfin, dans la minorité de MC obèses, la maladie est préférentiellement pénétrante et plus sévère, requérant plus d'hospitalisations au cours du suivi **(14)**.

Au niveau biologique, le syndrome inflammatoire est classique (élévation de la VS à la 1^{ière} heure, de la CRP, thrombocytose, anémie) ; la recherche d'auto anticorps de type ASCA est une aide au diagnostic.

En effet, la combinaison «ASCA positif- pANCA négatif» a une sensibilité diagnostique dans la MC de l'adulte de 49%, une spécificité de 97% et une valeur prédictive positive de 96% **(82)**. Au sein de la population pédiatrique suivie pour une MC à Nancy, les ASCA sont positifs dans 66% des cas, avec des pANCA négatifs dans 85% des cas (dans les RCH respectivement 0% et 28%).

Au niveau endoscopique, on dispose aujourd'hui d'appareils souples (tubes rigides autrefois) avec fibres optiques dédiés à l'enfant et de la vidéo-endoscopie permettant une exploration colique complète et iléale.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une inflammation transmurale et discontinue du tractus gastro-intestinal qui peut s'étendre de cavité buccale à l'anus. Cette maladie peut intéresser successivement, simultanément ou isolément un ou plusieurs segments digestifs. La présence (initialement ou au décours d'un contrôle endoscopique) en anatomopathologie d'un granulome épithélioïde giganto-cellulaire est pathognomonique mais inconstante.

Sur les 91 MC suivies à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, le granulome est retrouvé dans 47% des cas.

Dans les cohortes pédiatriques de MC avec granulomes, la maladie est plus sévère : plus de formes pénétrantes au diagnostic, plus de corticothérapies ou d'indications thérapeutiques immunosuppressives, et plus d'hospitalisations au cours du suivi **(43)**.

La localisation préférentielle de la maladie chez l'adulte (par ordre décroissant de fréquence) au diagnostic est l'iléon terminal, le colon, la jonction iléo-caecale, et le tractus digestif supérieur.

Chez l'enfant, l'atteinte au diagnostic est principalement iléo-pancolique (71%), avec une diminution des formes coliques pures ou du grêle (respectivement 10 et 19%) par rapport aux adultes **(5)**.

Les complications potentielles sont la sténose, l'occlusion, les abcédations ou les fistulisations. On a aussi la notion d'extension au cours du suivi, démontrée par Cosnes et al. **(20)** avec modification du profil de la maladie : diminution des formes inflammatoires au profit des formes perforantes.

A plus long terme, il faut proposer une surveillance endoscopique devant le risque théorique de transformation maligne compte tenu du caractère chronique de l'inflammation **(105)**.

Dans les classifications, celle de Vienne (1998) a succédé à celle de Rome (1991) qui était basée sur la localisation au diagnostic, les antécédents chirurgicaux et la forme clinique de la MC (inflammatoire, pénétrante ou sténosante).

Les critères de Vienne considèrent l'âge de révélation de la maladie, la localisation initiale et le type de maladie comme principaux éléments phénotypiques.

La révision de Montréal est une analyse plus fine avec des sous-classes des items précédemment cités **(93)**.

En pratique courante, on se réfère à des scores d'évolutivité qui ont évolué devant la variabilité phénotypique de la maladie et l'absence de spécificité sur le plan sémiologique : exemple du score de LENNARD-JONES (1970), du score GREC (Groupe de Recherche sur les Entéocolites inflammatoires Cryptogénétiques (1978)), et de l'OMGE (Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie (1982)), plus adapté aux formes coliques.

Aujourd'hui, on utilise des évaluations comme l'indice de BEST (CDAI) ou le score de Harvey Bradshaw, plus adapté à la pratique quotidienne.

Cet index est un recueil sur une journée d'une somme d'items portant sur le bien-être général, la notion de douleurs abdominales, la fréquence de la diarrhée, ajouté à des données de l'examen clinique comme la palpation abdominale et la présence de signes de poussée extra-digestifs.

En pédiatrie, on peut utiliser le pCDAI qui associe des données cliniques similaires à celles du Harvey Bradshaw à des données paracliniques telles que l'hématocrite.

Prise en charge thérapeutique:

1) Pour mettre le patient **rémission clinique**, plusieurs modalités thérapeutiques sont possibles :

- les 5 amino-salicylés (mésalazine ou Pentasa®) par voie générale ou locale sous forme de lavement ou suppositoire qui ont un effet anti-inflammatoire par inhibition des cyclooxygénases, des lipooxygénases et des lymphocytes B, et qui contrôlent la prolifération cellulaire et l'apoptose grâce au récepteur nucléaire de type PPAR γ ;
- le budésonide (Entocort®) *per os* à action «locale» (compte tenu de sa destruction après le premier passage hépatique) ;
- la prednisone orale (Cortancyl®), anti-inflammatoire par l'inhibition du recrutement et de la prolifération des lymphocytes, des monocytes, des macrophages, de la migration des polynucléaires neutrophiles, et par la diminution de la production de médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines, les leucotriènes ou les prostaglandines (9, 60).

Prise en charge nutritionnelle des MICI :

Cette une pathologie où la mise au repos digestif est salutaire initialement.

En pédiatrie, l'effet anti-inflammatoire de la NEDC est démontré en poussée de MC **(44)**.

Le Modulen®, mélange réputé riche en TGFβ, a une efficacité prouvée dans la prise en charge des MC de l'enfant. L'intérêt sur la prévention des rechutes est plus discuté. Par contre, le retentissement nutritionnel d'une poussée peut-être moins important avec les compléments nutritionnels oraux type Elemental SHS®, empêchant une dénutrition sévère.

La place de la nutrition parentérale continue (NPC) est réservée aux formes très sévères de MC.

De nouvelles thérapies sont à l'étude:

- utilisation des acides gras poly-insaturés ω3 : PPARγ, exprimé dans le tissu adipeux ou le colon, peut utiliser comme ligand naturel les prostaglandines J2 pour former un hétérodimère qui joue sur l'homéostasie digestive ; il s'agirait d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle **(34)** ;

- utilisation de prébiotiques et de probiotiques (micro-organismes vivants non pathogènes) dont l'intérêt reste limité à ce jour dans les MICI, mais qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans les pathologies allergiques ou la prévention de la diarrhée du voyageur **(30)**.

Indications thérapeutiques :

- En première ligne et dans le cas de MC modérée, les amino-salicylés sont indiqués : mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®).
- Dans les formes d'intensité moyenne et sévère, recours à la corticothérapie et à la NEDC avec Modulen® ;
- Dans les formes sévères d'emblée, indication de NPC, de corticoïdes par voie IV, avec NEDC et discussion de l'indication des biothérapies ;
- Dans les fissures périanales ou en post-opératoire : l'antibiothérapie par métronidazole (Flagyl®) ou ciprofloxacine (Ciflox®) est indiquée. La ciprofloxacine, photosensibilisante, est utilisée avec prudence en pédiatrie compte tenu des risques de tendinopathies, et prescrite hors AMM.

2) Après l'obtention de la rémission clinique, au long cours et dans le cadre de la **prévention des rechutes**, l'azathioprine (Imurel®) antimétabolite immunosuppresseur et le MTX (Méthotrexate®) antimétabolite antinéoplasique, sont utilisés en pratique courante en pédiatrie depuis quelques années **(9)**.

Le MTX agit par inhibition compétitive avec la dihydrofolate réductase ; il diminue la production de cytokines pro-inflammatoires, et induit l'apoptose lymphocytaire.

La 6-MP (Purinéthol®) et sa prodrogue l'azathioprine sont des analogues puriques convertis en 6-TGN : ils induisent l'apoptose et ont un effet anti-prolifératif.

Plus rarement, on utilise le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le FK506 (Tacrolimus®) : l'indication reste réservée aux formes très sévères et après avis d'experts **(60)**.

Des greffes de moelle osseuse sont très exceptionnellement pratiquées.

Le recours à la chirurgie doit rester limité aux complications, car elle n'est pas comme dans la RCH potentiellement curative. L'équipe de Cosnes et al. **(21)** a relevé les indications chirurgicales et les complications intestinales de MC, sans trouver de diminution significative des recours à la chirurgie ou complications avec l'utilisation des immunosuppresseurs.

Selon Vernier-Massouille et al.**(117)**, ceux-ci influenceraient positivement l'histoire naturelle des MC en diminuant le risque de recours chirurgical.

Récemment, une étude récente de Cézard et al. (GFHGNP) menée chez 122 enfants, multicentrique, randomisée en double insu, vient de démontrer que la mésalazine serait finalement peu efficace dans la prévention des rechutes de la MC chez l'enfant **(17)**.

III.2) La rectocolite hémorragique

Le diagnostic est suggéré devant la sémiologie digestive à type de diarrhée sanglante nocturne ou préférentiellement postprandiale, associée à des douleurs abdominales, la notion de fausses envies, la douleur à la défécation, et l'altération de l'état général...

La RCH se traduit par un amaigrissement dans 2/3 des cas. En revanche, le retard statural est rare (environ 5% des cas) **(114)**.

L'atteinte rectale est constante allant de la rectite isolée à la pancolite. Des ulcères ou pseudo-polypes sont classiquement retrouvés en endoscopie, où la muqueuse friable peut saigner spontanément ou au contact de l'endoscope.

L'atteinte continue, est muqueuse strictement sans granulome à l'histologie et il n'y a en général pas de localisation haute **(48)**.

Chez l'enfant, la localisation au diagnostic est pancolique dans 32% des cas, avec une atteinte rectale isolée de 11% **(5)**.

La classification de Vienne porte sur la localisation anatomique ou la sévérité de la maladie.

Le tableau 1 résume la classification de Montréal :

Disease	Factor	Grade	Description
Crohn disease	Age at diagnosis	A1	Younger than 16 years
		A2	17–40 years
		A3	Older than 40 years
	Location	L1	Ileal
		L2	Colonic
		L3	Ileocolonic
		L4 ^a	Isolated upper disease
	Behaviour ^b	B1	Nonstricturing, nonpenetrating
		B2	Stricturing
		B3	Penetrating
Ulcerative colitis	Extent	E1	Ulcerative proctitis
		E2	Left-sided UC (distal UC)
		E3	Extensive UC (pancolitis)
	Severity	S0	Clinical remission
		S1	Mild UC
		S2	Moderate UC
		S3	Severe UC

^aL4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.

^b“p” is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

*D'après Satsangi et al.,
2006 (93)*

Dans la sémiologie extra-digestive, on retrouve les symptômes rhumatologiques (rhumatisme périphérique ou axial), dermatologiques (aphtes, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (uvéite, épisclérite), hépato-biliaires (hépatite, cholangite sclérosante)...

Ces signes cliniques peuvent d'ailleurs précéder le diagnostic le RCH.

Les pancréatites, thromboses veineuses ou artérielles sont rarement retrouvées.

Des complications comme la colectasie et l'anémie sévère sont possibles.

A plus long terme, il existe un risque de cancérisation colique surtout si la RCH a été précoce et si il s'agit de formes étendues **(114)**.

Au niveau sanguin, l'association pANCA présent sans ASCA a une sensibilité diagnostique pour la RCH de 57%, une spécificité de 97% et une VPP de 92,5% **(82)**. Dans la cohorte des RCH de l'Hôpital d'Enfants, les pANCA sont positifs dans 72% des cas avec des ASCA négatifs dans 100% des cas.

Plusieurs scores d'évaluation clinique (Simple Clinical Colitis Activity Index **(120)**, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index **(115)**) se sont succédés pour évaluer l'activité des colites.

Actuellement, on utilise le score de Lichtiger qui tient compte du bien-être général, de la fréquence des selles, de la quantité de sang émise, de la notion de selles nocturnes et d'incontinence fécale, du recours à un traitement anti-diarrhéique, de l'intensité des douleurs abdominales et de la palpation abdominale.

Dans les différentes options thérapeutiques, on retrouve les 5 amino-salicylés comme la mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®), l'olsalazine qui associe 2 molécules de 5-ASA (Dipentum®) ou le 4 amino-salicylate (Quadrassa®).

En cas de proctite ou d'atteinte colique gauche, la corticothérapie locale est efficace **(9)**.

Une nouvelle formulation de mésalazine est disponible chez l'adulte : c'est la forme MMX (Multi Matrix System), gastro-résistante, à action colique, dont l'efficacité a été démontrée dans la prise en charge des RCH modérées de l'adulte **(25)**.

Les immunomodulateurs sont aussi utilisés dans la prise en charge thérapeutique (Azathioprine, Ciclosporine) et les biothérapies peuvent aussi être indiquées.

La chirurgie est possiblement indiquée devant un échec du traitement médical ou une colectasie rebelle au traitement intensif codifié : colectomie avec anastomose iléo-anale ou iléo-rectale avec ses complications potentielles (stérilité, continence), envisagé après un traitement de deuxième ligne par ciclosporine, ou échec de biothérapies.

Dans la RCH, il n'y a pas d'effet du support nutritionnel **(32)** et pas d'indication d'antibiothérapie.

Le risque de dégénérescence augmente avec l'extension de la maladie et la durée d'évolution, surtout après 10 ans, imposant des contrôles endoscopiques réguliers.

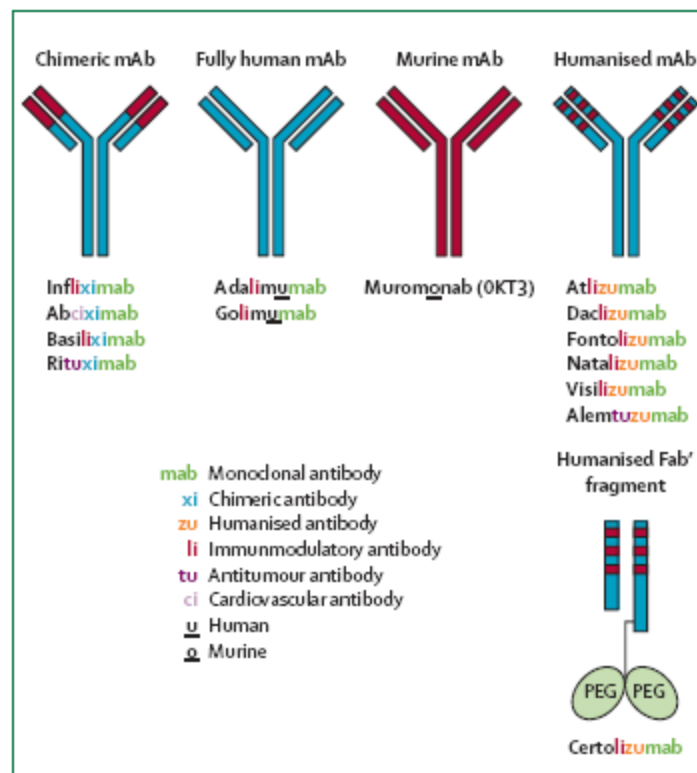
Dans les dernières innovations, l'intérêt de E. coli Nissle 1917 (Mutaflor®) a été démontré avec un haut niveau de preuve dans la prévention des rechutes de RCH de l'adulte **(96)**.

III.3) Les biothérapies

Les biothérapies ont émergé parallèlement à l'évolution des connaissances sur la physiopathologie des maladies intestinales. Le $\text{TNF}\alpha$ y joue un rôle central, sa concentration est augmentée dans les selles, le sang périphérique, et au sein de la lamina propria des patients MICI. Le $\text{TNF}\alpha$ est la cible des anticorps monoclonaux (39).

Les trois principales molécules utilisées en gastroentérologie sont l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pégol. Elles sont initiées après un bilan pré-thérapeutique complet compte tenu des risques de tuberculose latente ou néoplasiques potentiels.

Le schéma 3 résume les principaux anticorps monoclonaux et leur nomenclature :



D'après Baumgart, Lancet 2007 (9)

III.3.A) L'infliximab

Commercialisé sous le nom de Rémicade® par les laboratoires Centocor et Schering-Plough, il a été introduit en pratique clinique en 1997.

L'AMM permet le traitement des Crohn pédiatriques sévères ou des formes fistulisantes chez l'enfant de 6 à 17 ans depuis Juin 2007, et de la RCH sévère qui n'a pas répondu au traitement conventionnel (AMM chez l'adulte uniquement).

Il est aussi indiqué dans d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 chimérique (75% humain et 25% murin) qui neutralise le TNF α circulant et trans-membranaire, et qui s'administre par voie IV (administration lente en milieu hospitalier).

Il fixe le complément, entraîne une cytotoxicité anticorps-dépendante et induit l'apoptose des lymphocytes activés de la lamina propria **(39)**.

L'efficacité prolongée de ce type de molécule après une infusion s'explique par l'activation de la chaîne des caspases, responsable de l'apoptose des LT activés de la lamina propria **(86)**.

Dans la MC, l'infliximab est efficace dans l'induction de la rémission, notamment dans les formes fistulisantes de l'adulte **(81)**, et chez l'enfant **(63)**.

Dans l'induction et la maintenance de la rémission du Crohn pédiatrique sévère de l'enfant, le Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP) **(88)** a démontré dans une étude prospective multicentrique et randomisée chez 40 enfants, la supériorité du traitement systématique par infliximab versus traitement à la rechute (respectivement bras A et B du protocole) en ce qui concerne le syndrome inflammatoire et l'évolution trophique.

Concernant la RCH, plusieurs études multicentriques contrôlées randomisées en double aveugle objectivent l'efficacité de l'infliximab dans la prise en charge des RCH, tant dans l'induction de la rémission que dans la prévention des rechutes (ACT 1 et 2) **(90)**.

Le bénéfice sur la qualité de vie des patients étudié par Feagan et al. **(40)** retrouve une amélioration franche durant une année avec la maintenance des perfusions tous les 2 mois.

III.3.B) L'adalimumab

L'adalimumab ou Humira® (laboratoire Abbott) n'a pas l'AMM pédiatrique. Il est utilisé en pratique clinique dans la MC depuis Février 2007, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans les cellules ovariennes de hamster chinois dont la voie d'administration est sous-cutanée.

Il se lie aussi au TNF α circulant et transmembranaire et induit comme l'infliximab, une cytotoxicité ainsi qu'une apoptose lymphocytaire **(39)**.

L'étude GAIN (adulte) retrouve une réponse clinique significative (après échec ou effets secondaires de l'infliximab) avec l'adalimumab versus placebo ($p < 0,001$) **(92)**.

Dans la maintenance de la rémission, l'essai CLASSIC II démontre le bénéfice du traitement hebdomadaire (40 mg) versus placebo avec une excellente tolérance chez les patients MC naïfs pour l'infliximab.

La bonne tolérance de l'adalimumab est soulignée dans l'étude de Oussalah et al. **(78)**.

III.3.C) Le certolizumab pégol

Le certolizumab pégol ou Cimzia® (laboratoire UCB) correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé, lié à une molécule de poly-éthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa demi-vie.

Il n'y a pas d'autorisation d'utilisation de ce produit au sein de la communauté européenne.

Administré par voie sous-cutanée, il neutralise le TNF circulant et transmembranaire. A noter qu'il ne passe pas la barrière placentaire en raison de l'absence de fragment Fc **(39)**.

L'effet bénéfique du certolizumab a été observé dans l'étude de Rutgeerts et al. **(91)**, avec une amélioration du bien-être et un taux de rémission clinique statistiquement significatif par rapport au groupe placebo.

III.3.D) «Bémol», le lymphome ...

L'association thérapeutique immunosuppresseur-biothérapie suscite beaucoup d'interrogations quant au risque de lymphome. Avec les indications rhumatologiques des anti-TNF, sont déjà parues plusieurs publications relatives au taux de néoplasies en cours de traitement.

Aussi, l'étude de Wolfe et al. **(121)** menée sur une cohorte de polyarthrites rhumatoïdes traitée par infliximab et méthotrexate ne retrouve pas d'augmentation évidente du risque de lymphome dans le cas de cette association, ou dans les traitements par infliximab ou étanercept seuls.

En revanche, une association significative est retrouvée dans le groupe traité par adalimumab (2 cas sur 1 effectif de 56).

1 cas de lymphome B malin diffus a été rapporté par Nakashima et al. **(74)** chez une patiente adulte traitée par infliximab et MTX dans le cadre de sa polyarthrite rhumatoïde, avec antécédent de MC plus récente (depuis 6 ans) et de syndrome de Sjögren.

A noter qu'au Japon, l'infliximab est utilisé dans la prise en charge des MC sévères depuis 2002, et dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde depuis 2003.

En octobre 2006, la database de l'AER (Adverse Event Reporting System) dénombrait 8 cas de lymphome T hépato-spléniques au cours de traitement par infliximab dans des MICI (7 MC et 1 RCH). Ces 8 jeunes patients recevaient simultanément un traitement par immunosuppresseur (azathioprine ou 6-MP) et 1 cas a fait l'objet d'une publication **(106)**.

Dans une communication parue en 2007 de Mackey et al. **(68)** portant sur le risque lymphomateux sous biothérapie avec traitement immunosuppresseur, l'histoire des 8 jeunes adultes est relatée ; 6 étaient décédés au moment de la publication.

L'équipe de Rosh et al. **(85)** a publié en 2007 une revue de la littérature sur le lymphome T hépatosplénique au cours des MICI pédiatriques, suivie de la publication de Shale et al. en 2008 **(97)**.

L'équipe de Beaugerie et al. vient d'étudier dans la cohorte Césame l'excès de syndromes lymphoprolifératifs survenant chez les patients MICI, adultes et enfants.

En ce qui concerne l'adalimumab, une publication de Juillet 2008 signale la modification de l'information du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) après le signalement de 3 cas de lymphomes T hépatospléniques (dont 2 traités avec azathioprine ou 6-MP) depuis la commercialisation de la molécule en 2002.

Actuellement, concernant les recommandations sur l'association à un immunosuppresseur, un rapport préliminaire du groupe de Louvain **(116)** suggère l'arrêt de l'immunosuppression après 6 mois de traitement par infliximab, sans entraîner d'effet «perte de réponse».

Après analyse du bénéfice / risque, l'attitude actuelle comporte soit une monothérapie par biothérapie, soit une courte association à un immunosuppresseur (6 à 12 mois) **(42)**.

Confortant la notion de «top-down» **(6, 24)**, il semble que le traitement combiné biothérapie-immunosuppresseur soit plus efficace dans l'induction et le maintien de la rémission, que la prise en charge conventionnelle par corticoïdes, chez les nouveaux patients diagnostiqués MC **(24)**.

Une étude prospective multicentrique est actuellement en cours au sein du GFHGNP (Cézard, Paris) afin de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab en monothérapie dans le traitement des MICI de l'enfant après arrêt des immunosuppresseurs.

IV) La calprotectine fécale

IV.1) Structure-fonction

Ce sont les travaux de Fagerhol et al. (38) qui ont permis l'identification de cette protéine en 1980, initialement dénommée «L1 protéine».

La découverte de ses propriétés antibactériennes et antifongiques par compétition avec le zinc ainsi que l'interaction avec 6 atomes de calcium lui ont secondairement conféré ce nom de calprotectine.

Il s'agit d'une protéine de liaison au calcium et au zinc de la famille S100, de 36,5 kDa, composée de deux chaînes lourdes et d'une chaîne légère non covalentes. Elle est synthétisée par les monocytes et les macrophages, et est retrouvée dans les granules des polynucléaires neutrophiles où elle représente 5% des protéines totales et 60% des protéines cytosoliques. Elle est présente en concentration plus faible dans les kératinocytes et les cellules épithéliales. Elle est sécrétée par les cellules activées ou au cours de la mort cellulaire, par translocation des granulocytes au sein de la muqueuse intestinale inflammée (8).

Elle assure un rôle régulateur immunitaire par interaction avec les métalloprotéinases zinc-dépendantes, responsables de l'activation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α . Son excrétion est corrélée à celle des polynucléaires neutrophiles marqués à l'indium 111, une technique contraignante par les 4 jours de recueil et irradiante (84, 107).

La calprotectine fécale résiste à la protéolyse intestinale ce qui la rend stable jusqu'à 7 jours à température ambiante. Elle est mesurée par méthode ELISA et sa valeur normale est inférieure à 50 $\mu\text{g/g}$ (BHN 200).

Elle n'est pas modifiée par l'alimentation ou les prises médicamenteuses (113).

Elle permet de différencier les troubles fonctionnels intestinaux des colites inflammatoires (37, 109).

Il s'agit d'un marqueur sensible d'activité des MC, et sa sécrétion est le reflet de l'activité endoscopique et histologique des RCH (22, 36).

Il s'agit donc d'un outil fiable, non invasif et reproductible au cours du suivi des MICI (15, 55).

IV.2) Variations physiologiques des taux

La calprotectine fécale est physiologiquement augmentée chez les prématurés ou les jeunes enfants, puis diminue progressivement au cours des premiers mois de vie.

Il n'y a pas de différence observée entre les filles et les garçons.

Chez 69 nouveaux-nés (naissance à terme avec une bonne adaptation néonatale), Campeotto et al. **(16)** ont étudié les variations de taux de calprotectine fécale en fonction du type d'alimentation reçu : allaitement maternel, lait artificiel, ou formule de type «prébiotique».

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, mais les résultats de calprotectine sont globalement élevés avec une médiane de 167 $\mu\text{g/g}$ (vs 50 $\mu\text{g/g}$ qui définit la normale supérieure adulte), probablement en rapport avec une immaturité digestive et une homéostasie initiale différente.

Olafsdottir et al. **(77)** ont étudié les taux de calprotectine fécale de 76 nourrissons avec coliques du nourrisson, 7 nourrissons intolérants transitoires au lactose, 9 enfants présentant des douleurs abdominales récurrentes (sans étiologie organique retenue après bilan), et 17 MICI enfants ou adolescents, comparés à ceux de 24 enfants sains. La calprotectine fécale était significativement plus élevée chez le nourrisson que chez l'enfant de plus d'1 an (7 fois plus élevée), et chez les enfants atteints de MICI par rapport au groupe des douleurs abdominales fonctionnelles.

IV.3) Applications pratiques

En pratique courante, le dosage de la calprotectine fécale présente selon nous 2 intérêts :

- le dépistage d'étiologies organiques chez des enfants à priori «étiquetés trouble fonctionnel» ;
- le suivi reproductible et non invasif des MICI : poussée (et sévérité) versus rémission, et «quantification» de l'inflammation pariétale résiduelle.

Peu d'études illustrent l'évolution longitudinale de la calprotectine fécale au cours du suivi, et les valeurs seuils prédictives d'évolution ou cut-off différent selon les auteurs **(31, 108)**.

Les travaux de Tibble et al. **(108)** trouvent un seuil de 50 µg/g, sensible et spécifique prédictif de rechute des MC et RCH chez des patients en rémission depuis 1 à 4 mois (Sen 90%, Spé 83%). Ils soulignent aussi l'intérêt de l'étude de la perméabilité intestinale (test au lactulose) pour prédire les rechutes de MC du grêle.

En 2004, l'équipe de Morali et al. **(71)** a étudié les différences de calprotectine fécale de MICI pédiatriques (22 MC, 9 RCH) en poussée versus sujets en rémission et sujets sains (19 témoins). Le résultat est statistiquement significatif ($p < 0,001$), avec un cut-off à 70 µg/g (sensibilité 91%, spécificité 91%, VPP 97%, et VPN 77%) pour discriminer les sujets colites, des troubles fonctionnels intestinaux, et pour prédire la rechute au dessus de 400 µg/g (sensibilité 87%, spécificité 74%, VPP 65% et VPN 91%).

En 2008, une étude pédiatrique réalisée chez 32 enfants (et 36 contrôles) retrouve un cut-off de 400 µg/g qui correspond à 89% des rémissions cliniques de MC dans les 9 mois suivants **(119)**.

En prospectif, D'Inca et al. **(26)** retrouvent chez 162 patients adultes MICI (65 MC et 97 RCH) en rémission clinique, un cut-off de 130 µg/g (Sen 68%, Spé 67%, VPP 52%, et VPN 79%) pour prédire la rechute clinique dans les 12 mois dans les MC coliques ou les RCH.

Chez l'adulte, Costa et al. **(22)** retrouvent à la différence de l'étude de Tibble, un plus fort facteur prédictif de rechute dans la RCH vs MC en cas de calprotectine fécale > 150 µg/g (respectivement, Sen 89% vs 87%, Spé 82% vs 43%, VPP 81% vs 50% et VPN 90% vs 83%).

Plus récemment, l'étude pédiatrique de Joishy et al. **(53)** menée chez 26 enfants de 4 à 17 ans MICI, 30 témoins TFI, et 25 témoins sains, retrouve une augmentation significative des taux de calprotectine et lactoferrine fécales dans le groupe MICI vs les 2 groupes contrôles ($p < 0,001$).

La contribution de l'étude d'autres marqueurs fécaux a été étudiée et comparée à l'usage de la calprotectine fécale. Wagner et al. **(118)** ont démontré la supériorité de la calprotectine fécale sur la myéloperoxydase ou la protéine éosinophile fécales au cours du suivi de l'efficacité thérapeutique des MICI de l'adulte.

IV.4) Diagnostic différentiel

L'urgence diagnostique en cas de diarrhée précoce rebelle sévère, doit permettre d'identifier rapidement des pathologies rares comme une atrophie microvillositaire, une dysplasie épithéliale, une entéropathie auto-immune, ou une colite inflammatoire.

Une étude a été menée par l'équipe de N. Kapel chez 25 jeunes nourrissons (médiane d'âge de 8 mois) atteints par ces affections **(57)**. Dans les cas d'entéropathies auto-immunes et de colite inflammatoire, la calprotectine est significativement ($p < 0,01$) plus élevée (médiane respective de 460 $\mu\text{g/g}$ et 1206 $\mu\text{g/g}$) que dans les affections épithéliales (valeurs normales).

En cas de polypose colique bénigne, on note une augmentation significative de la calprotectine fécale liée aux mécanismes inflammatoires associés **(80)**.

Malheureusement, selon les travaux de Roon et al **(83)** et malgré la sensibilité et la spécificité dans le suivi des MICI, la calprotectine fécale ne peut pas permettre de dépister les néoplasies colorectales.

EXPERIENCE PERSONNELLE

I) PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude réalisée au CHU de Nancy à l'Hôpital d'Enfants de Brabois à Nancy, unicentrique, rétrospective et contrôlée.

L'objectif principal est de comparer les valeurs de calprotectine fécale et d'autres marqueurs paracliniques entre la **première poussée clinique de la maladie et la première rémission clinique** obtenue.

L'objectif secondaire de cette étude est de tenter de prédire l'évolutivité de la maladie à partir des valeurs de calprotectine fécale recueillies au cours du suivi.

I.1) Patients

Cette étude pédiatrique s'intéresse à **45 enfants MICI** (27 MC et 18 RCH) dont le diagnostic a été posé entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 31 Décembre 2008.

Ces 45 patients ont bénéficié après diagnostic d'une prise en charge thérapeutique de la poussée conventionnelle (corticothérapie, mésalazine), puis d'une prévention des rechutes au long cours (azathioprine, méthotrexate...).

Sont exclus de la population étudiée :

- les enfants de moins de 4 ans compte tenu des variations physiologiques (augmentation) de la calprotectine fécale ;
- les adultes de plus de 18 ans ;
- les observations de colites inclassées pour la complexité diagnostique, et l'évolutivité toute particulière de ce groupe d'affections, et aussi pour l'évolution possible péjorative des patients (2 décès) ;
- les patients pour lesquels nous n'avons pas de données paracliniques initiales et à la rémission ;
- les patients pour lesquels les taux de calprotectine fécale sont restés normaux au cours du suivi (n=2).

Le groupe contrôle est constitué de 28 témoins sains dont l'âge est compris entre 4 et 18 ans. Les témoins chez qui on a finalement diagnostiqué une entérocologie infectieuse ou qui présentaient des rectorragies ont été exclus.

A titre d'exemple sera aussi cité un groupe de MICI (8 MC et 3 RCH) où un traitement par biothérapie (infliximab, adalimumab ou certolizumab pégol) a été initié après 2005.

Le tableau 2 résume les caractéristiques de la population étudiée :

	MC	RCH	Biothérapie	Biothérapie	Témoins sains
			(MC)	(RCH)	
Nombre sujets	27	18	8	3	28
Moyenne d'âge (ans) +/- écart-type	12.3+/- 2.8	11.2+/- 3.8	11.9+/-3.2	6.7+/-5.1	9.8+/-2.8
Médiane d'âge (ans)	12.6	12.5	12.9	5.5	9.7
Garçons	13	9	3	1	15
Filles	14	9	5	2	13
Localisation limitée (MC : 1 segment ; RCH : ne dépassant pas l'angle colique G)	12	8	2	0	0
Forme pancolique	15	10	6	3	0

I.2) Méthodologie

Le diagnostic de MICI a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques avec analyse en anatomopathologie.

L'extension de la maladie a été précisée initialement pour chaque patient à l'aide des données macroscopiques endoscopiques et histologiques.

Par convention, la date retenue de diagnostic et de première poussée est la date de l'endoscopie.

Ce sont les scores d'évolutivité évalués à chaque consultation qui définissent le statut sur des données subjectives recueillies à l'interrogatoire du patient et sur des arguments cliniques uniquement.

Un **score de Harvey Bradshaw** > ou = à 5 définit une **poussée** clinique de **MC**.

La rémission clinique est caractérisée par un score < à 5.

Un **score de Lichtiger** > ou = à 10 définit une poussée de **RCH**.

La rémission clinique est caractérisée par un score < à 10.

Des paramètres paracliniques biologiques sont relevés en poussée et rémission :

- l'hémoglobine, le taux de plaquettes, la VS à la première heure, la CRP et l'albumine dans la MC ;
- l'hémoglobine et la CRP dans la RCH.

Le patient bénéficie aussi d'un suivi longitudinal au cours duquel est relevé à chaque consultation le score d'évolutivité et où un dosage de calprotectine fécale est systématiquement effectué.

I.3) Analyse statistique

La saisie des données a été effectuée avec le logiciel Excel.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS (SAS System v9.1, The SAS Institute, Cary, NC, USA).

L'étude statistique, l'interprétation et la présentation des résultats ont été validées avec Monsieur Christophe Goetz du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

En plus des statistiques descriptives, ont été réalisées des analyses de variance, et des différences de moyenne exprimées par rapport à l'intervalle de confiance contenant 95% des valeurs, des tests t de Student, des analyses d'ANOVA ainsi que des études de corrélation.

La courbe ROC a été établie à partir des valeurs de calprotectine fécale relevées en première poussée et en première rémission clinique.

Enfin, pour les paramètres biologiques en dehors de la calprotectine fécale, nous avons retenu des «seuils» à partir desquels ont été déterminés les caractères sensibles et spécifiques de chaque marqueur en poussée vs rémission : seuil de 20 mg/L pour la PCR, 20 mm à la première heure pour la VS, 10 g/dL pour le taux d'hémoglobine, 500 000 plaquettes/mm³ pour la thrombocytose et 30 g/L pour l'albuminémie.

II) RESULTATS

II.1) Résultats globaux

Nous envisagerons successivement les résultats obtenus lors de la première poussée clinique, lors de la première rémission, puis ceux obtenus dans le groupe témoin.

II.1.A) En poussée

Nous détaillerons les résultats du groupe MICI, puis des sous-groupes MC, MC traitées par biothérapie, RCH et RCH traitées par biothérapie.

- **Groupe MICI** : La calprotectine fécale moyenne est de 3221,5+/-6110,1 µg/g avec une médiane de 1456 µg/g (252-37994).

- **Groupe MC** : Il est constitué de 27 patients qui ont bénéficié d'un traitement «conventionnel» ; l'âge moyen est de 12,3+/-2,8 ans avec une médiane de 12,6 ans (7,1-16,7). Le score d'évolutivité de Harvey Bradshaw à cette première poussée est en moyenne de 9.6+/-4 avec un score médian à 8 (5-19).

La calprotectine fécale est en moyenne à 4071,1+/-7801,8 µg/g avec une médiane de 1895 µg/g (252-37994).

Concernant les paramètres biologiques :

- 92,6% de nos MC ont en poussée une VS à la première heure > 20 mm ;
- 81,5% ont une PCR > 20 mg/L ;
- 55,6% ont un taux de plaquettes > 500 000/mm³ ;
- 25,9% ont un taux d'hémoglobine < 10 g/dL ;
- 55,6% ont un taux d'albumine < 30g/L.

- **Groupe MC-Biothérapie** : Un groupe «annexe» de MC traité par biothérapie après 2005 est constitué de 8 MC d'âge moyen de 11,9+/-3.2 ans avec une médiane d'âge à 12,9 ans (4,9-14,5).

Le score moyen d'évolutivité à la poussée avant d'initier la biothérapie est de 9+/-4 avec une médiane à 8,5 (5-18).

La calprotectine fécale moyenne est de 2201,1 $\pm$ 1784,6 μ g/g avec une médiane à 1516,5 μ g/g (657-5833).

- **Groupe RCH** : Il inclut 18 enfants avec une moyenne d'âge de 11,2 $\pm$ 3,8 ans avec une médiane de 12,5 ans (4,2-16,6).

Le score d'évolutivité de Lichtiger était en moyenne lors de cette première poussée de 11,2 $\pm$ 1,2 avec une médiane de 11 (10-14).

La calprotectine fécale initiale est en moyenne de 2041,5 $\pm$ 1941,8 μ g/g avec une médiane de 1327 μ g/g (476-9076).

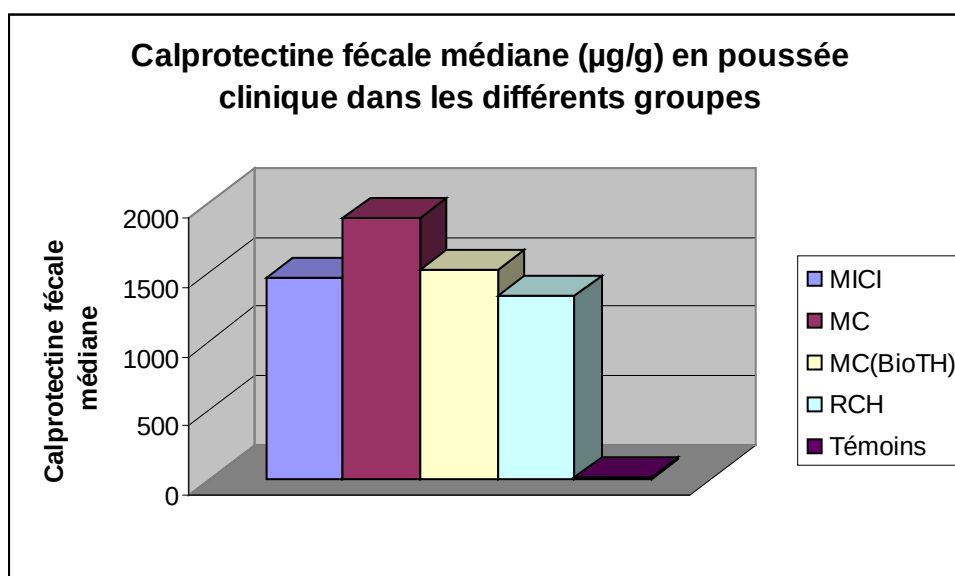
Pour le reste des autres paramètres paracliniques :

- la PCR est > à 20 mg/L dans 16,7% des cas ;
- l'hémoglobine est < à 10 g/dL chez 33,3% des patients.

- **Groupe RCH-Biothérapie** : Au sein d'un petit groupe RCH traité par biothérapie incluant 3 patients avec un âge moyen de 6,7 $\pm$ 5,1 ans et une médiane de 5,5 ans (2,3-12,3), le score d'évolutivité de Lichtiger est initialement de 14 $\pm$ 3,6 avec une médiane à 15 (10-17).

La calprotectine fécale initiale moyenne est de 3559,3 $\pm$ 4404,4 μ g/g avec une médiane de 1457 μ g/g (600-8621).

La figure 1 est une représentation graphique des valeurs médianes de calprotectine fécale (μ g/g) en poussée en fonction des différents groupes :



II.1.B) En rémission clinique

- **Groupe MICI** : L'ensemble du groupe a une calprotectine fécale moyenne de 858,9+/-1053 µg/g avec une médiane de 511µg/g (15-4434).

- **Groupe MC** : Le délai de rémission survient en moyenne en 3,5+/-3,4 mois avec une médiane à 2,3 mois (0,5-17,4).

Le score d'évolutivité moyen est de 2,1+/-1,2 avec une médiane de Harvey Bradshaw à 2 (0-4).

La calprotectine fécale diminue en moyenne à 1041,3+/-1203,6 µg/g avec une médiane à 544 µg/g (15-4334).

A l'occasion de cette première rémission clinique :

- 18,5% des patients gardent une VS > 20 mm ;
- 7,4% ont une PCR > 20 mg/L ;
- 25,9% conserve une thrombocytose > 500 000/mm³ ;
- 7,4% garde une exsudation protidique avec une albuminémie < 30 g/L.

- **Groupe MC-Biothérapie** : Ce groupe a une chute de calprotectine fécale en moyenne à 491,5+/-351,6 µg/g avec une médiane à 330 µg/g (123-1023).

La rémission clinique est constatée en moins d'un mois avec une médiane à 14 jours (6-90).

- **Groupe RCH** : Les 18 RCH sont en rémission clinique en moyenne en 3,5+/- 2,7 mois avec une médiane de 2,9 mois (1-12,4). Le score de Lichtiger est en moyenne de 2,7+/-1,5 avec une médiane à 2 (0-5).

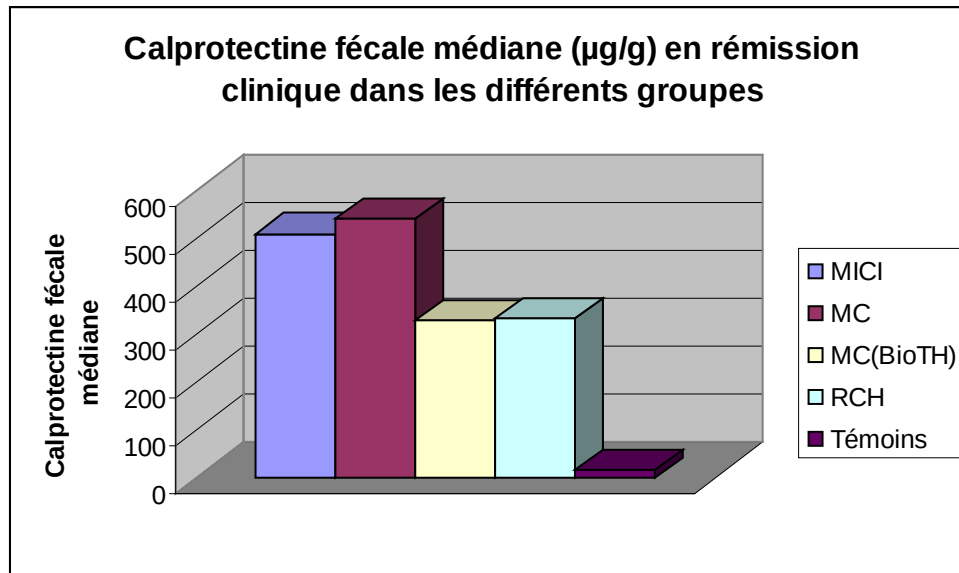
La calprotectine fécale relevée est de 530,5+/-614,5 µg/g avec une médiane à 333µg/g (15-2200).

5,6% des patients en rémission garde une hémoglobine < à 10 g/dL.

- **Groupe RCH-Biothérapie** : Chez les 3 patients RCH traités par biothérapie, la rémission est obtenue en 21 jours en moyenne +/-12. La médiane est de 21 jours (12-30).

La calprotectine fécale moyenne est de 1259+/-928,5 µg/g avec une médiane à 1358µg/g (285-2134).

La figure 2 est la représentation graphique des valeurs médianes de calprotectine fécale ($\mu\text{g/g}$) en rémission en fonction des différents groupes :



II.1.C) Groupe témoin

Ce groupe se constitue de **28 enfants** dont la moyenne d'âge est de $9,8 \pm 2,8$ ans avec une médiane à 9,7 ans (4,6-14,8).

La calprotectine fécale moyenne est de $19,8 \pm 9,6 \mu\text{g/g}$ avec une médiane de $15 \mu\text{g/g}$ (14-46). Nous n'avons pas retenu dans notre groupe les témoins pathologiques comme les entérocolites infectieuses ou les patients présentant des rectorragies ($n=7$, médiane $37 \mu\text{g/g}$ et moyenne de $447,3 \pm 993,9 \mu\text{g/g}$), ou les enfants de moins de 4 ans ($n=5$ et médiane à $26 \mu\text{g/g}$) compte tenu de la variabilité des taux de calprotectine fécale reconnue dans la littérature.

II.2) Etude comparative des valeurs de calprotectine fécale entre poussée clinique, rémission et témoins, avec définition de la courbe ROC

II.2.A) Pour l'ensemble des valeurs Poussée/Rémission/Témoins

L'analyse de variance suivie du test t de Bonferroni (Dunn) retrouve une différence globale statistiquement très significative de calprotectine fécale (**p=0,0014**).

Entre la poussée clinique et la rémission du groupe MICI, la différence entre les moyennes est de 2362,6 µg/g (intervalle de confiance contenant 95% des valeurs : 342,6-4382,6 µg/g).

Le résultat est aussi statistiquement significatif pour la différence de moyenne entre la poussée clinique vs groupe témoin : 3201,6 µg/g (intervalle de confiance: 940,6-5462,7 µg/g).

Par pathologie, on note aussi un résultat significatif (p=0,0035) en poussée de MC vs groupe témoin avec une différence de 4051,2 µg/g (intervalle 985,8-7116,6 µg/g).

II.2.B) Comparaison Poussée/Rémission

Le test t de Student a été utilisé pour comparer les rémissions du groupe MICI vs poussées et la différence obtenue est statistiquement significative : **p=0,0163**.

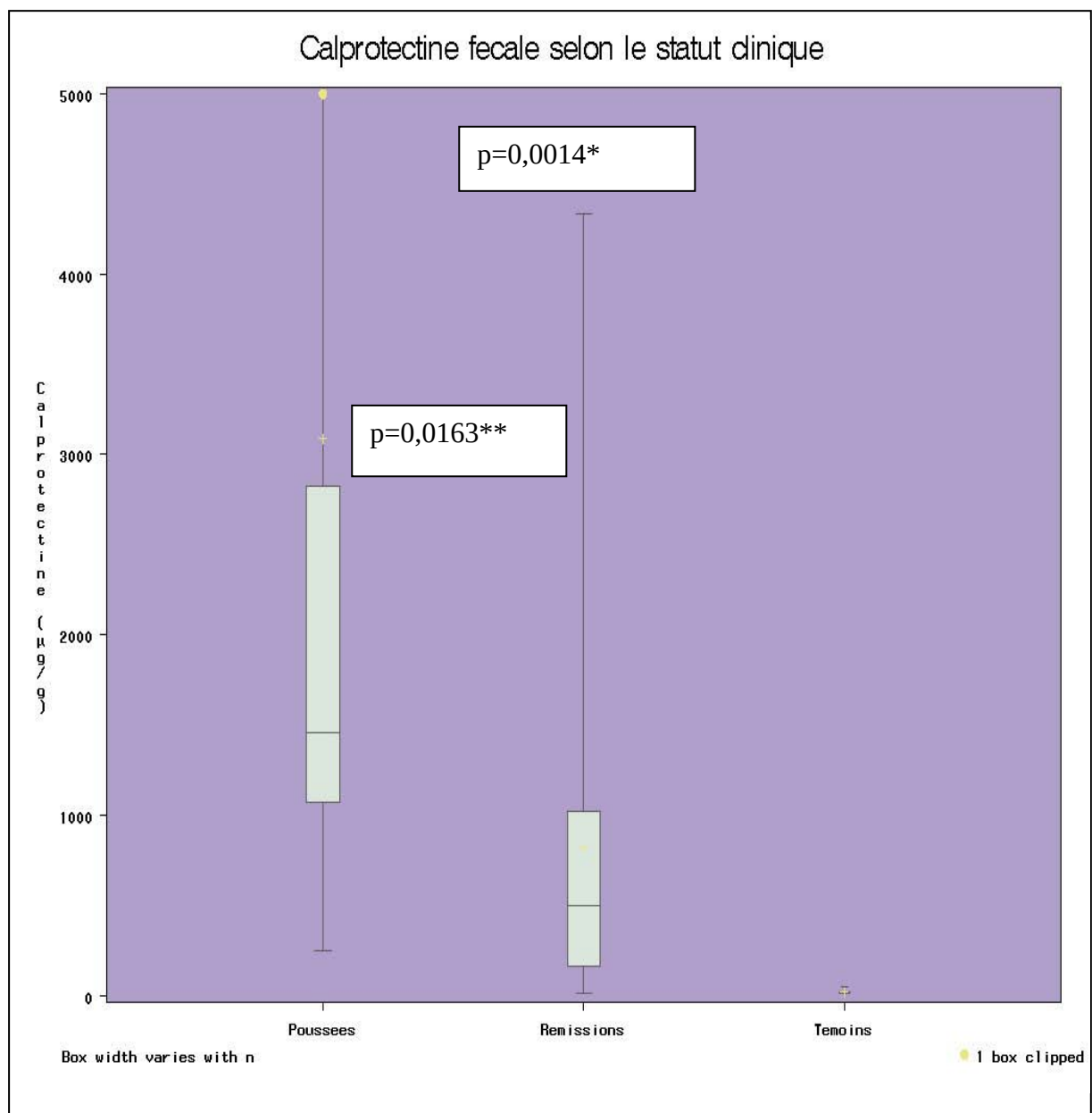
Par groupe et dans les MC, on observe une tendance à la différence avec un p à 0,062.

Dans les RCH, la différence est significative avec p=0,0052.

II.2.C) Comparaison Rémission/Témoins

L'analyse ANOVA ne permet pas de mettre en évidence de résultat statistiquement significatif entre les rémissions et les témoins sains compte tenu de la grande dispersion des valeurs de calprotectine fécale dans les rémissions cliniques.

La figure 3 représente les «box plot» des différents statuts :



* Comparaison par le test t de Bonferroni

** Comparaison Poussée clinique/Rémission clinique par le test t de Student

Le tableau 3 récapitule les résultats de calprotectine fécale (µg/g) en fonction des différents statuts cliniques :

<u>POUSSEE</u>	Moy	ET	Méd	<u>REMISSION</u>	Moy	ET	Méd	<u>RESULTAT</u>
MICI	3221	6110	1456	MICI	858	1053	511	p=0,0163
MC	4071	7801	1895	MC	1401	1203	544	p=0,062
MC (BioTH)	2201	1784	1516	MC (BioTH)	491	351	330	
RCH	2041	1941	1327	RCH	530	614	333	p=0,0052

II.2.D) Etude de corrélation

Les études de corrélations ne retrouvent pas d'association statistiquement significative entre la calprotectine fécale, l'ancienneté de la maladie, les délais de rémission ou l'extension de la maladie au diagnostic. Le test t de Student l'a confirmé : il ne retrouve pas de différence entre les calprotectines en poussée clinique en fonction des localisations ($p=0,18$) (limitées à un segment dans la MC ou sans extension par rapport à l'angle colique gauche dans la RCH), ou en rémission ($p=0,52$).

En revanche, la calprotectine fécale est **corrélée significativement et de façon positive** au **score d'évolutivité clinique** de Harvey Bradshaw dans la MC ($p=0,032$) et au score de Lichtiger dans la RCH ($p=0,0159$) en poussée et en rémission, ainsi qu'au cours du suivi longitudinal ($p<0,001$ et $p=0,0115$ respectivement).

II.2.E) Courbe ROC

Cette courbe a été établie à partir des valeurs de calprotectine fécale au cours des différents statuts «poussée» et «rémission clinique» du groupe MC et RCH.

Elle nous permet de retenir pour cut-off la valeur de calprotectine fécale à **600 $\mu\text{g/g}$** ; valeur pour laquelle la sensibilité est de 91% pour une spécificité à 60%.

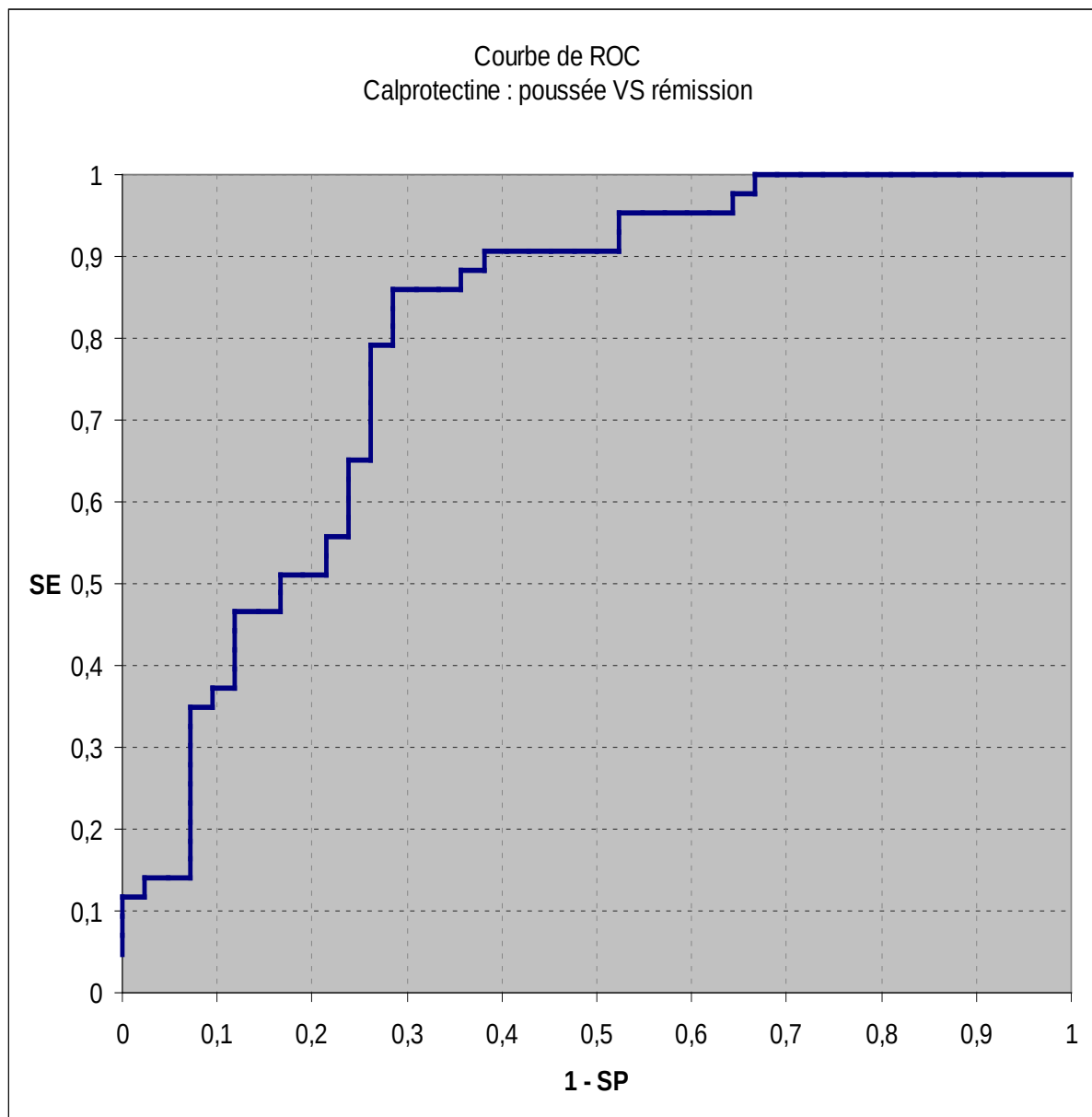
Les calculs de VPP et VPN ont été effectués à partir de la prévalence «théorique» des rechutes établie à 45% selon l'étude de cohorte danoise **(72)**.

Notre VPP est de 65% pour ce seuil avec une VPN à 89%.

Avec ce cut-off, on note dans les MC une plus grande concordance entre l'hémoglobine et le taux de calprotectine fécale par rapport au score clinique.

Dans la RCH, c'est la PCR qui est plus concordante avec la calprotectine, alors que le taux d'hémoglobine est aussi concordant avec le score clinique qu'avec la calprotectine fécale.

La figure 4 est l'illustration de la courbe ROC obtenue :



Le tableau 4 illustre les résultats pour différents cut-off obtenus :

Cut-off	Sen	Spé	VPP	VPN
600 µg/g	91%	60%	65%	89%
500 µg/g	93%	48%	59%	89%
400 µg/g	95%	43%	58%	91%

II.3) Etude des différents paramètres biologiques en dehors de la calprotectine fécale, en fonction des valeurs seuils retenues

Nous avons étudié la sensibilité et la spécificité des différents paramètres afin de définir leur contribution dans la discrimination poussée/rémission.

Dans la MC, la PCR (seuil de 20 mg/L) et la VS (seuil de 20 mm à la première heure) sont sensibles (81,5% et 92,6% respectivement) et spécifiques (92,6% et 81,5%) dans la différenciation poussée/rémission.

L'étude de l'hémoglobine (seuil de 10 g/dL) est beaucoup moins significative avec une sensibilité de 25,9%, mais avec une spécificité de 88,9%.

Pour l'albuminémie (seuil de 30g/L), la sensibilité est relative (63%), la spécificité est plus satisfaisante (85,2%).

Enfin, l'étude de la thrombocytose (seuil de 500 000 plaquettes/mm³) est plus spécifique (74,1%) que sensible (55,6%).

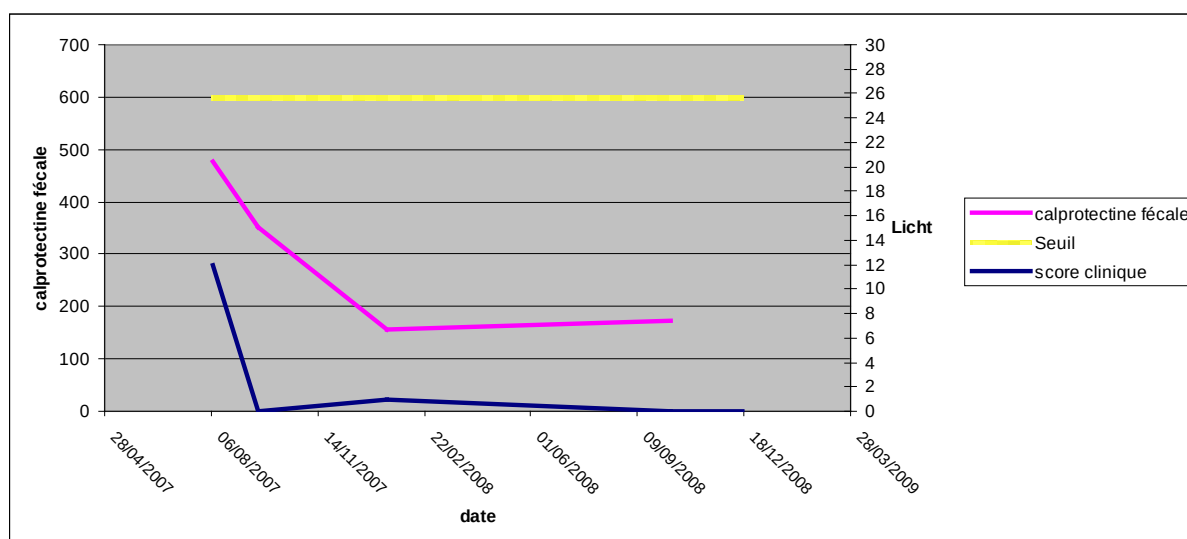
Dans la RCH, les paramètres étudiés sont la PCR et le taux d'hémoglobine : les sensibilités sont très faibles (respectivement 16,7% et 33,3%) alors que les spécificités sont beaucoup plus intéressantes (100% et 94,4% respectivement).

II.4) Suivi longitudinal du groupe MICI

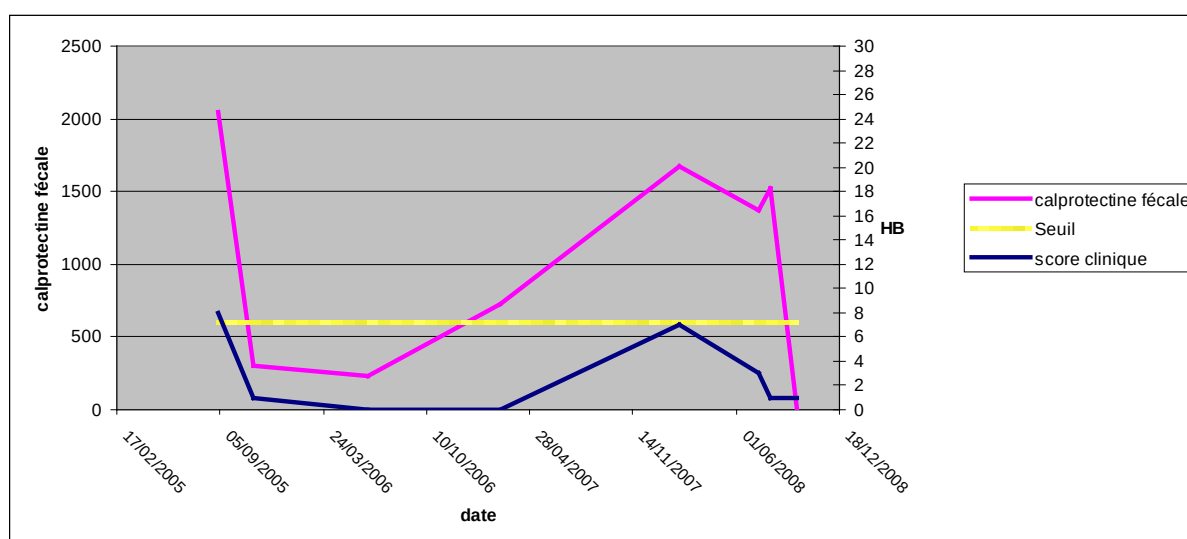
Concernant l'évolution globale de nos patients, le **pourcentage de rechute à 1 an** dans notre étude est de **41%** pour la MC (7 perdus de vue) et de **50%** pour la RCH (8 perdus de vue).

Nous avons volontairement choisi de détailler plusieurs observations privilégiées pour mettre en exergue le caractère reproductible de la calprotectine fécale et sa dimension prédictive d'une poussée, en visualisant le suivi longitudinal des quelques patients suivants.

Les premiers graphiques illustrent la corrélation (démontrée statistiquement dans notre étude) entre les scores cliniques (score de Harvey Bradshaw dans la MC, et de Lichtiger dans la RCH) et les taux de calprotectine fécale :

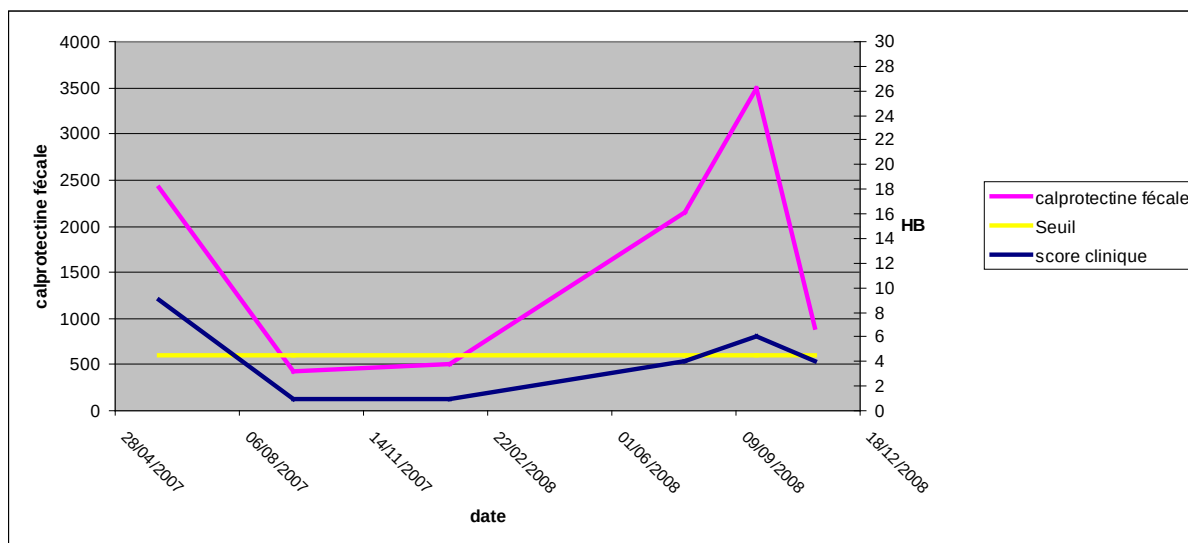


Sarah H., RCH

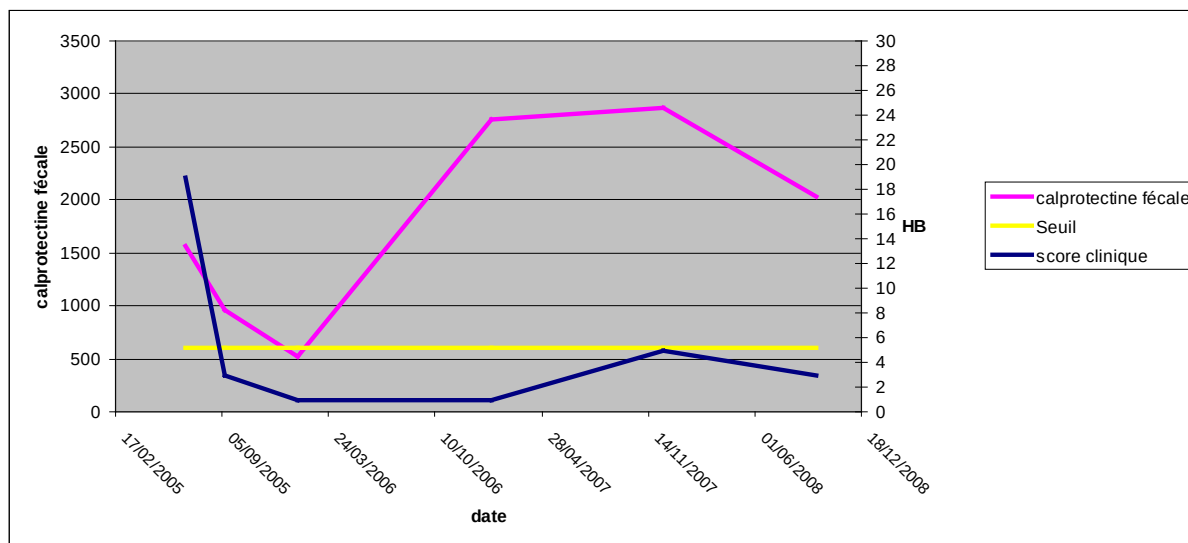


Mattieu B, MC

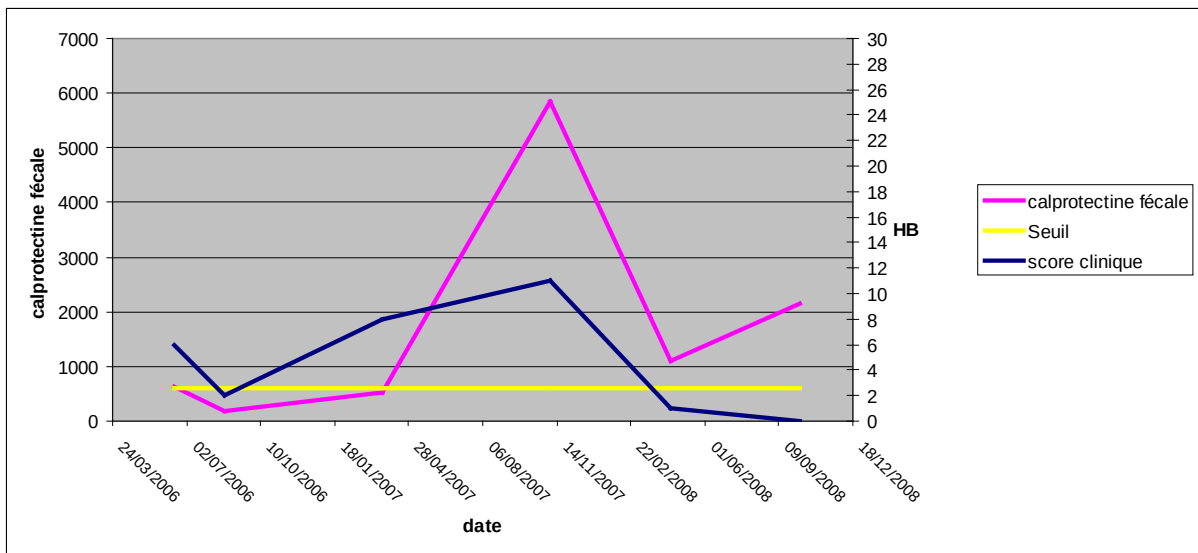
D'autres courbes permettent d'apprécier la contribution de la calprotectine fécale, et sa précession chronologique sur la traduction clinique :



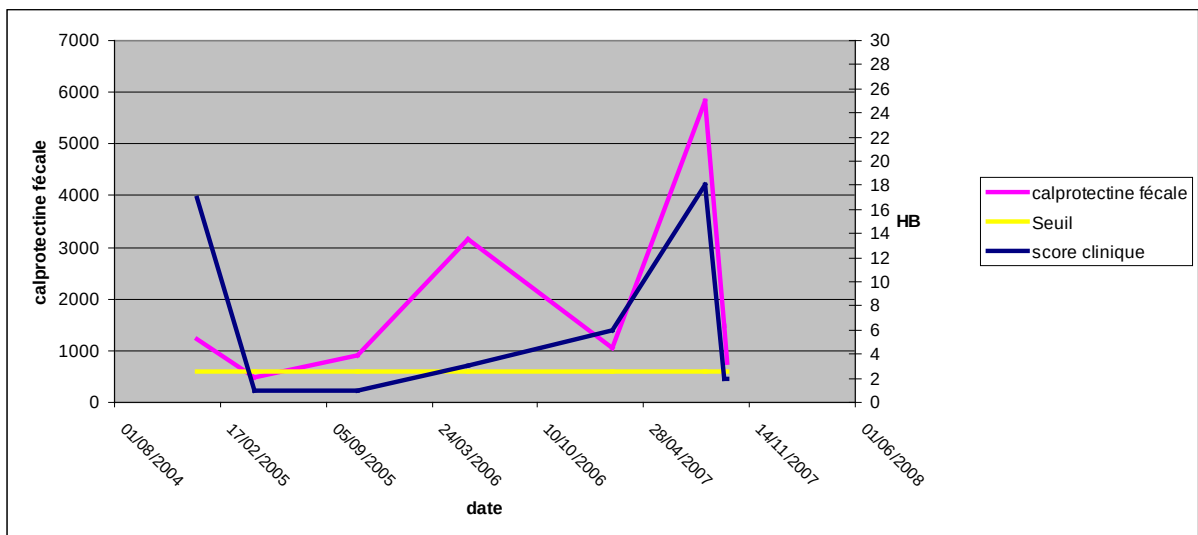
Guillaume B, MC



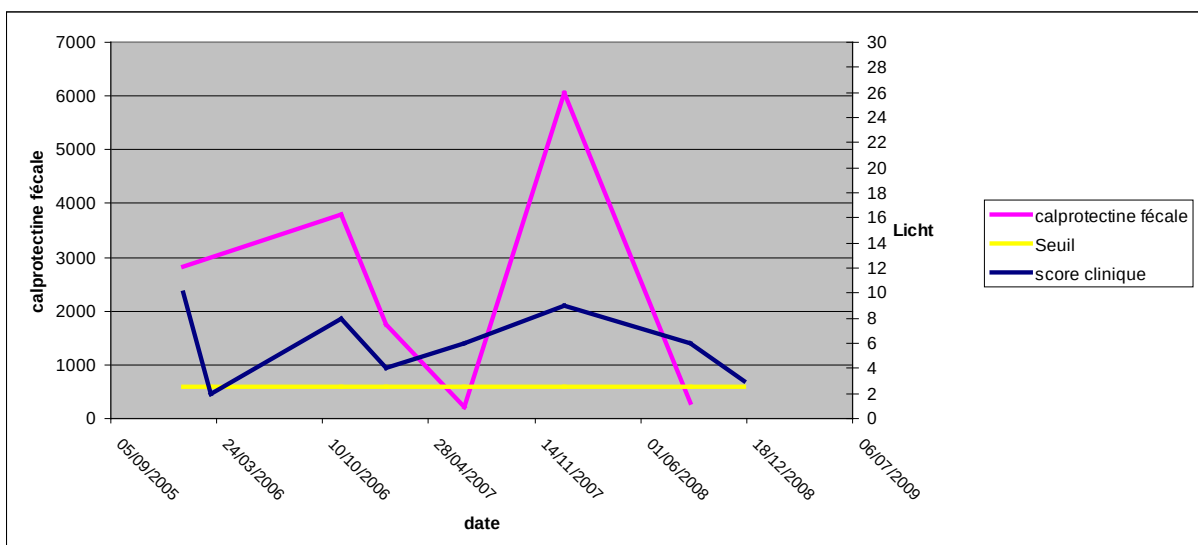
Narimène H, MC



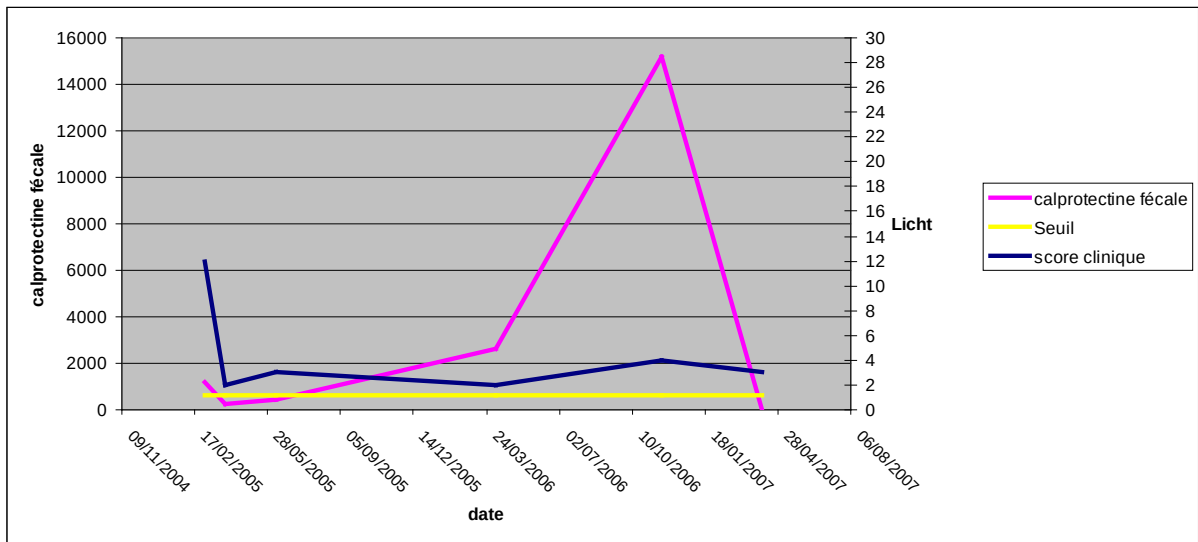
Aurane W, MC



Damien S, MC

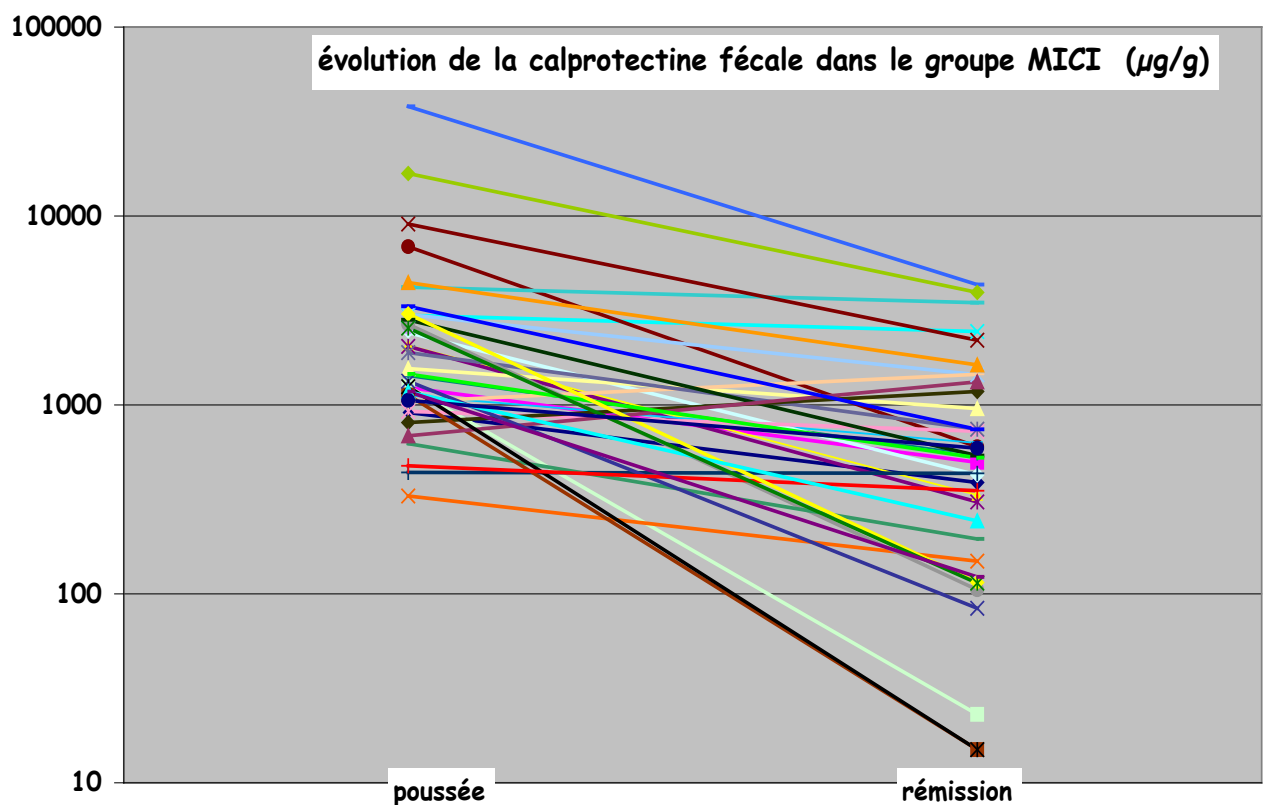


Julie G, RCH



Matthias S, RCH

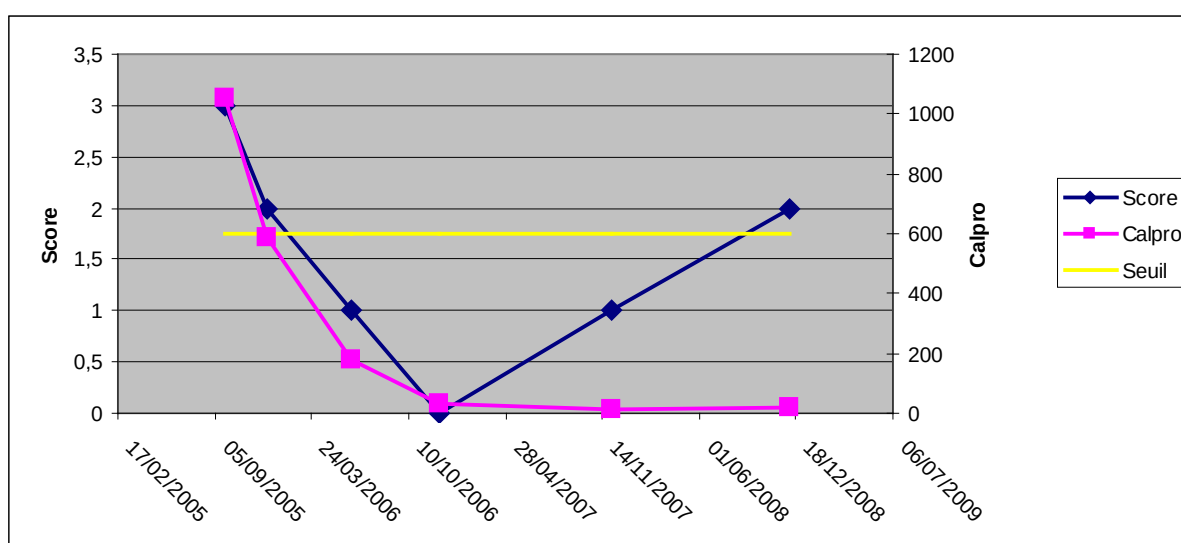
Plus globalement, voici l'évolution schématisée de la calprotectine fécale en première poussée et en première rémission clinique pour l'ensemble de nos patients :



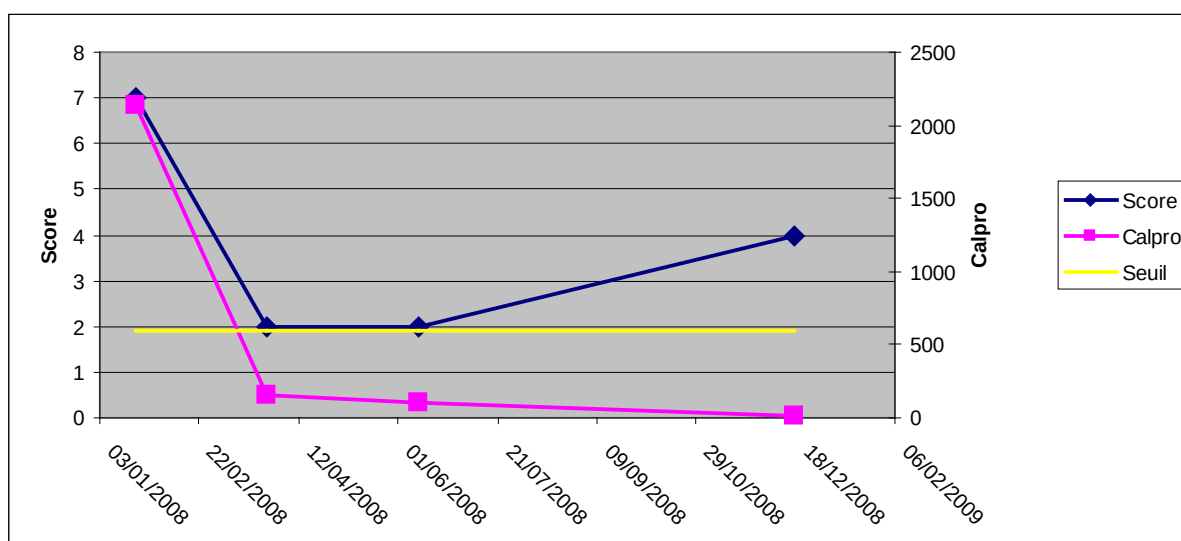
II.5) Observations privilégiées illustrant l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale pour apprécier l'efficacité des différentes options thérapeutiques

II.5.A) Traitements conventionnels

1. Maladie de Crohn chez un jeune patient traité au long cours efficacement par méthotrexate, sans autre thérapeutique associée. Les taux de calprotectine fécale au cours du traitement ont varié de 1056 à 19 $\mu\text{g/g}$.
(Contre-indication à la prévention des rechutes par azathioprine (Imurel®) par rapport aux antécédents de leucémie aigue secondaire à une myélodysplasie évoluant dans un contexte familial
(Jean Louis W)).



2. MC traitée par azathioprine au long cours (Céline J) après induction de la rémission par une corticothérapie générale. Diminution de la calprotectine fécale de 2132 à 15 $\mu\text{g/g}$.

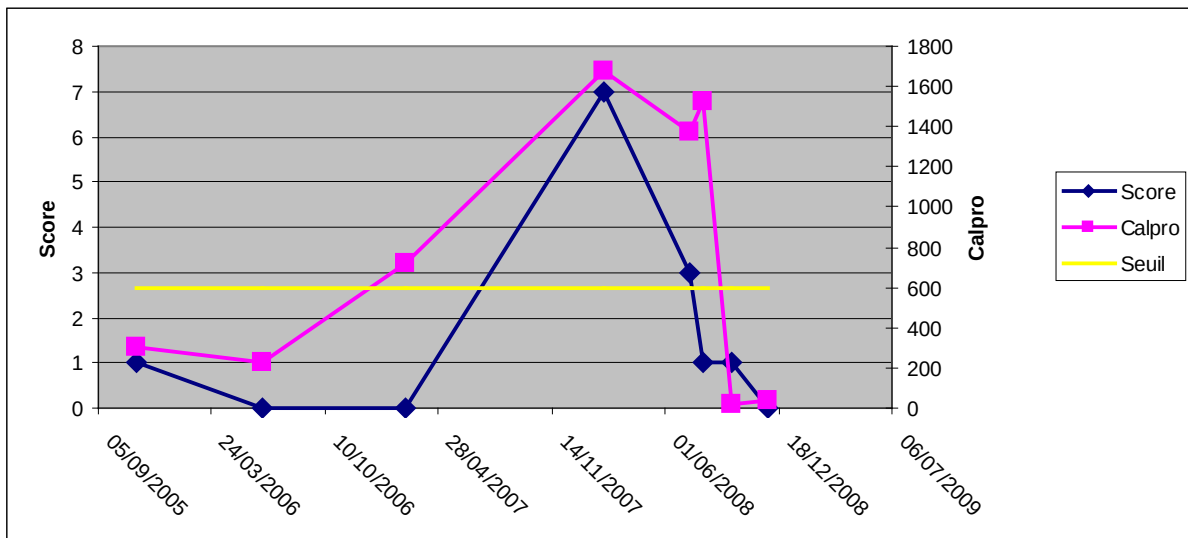


II.5.B) Traitements par biothérapies

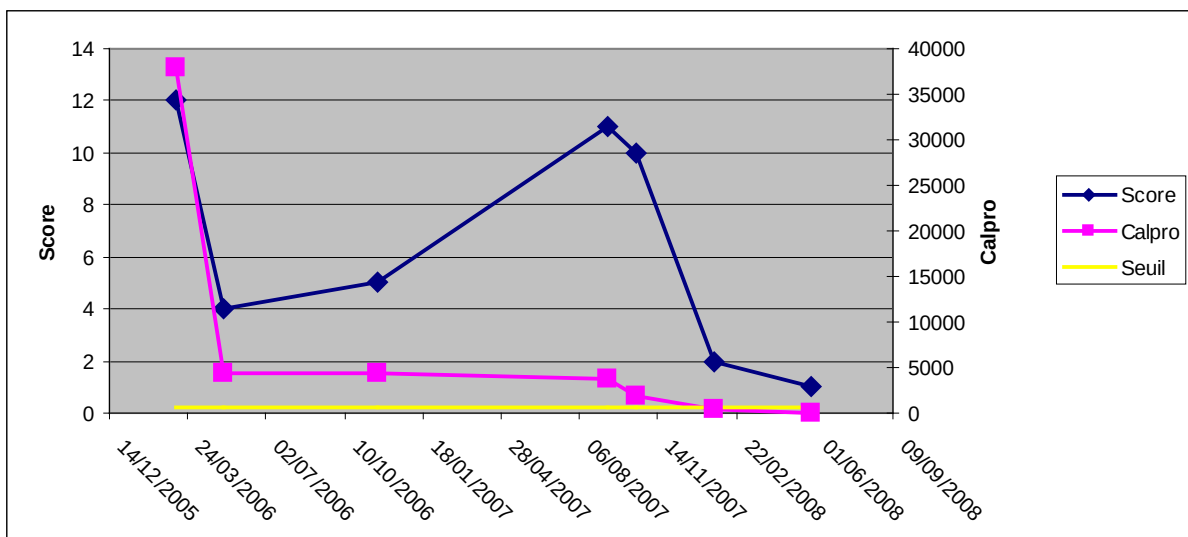
Les biothérapies permettent d'obtenir rapidement une rémission clinique de qualité avec des valeurs de calprotectine fécale plus basses que dans les traitements conventionnels. En effet, on peut même observer sous biothérapie des valeurs de calprotectine fécale normales (<50 µg/g).

-Infliximab ou Rémicade® :

1. MC sévère traitée secondairement par infliximab à partir de Juillet 2008 avec une excellente réponse clinique (Cyril B). La calprotectine fécale (1974 µg/g avant biothérapie) a chuté à 37µg/g après l'instauration du traitement par infliximab.

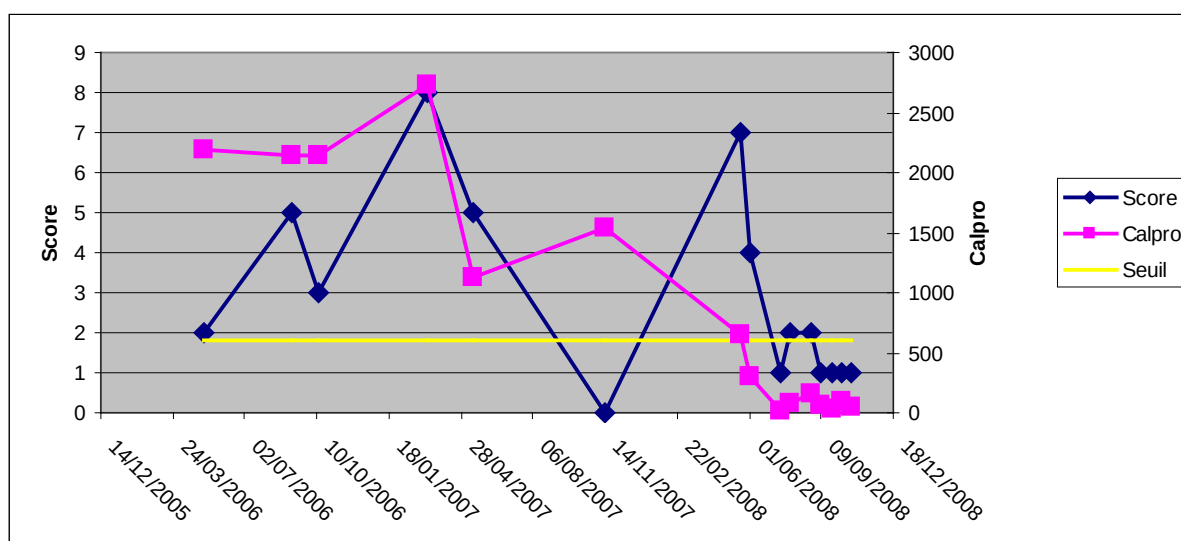


2. MC sévère avec le taux le plus important de calprotectine fécale en poussée (37 994 µg/g) chez qui après l'échec du traitement par azathioprine, a été débuté l'infliximab début Décembre 2007 avec une très bonne réponse clinique. La calprotectine fécale avant traitement de 1942 µg/g, s'est normalisée sous biothérapie à 20 µg/g. En rémission clinique depuis (Jean Philippe G).



-Adalimumab ou Humira® :

3. MC de forme pénétrante chez une jeune patiente qui a présenté une réaction d'hypersensibilité retardée 9 jours après la 4^{ième} perfusion d'infliximab (protocole de traitement à la rechute), qui est désormais traitée par adalimumab depuis Mai 2008, avec une excellente tolérance et une rémission clinique de bonne qualité (Sandra G).
La calprotectine fécale a évolué significativement, passant de 1546 µg/g avant traitement à 50 µg/g (diminution jusqu'à 15 µg/g au cours du traitement).



DISCUSSION

L'évolution des MICI est imprévisible. Malgré les nombreux progrès de la médecine, elles restent des affections mystérieuses pour une part de leur physiopathologie, leur prise en charge thérapeutique et leur pronostic.

On connaît comme facteur aggravant le tabagisme dans la MC, mais il est difficile de prédire l'évolutivité de maladies aussi complexes.

Toutefois, l'évolution semble plus sévère en cas de prédisposition génétique avec une voire deux mutations du NOD2/CARD15 (67), dans les formes précoces, les MC pénétrantes, et dans les MC de type «certain» avec microgranulome (10).

La notion d'extension au cours du temps (formes sténosantes vs formes inflammatoires pures) vient d'être démontrée par Cosnes et al.(20)

L'objectif principal de cette Thèse de Pédiatrie était de comparer la calprotectine fécale aux marqueurs cliniques et biologiques en **première poussée clinique et première rémission d'une MC ou d'une RCH**.

L'objectif secondaire était de tenter de prédire l'évolutivité de la maladie en définissant un cut-off à partir de notre courbe ROC.

Notre population pédiatrique a inclu les enfants chez lesquels le diagnostic de MICI a été posé à partir de 2005. En effet les méthodes de dilution de la calprotectine fécale ont été modifiées en 2004 ; elles sont plus poussées permettant une appréciation plus fine des valeurs hautes des patients qui sont particulièrement inflammés (Observation personnelle, N Kapel). Cela se traduit par des valeurs maximales plus élevées qu'auparavant (exemple de 37 994µg/g).

Les taux de calprotectine fécale observés varient significativement entre la poussée clinique et la rémission ($p=0,00163$). La différence significative est aussi observée entre les patients en poussée clinique et notre groupe de témoins.

Ces résultats confirment l'étude de Morali et al. publiée en résumé dans le JPGN en 2004 (71).

De plus, nous avons démontré la corrélation du taux de calprotectine fécale au score d'évolutivité clinique (score de Harvey Bradshaw dans la MC ou score de Lichtiger dans la RCH) en poussée clinique, en rémission et au cours du suivi longitudinal.

Cette corrélation, démontrée par Tibble et al. (107) est inconstante dans la littérature (118).

En dépit du caractère «gênant» (surtout pour les enfants les plus âgés) de se présenter à chaque consultation avec un échantillon de selles, la calprotectine fécale apparaît donc ici comme un marqueur sensible et reproductible dans le suivi des MICI.

Les résultats obtenus sur les autres paramètres au cours de la poussée et de la rémission sont moins performants. Dans la MC, on note des stigmates d'inflammation et le caractère exsudatif de l'affection avec la VS et la PCR augmentées, l'hyperplaquettose, et l'hypoalbuminémie. Le taux d'hémoglobine est moins sensible pour déceler une poussée.

Dans la RCH, l'étude de la PCR et de l'hémoglobine est peu spécifique d'une poussée clinique.

Les taux de calprotectine fécale les plus élevés sont ceux des MC en poussée et rémission clinique, probablement en rapport avec :

- le caractère transmural de l'inflammation (même en rémission clinique, on conserve une inflammation pariétale résiduelle) ;
- le retard diagnostique plus important (4 mois vs 2 mois dans la RCH selon Turck **(114)**, et jusqu'à 2 ans) avec une inflammation organisée, et chronique au diagnostic.

Concernant le choix de notre valeur seuil, notre **cut-off** a été retenu sur le caractère insidieux de la rechute qui s'organise schématiquement en 3 temps :

- inflammation pariétale digestive locale après activation de cytokines pro-inflammatoires et de la voie NF- κ B ;
- effets systémiques avec traduction biologique ;
- expression clinique de la décompensation.

En tant que clinicien, nous avons privilégié le caractère spécifique du test compte tenu des valeurs élevées résiduelles de calprotectine fécale observées dans la littérature, même en rémission clinique.

Ce seuil de 600 μ g/g, «robuste», nous permet d'éliminer les «non-malades» et par exemple, de ne pas remettre en cause une stratégie thérapeutique efficace chez un patient en phase quiescente de sa maladie.

Il tient aussi compte du caractère sensible de cette protéine qui augmente physiologiquement à la naissance ou chez les nourrissons pour se normaliser vers l'âge de 4 ans, ou en réponse à un sepsis, ou une inflammation d'une autre étiologie.

Il est conforme aux résultats déjà publiés **(71)** : cut-off de 600 µg/g retenu (sensibilité 87% vs 91% dans notre étude, spécificité 74% vs 60%, VPP 65% vs 65% et VPN 91% vs 89%).

Nous aurions pu préférer des taux plus séduisants comme 500µg/g voire 400µg/g, au risque de perdre en spécificité ; nous avons privilégié la sensibilité du test.

Nous n'avons pas pu définir de cut-off discriminant les patients MICI en rémission clinique de nos témoins : cette différence existe naturellement, mais les variations importantes de calprotectine fécale dans les MICI nous empêchent de la prouver statistiquement.

In fine, cette distinction n'a que peu d'intérêt car la discussion principale est de savoir si les troubles digestifs présentés par l'enfant (douleur, diarrhée) sont en rapport avec une MICI en poussée ou un trouble organique type TFI.

La méthodologie de l'étude est originale dans la **comparaison Poussée/Rémission** et dans le **caractère longitudinal du suivi**. En effet, peu d'études sont publiées dans la littérature, adultes ou pédiatriques, séparant clairement les valeurs de poussée et de rémission clinique.

Ce suivi nous a permis d'établir un taux théorique de rechute dans l'année qui suit, en considérant que les perdus de vue avaient évolué défavorablement, par analogie avec les perdus de vue des essais thérapeutiques.

Le pourcentage de rechute à 1 an dans la MC est de 41% et il est de 50% dans la RCH.

Ces résultats sont superposables aux 45% retrouvés dans la précieuse cohorte danoise non biaisée et sans perdus de vue **(72)** ou aux 51% de la publication de Tibble **(108)**.

Les publications pédiatriques sont peu comparables entre elles compte tenu des recrutements différents selon les auteurs **(22, 119)**. Les évaluations de la calprotectine fécale sont en général ponctuelles et peu nombreuses au cours du suivi, avec des patients inclus en rémission, parfois depuis plusieurs mois. La calprotectine fécale est donc naturellement moins élevée à l'inclusion, surtout si la rémission a été prolongée. Les résultats statistiques sont donc plus « attractifs » sans qu'on puisse en tirer quelque application en pratique quotidienne.

Nous avons donc fait le choix d'une population « naïve » en première poussée clinique pour le caractère plus franc de la symptomatologie d'une part, et pour objectiver l'efficacité des traitements conventionnels (notion de « step-up » **(6)**).

Le groupe de biothérapie (de malades plus anciens), non comparable en âge et en effectif, a simplement été cité à titre d'exemple illustrant la théorie de «top-down», et ne permettant pas d'extrapoler à partir de nos résultats.

Notre étude est comparable aux publications de la littérature dans l'âge au diagnostic (14 ans selon Turck, **(114)**), dans la surreprésentation de la MC (60% vs 40% RCH), et dans la localisation préférentiellement étendue des MICI de l'enfant (56% de MC et 56% de RCH). Dans la répartition par sexe, en revanche, on ne retrouve pas la surreprésentation masculine de la MC et le sex-ratio dans nos RCH est de 1.

La calprotectine fécale est donc un marqueur sensible, reproductible, non invasif, qui varie significativement dans les MICI, et qui est corrélée à l'évaluation clinique. Elle est proposée par l'équipe de Sipponen et al. **(101)** comme paramètre de surveillance chez les patients traités par biothérapies.

Nous n'avons pas pu démontrer la corrélation avec l'extension topographique de la maladie dans notre étude comme dans la publication de Shitrit et al. **(98)** (caractère prédictif de la calprotectine fécale d'une endoscopie anormale colique en analyse multivariée).

Malgré ses contributions multiples, cette protéine ne peut donc pas, selon nous, se substituer à l'endoscopie qui reste malgré son caractère invasif, l'«étalon-or» pour :

- préciser le type de MICI entre MC, RCH et CI et orienter la prise en charge thérapeutique ;
- prédire l'évolutivité théorique de la maladie à partir de l'histologie initiale selon certains auteurs (Bataille et al dans des MC de l'adulte **(8)**) ;
- réévaluer au cours de l'évolution un patient qui échappe aux traitements et préciser l'extension de la maladie par rapport au diagnostic ;
- réorienter le diagnostic et adapter les traitements dans des colites «étiquetées» inclassées ou des RCH chez qui on découvre ensuite un microgranulome ;
- dépister les complications à type de néoplasies **(83)**.

Plusieurs autres marqueurs d'origine fécale ont été proposés dans l'évaluation et le suivi des MICI **(4)** : c'est l'exemple du TNF α fécal, sensible aux conditions de recueil et de conservation et donc moins reproductible, et spécifique des formes coliques pures **(55)**, de la lactoferrine, de l' α 1-antitrypsine, de la myéloperoxydase ou de la leucocyte estérase **(27)**.

Plus récemment, Langhorst et son équipe **(65)** ont souligné l'intérêt du dosage des marqueurs fécaux comme la lactoferrine, la calprotectine et la PMN-élastase pour différencier les formes actives de MICI et ils ont démontré leur supériorité par rapport à d'autres paramètres comme la CRP.

L'étude de Kapel et al. **(56)** publiée au JPGN en 2009 s'intéresse à un nouveau marqueur fécal utile dans le suivi des MC et des RCH, la β 2 défensine.

D'autres études sont aujourd'hui nécessaires pour infirmer ou confirmer la contribution de ces différents marqueurs fécaux dans le suivi des MICI.

Ce travail a le mérite de proposer une évaluation originale et répétée des patients pour apporter des éléments nouveaux à la réflexion du gastro-pédiatre en pratique quotidienne.

Il nous permet d'affirmer que la calprotectine fécale est prédictive de l'évolution clinique des MICI. Il existe en effet une précession chronologique de l'élévation de cette protéine sur le syndrome inflammatoire et sur la symptomatologie, comme en témoignent nos observations détaillées.

CONCLUSION

La calprotectine fécale est, selon nous, un paramètre indispensable dans l'appréciation de la poussée clinique, de la rémission, et au cours du suivi des maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant.

A l'issue des différents développements, l'application pratique proposée en cas d'élévation de la valeur de calprotectine fécale chez un malade pourrait être :

- une reconvoction plus rapide du patient en consultation pour valider l'hypothèse d'une poussée clinique ;
- l'affirmation de l'échec du traitement de prévention des rechutes, pour discuter une autre modalité thérapeutique.

La calprotectine fécale est donc un élément clé intervenant dans la réflexion du gastro-pédiatre ; elle contribue par son augmentation à établir la notion d'échec thérapeutique.

D'autres études, longitudinales, prospectives, avec reconvoctions systématiques rapprochées pour évaluation clinique, biologique et dosage de la calprotectine fécale sont sans doute nécessaires pour apprécier cette corrélation, qui serait un énorme progrès dans l'appréciation non invasive de l'évolutivité des MICI de l'enfant.

Enfin, le remboursement de cette analyse par les organismes de sécurité sociale faciliterait la diffusion de son usage.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Abreu MT, Arditi M.** Innate immunity and toll-like receptors: Clinical implications of basic science research. *J Pediatr* 2004;144:421-9.
2. **Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G et al.** Imbalances in Dietary Consumption of Fatty Acids, Vegetables, and Fruits Are Associated With Risk for Crohn's Disease in Children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-10.
3. **Andoh A, Ogawa A, Bamba S, Fujiyama Y.** Interaction between interleukin-17-producing CD4+ T cells and colonic subepithelial myofibroblasts: what are they doing in mucosal inflammation? *J Gastroenterol* 2007;42:29-33.
4. **Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D et al.** Enzymes in feces: Useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta* 2007;381:63-8.
5. **Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F et al.** Incidence, Clinical Presentation and Location at Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in Northern France (1988--1999). *JPGN* 2005;41:49-55.
6. **Baert F, Caprilli R, Angelucci E.** Medical Therapy for Crohn's Disease: Top-Down or Step-Up? *Dig Dis* 2007;25:260-6.
7. **Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V et al.** Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54:357-63.
8. **Bataille F, Klebl F, Rummele P, Straub RH et al.** Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease. *Virch Arch* 2003;443:501-7.
9. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.

10. **Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP et al.** Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterol* 2006;130:650-6.
11. **Bernstein CN, Wadja A, Svenson LW, MacKenzie A et al.** The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559-68.
12. **Berrebi D, Maudinas R, Hugot JP, Chamaillard M et al.** Card15 overexpression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003;52:840-6.
13. **Biank V, Friedrichs F, Babusukumar U, Wang T et al.** DLG5 R30Q Variant Is a Female-Specific protective Factor in Pediatric Onset Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:391-8.
14. **Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F et al.** Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51-7.
15. **Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES et al.** Fecal Calprotectin: validation as noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *JPGN* 2001;33:14-22.
16. **Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S et al.** High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Gut* 2004;89:353-5.
17. **Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A et al.** Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa®) in pediatric Crohn's disease: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin biol* 2009;33:31-40.
18. **Cohen R, Robinson D, Paramore C, Fraeman K et al.** Autoimmune Disease Concomitance Among Inflammatory Bowel Disease Patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:738-43.

19. **Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A et al.** Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
20. **Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L et al.** Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
21. **Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P et al.** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
22. **Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M et al.** Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.
23. **Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Staiano AM et al.** Role of CARD15, DLG5 and OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2007;13:1221-9.
24. **D'Haens G, Baert F, Assche GV, Caenepeel P et al.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
25. **D'Haens G, Hommes D, Engels L, Baert F et al.** Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1087-97.
26. **D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L et al.** Can Calprotectin Predict Relapse Risk in Inflammatory Bowel Disease? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2007-14.
27. **Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ.** Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:247-55.
28. **Desrumeaux P.** Immunologie du tube digestif et maladie de Crohn. *Arch Pediatr* 2004;11:539-41.

29. **Desrumeaux P.** NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol* 2005;29:696-700.
30. **Desrumeaux P, Dubuquoy L, Malamut G, Cheng Y.** Thérapeutique nutritionnelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Nutr Clin Métabol* 2002;16:202-5.
31. **Diamanti A, Colistro, Basso MS, Papadatou B et al.** Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1229-35.
32. **Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC et al.** Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterol* 1980;79:1199-204.
33. **Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, Wrobel I et al.** IL-23Receptor (IL-23R) Gene Protects Against Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:511-5.
34. **Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L et al.** PPAR γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006;55:1341-9.
35. **ESPGHAN.** Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for diagnosis-The Porto Criteria. *JPGN* 2005;41:1-7.
36. **Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO et al.** Fecal Calprotectin: A Quantitative Marker of Colonic Inflammation in Children With Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2007;45:414-20.
37. **Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO et al.** Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *JPGN* 2005;40:450-5.
38. **Fagerhol MK, Dale I, Anderson I.** Release and quantification of leukocyte derived protein (L1). *Scand J Haematol* 1980;24:393-8.

39. **Flamant M, Bourreille A.** Biotherapies et MICI : anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. *Rev Méd Int* 2007;28:852-61.
40. **Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ et al.** The Effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:794-802.
41. **Granbastien B, Peeters M, Franchimont D, Gower-Rousseau C et al.** Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut* 1998;42:170-4.
42. **Hanauer SB.** Risks and benefits of combining immunosuppressives and biological agents in inflammatory bowel disease: is the synergy worth the risk? *Gut* 2007;56:1181-3.
43. **Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF et al.** Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut* 2005;54:215-22.
44. **Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE.** Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *JPGN* 2000;31:8-15.
45. **Hugot JP.** CARD15/NOD2 and mutations in Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:9-18.
46. **Hugot JP.** Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:451-62.
47. **Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E et al.** Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-5.
48. **Hugot JP, Bellaïche M.** Inflammatory bowel diseases: the pediatric gastroenterologist's perspective. *Pediatr Radiol* 2007;37:1065-70.
49. **Hugot JP, Zaccaria I, Cavanaugh J, Yang H et al.** Prevalence of CARD15/NOD2 Mutations in Caucasian Healthy People. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1259-67.

50. **Holland N, Dong J, Garnett E, Shaik N et al.** Reduced Intracellular T-Helper 1 Interferon-Gamma in Blood of Newly Diagnosed Children With Crohn's Disease and Age-Related Changes in Th1/Th2 Cytokine Profiles. *Pediatr Res* 2008;63:257-62.
51. **Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F.** Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérol Clin Biol* 2006;30:859-67.
52. **Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV et al.** Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
53. **Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J et al.** Fecal Calprotectin and Lactoferrin as Noninvasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2008;48:48-54.
54. **Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD et al.** Development of Extraintestinal Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63-8.
55. **Kapel N.** Marqueurs inflammatoires fécaux en nutrition et pathologies digestives chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2004;11:403-5.
56. **Kapel N, Benhahmed N, Morali A, Svahn J et al.** Fecal beta-defensin-2 in children with inflammatory bowel diseases. *JPGN* 2009;48:117-20.
57. **Kapel N, Roman C, Caldari D, Sieprath F et al.** Fecal Tumor Necrosis Factor- α and Calprotectin as Differential Diagnostic Markers for Severe Diarrhea of Small Infants. *JPGN* 2005;41:396-400.
58. **Kelsall BL.** Innate and adaptative mechanisms to control of pathological intestinal inflammation. *J Pathol* 2008;214:242-59.
59. **Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G.** Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:165-73.

60. **Kozuch PL, Hanauer SB.** Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:354-77.
61. **Laclotte C, Oussalah A, Rey P, Bensenane M et al.** Helminthes et maladies chroniques intestinales. *Gastroentérol Clin Biol* 2008;32:1064-74.
62. **Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L.** Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007;13:6134-9.
63. **Lamireau T, Cézard JP, Dabadie A, Goulet O et al.** Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-50.
64. **Lamoril J, Deybach JC, Bouizegarène P.** Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immun Biol Spé* 2007;22:137-50.
65. **Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A et al.** Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-9.
66. **Lerebours E, Savoye G, Guedon C.** Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27:1576-80.
67. **Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF et al.** CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel diseases. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
68. **Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P et al.** Hepatosplenic T Cell Lymphoma Associated With Infliximab Use in Young Patients treated for Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2007;44:265-7.
69. **Mawdsley JE, Rampton DS.** Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1481-91.

70. **Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V et al.** Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53:843-8.
71. **Morali A, Gastin I, Thirion F, Kapel N.** Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in children with IBD, through evolutionary stages and under treatment. *JPGN* 2004, 39, Suppl.1, S331.
72. **Munkolm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.** Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
73. **Nattiv R, Dinari G, Amir J, Avitzur Y.** Isolated severe Gastropathy – an Unusual Presentation of Crohn's Disease in Child. *IMAJ* 2008;10:322-4.
74. **Nakashima C, Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y.** Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:437-9.
75. **Nikolaus S, Schreiber S.** Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2007;133:1670-89.
76. **Okazaki T, Wang MH, Rawsthorne P, Sargent M et al.** Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's Disease Risk in a Population-Based Case-Control study: Evidence of Gene-Gene Interactions. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1528-41.
77. **Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A.** Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002;91:45-50.
78. **Oussalah A, Lacleto C, Chevaux JB, Bensenane M et al.** Long-term outcome therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:966-72.
79. **Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF.** Crohn's disease: behind antagonists of tumor necrosis factor. *Lancet* 2008;372:67-81.

80. **Pezzilli R, Barassi A, Morselli Labate AM, Finazzi S et al.** Fecal Calprotectin Levels in Patients with Colonic Polyposis. *Dig Dis Sci* 2008;53:47-51.
81. **Present DH.** Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:23-8.
82. **Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul A et al.** Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788-91.
83. **Roon ACV, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE et al.** Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
84. **Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK.** Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.
85. **Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A et al.** Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults with Crohn's Disease: A Cautionary Tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
86. **Ruemmele FM.** Infliximab: How to Use It in Pediatric Crohn's Disease. *JPGN* 2004;39:12-4.
87. **Ruemmele FM, El Koury MG, Talbotec C, Maurage C et al.** Characteristics of Inflammatory Bowel Disease With Onset During the First Year of Life. *JPGN* 2006;43:603-9.
88. **Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A et al.** Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:388-94.

89. **Ruemmele FM, Seidman EG, Lentze MJ.** Regulation of Intestinal Epithelial Cell Apoptosis and the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disorders. *JPGN* 2002;34:254-60.
90. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinish W et al.** Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
91. **Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan BG, Keininger DL et al.** Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF α , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:289-96.
92. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB et al.** Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
93. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
94. **Saussure PD, Clerson P, Prost PL, Truong Tan N et al.** Appendicectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting. *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31:493-7.
95. **Scaldaferri F, Fiocchi C.** Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dis Dig* 2007;8:171-8.
96. **Seksik P, Dray X, Sokol H, Marteau P.** Is there any place for alimentary probiotics, prebiotic or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Mol Nutr Food Res* 2008;52:906-12.
97. **Shale M, Kanfer E, Panaccione R, Ghosh S.** Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2008;57:1639-41.

98. **Shitrit ABG, Braverman D, Stankiewics H, Shitrit D et al.** Fecal Calprotectin as a Predictor of Abnormal Colonic Histology. *Dis Colon Rectum*, 2007;50:2188-93.
99. **Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N et al.** Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
100. **Silva MA.** Intestinal Dendritic Cells and Epithelial Barrier Dysfunction in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:436-53.
101. **Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KF et al.** Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha therapy for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-8.
102. **Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P et al.** Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in a German Twin Cohort: Results of a Nationwide Study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:968-76.
103. **Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH et al.** Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476-80.
104. **Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF et al.** Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2034-41.
105. **Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L, Parc R et al.** Colorectal neoplasia in Crohn's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathol* 2007;50:574-83.
106. **Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA et al.** Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in an Adolescent Patient after Immunomodulator and Biologic Therapy for Crohn Disease. *JPGN* 2005;40:220-2.

107. **Tibble JA, Bjarnason I.** Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:460-5.
108. **Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK et al.** Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000;119:15-22.
109. **Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I et al.** Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002;123:450-60.
110. **Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Sigthorsson G et al.** A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-13.
111. **Tielmann G, Allah-Kouadio E, Guillemot F.** Carence en vitamines B12 révélatrice d'une maladie de Crohn iléale asymptomatique. *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31:195-7.
112. **Tourtelier Y, Dabadie A, Tron I, Alexandre JL et al.** Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif chez l'enfant en Bretagne (1994-1997). *Arch Pédiatr* 2000;7:377-84.
113. **Ton H, Brandsnes, Dale S, Holthlund J et al.** Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta* 2000;292:41-54.
114. **Turck D.** Les spécificités pédiatriques dans les MICI. *Formation Médicale Continue, Hépto-Gastro-Entérologie, Lille* 2005.
115. **Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J et al.** Development, validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterol* 2007;133:423-32.
116. **Van Assche GC, Magdelaine-Beuzen C, D'Haens G, baert F et al.** Withdrawal of Immunosuppression In Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A randomized Trial. *Gastroenterol* 2008;134:2161-3.

117. **Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D et al.** Natural History of Pediatric Crohn's Disease : A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterol* 2008;135:1106-13.
118. **Wagner M, Perterson CGB, Ridefelt P, Sangfelt P et al.** Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;28:14:5584-9.
119. **Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M et al.** Fecal calprotectin is useful in predicting relapse in paediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:669-73.
120. **Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN.** A simple colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
121. **Wolfe F, Michaud K.** The Effect of Methotrexate end Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis in 19,562 Patients During 89,710 Person-Years of Observation. *Arthr Rheum* 2007;56:1433-9.

ANNEXES

Index d'activité de la maladie de Crohn selon Harvey et Bradshaw

1-Bien-être général		Bon
2-Douleurs abdominales		Absentes
3-Nombre de selles liquides par jour		0
4-Masse abdominale		Absente
Complications	5-Abcès anal	Non
	6-Aphthose	Non
	7-Arthralgie	Non
	8-Erythème noueux	Non
	9-Fissure anale	Non
	10-Fistule anale	Non
	11-Pyoderma gangrenosum	Non
	12-Uvéite	Non
TOTAL		0
RESULTATS: Les variables 1, 2 et 3 concernent le jour précédant l'examen Score < 4 = maladie de Crohn inactive Score > 4 et < 12 = maladie de Crohn active Score > 12 = maladie de Crohn sévère		

SCORE DES POUSSEES SEVERES DE COLITE INFLAMMATOIRE

Score de Lichtiger (Truelove et Witts modifié). NEJM 1994

	Date :							
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0						
	3-4	1						
	5-6	2						
	7-9	3						
	10 et plus	4						
Selles nocturnes	Non	0						
	Oui	1						
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0						
	< 50%	1						
	≥ 50%	2						
	100%	3						
Incontinence fécale	Non	0						
	Oui	1						
Douleurs abdominales	Aucune	0						
	Légères	1						
	Moyennes	2						
	Intenses	3						
Etat général	Parfait	0						
	Très bon	1						
	Bon	2						
	Moyen	3						
	Mauvais	4						
	Très Mauvais	5						
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0						
	Légère et localisée	1						
	Moyenne et diffuse	2						
	Importante	3						
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0						
	Oui	1						
	TOTAL							
CRP								
Hb								
Albuminémie								

VU

NANCY, le 19 mars 2009

Le Président de Thèse

NANCY, le 24 mars 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur M. VIDAILHET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 20 mars 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE :

Après plus de cinquante années de recherches, les MICI de l'enfant restent un mystère pour une part de leur physiopathologie et leur devenir.

Les prises en charge sont complexes, parfois inefficaces dans la prévention des rechutes et ce, malgré de récentes innovations thérapeutiques comme les biothérapies.

Cette étude pédiatrique originale compare la première poussée de la maladie à la première rémission clinique, chez des enfants «naïfs» de toute thérapeutique.

Elle démontre la variation significative de calprotectine fécale, comparativement à un groupe contrôle, et sa précession chronologique sur les paramètres inflammatoires et les signes cliniques.

La calprotectine fécale, par sa stabilité à l'air ambiant durant 7 jours, est donc un marqueur de choix, reproductible dans l'appréciation de la sévérité d'une poussée clinique, au cours de la rémission, et tout au long de l'évolution de la maladie.

La calprotectine fécale est donc un outil indispensable dans le suivi des MICI pédiatriques.

TITRE EN ANGLAIS :

Usefulness of Fecal Calprotectin Measure in Follow-up of Pediatric Inflammatory Bowel Diseases.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2009.

MOTS CLEFS :

MICI pédiatriques, calprotectine fécale, biothérapies, étude longitudinale, poussée clinique, rémission.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex