

Université de Montréal

**L'utilisation des corticostéroïdes et le retard de croissance
linéaire chez les enfants atteints de la maladie de Crohn**

par

Carl Frédéric Duchatellier

Département des Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales
option Recherche clinique

Septembre, 2014

© Carl Frédéric Duchatellier, 2014

Résumé

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique et récidivante du tractus gastro-intestinal. Dans la population pédiatrique, elle est très souvent accompagnée d'un retard de croissance (jusqu'à 88%). La MC se manifeste souvent autour de la puberté d'où l'importance du retard de croissance linéaire à ce stade crucial du développement de l'enfant. Une des questions essentielles est de savoir si le retard de croissance peut persister à l'âge adulte. La littérature est inconsistante sur ce point. En ce qui concerne les facteurs de risque potentiels, les corticostéroïdes (CS) qui sont la première ligne de traitement pour la majorité des patients, ont été largement impliqués. Bien qu'il existe des explications démontrant le mécanisme d'action des corticostéroïdes sur la croissance linéaire, les études cliniques impliquant l'utilisation CS soit à un retard de croissance temporaire ou permanent restent controverser et limiter. Nous avons examiné cette relation importante dans notre étude présente. Les principaux objectifs de l'étude sont les suivants:

1. D'évaluer la fréquence du retard de croissance chez le jeune atteint de la maladie de Crohn et qui a reçu des corticostéroïdes (CS) au cours de son traitement et
2. D'évaluer les facteurs de risque associés au retard de croissance temporaire ou permanent dans cette population.

Méthodes : Afin d'atteindre nos objectifs, on a mené une étude de cohorte rétrospective. Cette cohorte comprend des patients qui ont été diagnostiqués de la MC (avant l'âge de 18 ans) à la clinique de gastroentérologie du Centre Hospitalier-Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) à Montréal. Ces patients ont tous reçus des CS en traitement initial(en excluant les rechutes). Les dossiers médicaux des patients ont été examinés de façon prospective afin de d'acquérir des informations sur : 1. La taille à chaque visite médicale; 2. La durée du traitement des CS; 3. L'administration de médication concomitante; 4. D'autres variables cliniques telles que l'âge au diagnostic, le sexe, la localisation et le comportement de la maladie. Pour ceux qui avaient atteints l'âge de 18 ans et qui ne fréquentaient plus la clinique, leur taille finale a été obtenue en les contactant par téléphone. Leurs parents ont aussi été contactés afin d'obtenir leur taille. On a converti nos résultats en scores de Z ou scores-Z

ajustée pour l'âge et le sexe en utilisant la classification 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS). On a aussi calculé les tailles adultes cibles avec les données que nous avons récoltées. La raison de tout cela était de rendre nos résultats comparables aux études antérieures et renforcer ainsi la validité de nos trouvailles. Les enfants avec un score de $Z < -1.64$ (qui correspond au 5ème percentile) ont été considérés comme ayant un retard de croissance temporaire. Les scores-Z pour les tailles adultes finales ont été calculés en utilisant les mêmes normes de référence selon le sexe pour les personnes âgées de 17,9 ans. Un z-score $< -1,64$ a aussi été utilisé pour classer les individus avec un retard permanent. Ajouter à cela, ceux ayant une taille adulte finale $< 8,5\text{cm}$ de leur taille adulte cible (estimée à partir des hauteurs parentales) étaient considérés comme ayant un retard de croissance permanent. Des analyses de régression logistiques ont été faites pour examiner les facteurs associés à un retard de croissance temporaire et/ou permanent.

Résultats : 221 patients ont été retenus. L'âge moyen de diagnostic était de 12.4 années et l'âge moyen de prise de CS était de 12.7 années. La répartition par sexe avait une légère prédominance masculine 54.3% contre 45.7% pour le sexe féminin. La majorité des patients étaient d'âge pubère (62.9%). On a surtout des patients avec une prédominance de maladie de type inflammatoire (89.1%) et localisé au niveau de l'iléo-colon (60.2%). Presque tous avaient pris une médication concomitante (88.7%) et n'avaient subi aucune chirurgie (95.9%). 19% des patients avaient un retard de croissance temporaire. L'analyse univariée a suggéré que le plus jeune âge au moment du diagnostic de la maladie et l'âge précoce à l'administration de stéroïdes étaient associés à un risque accru de retard de croissance temporaire. L'administration de CS à un jeune âge a été la seule variable (dans l'analyse multivariée) associée à un risque élevé de retard de croissance temporaire. En comparant à ceux ayant reçu des CS après l'âge de 14 ans (tertile 3), l'administration de CS à un âge précoce est fortement associé à un risque de retard de croissance ($< 11.6\text{ans}$, OR: 6.9, 95% CI: 2.2-21.6, p-value: 0.001; $11.8\text{ans}-14\text{ans}$, OR: 5.4, 95% CI: 1.7-17.1, p-value: 0.004). 8 (5.8%) sur 137 des sujets avaient une taille adulte finale $< 8,5\text{cm}$ de leur taille adulte cible. Dans l'analyse de régression linéaire multivariée, seul la variable de la taille adulte cible était associé à un changement de la taille adulte finale.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la fréquence du retard de croissance permanent chez les enfants atteint de la MC est très faible. Un retard temporaire ou permanent de la croissance n'ont pas été associés à une augmentation de la quantité de CS administrée bien que l'administration de CS à un âge précoce soit associée à un retard de croissance temporaire.

Mots-clés : retard de croissance, maladie de Crohn, score de Z, corticostéroïdes, maladies chroniques inflammatoires intestinales, taille adulte finale espérée, taille adulte finale.

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic, relapsing disease of the gastrointestinal tract. In the pediatric population it is very often accompanied by growth retardation (up to 88%). CD occurs in children mainly around puberty making the impact of growth impairment vital at this crucial stage of development. One of the critical issues is whether growth delay may persist into adulthood. Literature on this has been inconsistent. With regards to potential risk factors, corticosteroids (CS), the first line of treatment in the majority of patients, have been widely implicated. Although there is considerable mechanistic evidence, clinical studies linking CS use to either temporary or permanent growth remain controversial and limited. We examined this important relationship in our present study. The major objectives of the study were:

1. To evaluate the frequency of growth retardation in children with Crohn's disease who were administered CS and
2. To evaluate the factors associated with either temporary or permanent growth impairment in this population.

Methods: We carried out a retrospective cohort study in patients diagnosed at the gastroenterology clinics of Hospital Sainte-Justine, Montreal. Patients were children diagnosed with CD and administered CS during the entire disease course. The medical charts of the patients were prospectively examined to acquire information on: 1. Measures of height acquired at each visit to the clinic; 2. Courses of CS administered; 3. Administration of other concomitant medications; 4. Information on clinical variables such as age at diagnosis, gender, disease location and behavior at diagnosis etc. For those patients who had attained the age of 18 and who were no longer visiting the clinics, final heights were acquired by contacting them over telephone. Similarly, their parents were contacted to acquire their final heights. Z-scores for height adjusted for age and gender were estimated using the WHO 2007 classification. Children with z-scores < -1.64 were deemed temporarily growth impaired. Final adult height z-scores for the subjects were calculated using the same standards for gender-matched persons who were 17.9 years old. A z-score of < -1.64 was also used to assign individuals as permanently growth impaired. As an additional criteria, those whose final height were $< 8,5\text{cm}$

below the target height (estimated from parental heights) were deemed to be permanently growth impaired. Logistic regression analysis was carried out to examine factors associated with temporary and/or permanent growth impairment.

Results: 221 patients were included. The average age of diagnosis was 12.4 years and the average age at CS start was 12.7 years. The majority of children were male (54.3%). The majority of them were of pubertal age (62.9%). Most patients had inflammatory disease (89.1%) and ileocolonic disease location (60.2%). Concomitant medications were administered to about 88.7% of the patients. A minority of patients underwent surgery (4.1%). 19% of the patients had temporary growth impairment. Univariate analysis suggested that early age at disease diagnosis and early age at steroid administration was associated with increased risk for temporary growth impairment. Early age at administration of steroids was the only variable (in multivariate analysis) associated with increased risk for temporary impairment. Compared to children who were administered steroids after age 14, children administered steroids earlier (<11.6yr, OR: 6.9, 95% CI: 2.2-21.6, p-value: 0.001; 11.8yr-14yr, OR: 5.4, 95% CI: 1.7-17.1, p-value: 0.004) were significantly at higher risks for growth impairment. Similarly, only 5.8% of the patients had final heights <8,5cm of the expected target height. On multivariate linear regression analysis, target height was the only variable associated with final adult height.

Conclusion: Our results suggest that the frequency of permanent growth retardation in children with CD is very low. Neither temporary nor permanent growth impairment was associated with increasing CS administration, although administration of CS at an earlier age was associated with temporary growth impairment.

Keywords: growth retardation, Crohn's disease, Z score, corticosteroids, inflammatory bowel disease, expected adult height, final adult height.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiv
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	3
1.1 La Maladie de Crohn (MC).....	3
1.1.1 Épidémiologie de la MC.....	4
1.1.2 Présentation clinique de la MC.....	4
1.1.3 Traitement de la MC.....	6
1.1.3.1 <i>Step-up</i>	6
1.1.3.2 <i>Top-down</i>	7
1.1.3.3 <i>Nutrition et Chirurgie</i>	7
1.2 Les Corticostéroïdes (CS).....	8
1.2.1 Mécanisme d'action.....	8
1.2.2 Posologie et prescription des CS.....	9
1.2.3 Effets secondaires.....	10
1.3 Le Retard de croissance.....	10
1.3.1 Axe Hormone de Croissance (HC) et Insulin Growth Factor-1 (IGF-1).....	11
1.3.2 L'inflammation.....	12
1.3.3 La Nutrition.....	13
1.3.4 Les Corticostéroïdes.....	14
1.4 RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	14
1.5 OBJECTIFS.....	17
1.5.1 Hypothèse.....	17

1.5.2 Objectif général.....	17
1.5.3 Objectifs spécifiques.....	17
CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE.....	19
2.1 Modèle d'étude	19
2.2 Population d'étude et sélection de participants.....	20
2.2.1 Diagnostic de la MC	21
2.2.2 Administration des CS.....	22
2.3 Variables	24
2.3.1 Définition des résultats	24
2.3.1.1 <i>Retard de croissance temporaire</i>	25
2.3.1.2 <i>Retard de croissance permanent</i>	25
2.3.2 Facteurs de risque potentiels.....	26
2.3.2.1 <i>Âge au diagnostic de la M.C</i>	26
2.3.2.2 <i>Âge du début de la prise de CS</i>	26
2.3.2.3 <i>Le sexe (garçon/fille)</i>	27
2.3.2.4 <i>Stade pubertaire ou pré-pubertaire</i>	27
2.3.2.5 <i>Le dosage des CS</i>	27
2.3.2.6 <i>Le comportement de la MC ('Disease Behavior')</i>	28
2.3.2.7 <i>La sévérité de la MC</i>	28
2.3.2.8 <i>La localisation de la maladie MC</i>	29
2.3.2.9 <i>Les médicaments concomitantes de la MC</i>	30
2.3.2.10 <i>L'histoire familiale de MII</i>	31
2.3.2.11 <i>Le traitement chirurgical</i>	31
2.3.2.12 <i>L'ethnicité (caucasien ou non)</i>	31
2.4 Contrôle de qualité.....	31
2.5 Puissance de l'étude	32
2.6 Estimation de la prévalence du retard de croissance	34
2.7 Analyses statistiques	35
Chapitre 3 : Résultats.....	37
3.1 Article: Steroid administration and growth impairment in children with Crohn's disease	37

3.1.1 Abstract.....	38
3.1.2 Introduction.....	39
3.1.3 Methods.....	40
3.1.3.1 <i>Assessment of growth impairment</i>	41
3.1.3.2 <i>Statistical analysis</i>	42
3.1.4 Results.....	43
3.1.5 Discussion.....	45
3.1.6 References.....	48
3.1.7 Tables.....	52
CHAPITRE 4 : DISCUSSION DES RESULTATS	60
4.1 Résumé des résultats.....	60
4.2 Voie alternative de retard de croissance autre que celles des Corticostéroïdes	60
4.3 Comparaison aux études antérieures.....	61
4.4 Forces et limites	62
4.4.1 Erreurs de mesure	62
4.4.2 Stade pubertaire	63
4.4.3 Confirmation des doses prescrites de CS.....	64
4.4.4 Prises de mesure.....	64
4.5 Direction future.....	65
Conclusion	66
Bibliographie.....	i
ANNEXES.....	i
Annexe 1 : Court questionnaire, histoire médicale et familiale.....	i
Annexe 2 : Référence 2007 OMS Stata macro package pour le calcul de scores de Z	viii

Liste des tableaux

Tableau 1: Prévalence du retard de croissance dans la MC pédiatrique.	15
Tableau 2: Critères diagnostics de la maladie de Crohn.	19
Tableau 3: Équivalences des doses de CS	23
Tableau 4: Index de Harvey Bradshaw	29
Tableau 5 : Classification de Montréal de la MC	30
Table 1: Characteristics of the study population.....	52
Table 2: Association between temporary growth impairment and socio-demographic and.....	54
clinical characteristics: Univariate analysis	54
Table 3: Association between temporary growth impairment and socio-	56
demographic and clinical characteristics: Multivariate logistic regression analysis	56
Table 4. Association between final adult height and clinical and demographic.....	56
characteristics (Univariate linear regression analysis).....	56
Table 5. Association between final adult height and clinical and demographic characteristics (Multivariate linear regression analysis).....	58

Liste des figures

Figure1 : Evaluation de la puissance.....	34
--	----

Liste des abréviations

MII	Maladie Inflammatoire chronique Intestinale
MC	Maladie de Crohn
CU	Colite Ulcéreuse
CS	Corticostéroïdes
5-ASA	5-aminosalicylés
PC	Poussée de Croissance (pubère)
HC	Hormone de Croissance
IGF-1	Insuline-Like Growth Factor-1
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHIH	Growth Hormone Inhibiting Hormone
GHP	Growth Hormone Binding Protein
GHR	Récepteurs de l'Hormone de Croissance
IGFBP	Insuline-Like Growth Factor Binding Protein
IGFBP-3	Insuline-Like Growth Factor Binding Protein-3
HSJ	Hôpital Sainte-Justine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
HBI	Index modifié de Harvey Bradshaw
PCDAI	Index d'Activité de la Maladie de Crohn Pédiatrique (en anglais- Pediatric Crohn's Disease Activity Index)
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
IL-1 β	Interleukine-1 β
IL-6	Interleukine-6
OR	Rapport des Cotes (Odds Ratio)

IC	Intervalle de Confiance
GHRH mRNA	ARN messenger du Récepteur de l'Hormone de Croissance
IGFBP-3	Insuline-Like Growth Factor Binding Protein-3
Axe HC/IGF-1	Axe Hormone de Croissance/Insuline-Like Growth Factor-1
GHBP	Protéine de transport de l'Hormone de Croissance (en anglais-Growth Hormone Binding Protein)

Tout est possible à celui qui croit

Remerciements

Je remercie mon directeur de thèse Dr. Devendra Amre, en tout premier lieu de m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je le remercie pour ses conseils, sa compréhension, le partage de ses connaissances et son support inconditionnel.

Je remercie toute l'équipe du département de gastro-entérologie de l'Hôpital Sainte-Justine ainsi que le Dr. Ali Ahmad et les membres de son laboratoire sans qui cette expérience n'aurait pas été aussi intéressante.

A ma famille que je ne sais comment remercier, tout particulièrement mon épouse Stéphanie, merci d'être dans ma vie et d'avoir vécu ces moments avec moi. A nos enfants, Alec et Thalia qui ont bien enduré cette épreuve et me l'ont rendu agréable. Vous êtes, tous trois, ma raison d'être. A ma mère (toujours présente et disponible), ma sœur et ma belle-famille qui m'ont accompagné et épaulé tout au long de mon cheminement. Mes peines et mes bonheurs ont été siens. A ceux et celles qui ne sont plus, qui auraient partagés mon bonheur et qui demeurent dans mon cœur.

Introduction

La maladie de Crohn (MC), un des deux types de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MII), est une inflammation chronique et potentiellement extensive du tube digestif, pouvant se manifester de la bouche jusqu'à l'anus. Pour la plupart des individus affectés, la MC évolue par poussées entre des périodes de rémission. Les conséquences tant à court qu'à long terme ne sont pas négligeables. Plus de la moitié (57% - sur une période de suivi 24 ans) des malades nécessiteront un type d'intervention chirurgicale et 13 % d'entre eux auront une manifestation sans relâche des symptômes (1). Les coûts pour un patient dont la maladie est active sont 2 à 3 fois plus élevés que pour un malade en rémission, et 20 fois plus s'il est hospitalisé (2). Une particularité de la MC est sa répartition géographique. On la retrouve surtout dans les pays industrialisés où son incidence ne cesse d'augmenter (3, 4). Le Canada n'est pas épargné avec un des plus forts taux de nouveaux cas au monde, particulièrement dans la province du Québec (5, 6).

Les symptômes se manifestent le plus souvent autour de l'adolescence et vers le début de l'âge adulte. L'importance de la population pédiatrique ne devrait pas être sous-estimée car plus du quart des personnes avec la MC moins sont diagnostiquées avant l'âge de 20 ans et l'incidence élevée de la MC est principalement due au nombre élevé de nouveaux cas dans ce groupe d'âge (4, 7-9). Bien que les symptômes soient les mêmes, la MC pédiatrique est distincte de celle de l'adulte. Au diagnostic, par exemple, le tableau est en général plus sévère et s'accompagne plus souvent de manifestations extra-intestinales comparé à celui de l'adulte. La carence nutritionnelle est plus marquée que chez l'adulte, ajoutée à la particularité des symptômes de ce groupe d'âge comme le retard de croissance linéaire et pubertaire et les troubles psychosociaux conséquents (8, 10). Le retard de croissance linéaire est particulièrement important étant donné sa prévalence élevée chez l'enfant avec une MII (15% à 88%). Il est deux fois plus fréquent chez l'enfant atteint de MC que chez celui avec une CU. De même il peut précéder de plusieurs mois, voire de quelques années, les signes et symptômes digestifs (8, 11-13). C'est un des principaux facteurs à prendre en compte dans la prise en charge du malade. Il peut servir d'outil clinique et permettre d'évaluer assez

rapidement l'efficacité d'un traitement car une bonne croissance linéaire est souvent accompagnée d'un gain pondéral et d'une diminution de l'activité de la maladie (14, 15).

L'étiologie du retard de croissance dans la MC pédiatrique n'est pas clairement élucidée. Plusieurs facteurs ont été incriminés allant d'une carence nutritionnelle, à l'activité inhibitrice du processus inflammatoire immunitaire, jusqu'à la prise de corticostéroïdes (13, 16). Un point important est que chez certains, ce retard de croissance peut se traduire à l'âge adulte par une petite taille permanente (17, 18). Une prise en charge rapide et adéquate est donc nécessaire. Les corticostéroïdes (CS) demeurent souvent les médicaments de première intention pour induire une rémission chez l'enfant avec la MC. Dans une étude menée par Hyams et al, près de 80% des enfants diagnostiqués avec une MII avaient reçu des CS durant leur première année de traitement (19). Les CS sont faciles à utiliser (meilleure compliance), à action rapide et peu dispendieux d'où leur utilisation fréquente. Toutefois leur utilisation à long terme n'est pas dépourvue de conséquences néfastes chez l'enfant : intolérance au glucose, ostéoporose, cataracte, mauvaise cicatrisation des plaies sont autant de complications. Dans le cas de la MC, le retard de croissance est souvent présent au diagnostic bien avant la prise de quelque médication. Les avis divergent quant à l'impact des CS sur le retard de croissance linéaire observé chez l'enfant diagnostiqué avec la MC, et encore plus sur la petite taille finale à l'âge l'adulte. . Markowitz et al ont retrouvé une association entre l'utilisation prolongée de CS chez l'enfant et une petite taille finale chez l'adulte ($p < 0.005$) tandis que Lee et al n'ont pas retrouvé d'effet statistiquement significatif, avec des valeurs de $p > 0.1$, dans leurs analyses uni et multivariées (17, 20).

Le but de notre étude est d'évaluer la relation entre le retard de croissance linéaire observé chez l'enfant atteint de la MC, sa taille adulte finale et la prise de CS. Spécifiquement, notre étude vise à savoir si ce retard est dû ou non aux CS, s'il est temporaire ou s'il a un impact sur la taille finale adulte. Ce mémoire comprend cinq chapitres. Dans le premier chapitre nous discuterons des connaissances actuelles sur le retard de croissance et la prise de CS dans la MC. Dans le deuxième nous expliquerons notre méthodologie. Dans le troisième chapitre nous présenterons nos résultats, dans le quatrième la discussion, et la conclusion dans le cinquième.

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

1.1 La Maladie de Crohn (MC)

La MC aurait été découverte au début du 20^{ème} siècle aux États-Unis d'Amérique par le Dr. Burrill Bernard Crohn. La maladie de Crohn (MC) fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MII). Les MII comprennent la MC, la colite ulcéreuse (CU) et aussi un troisième groupe dit indéterminé (colite indéterminée - CI) utilisé quand une distinction claire ne peut être faite chez l'enfant entre la CU et la MC. Les MII se caractérisent par une inflammation chronique et débilitante du tractus gastro-intestinal. L'étiologie précise demeure jusqu'à présent inconnue mais on pense qu'elle est multifactorielle et résulterait d'une réponse immunitaire inappropriée de l'organisme face à une agression chez un individu avec une prédisposition génétique. On a même évoqué une certaine prédisposition génétique des MII voulant que l'enfant d'un parent atteint d'une MII ait un risque plus élevé d'être affecté par une MII à un âge plus précoce et un stade plus sévère de la maladie. Ainsi une interaction entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux serait à l'origine de ce trouble.

La MC est diagnostiquée le plus souvent entre l'âge de l'adolescence et celle de jeune adulte soit entre 15 et 30 ans. On estime qu'environ 20 à 30% des patients avec une MII seront diagnostiqués avant l'âge de 18 ans. La MC est plus fréquente chez les enfants que la CU (70% des cas de MII) (9). La MC se distingue des autres sous-groupes de MII par son caractère récidivant et sa tendance à avoir une évolution plus grave. Elle peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif et avoir une atteinte transmurale entraînant de nombreuses complications telles que fistules, fissures ou abcès.

1.1.1 Épidémiologie de la MC

Généralement considérées comme des maladies des pays industrialisés, les MII sont des maladies à répercussion mondiale. On remarque une augmentation des taux d'incidence (bien que moindre) dans d'autres régions telles que l'Amérique du Sud, l'Asie, l'Afrique et l'Europe Centrale, ce qui renforce le rôle de l'environnement dans la pathophysiologie de la maladie avec l'industrialisation accrue et l'occidentalisation de l'environnement de ces pays (21, 22). Molodecky et al ont trouvé, dans une étude récente, une incidence annuelle variant de 0.6 à 24.3/100 000 et de 0 à 19.2/100 000 pour la MC respectivement en Europe et en Amérique du Nord, et de 0.1 à 6.3/100 000 pour l'Asie et le Moyen-Orient (22). L'incidence accrue des MII est principalement due à l'augmentation des MII chez l'enfant et en particulier à la MC pédiatrique(3). Le Canada a un des plus fort taux d'incidence de MII au monde (19.2/100 000 pour la CU et 20.2/100 000 pour la MC) et on estime que 0.5% des Canadiens (soit 1 canadien sur 200) souffrirait d'une MII (6). Bernstein et al ont mené une étude nationale et ont trouvé une incidence moyenne pour la MC de 8.3/100 000 de 1998 à 2000 chez les individus affectés de moins de 20 ans ce qui n'est pas trop loin de ce qui est constaté chez l'adulte (6). Lowe et al ont trouvé des taux encore plus élevés pour le Québec, avec une prévalence de 189.7/100 000 et une incidence moyenne de 13.9/100 000 chez les moins de 20 ans pour la MC de 1998 à 2002. Ils ont aussi trouvé une prédominance masculine chez l'enfant de 0 à 14 ans ce qui est l'inverse chez l'adulte (F/M 0.74 contre 1.74 pour l'adulte) (5, 21). En ce qui a trait aux variations ethniques, les MII sont plus fréquentes chez les caucasiens et les juifs, toutefois certaines études ont trouvé une incidence chez les afro-américains proche de celle des caucasiens. Dans l'état de la Géorgie, 28% de la cohorte des enfants avec MII étaient d'origine afro-américaine (21, 23).

1.1.2 Présentation clinique de la MC

La MC se caractérise par une évolution chronique avec de multiples rechutes et des complications amenant à la chirurgie. De nombreuses études ont montré la particularité de la maladie de Crohn chez l'enfant comparé à l'adulte (7, 9, 24-26). Les symptômes ne sont pas

différents de ceux observés chez les adultes, mais la présentation clinique au moment du diagnostic est plus sévère et les jeunes sont plus sujets à avoir des complications dans l'évolution de la maladie. De même chez le jeune, la MC tend à avoir plus de manifestations extra-digestives ; de 23% au moment du diagnostic, elles grimpent jusqu'à 48% pendant le suivi (25). Une particularité de la MC pédiatrique est le retard de croissance linéaire de même que le retard de la puberté et leur impact psychosocial chez l'enfant (10, 27, 28).

La localisation de la MC est la différence la plus soutenue entre l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant, on retrouve une atteinte colonique et rarement iléale, en particulier dans le groupe d'âge de 10 ans et moins. La probabilité d'avoir une atteinte iléale au diagnostic est de 0.19 (IC : 95%, 0.07-0.09) pour les enfants de huit ans et moins pour augmenter graduellement à 0.61 (IC : 95%, 0.54-0.68) à 16 ans (29). L'atteinte iléale devient plus fréquente avec l'âge. Une étude prospective française a trouvé surtout une atteinte iléo-colique (36%) mais il faut noter que seulement 7% de leur population d'étude avait moins de 17 ans (25).

On a déjà mentionné que la MC chez l'enfant a tendance à avoir une présentation clinique plus spectaculaire que chez l'adulte. Dans une étude rétrospective, on a noté un changement important du comportement de la MC chez l'enfant passant d'un phénotype non sténosant/non pénétrant (B1) à un phénotype sténosant (B2) ou pénétrant (B3) pendant seulement les deux ans de suivi de l'étude. Les phénotypes B2 et B3 ont augmenté respectivement de 25% à 44% et de 4% à 15% tandis que le phénotype B1 passé de 71% à 41% durant la période de suivi (25). On note aussi une atteinte plus extensive (pan entérique) de la MC pédiatrique affectant non seulement l'iléo-colon mais aussi le tube digestif haut. Van Limbergen et al ont trouvé 27% des enfants avec déjà une atteinte pan entérique au moment du diagnostic dans leur étude (30). Ils ont aussi trouvé une évolution plus extensive pendant le suivi chez l'enfant que chez l'adulte (43% vs 3%; $P < 0.0001$; OR, 23.36; 95% CI, 13.45–40.59).

La survenue de complications tels que fissures, sténoses, fistules ou abcès entraîne souvent des interventions chirurgicales assez importantes. Le risque cumulé de subir une intervention chirurgicale augmente presque de 5 fois passant de 5.7% à 28.4% de 1 à 10 ans respectivement après le diagnostic. Une étude récente menée au Canada a aussi retrouvé une atteinte plus extensive de la MC chez le jeune que chez l'adulte sans toutefois avoir retrouvé

un risque augmenté de complications ou d'interventions chirurgicales(31). La carence nutritionnelle est aussi plus visible chez le jeune en croissance et l'adolescent que chez l'adulte. Ceci accroît le risque de retard de croissance linéaire qui peut précéder tous les autres symptômes de la MC chez l'enfant.

1.1.3 Traitement de la MC

Le but principal de la prise en charge de la MC est d'induire et de maintenir une rémission. Le traitement de la MC chez l'enfant vient directement de l'expérience de la MC chez l'adulte. À l'heure actuelle on ne peut ni prévenir ni guérir la MC, seules des préventions secondaires ou tertiaires sont possibles. Toutefois il y a des particularités qu'il faudrait retenir pour l'enfant. La toxicité des médicaments mérite une attention particulière de même que l'adhérence au traitement. Le retard de croissance linéaire ainsi que pubertaire sont aussi des manifestations propres à l'enfant dont il faut tenir compte, de même que les troubles psychosociaux qui en découlent. Par conséquent le maintien d'une croissance physique normale autant qu'un bon équilibre psychosocial sont des objectifs essentiels du traitement. Ceux-ci requièrent un effort supplémentaire comparé à l'adulte chez qui la croissance et la puberté sont achevés, pour améliorer la qualité de vie du malade et prévenir toute complication (32).

1.1.3.1 Step-up

Les modalités de traitement changent avec le temps. Elles sont aussi dépendantes des nouveaux médicaments mis sur le marché. La démarche thérapeutique sera fonction de la sévérité du tableau clinique. La méthode traditionnelle est souvent employée et est dite "step-up" où l'on commence avec les drogues les plus simples et ayant moins d'effets secondaires et de toxicité avant de passer aux médicaments plus puissants mais potentiellement plus toxiques. Ainsi on débutait avec les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) qui sont des anti-inflammatoires oraux. En cas d'échec on passait aux corticostéroïdes puis aux immunosuppresseurs et enfin aux traitements dits 'biologiques' avant d'envisager un traitement chirurgical. On offre une plus grande place au patient dans la décision en lui laissant évaluer son évolution c'est-à-dire s'il trouve ou non qu'il y a un échec du traitement

actuel(32). Cette méthode permet de contrôler les symptômes bien que l'enfant finit souvent par développer soit une dépendance soit une résistance à ces médicaments.

1.1.3.2 Top-down

Le but de tout traitement est de limiter les effets secondaires et la toxicité des médicaments tout en favorisant la croissance et le développement normal de l'enfant. Un des problèmes qui surgit avec la méthode "step-up" est que l'enfant risque de rester longtemps sous un traitement qui n'est pas efficace et être plus à risque de toxicité et d'effets secondaires, ou de complications de la maladie (33). La méthode plus récente dite "top-down" consiste en l'utilisation d'emblée des biologiques et se base sur le principe que l'utilisation précoce de cette classe de médicament est capable d'induire rapidement une rémission et une guérison tissulaire et changer le cours de la maladie (34). Les biologiques les plus utilisés en pédiatrie sont les anticorps anti-TNF α et en particulier l'infliximab. Certaines études ont démontré que cette approche était meilleure que la méthode traditionnelle. Kim et al ont obtenu, après 8 semaines de traitement, un taux de rémission près de 3 fois plus élevé dans le groupe traité selon la méthode "top-down" comparé au groupe "step-up" (88.9% contre 27.3%). La tendance s'est maintenue pendant au moins deux ans et un nombre moindre de rechutes a été observé dans le groupe "top-down"(35, 36). D'autres proposent toutefois de garder cette approche pour les cas de MII sévères et réfractaires avec des facteurs pronostics peu favorables. Des doutes quant à leur utilisation sans danger et leur rapport coût-efficacité sont autant de facteurs à prendre en compte (37).

1.1.3.3 Nutrition et Chirurgie

Une mention particulière doit être faite pour la thérapie nutritionnelle avec laquelle on arrive à des taux d'induction de rémission similaire à ceux des CS (38). Toutefois elle est surtout utilisée en Europe comme traitement d'induction et tarde à prendre son élan en Amérique du Nord (39). Une des raisons pourrait être la difficulté de la manipulation (i.e. : installation d'un tube de gavage, pompe entre autre) et aussi la nécessité d'avoir une bonne observance du patient à poursuivre le traitement nutritionnel.

Enfin, un des buts du traitement médical est de maintenir une rémission pour éviter les complications afin d'éviter un traitement chirurgical. Les taux cumulés de chirurgie dans la MC pédiatrique varient de 10% à 72% (sur une période totale de 32 656 personnes-années). On a aussi constaté une augmentation du nombre d'hospitalisations et de chirurgies sur un suivi de 6 à 10 ans (9). Il faut noter aussi un nombre accru de complication de la MC au cours de son évolution avec 14% à 43% des patients développant soit des sténoses, soit des fistules ou une maladie péri-anale. Le but de la chirurgie n'est pas différent du traitement médical et consiste aussi à promouvoir la croissance et le développement normal de l'enfant. Une reprise et une correction de la croissance linéaire a été démontrée en postopératoire (28). Par contre, la chirurgie ne représente pas une solution à long terme, puisque Baldassano et al ont documenté jusqu'à 60% de rechutes post-opératoire sur 5 ans (40).

1.2 Les Corticostéroïdes (CS)

1.2.1 Mécanisme d'action

Les CS sont connus depuis longtemps pour leur action anti-inflammatoire et immunomodulatrice et sont utilisés couramment dans les maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies rhumatismales, les collagénoses et les MII. Ce sont des hormones stéroïdiennes produites et sécrétées par le cortex des glandes surrénaliennes et contrôlées par un feedback négatif impliquant l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure (antéhypophyse). Les glandes surrénaliennes produisent les glucocorticoïdes. Parmi les corticostéroïdes naturels on peut citer le cortisol qui est un glucocorticoïde et la corticostérone qui est un minéralocorticoïde. Dans le cadre de notre étude l'utilisation de corticostéroïdes ou de stéroïdes fera référence aux glucocorticoïdes. Les CS sont nécessaires pour le fonctionnement normal de l'organisme et pour rester en vie. En cas de maladie sévère ou aiguë leur production peut ne pas suffire à la demande de l'organisme d'où leur utilisation thérapeutique. Une fois ingérés et absorbés, les CS pénètrent dans la cellule et inhibent la synthèse de médiateurs chimiques de l'inflammation que sont les prostaglandines, les leucotriènes et l'histamine. Ils

diminuent aussi la prolifération des lymphocytes et préviennent les dommages tissulaires. Ils ont une action négative sur les neutrophiles qui en présence de cytokines peuvent libérer des produits cytotoxiques. Pour l'enfant avec la MC, le résultat net de la prise de CS est la diminution des symptômes digestifs et une guérison de l'inflammation tissulaire (en inhibant les médiateurs chimiques et immunitaires) (41). Les CS sont utilisés depuis longtemps dans la MC et ils sont reconnus pour leur capacité d'induire une rémission. On les utilise surtout pour les crises de MII modérées à sévères. Dans une étude menée par Faubion et al auprès d'adultes atteints de MC, 58% des patients avaient obtenu une rémission complète de leurs symptômes de la MC un an après la première prise de CS, et 32% étaient libres de symptômes et ne prenaient aucun médicament au cours de l'année suivante (42). Un autre avantage des CS est leurs multiples voies d'administration. On peut les donner par voie orale (prednisone, prednisolone ou budésonide), par voie intraveineuse (hydrocortisone, méthylprednisolone) ou par voie intra-rectale (budésonide). Les corticostéroïdes topiques sont principalement utilisés pour des troubles dermatologiques. Les corticostéroïdes sont catégorisés en fonction de leur durée d'action (demi-vie) et de leur potentiel anti-inflammatoire.

1.2.2 Posologie et prescription des CS

En règle générale la posologie usuelle des corticostéroïdes oraux dans la MC est de 1mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 40mg/jour. Au-delà de cette dose aucun bénéfice n'a été démontré(43). Le budésonide présente un avantage par rapport aux autres CS vu son élimination quasi-totale (90%) par le foie au premier passage et par conséquent une moindre biodisponibilité et un risque moindre d'effets systémiques. On le réserve surtout pour des atteintes de l'iléon distal ou du colon proximal où son efficacité a été démontrée (44, 45).

Une fois la rémission clinique et biologique obtenue, on peut envisager un retrait de la médication. On ne peut toutefois cesser brusquement la prise de corticostéroïdes de risque de provoquer un choc surrénalien. Les corticostéroïdes sont nécessaires pour le fonctionnement normal de l'organisme et la prise à des doses supra physiologiques, comme dans le traitement de la MC, supprime la production endogène de CS. Ainsi une diminution progressive jusqu'à un arrêt complet des CS doit être faite pour permettre à l'organisme de reprendre

adéquatement sa production de CS endogène. Il existe plusieurs méthodes de retrait des CS et aucune n'a été démontrée plus efficace qu'une autre (46).

Les CS sont rarement utilisés de façon isolée. Ils sont plus souvent pris en concomitance avec d'autres drogues afin de diminuer la récurrence de la maladie et faciliter le sevrage des CS. Les médicaments les plus souvent utilisés sont les dérivés des 5-ASA et les immunomodulateurs.

1.2.3 Effets secondaires

Une utilisation prolongée des CS n'est pas dépourvue de conséquences. Dès 2 à 3 semaines d'utilisation on assiste à une atteinte de la production des glandes surrénaliennes (47, 48). Les effets secondaires sont dus au niveau élevé de cortisol circulant et de ses dérivés. Le syndrome de Cushing représente la présentation classique d'hypercortisolémie et se caractérise par une obésité centrale, un faciès lunaire, une augmentation du tissu adipeux à la base de la nuque ("Buffalo hump"), des vergetures, une hypertension artérielle et une hypertrichose. Un amincissement de la peau, une perturbation de la balance glucidique (avec risque accru de diabète mellitus), un retard de cicatrisation et une faiblesse musculaire sont autant de symptômes qui peuvent se développer. Des troubles psychiatriques peuvent aussi être présents allant de l'irritabilité jusqu'à la dépression. Les signes et symptômes d'un excès de cortisol sont plus importants avec les doses supra physiologiques exogènes de CS qu'avec un hypercortisolisme endogène (maladie de Cushing). L'utilisation prolongée des CS perturbe aussi la croissance et l'homéostasie osseuse.

1.3 Le Retard de croissance

Le retard de croissance est un des premiers symptômes de la MC chez l'enfant et un des facteurs majeur à prendre en compte dans la prise en charge afin de promouvoir le développement pubertaire et la croissance linéaire normale du jeune. Une croissance normale dépend à la fois de facteurs environnementaux et génétiques. Pour évaluer la croissance

linéaire on peut soit prendre la taille de l'enfant ou calculer sa vitesse (vélocité) de croissance (VC). La VC diminue graduellement de la naissance jusqu'au début de la puberté. Elle recommence à augmenter rapidement autour de cette période pour redescendre à la fin de la puberté. Cette poussée de croissance (PC) durant la puberté peut être retardée dans la MC et expliquerait en partie le retard de croissance observé chez certains patients. Jusqu'à 16% de la taille adulte finale résulte de la PC durant la puberté, qui entraîne aussi un gain de poids substantiel (du simple au double).

1.3.1 Axe Hormone de Croissance (HC) et Insulin Growth Factor-1 (IGF-1)

La croissance linéaire est principalement sous le contrôle de l'axe Hormone de Croissance (HC) ou somatotropine et l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ou somatomédine-C. L'hypothalamus produit deux hormones qui régulent la sécrétion de l'HC. La Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), ou somatolibérine, stimule la production de HC et la Growth Hormone Inhibiting Hormone (GHIH), ou somatostatine, l'inhibe. L'HC est sécrétée de façon pulsatile par l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse. La Growth Hormone Binding Protein (GHBP) est la protéine de transport de l'HC et permet à cette dernière de circuler à travers l'organisme. Les récepteurs de l'HC (GHR) sont ubiquitaires mais le foie reste son organe cible pour stimuler la croissance (49, 50). L'HC à son tour stimule la production de l'IGF-1 au niveau du foie et des plaques de croissance. Ainsi l'HC favorise à la fois une production locale et extrinsèque (i.e. le foie) d'IGF-1 (50-52). L'IGF-1 stimule la prolifération et l'hypertrophie des chondrocytes au niveau des plaques de croissance et exerce aussi un feed-back négatif sur la sécrétion de l'HC. En plus de son rôle local sur la production d'IGF-1, l'HC agit directement sur cellules germinales des plaques de croissance en stimulant leur différenciation en chondrocytes (50). Les protéines de transport de l'IGF-1 sont appelées Insulin-Like Growth Factor Binding Protein (IGFBP). On en connaît 6 à l'heure actuelle. En formant un complexe, les IGFBP diminuent la biodisponibilité de l'IGF-1 circulant et exerce ainsi un certain contrôle sur l'activité de l'IGF-1 (13). L'insuline, les états de famine et l'HC sont autant de facteurs qui contrôlent la production des IGFBP.

1.3.2 L'inflammation

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin s'accompagnent souvent d'un retard de croissance chez le jeune (51). La réaction inflammatoire, en plus des autres troubles associés à la maladie, participerait à ce retard. Ballinger et al ont trouvé que 30% à 40% du retard de croissance dans les colites serait dû au processus inflammatoire lui-même indépendamment de l'état nutritionnel (53). Les états inflammatoires induisent un niveau élevé de cytokines qui à leur tour agissent sur la croissance (13, 50-54). Le mécanisme exact demeure inconnu mais la relation inverse constatée entre le niveau de ces cytokines et celui de l'IGF-1 suggère qu'elles agissent sur l'axe HC/IGF-1 en diminuant l'action de l'HC, entraînant une diminution de l'IGF-1. Une diminution de l'action locale de l'IGF-1 sur les chondrocytes a aussi été démontrée (51). L'Interleukine-1- β (IL-1 β), l'Interleukine-6 (IL-6) et le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) sont des cytokines pro-inflammatoires particulièrement connues pour leur action sur la croissance osseuse et sont retrouvées dans plusieurs maladies inflammatoires y compris la MC. Les cytokines sont des molécules qui permettent la transmission de messages inter et intracellulaires. Plusieurs mécanismes d'action ont été mis en évidence. L'administration d'anticorps contre l'IL-6 chez un rat avec colite induite et retard de croissance a provoqué un regain considérable de la croissance linéaire et une augmentation de l'IGF-1 (55).

Il existe une autre voie indépendante de l'axe HC/IGF-1 pour expliquer le retard de croissance. Des expériences menées sur des rats ont révélé que les cytokines IL1- β et TNF- α avaient une action directe sur les plaques de croissance en inhibant la différenciation des chondrocytes, en augmentant l'apoptose et en inhibant la production de protéoglycan pour le cartilage. Elles agissent aussi de façon synergique sur la croissance linéaire lorsque combinées (56). L'IL-6 par contre semblerait ne pas avoir d'action directe sur la croissance en dehors de l'axe HC/IGF-1 (57). De plus le TNF- α et l'IL1- β provoqueraient un état d'anorexie aggravant la carence nutritionnelle et ses conséquences sur la croissance (58-60).

1.3.3 La Nutrition

On a longtemps considéré la malnutrition comme le principal facteur du retard de croissance dans la MC, mais le niveau élevé des cytokines inflammatoires a peut-être été un facteur de confusion (60, 61). Peu importe sa part dans le retard de croissance, un fait important est que 85% des enfants ont soit une perte de poids, soit un retard de gain pondéral au diagnostic. Cette perte de poids est plus flagrante chez l'enfant que chez l'adulte. L'état nutritionnel affecte l'état de croissance de l'enfant. La malnutrition entraîne un retard de la maturation osseuse ainsi que pubertaire, de même que la fusion des épiphyses des os longs (7, 60, 61). Une nutrition adéquate est essentielle afin de fournir l'énergie nécessaire au maintien d'une croissance adéquate et d'un état de rémission de la maladie.

La carence nutritionnelle peut résulter de plusieurs facteurs : soit d'un manque d'apport, soit d'une perte excessive, soit d'une malabsorption ou soit d'une augmentation des besoins. L'anorexie, les douleurs abdominales et les restrictions alimentaires entre autres associés à la MC sont autant d'éléments qui peuvent expliquer un apport insuffisant. L'inflammation intestinale aussi présente dans la MC diminue la surface d'absorption et contribue à la malabsorption. L'entéropathie exsudative secondaire à l'inflammation contribue à la perte protéinique et entraîne une balance azotée négative affectant la croissance linéaire. Toutefois ce serait la malabsorption et l'apport calorique insuffisant qui seraient surtout en cause. Le reprise de la croissance, ainsi qu'une baisse des marqueurs de l'inflammation avec la thérapie nutritionnelle, sont autant d'éléments qui témoignent de l'importance de la nutrition dans la MC (9, 28). Bannerjee et al ont noté une amélioration significative de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C-réactive et de l'IL-6 avec la nutrition entérale exclusive après seulement une semaine de traitement. Ils ont aussi noté une augmentation de l'IGF-1. Ils ont conclu que la thérapie nutritionnelle avait surtout une action anti-inflammatoire en plus d'une correction du statut nutritionnel (62).

1.3.4 Les Corticostéroïdes

Les CS sont bien connus pour leur capacité à induire une rémission, d'où leur utilisation fréquente dans la MC. Ils n'arrivent cependant pas à guérir les lésions de la muqueuse et ne sont par conséquent pas de bon agents pour maintenir une rémission (34, 60). De plus, le retard de croissance est un problème à prendre en compte aussi bien que les symptômes digestifs. La prise de CS est aussi incriminée dans le retard de croissance linéaire. Les mécanismes par lesquels cela se produit sont nombreux et complexes (60). Ils entravent la formation osseuse en favorisant l'apoptose des cellules ostéoclastiques et des ostéocytes. Les CS diminuent la prolifération des chondrocytes et la synthèse de collagène. Ils affectent aussi l'homéostasie calcique en diminuant l'absorption de calcium et en favorisent son excrétion urinaire créant une hyperparathyroïdie secondaire qui augmente la résorption osseuse.

Les CS perturbent l'axe HC/IGF-1 en créant un état d'insuffisance d'HC. Ils agissent au niveau de l'hypothalamus en inhibant la stimulation de la production de l'HC par l'hypophyse et en altérant sa libération pulsatile, réduisant ainsi son action (63, 64). Au niveau du foie, les CS diminuent les récepteurs de l'HC et par conséquent diminuent la production de l'IGF-1 hépatique(65, 66). Au niveau des plaques de croissance, ils modifient l'expression des récepteurs de l'HC et aussi l'expression et l'action de l'IGF-1. L'activité réduite de l'IGF-1 s'accompagne à l'inverse d'une augmentation de l'IGFBP3 laissant suggérer que la prise de CS réduirait aussi la biodisponibilité de l'IGF-1 (67, 68).

1.4 RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

En dépit de toutes ces données, on n'arrive pas avec certitude à évaluer l'impact de la prise de CS sur le retard de croissance linéaire. Un retard de croissance est souvent présent au moment du diagnostic de MC et même avant toute thérapie. D' autre part, une reprise de la croissance est notée chez 80% des patients après la prise de CS(69). L'impact des corticostéroïdes sur la taille adulte finale soulève autant d'incertitude. Motil et al ont trouvé

que l'inflammation plutôt que l'utilisation de CS était le facteur principal ayant un impact sur le retard de croissance (69). D'autres études ont été dans le même sens (70). Lee et al ont trouvé que la hauteur parentale était le facteur le plus important dans la détermination de la taille adulte finale sans trouver de relation significative avec la prise de CS (20). Pfefferkorn et al ont trouvé de leur côté un ralentissement de la vitesse de croissance 5 fois plus élevé avec une prise de CS au-delà de 6 mois (71). On constate à travers ces exemples que les outils de mesure utilisés (VC vs score-Z) sont différents, de même que les indicateurs de résultats (suivi sur 2 ans vs taille adulte). La question demeure entière en ce qui concerne l'utilisation de CS dans le retard de croissance temporaire et la taille finale adulte. Le tableau I résume les différentes études menées sur le retard de croissance linéaire dans la MC chez l'enfant. Devant les évidences contradictoires, nous avons entrepris une étude visant à clarifier le rôle des CS à l'égard de son association avec le phénotype de retard de croissance chez les enfants avec la MC. Le but de notre étude était donc d'évaluer l'impact de la prise de CS sur la présence du retard de croissance, sa durée, et la taille adulte finale.

Tableau 1: Prévalence du retard de croissance dans la MC pédiatrique.

Study (Reference)	Time of Assessment	Measure of Linear Growth Impairment	Growth Impairment	Study design	Sample size N
Kanof 1988 (1)	At diagnosis	Decrease in height velocity	88%	Retrospective case control	50
Motil 1993 (2)	During follow-up	Height velocity, z-score and height for age	24%, 23% and 39% (respectively)	Prospective cohort study	69
Griffiths 1993 (3)	During follow-up	Height velocity < 2 SD for age for > 2 years	49%	Retrospective cohort study	100
Markowitz 1993 (4)	At maturity (Tanner V)	Height < 2 centiles below premorbid centile	60%	Retrospective cohort study	48
Hildebrand 1994 (5)	From birth to adulthood	Height, Weight/height & height velocity < 2 SDS.	65%	Retrospective cohort study	124
Sentongo 2000 (6)	During follow-up	Statistical difference ($P < 0.05$); height/age	All parameters significantly lower	Retrospective cohort study	65

			z score, weight/age z score, pubertal stage.	in males with CD v. controls		
Spray (7)	2001	At diagnosis	Height/z score \leq -2 SD	19%	Retrospective cohort study	112
Burnham (8)	2004	During follow-up	Statistical difference ($P < 0.05$) v. controls; Height, lean-mass/height z score	All parameters statistically lower in CD compared to controls	Prospective study	104
Wine (9)	2004	At onset & follow-up	Height SDS	41% onset; 47% follow-up	Prospective cohort	93
Sawczenko (10)	2006	At diagnosis & adulthood	Height SDS	20% with adult height less than 8 cm of target height	Prospective & retrospective	123
Pfefferkorn (11)	2009	At diagnosis, 1yr and 2yrs	Height, height velocity SDS	Height SDS $<$ -2: 10%, 8%, 6.5% Height velocity SDS $<$ -1: 48% yr 1; 38% yr 2	Prospective cohort	176
Lee (12)	2010	At diagnosis & follow-up, adult height, target height	Height SDS	Height Z: 22% Final height Z: 11%	Prospective cohort	295

References

1. Kanof ME et al. Gastroenterology 1988;95:1523.
2. Motil KJ et al. Gastroenterology 1993;105:681.
3. Griffiths AM et al. Gut 1993;34:939.
4. Markowitz J et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:373.
5. Hildebrand H et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:165.
6. Sentongo TA et al. Inflamm Bowel Dis 2006;6:265.
7. Spray C et al. Acta Pediatr 2001;90 :400.
8. Burnham JM et al. J Bone Miner Res 2004;19:1961.
9. Wine E et al. Pediatrics 2004;114 :1281.
10. Sawczenko A et al. Pediatrics 2006;118 :124.
11. Pfefferkorn M et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48 :168.
12. Lee JJ et al. Inflamm Bowel Dis 2011;16 :1669.

1.5 OBJECTIFS

Le retard de croissance linéaire chez l'enfant atteint de MC est multifactoriel. Il peut être secondaire soit à des facteurs nutritionnels, aux médiateurs de l'inflammation ou encore à la prise de certains médicaments en particulier les CS.

1.5.1 Hypothèse

Les effets sur la croissance linéaire des corticostéroïdes à court terme ayant été largement démontrés dans le passé, nous avançons l'idée que ces effets ne disparaissent pas et sont responsables d'une petite taille finale à l'âge adulte. Cette petite taille permanente serait une résultante de la prise de CS pendant l'enfance.

1.5.2 Objectif général

On cherchera à évaluer l'impact des corticostéroïdes sur la croissance et la taille adulte finale, et à évaluer la contribution des différents facteurs en jeu, c'est-à-dire si le retard de croissance ou la petite taille permanente serait lié à un moment précis (pré pubertaire ou pubertaire) ou à la durée ou la quantité de CS administrés.

1.5.3 Objectifs spécifiques

Afin de vérifier nos hypothèses et de répondre aux nombreuses questions soulevées par le sujet, nous avons établi deux objectifs spécifiques :

1. D'abord d'évaluer la fréquence du retard de croissance chez le jeune atteint de la maladie de Crohn et qui a reçu des corticostéroïdes au cours de son traitement. En prélevant les différentes mesures de la taille du patient on tentera d'estimer la

fréquence du retard de croissance au sein de notre population en utilisant des critères connus et relatés dans la littérature (scores-Z, hauteur adulte finale et hauteur adulte cible)

2. Ensuite d'investiguer les facteurs de risque associés au retard de croissance temporaire ou à la petite taille permanente dans cette population, et d'évaluer l'impact relatif des différents facteurs associés identifiés sur le retard de croissance et la petite taille adulte finale en faisant des analyses uni et multivariés en ajustant pour les variables sociodémographiques (âge au diagnostic, sexe, hauteur parentale) .

CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE

2.1 Modèle d'étude

Pour atteindre nos objectifs nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective à un centre hospitalier de soins tertiaires de Montréal : le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ). Les patients étaient des enfants âgés de moins de 18 ans, ayant reçu un diagnostic de MC entre 2000 et 2008 selon des critères cliniques, histologiques, endoscopiques et radiologiques établis dans la littérature (72, 73). Le tableau 2 présente une liste non exhaustive de ces critères.

Tableau 2: Critères diagnostics de la maladie de Crohn.

Critères	Signes
Clinique	douleurs abdominales, diarrhée, ulcères buccaux, fissures, abcès péri-anal, anorexie, perte de poids, retard de croissance, manifestations extra-intestinales (arthrite, érythème noueux, fistules entéro-vésicales)
Radiologique	œdème de la paroi, aspect en pierres de pavé, rétrécissement intestinal
Endoscopique	érythème/œdème de la muqueuse, aphtes, ulcères, fistules
Histologique	inflammation chronique, micro-abcès cryptiques, granulomes non caséifiés

Les dossiers médicaux de ces enfants ont été analysés de façon rétrospective afin d'identifier les sujets ayant été traités avec des corticostéroïdes au moment de leur diagnostic. Tous ceux ayant reçu des CS avant leur diagnostic ont été exclus. Pour chacun des sujets inclus, chacune de leurs consultations médicales a été revue afin de récolter la taille du patient et son évolution. Leur classification en fonction d'un retard de croissance temporaire ou d'une petite taille permanente (nos deux principales indicateurs de résultats) s'est faite selon des critères connus et publiés. Nous nous sommes principalement appuyés sur l'étude de Lee et al

(20) pour fixer nos critères et ainsi faciliter la comparaison de nos résultats à une étude relativement récente. Les trois mesures principales sont le score de Z, la taille cible et la taille adulte finale. Les patients retenus dans la cohorte ainsi que leurs parents ont ensuite été contactés afin d'obtenir leur consentement à nouveau et avoir leur taille adulte finale.

2.2 Population d'étude et sélection de participants

Nous avons identifié et recruté, tous les patients âgés de moins de 18 ans ayant reçu un diagnostic de MC du service de gastro-entérologie d'un centre hospitalier de soins tertiaires. Après avoir exclu tous ceux ne répondant pas à nos critères de sélection, 221 patients ont été retenus pour notre étude. Une liste de tous les patients suivis pour MC au service de gastro-entérologie a été utilisée pour identifier les sujets éligibles. Une recherche à la banque de données des archives a ensuite été faite afin d'identifier les patients qui ne seraient pas inclus sur la liste. La base de données des archives inclut toutes les consultations médicales et les hospitalisations depuis 1980. La taille (hauteur en centimètre) des patients a été prise par une infirmière à l'aide d'une toise fixée contre le mur à chaque consultation clinique et au moment de leur hospitalisation. Les diagnostics des patients ont été classés selon les codes de la Classification Internationale des Maladies Neuvième révision (CIM9). Les dossiers portant les codes qui classifient la maladie de Crohn, soit 555.0, 555.1 et 555.2, ont été identifiés et révisés afin de confirmer le diagnostic de MC. Les patients avec la MC et qui ont reçus des CS durant leur traitement ont été retenus. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont listés ci-dessous :

1. Inclusion

- Diagnostic confirmé de maladie de Crohn en utilisant les critères de référence
- Administration de corticostéroïdes systémiques (y compris le budésonide)
- Administration de corticostéroïdes après le diagnostic de MC

2. Exclusion

- Patient âgé >18 ans au moment du diagnostic
- Patient ayant reçu des CS avant le diagnostic de MC
- Présence de comorbidités sévères (telles que les maladies congénitales-atrésies intestinales / maladies de Hirschsprung / malformations anorectales et les troubles neuromusculaires dégénératifs- les dystrophinopathies entres autres Duchenne et Berk) avec prescription de plusieurs médicaments additionnelles.

Les méthodes de collecte de données ont été élaborées après discussion avec l'équipe de gastro-entérologie du CHUSJ. Les discussions d'équipe ont permis de clarifier et de comprendre les synonymes et abréviations médicales utilisés seulement au CHUSJ.

2.2.1 Diagnostic de la MC

Le diagnostic de MC a été établi selon des critères de référence cliniques, histopathologiques, endoscopiques et radiologiques (72-74).

Ces critères sont :

- une atteinte de l'intestin grêle,
- des ulcères aphteux ou linéaires profonds,

- o un aspect en pierres de pavé distinctif à la radiologie de contraste
- o l'aspect discontinu de l'inflammation à l'endoscopie,
- o une inflammation transmurale inégale
- o la présence de granulomes dans les prélèvements histologiques

2.2.2 Administration des CS

Nous avons retenu les patients ayant reçu des CS suivant leur diagnostic de MC afin de limiter l'exposition à l'utilisation d'autres médicaments concomitantes. Ceux qui ont reçu des CS avant leur diagnostic de MC ont été exclus. Les différents CS utilisés incluent : la prednisonne, l'hydrocortisone, le méthylprednisolone par voie intraveineuse (utilisée initialement pour les malades sévères, avant d'être changée pour une médication orale) et le budésonide quand la maladie est limitée à l'iléon. Il faut mentionner toutefois que le budésonide est éliminé en quasi-totalité lors de son premier passage hépatique et que son effet systémique est négligeable pour ne pas dire nul. Nous avons voulu prendre en compte tous les types et toutes les voies d'administration (i.e. : per os, I-V ou intra rectale) de corticostéroïdes utilisés, d'où l'inclusion du budésonide. Les données collectées dans les dossiers concernant l'utilisation des CS sont :

1. La dose de corticostéroïde administrée (en mg/jour en utilisant les poids enregistrés)
2. La durée d'utilisation (en nombre de jours)
3. Les modifications de la posologie lorsque applicable
4. Le nombre de traitements de CS
5. Le type de CS
6. La voie d'administration (orale ou injection)

Pour certains patients la modification de la posologie se faisait par téléphone avec le médecin traitant. Ces modifications ont été retenues dans notre étude ainsi que toute autre au

cours des différents traitements. Les doses prescrites par le médecin traitant ont été recueillies. Il s'agit d'une posologie standard de 1 mg/kg/jour pour 2 à 4 semaines sans aller au-delà de 40 mg/jour pour un enfant pesant plus de 40 kg. Le sevrage se fait sur environ 8 à 12 semaines. Les différentes méthodes de réduction de dose ont toutes été notées, la plus fréquente étant une diminution de 5mg par semaine jusqu'à l'arrêt complet (0mg).

Connaissant les protocoles d'administration et de sevrage au CHUSJ, nous avons calculé le dosage cumulé de CS administré à chaque individu durant leur suivi. Nous avons converti les doses de methylprednisolone et de prednisone en dose équivalente d'hydrocortisone afin d'avoir des doses comparables pour pouvoir les additionner. Nous nous sommes servis du tableau (tableau 3) suivant pour calculer les doses équivalentes :

Tableau 3: Équivalences des doses de CS

Dose équivalente	Stéroïde
1.2 mg	Betamethasone
1.5 mg	Dexamethasone
8 mg	Methylprednisolone
8 mg	Triamcinolone
10 mg	Prednisone
10 mg	Prednisolone
40 mg	Hydrocortisone
50 mg	Cortisone

Medscape.com

Nous avons obtenu les équivalences suivantes :

Methylprednisolone 1mg = Hydrocortisone 5mg

Prednisone 1mg = Hydrocortisone 4mg

À cause de son élimination quasi-totale après son premier passage hépatique, les doses équivalentes de budésonide n'ont pas été étudiées dans la littérature et pour les fins de cette étude nous avons considéré que les doses de budésonide étaient équivalentes à celles de la prednisone, c'est-à-dire que 1mg de budésonide équivalait à 1mg de prednisone. Des calculs sans l'ajout de budésonide ont été fait afin de comparer les différents résultats. En effet, le but de notre étude est de prendre en compte toutes les formes de CS reçus par l'enfant durant son traitement initial (les rechutes sont exclues) mêmes pour celles dont l'effet systémique est négligeable voir nul.

2.3 Variables

2.3.1 Définition des résultats

Il existe de nombreuses définitions pour classer le type de retard de croissance : certains utilisent la vélocité de la croissance, les courbes de croissance en fonction de l'âge ou encore l'âge osseux. Le résultat selon les études est exprimé soit en en écart-type standard de la taille ou score-Z, ou encore selon la vélocité (75). Le stade pubère influence beaucoup la vélocité de croissance linéaire, de même que le sexe. Il y a aussi une grande variabilité dans la vélocité et il est difficile de distinguer entre un retard de croissance temporaire et une petite taille permanente, qui sont les mesures de résultat de notre étude.

Pour déterminer le type de retard de croissance, le dossier médical de chaque patient a été revu. À chaque visite de suivi les infirmières ont régulièrement pris la taille (hauteur en cm) du patient en se servant d'une toise fixée contre le mur. Ces données sur la taille ont été recueillies pendant tout le suivi du patient jusqu'à sa dernière visite médicale. Pour ceux qui avaient plus d'une mesure de leur taille pendant la même visite, la plus petite a été retenue pour la classification. Lorsque disponibles, les mesures de la taille prises avant la visite à la clinique de gastro-entérologie (ou à toute autre clinique de l'hôpital) ont aussi été retenues afin de catégoriser un retard de croissance comme étant soit antérieur au diagnostic,

soit subséquent à celui-ci. En se servant des informations récoltées nous avons évalué la taille de chaque individu à différentes périodes. Afin de pouvoir comparer nos résultats aux études précédentes, en particulier celle de Lee et al (20), les critères suivants ont été utilisés :

2.3.1.1 Retard de croissance temporaire

Les différentes tailles obtenues ont été converties en des scores d'écart-types ou scores de Z (Scores-Z) ajustés pour l'âge et le sexe en utilisant les statistiques 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme référence. Les scores-Z <-1.64 (équivalent au 5ème percentile) ont été considérés comme ayant un retard de croissance. Dans l'évaluation de la taille des enfants en clinique, ceux ayant une taille inférieure au 5ème percentile pour leur âge sur la courbe de croissance sont considérés comme ayant potentiellement un retard de croissance. L'utilisation des scores-Z permet de comparer nos résultats aux études antérieures et en particulier à celle de Lee et al (20). Par conséquent, un score-Z<-1.64 lors d'au moins une mensuration était nécessaire pour catégoriser un sujet comme ayant un retard de croissance temporaire.

2.3.1.2 Retard de croissance permanent

Tous les enfants qui avaient atteints l'âge de 18 ans au moment de l'étude (2011) ont été contactés afin d'obtenir leur taille finale adulte. Nous avons calculé leur taille cible. Leurs parents ont de même été contactés pour obtenir leur taille respective. Tous les patients ayant une taille finale adulte en dessous de 8.5 cm de leur taille cible ont été classés comme ayant une petite taille permanente (39). La taille cible de l'enfant a été estimée ainsi :

$$\text{Garçon : } \frac{[\text{taille père(en cm)} + \text{taille mère(en cm)}] + 13}{2}$$

$$\text{Fille} : \frac{[\text{taille père(en cm)} + \text{taille mère(en cm)}] - 13}{2}$$

En moyenne il existe 13cm de différence entre l'homme et la femme d'où cet ajustement pour la hauteur cible entre garçon et fille.

2.3.2 Facteurs de risque potentiels

Des données sociodémographiques ont été prélevées afin d'identifier des facteurs de risque potentiels capables d'influencer les mesures du résultat finales. Ces variables sont :

2.3.2.1 Âge au diagnostic de la M.C

La plupart des enfants sont diagnostiqués entre l'âge de 10 et 15 ans. En pratique clinique, l'âge au diagnostic est considéré quand on envisage la prise de corticostéroïdes. La prise de CS à certaines périodes, par exemple pendant la puberté, peut influencer la croissance pubertaire. Nous considérons l'âge au diagnostic comme une variable importante pour notre étude.

2.3.2.2 Âge du début de la prise de CS

Dans la même ligne d'idée que ce que nous venons d'énoncer, l'âge du début de la prise de CS influence le retard de croissance et est un cofacteur probable. Nous avons subdivisé l'âge de la prise de médication en tertiles afin de catégoriser une prise de CS à un âge jeune, moyen ou tardif.

2.3.2.3 Le sexe (garçon/fille)

Il n'y a pas de preuves suggérant une différence du risque de retard de croissance en fonction du sexe (76). Une étude a toutefois noté que le retard de croissance, souvent remarqué chez les garçons avec la MC plus que chez les filles, pourrait résulter d'une atteinte moindre chez ces dernières de l'axe HC/IGF-1 secondaire à l'activité inflammatoire (77). Pour ces raisons on considère le sexe comme un potentiel facteur de risque de retard de croissance.

2.3.2.4 Stade pubertaire ou pré-pubertaire

Il y a un pic de croissance linéaire au moment de la puberté(7). Les enfants affectés par la maladie de Crohn présentent parfois un retard pubertaire en plus de leurs autres signes et symptômes. Il s'agit donc d'une période cruciale pour la croissance de l'enfant; d'où notre intérêt à savoir si l'administration de CS pendant la puberté est liée à un retard de croissance. Une des contraintes des études rétrospectives est de ne pas avoir toutes les variables désirées. Tous les dossiers consultés n'avaient pas d'évaluation systématique des stades de puberté. Pour pallier à cela, tous les garçons âgés de moins de 13 ans au moment de la prise de CS ont été considérés comme pré-pubertaires puis pubertaires au-delà de cette démarcation. De même pour les filles, la limite a été de 11 ans. Il ne s'agit pas de la première fois que l'on utilise l'âge pour distinguer les stades pubertaires(78).

2.3.2.5 Le dosage des CS

On connaît l'effet négatif de la prise prolongée des CS sur la croissance osseuse, et l'importance de la dose dans le calcul de l'exposition. Puisque notre étude évalue l'impact des CS sur le retard de croissance à court et long terme, nous avons estimé que la dose de CS était une co-variable importante à retenir pour notre étude. On a additionné le total des différents traitements une fois convertis en dose comparable de prednisone (mg).

2.3.2.6 Le comportement de la MC ('Disease Behavior')

La classification de Montréal a été utilisée pour déterminer le comportement de la maladie. Selon les trouvailles endoscopiques et/ou radiologiques la maladie était classée comme B1 si elle était non pénétrante et non sténosante; B2 si elle était sténosante et B3 pénétrante. La présence d'une atteinte péri-anale était incluse comme un facteur altérant les catégories précédentes.

2.3.2.7 La sévérité de la MC

La sévérité de la MC est connue pour influencer non seulement son évolution mais également sa prise en charge. On sait aussi que dans la majorité des cas cela se fait par la prise de CS. L'index modifié de Harvey Bradshaw (HBI) a été utilisé pour évaluer la sévérité au début de la prise de CS. Les informations nécessaires pour le calcul de cet index ont été retrouvées dans le dossier du patient. L'Index d'Activité de la Maladie de Crohn Pédiatrique (PCDAI en anglais), considéré comme la référence en matière de mesure de l'activité de la maladie, n'a pu être employé car certains paramètres essentiels ne sont souvent pas disponibles au dossier dans le contexte d'une étude rétrospective comme la nôtre. Les critères pour faire le calcul de l'HBI sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 4: Index de Harvey Bradshaw

Symptoms	Subscore	Score
1. General well-being		--
Very well	0	
Slightly below par	1	
Poor	2	
Very poor	3	
Terrible	4	
2. Abdominal pain		--
None	0	
Mild	1	
Moderate	2	
Severe	3	
3. Number of liquid stools		--
0	0	
1-2	1	
3-4	2	
5-6	3	
7-8	4	
>8	5	
4. Abdominal mass		--
None	0	
Dubious	1	
Definite	2	
Definite and tender	3	
5. Complications*	1 for each item	--
Total score	Sum of subscores	

* Arthralgia, uveitis, E. nodosum, aphthous ulcers, pyoderma gangrenosum, draining fistula, abscess, temperature > 38 °, cutaneous vasculitis

2.3.2.8 La localisation de la maladie MC

La localisation de la maladie a été déterminée selon la classification de Montréal de la maladie de Crohn (79). Cette classification (voir tableau 4) comprend les 4 catégories suivantes : L1 quand seule la région iléale était atteinte, L2 lorsque le colon seul est atteint, L3 lorsque l'atteinte est mixte (iléocolique). En cas d'atteinte du tractus digestif supérieur, c'est-à-dire au-delà du ligament de Treitz, une quatrième catégorie L4 est ajoutée aux précédentes. Les trouvailles endoscopiques, radiologiques ainsi que histopathologiques retrouvées dans les

dossiers ont permis de classer les sujets selon la localisation de leur maladie. Puisque la zone atteinte influence le traitement, nous avons retenu la localisation comme variable dans notre étude.

Tableau 5 : Classification de Montréal de la MC

Characteristics	
Age at diagnosis	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Localization	L1 ileal L2 colonic L3 ileo-colonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 inflammatory B2 stricturing B3 penetrating p perianal disease modifier†

*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when upper gastrointestinal disease is present.

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

2.3.2.9 Les médications concomitantes de la MC

Les CS sont rarement pris de façon isolée mais souvent avec d’autres médicaments en particulier les dérivés de 5-ASA et les immunomodulateurs, d’où notre intérêt à les retenir comme variable. Nous n’avons retenu dans notre étude que les médicaments pris au moment ou pendant le traitement initial de CS en excluant les périodes de sevrage et de rechute.

2.3.2.10 L'histoire familiale de MII

Une certaine susceptibilité génétique a été remarquée dans la MC de même qu'une certaine ampliation génétique des MII c'est-à-dire l'apparition de symptômes plus tôt et plus sévères chez ceux qui ont des parents avec MII. Nous nous sommes servis de questionnaires afin de colliger les informations. L'histoire familiale a été définie comme la présence ou l'absence d'une MII chez un parent de premier degré.

2.3.2.11 Le traitement chirurgical

Une reprise de la croissance linéaire a été remarquée après une intervention chirurgicale (16, 40). Le but de notre étude étant de savoir ce qui peut influencer un retard de croissance temporaire ou permanent chez un enfant atteint de MC et ayant pris des CS, et aussi d'éliminer tout facteur confondant, nous avons donc retenu le traitement chirurgical comme variable.

2.3.2.12 L'ethnicité (caucasien ou non)

Bien que se retrouvant un peu partout à travers le monde, les MII sont surtout présentes dans les pays industrialisés et en particulier chez les caucasiens. La plupart des études menées à date l'ont été dans ce groupe ethnique. Nous nous sommes servis d'un questionnaire sociodémographique afin de déterminer l'origine ethnique de nos patients et les classer selon qu'ils étaient ou non d'origine caucasienne.

2.4 Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité a été fait, lorsque cela était possible, à chaque stade de collecte de données. Les données cliniques ont été notées sur un formulaire de collecte de données, puis entrées dans une base de données électronique. Le contrôle des données récoltées se

faisait régulièrement afin d'identifier les problèmes et les erreurs, qui furent discutés avec l'équipe de recherche.

Afin d'évaluer la qualité de nos résultats, nous avons déterminé la reproductibilité en mesurant l'accord 'inter-évaluateur'. A cette fin, nous avons choisi de façon aléatoire 18 patients avec MC ayant ou non un retard de croissance documenté (9 chaque). Pour ces patients, nous avons comparé l'accord inter-évaluateur en estimant la corrélation entre la prise de la taille par deux personnes différentes le même jour (i.e. : hauteur prise par l'infirmière et par la diététicienne). La corrélation entre ces deux mesures était très élevée avec un $r^2 \approx 1.0$. Nous avons également recherché les données incohérentes, c'est-à-dire des tailles ultérieures inférieures à celles initialement prises. Nous avons également procédé à une analyse de qualité pour les tailles parentales obtenues. Bien qu'il soit possible qu'une erreur potentielle ait pu se glisser dans la prise de la taille, nous pensons qu'elle est minime et peu probable d'avoir modifié nos résultats.

2.5 Puissance de l'étude

Différents paramètres ont été retenus pour estimer la puissance de l'étude pour obtenir des associations significatives :

- o La taille de l'échantillon
- o La proportion des patients supposés avoir un retard de croissance ou non
- o L'ampleur espérée des associations (le rapport des cotes-OR)
- o Le niveau signifiante α

Les principaux objectifs de l'étude étaient d'examiner si l'augmentation de l'administration de stéroïdes était associée à un risque accru de retard de croissance temporaire et / ou à petite taille permanente. Puisqu'on s'attendait à ce que le nombre de sujets dont la taille adulte finale est disponible soit moindre que celui des sujets ayant eu des visites de suivi, les estimations de la puissance ont été faites en fonction de l'échantillon le plus petit (le groupe avec petite taille permanente). Nous avons utilisé les méthodes de régression linéaire pour

modéliser l'association entre la dose de stéroïdes (en tertiles) et la taille adulte finale (en continu). Nous avons émis les hypothèses suivantes:

Entrée: Queue (s) = Deux

$|\Delta \text{ pente} | = 0,05$

α erreur probable = 0,05

Puissance (1- β erreur probable) = 0,80

Rapport de distribution N2 / N1 = 3

Où:

Queue (s) indique qu'un test bilatéral serait effectué

$|\Delta \text{ pente} | =$ différence prévue entre les pentes pour la taille définitive des personnes avec une dose de stéroïdes élevée par rapport à celle des personnes ayant reçu de faibles doses de stéroïdes

α erreur probable = erreur alpha

Puissance = puissance requise

Ratio de distribution = le rapport du nombre de patients qui ont reçu des stéroïdes à forte dose, sur le nombre de patients qui ont reçu des stéroïdes à faible dose (Notez puisque des tertiles de dose de stéroïdes devaient être créés, les individus trois fois plus élevés avec une faible dose de stéroïdes seraient présents)

Sur la base de ces attentes, nous obtenons les résultats suivants :

Résultats: Paramètre non centralité $\delta = 2.8419928$

T critique = 1.9775608

Df = 136

Échantillon de groupe de taille 1 = 35

Échantillon de groupe de taille 2 = 105

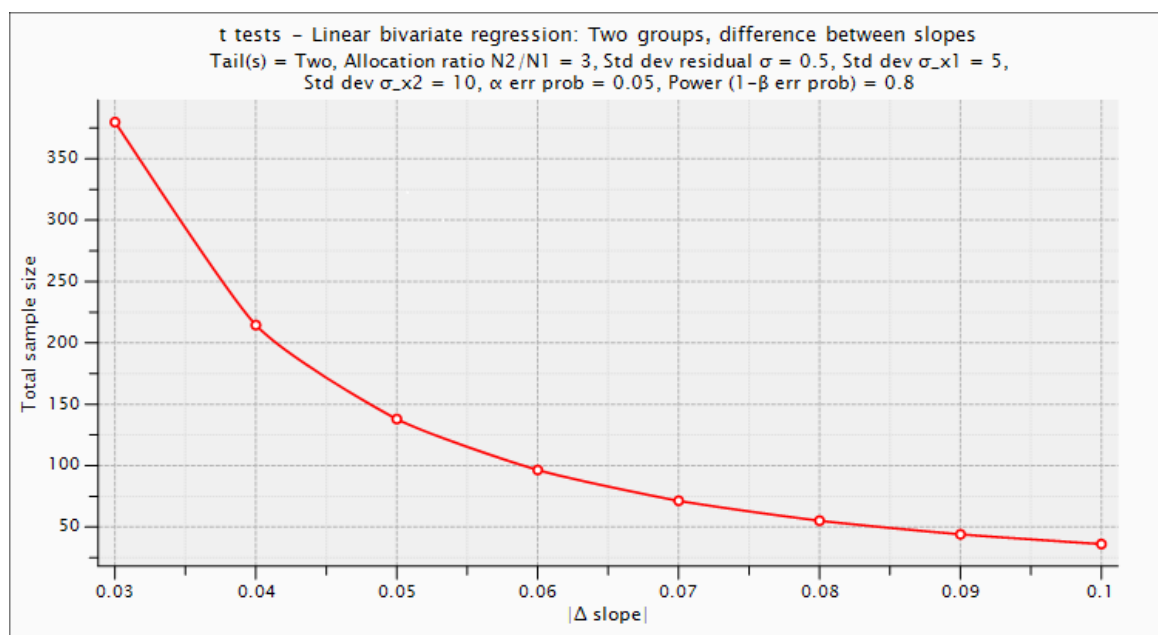
Taille de l'échantillon total = 140

Puissance réelle = 0.8056311

Ainsi, pour les différences attendues dans les pentes, un total d'environ 140 mesures de hauteur finale serait nécessaire pour détecter des différences significatives ($p < 0,05$) avec une puissance de 80%.

Ces résultats sont affichés dans le graphique ci-dessous :

Figure1 : Evaluation de la puissance



2.6 Estimation de la prévalence du retard de croissance

Pour le retard de croissance temporaire, la plus petite taille mesurée durant le suivi et en tenant compte de l'âge a été utilisée. Les scores de Z pour l'âge et le sexe ont été calculés en utilisant les standards 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS). Le programme utilisé pour faire les calculs est joint en annexe. Les enfants avec un retard de croissance précédant leur prise de CS ont été exclus de l'analyse.

2.7 Analyses statistiques

Nous avons considéré une distribution binomiale pour le calcul de la fréquence et de l'étendue du retard de croissance linéaire (intervalle de confiance de 95% – IC 95%). Pour évaluer les facteurs de risque potentiels, une première analyse des données brutes a été faite pour les variables catégorielles avec des tables 2 x 2 et des tests de chi-carré. Pour les variables continues, les différences des moyennes ont été faites en utilisant des tests de t pour échantillons appariés. Les analyses supplémentaires des variables continues et catégorielles ont été réalisées en faisant des analyses de régression logistique non conditionnelles. Un modèle à variable unique a été ajusté avec le retard de croissance comme variable dépendante, et les facteurs de risque comme variables indépendantes. Le rapport des cotes (odds ratio – OR), ainsi que les IC à 95% correspondants et les valeurs-p ont été estimés.

Pour le retard temporaire, une analyse de régression par sélection descendante ('step-down regression') a été utilisée avec une valeur-p limite à 0.20 pour estimer les effets individuels de chaque facteur de risque. En suivant cette stratégie on crée un modèle unique qui inclut tous les facteurs de risque potentiel dès le début. Ensuite les facteurs de risque qui arrivent à la valeur-p limite sont soit éliminés ou conservés. Le modèle final ne comprend que les facteurs de risque qui répondent à la valeur-p limite. Les rapports de cotes ainsi que les IC à 95% ont été calculés pour les facteurs de risque inclus dans le modèle final.

Afin d'examiner les facteurs potentiels déterminant la taille adulte, un modèle de régression linéaire a été ajusté aux données. Des analyses de régression uni et multivariées ont été faites. On a encore utilisé pour ces dernières une analyse par sélection descendante avec une valeur-p limite à 0.20. Les coefficients bêtas ainsi que les IC à 95% et les valeurs-p ont été estimés pour chaque variable.

Les analyses se sont limitées au retard de croissance apparaissant après la prise de corticostéroïdes. Par conséquent tous les patients qui répondaient aux critères de retard de croissance temporaire avant la prise de CS ont été exclus de l'étude. Pour ceux qui étaient éligibles, la fréquence de retard de croissance temporaire et la petite taille permanente ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont déterminés suivant une distribution binomiale. La comparaison de la distribution des variables cliniques et sociodémographiques a été faite par

des analyses univariées. Les variables continues telles que l'âge au diagnostic, l'âge à la prise de CS et les doses cumulées de CS en tertiles ont été créées en utilisant toute la cohorte. Un modèle de régression logistique non conditionnel à variable unique a été ajusté afin d'estimer les associations univariées.

On a subdivisé en 3 groupes les doses cumulées de CS en créant des tertiles afin d'identifier une prise minimale, moyenne ou élevée de CS. Nous avons aussi subdivisé l'âge de la prise de médication en tertiles afin d'identifier une prise de CS à un âge jeune, moyen ou tardif.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec STATA 10.1 (Stata Statistical Software: Release 10.1. College Station, TX: StataCorp LP.)

Éthique:

Le comité d'éthique institutionnel a approuvé l'étude et le consentement a été obtenu auprès des patients.

Chapitre 3 : Résultats

3.1 Article: Steroid administration and growth impairment in children with Crohn's disease

Carl Frédéric Duchatellier^{1,2}, Alfreda Krupoves¹, Devendra K Amre^{1,3}

¹Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada.

²Département des sciences biomédicales, faculté de médecine, Université de Montréal, Canada.

³Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Correspondance à:

Devendra K. Amre, MBBS, PhD., Centre de Recherche,

Bureau A-728, CHU Ste-Justine,

3175 Cote-Sainte-Catherine, Montréal,

Québec, Canada H3T 1C5;

Téléphone: 514 345 4931 extension 3599; télécopieur: 514 345-4801

3.1.1 Abstract

Growth impairment remains a major concern in children with Crohn's disease (CD). However whether temporary growth impairment (TGI) leads to permanent growth impairment-PGI and whether steroid use is associated with growth impairment remains unclear. Our objectives were to:

1. Determine the frequency of TGI and PGI in children administered steroids
2. Examine whether cumulative steroid administration was associated with TGI and/or PGI

Methods

A retrospective cohort study was carried out in CD patients (<18yrs) administered steroids at the gastroenterology clinics of Sainte-Justine Hospital, Montreal. Steroid administration (dose x duration) and growth parameters (measured height) during follow-up were ascertained from the medical charts. Patients final height after age 20 along with parental heights were acquired directly. Patients with height z-score <-1.64 on more than 1 occasion prior to age 18, were considered as TGI. Patients with adult heights <8.5 cm below the expected target heights were considered as PGI. Association between steroid dosage and TGI/PGI was studied using logistic regression analyses.

Results

221 children were studied. Mean (\pm SD) age at diagnosis was 12.4 (\pm 3.3) and 54.3% were boys. About 19% (42/221) children were deemed as TGI. 8/137 patients (5.8%) had PGI. TGI was associated with diagnosis at younger age (p-value: 0.002) and steroid administration at younger age (p-value: 0.001), but not with steroid dosage. Final adult height was associated with target height, but not with cumulative steroid dosage.

Conclusions

Most children with TGI attain normal adult heights. Steroid use does not seem to be associated with either TGI or PGI in children with CD.

Key words: Growth impairment, Crohn's disease, corticosteroids, adult height

3.1.2 Introduction

Growth impairment is a major clinical challenge in children diagnosed with Crohn's disease (CD). Rates of up to 80% have been reported (1-3). In many children growth impairment precedes the diagnosis of disease. Whether this impairment is related to the disease process itself or to other unknown risk factors is currently unclear. In a number of children however growth impairment develops during the disease course. This impairment is suggested to be due to a complex interplay between nutritional, inflammation, hormonal and treatment related factors. A key question is however whether growth impairment observed during the disease process leads to failure to achieve normal adult height. Evidence regarding the occurrence of permanent growth impairment is however currently inconsistent. Whereas some studies indicate that permanent growth impairment is common(4, 5), others suggest otherwise(6-8). Disease heterogeneity, variability in measures used to classify the growth impairment phenotype and lack of accounting for genetic effects on growth may have resulted in these discrepant results. In this context, recently, using parental heights, Lee et al (2010)(9) showed that indeed the final adult heights of children with CD are strongly related to parental heights and that only ~11% of children had persistent or permanent growth impairment in adulthood. This study highlights the importance of an appropriate classification of the growth impairment phenotype in children with CD.

Steroids are the mainstay in the treatment of CD in children. Numerous studies have demonstrated that steroid use can influence linear growth in children (7). These effects are thought to be mediated via the Growth-hormone-insulin factor 1 axis (3, 10). Although there is considerable biological data, epidemiological evidence of the impact of steroid use and growth

impairment in children with CD remains limited and controversial. Whereas some studies suggest a detrimental effect on growth(5, 8), others do not support this relationship(9). Furthermore, some studies have shown that although steroid use may result in temporary growth impairment, many children demonstrate catch-up growth such that their final adult heights are within normal ranges(6, 8, 11). The major limitation of previous studies is the lack of comprehensive data on steroid usage and the inability to adjust for other potential risk factors (disease activity for example) that could influence growth independently of steroid usage. In order to further clarify the role of steroids in temporary as well as permanent growth impairment we carried out a detailed study on a cohort of children who were administered steroids and in who we used parental heights to define the permanent growth impairment phenotype.

3.1.3 Methods

A retrospective cohort study was carried out at the gastroenterology clinic of Sainte-Justine Hospital (SJH), Montreal. Patients were children <18 years of age diagnosed with CD using standard clinical, histological, radiological and endoscopic criteria (12, 13). The medical records of these children were retrospectively reviewed to identify patients who received corticosteroids since diagnosis. Clinical details such as disease characteristics (location and behavior) at diagnosis, corticosteroid therapy, concomitant medication, extra-intestinal manifestations, surgeries, family history of inflammatory bowel disease (IBD) were abstracted. Pubertal stage was not available for a majority of patients. Boys below the age of 13 and girls below the age of 11 were considered pre-pubertal. Information on racial and ethnic background was acquired by administering a supplementary questionnaire. CD was classified according to the World Gastroenterology Organization's Montreal classification (14). Concomitant medication for the purpose of this study was considered if it was introduced during initial corticosteroid therapy before the start of CS tapering and not if it was given in response to disease relapse. Disease severity was assessed using a modified Harvey Bradshaw Index (HBI)(15).

For corticosteroid use, we abstracted data on:

1. Dose of steroid administered (mg/day using recorded weights)
2. The duration (days)
3. Modifications of dosage if any
4. Number of steroid courses
5. Type of steroid
6. Mode of delivery (oral or injection)

At the study center the usual practice was a starting dose of intravenous or oral prednisone at 1mg/kg per day for 2 to 4 weeks. Dosages are tapered with 8-12 weeks depending on patient response comprising usually of prednisone dosage reduction of 5mg/week. The starting dose for budesonide was usually 9mg/day, tapering with decrements of 3 mg over the course of 3-4 weeks. Using the dosage information and the duration of treatment we estimated the cumulative dosage of steroids for each patient (dosage x duration). When corticosteroids other than prednisone were administered (hydrocortisone, methylprednisolone) we used reported conversion tables to convert all steroids to prednisone with the exception of budesonide (16). For the purpose of our study, we considered budesonide in a 1:1 ratio compared to prednisone.

We abstracted steroid data both from the gastroenterology clinic as well as any other department that the child may have visited (for example the emergency department resulting from a disease flare). For some patients steroid dosage modifications were made over phone by the consulting gastroenterologist. We abstracted such dosage modifications as well. Similar information was collected for all steroid courses.

3.1.3.1 Assessment of growth impairment

Temporary impairment

For each visit of the child we abstracted the date of visit and recorded height (cm) prior to disease diagnosis (where available) at the time of disease diagnosis, prior and subsequent to steroid commencement, till the last reported visit. Based on this information we

estimated the height of each individual at different ages. Height Z-scores were then estimated using the WHO 2007 reference values for each age separately for gender. Z-scores <-1.64 (corresponding to the 5th percentile) were considered to represent growth impairment. In order to compare results with previous studies(9, 17, 18) a Z-score of <-1.64 on more than 1 measurement was required for classification to the growth impairment phenotype.

Permanent impairment

All patients who had completed 20 years of age at the time of the commencement of the study (2011) were contacted to acquire their final adult height. Similarly their parents were contacted to acquire their heights. The target height for the patient was estimated as follows:

For boys: $[\text{Paternal height (cm)} + (\text{maternal height (cm)} + 13)]/2$

For girls: $[\text{Paternal height (cm)} + (\text{maternal height (cm)} - 13)]/2$

Patients with adult heights 8.5 cm below the target height were considered as permanently growth impaired(19).

The institutional ethical board approved the study and consent was acquired from the patients.

3.1.3.2 Statistical analysis

Analysis was restricted to growth impairment that occurred subsequent to steroid administration. Thus all patients who met the temporary growth impairment phenotype prior to the date of administration of steroid were excluded from the study. For the eligible children, the frequency of temporary and permanent growth impairment along with their 95% confidence intervals was estimated assuming a binomial distribution. Univariate analyses included comparing the distribution of relevant clinical and socio-demographic variables between growth impaired and non-impaired children. For continuous variables such as age at diagnosis, age at steroid administration, and cumulative steroid dose, tertiles were created

using the entire cohort. Single variable unconditional logistic regression models were fit to estimate the univariate associations. To examine multivariate associations, variables that appeared associated with temporary growth impairment in the univariate analysis (p-values <0.10) were entered into a logistic regression model. Odds ratios and 95% CI were estimated.

In order to examine the predictors of final adult height, a linear regression model was fit to the data. Both univariate and multivariate regression analysis was carried out. Beta-coefficients (along with their 95% CI) and p-values were estimated for each predictor.

All analyses were carried out using STATA (Stata Statistical Software: Release 10.1. College Station, TX: StataCorp LP.)

3.1.4 Results

A total of 237 patients were studied. From these 13 (5.5%) had growth impairment prior to the administration of steroids leaving 224 patients for further analysis. Another 3 patients that received steroids after the age of 18 were also excluded. The final analysis was based on 221 patients. The mean (\pm SD) age at diagnosis was 12.4 (\pm 3.25) years (Table 1). The mean (\pm SD) age at start of steroids was 12.7 (\pm 3.2) years. The mean (\pm SD) duration of follow-up since diagnosis was 1796 (\pm 1048.6) days. There were more males (54.3%) and most patients were pubertal (62.9%). The median (range) steroid dosage was 3697.5mg (350-51757). Most patients had ileo-colonic disease (60.2%) with the inflammatory phenotype (89.1%). Disease severity according to HBI was mild-moderate in 57.5% of patients. Most patients were administrated concomitant medications (88.7%). Family history of IBD (first-degree relatives) was reported in 10.4% of patients. Most patients were of Caucasian ancestry (93.7%).

Approximately 19.0% (95% CI=13%-24%) of the children (42/221) were classified as temporarily growth impaired with a z-score of <-1.64 on >1 height measure. Univariate analysis suggested that early age at disease diagnosis (<11.6 yr versus >14 yr, OR: 7.5, 95% CI: 2.1-26.7, p-value: 0.002) and early age at steroid administration (<11.6 yr versus >15.9 yr, OR: 6.8, 95% CI: 2.2-21.1, p-value: 0.001) was associated with increased risk for temporary growth impairment. There were suggestions that children who were pre-pubertal were more likely to be growth impaired (OR: 1.71, 95% CI: 0.87-3.38), but this association was not statistically significant (p=0.12). There were suggestions that increasing cumulative dose of steroids was associated with increasing risk for growth impairment (highest tertile versus lowest, OR: 1.6, 95% CI: 0.7-3.8) however no clear trends were observed (p-value for trend >0.05). No other clinical or socio-demographic variable appeared to be associated with growth impairment. In multivariate analysis, associations only with age at steroid start were evident. Compared to children who were administered steroids after age 14, children administered steroids earlier (<11.6 yr, OR: 5.4, 95% CI: 1.7-17.1, p-value: 0.004; 11.8yr-14yr, OR: 6.9, 95% CI: 2.2-21.6, p-value: 0.001) were significantly at higher risks for growth impairment.

For 137 children information on final adult height and parental height was available. Of these, 8 patients (5.8%, 95% CI=1.8%-9.8%) achieved adult heights that were 8.5 cm below that of their target height. On univariate analysis, gender, puberty and target height were associated with final adult height (Table 4). No associations between increasing steroid dosage and final adult height were evident. On multivariate analysis, only target height was associated with permanent growth impairment (Table 5).

3.1.5 Discussion

In a well-characterized cohort of pediatric CD patients administered corticosteroids, we observed that the frequency of temporary growth impairment was 19% and that of permanent growth impairment was 5.8%. Administration of steroids at an early age was associated with temporary impairment. Increasing steroid doses was however not associated with temporary impairment. Most patients with temporary impairment demonstrated catch-up growth and attained their target adult height. Final adult heights of the patients were associated with target heights, but not with steroid dosage.

Corticosteroids are the mainstay of therapy for pediatric-onset CD. It could thus be surmised that long-term steroid administration to children diagnosed with CD, may hamper growth. The growth-suppressive effects of corticosteroids are thought to occur at different steps during the linear growth process and intimately related to the GH-IGF-1 axis. Steroids impair the pulsatile release of GH altering its output(20, 21). In addition they reduce GHR expression, hepatic GHR binding, GHR mRNA levels and plasma levels of GH binding protein (GHBP) in a dose-dependent fashion(22). Similarly, the activity of IGF-1 falls within hours of steroid administration(23). This decreased activity is related to a concurrent increase in the IGFBP3 protein levels suggesting that steroid administration reduces the bioavailability of IGF-1(24, 25). This in turn can lead to reduced proliferation of chondrocytes, and delayed epiphyseal maturation leading to growth suppression.

Whereas a biological link between steroids and growth impairment is known(26), it is unclear whether steroids administration in children with CD impairs growth. For example, in a prospective study in 69 children with IBD, Motil et al (1993)(6) serially monitored height for 3 years. Steroid therapy was recorded at time of entry into the study. Although there were

deficits in linear growth, these deficits were found to be associated with disease activity but not with steroid therapy. These findings were supported by two subsequent studies. Sentongo et al (2000)(27) in a study based on 132 children with CD reported no association between life-time steroid exposure and growth impairment in their cohort. Similarly, Wine et al (2004)(28) in a cohort of 93 CD patients reported associations of growth impairment with disease severity but not with steroid therapy. Similarly, Lee et al(9) in a prospective study did not observe any association between steroid use and growth impairment. In contrast to these findings, Markowitz et al (1993)(5) observed that CD children with permanent growth impairment were administered steroids for a longer duration. Alemzadeh et al (2002) reported that steroid use during puberty was associated with a lower adult height(8). In a recent prospective study Pfefferkorn et al (2009)(17) (n=176) reported that corticosteroid use for greater than 6 months in the first year was associated with abnormal height velocity at 1 year after adjusting for disease severity. At two years however, those with sustained use of corticosteroids during the first year, but discontinuation in year 2, showed improvements in height velocities at year 2. As the adult heights were not ascertained, it was not clear whether corticosteroid use was associated with permanent effects on growth in this study.

Our study provides further support for a lack of association between steroid use and growth impairment. The rates of temporary impairment (19%) are similar to those reported recently by Lee et al (2010) (22%) in their prospective study. Interestingly ~90% of their cohort was administered steroids. Although they did not evaluate detailed steroid usage, in their study, children who used steroids were not found to be more likely to be growth impaired (temporary) and steroid use was not associated with final adult height. Our rates of permanent

growth impairment were however lower (5.8%) than those reported by Lee et al (2010) (11.3%).

It is interesting to note that the rates of growth impairment (in particular permanent growth impairment) we observed were considerably lower than those reported in CD cohorts examined in the 1990's and early 2000. Treatment of patients with CD had evolved considerably during the last decade with the addition of immuno-modulators and anti-TNF-antibodies. These treatments are likely to have modified the growth phenotype and contributed to the lower frequencies currently observed. Towards this end, TNF- α antibodies have been shown to promote growth in CD children diagnosed with temporary growth impairment(29). About 6% of our cohort was administered biologics and this may have contributed to the low rates of growth impairment observed in our cohort.

The retrospective nature of our study may have introduced bias in particular in the ascertainment of the height measures. In order to avoid misclassification only children with >1 height z-score <1.64 during follow-up were classified as temporarily growth impaired. Adult height was directly acquired from the patients and their parents. Although based on self-report we do not anticipate major misclassification as height measures based on self-report have been shown to be reliable(8, 30-32). To our knowledge there are no dosage conversions for budesonide to prednisone. We considered their doses to be equivalent. This strategy may have led to potential misclassification in total steroid dosage. However, analyses of the data after excluding doses of budesonide did not reveal any differences (data not shown). We thus believe that considering budesonide to be equivalent to prednisone did not influence the final results.

In conclusion, our study suggests that current treatment modalities for CD in children have resulted in lowering the frequency of in particular permanent growth impairment even among those administered steroids. Keeping in mind the other consequences of long-term steroid usage in children with CD, its judicious usage in the appropriate management of the disease is nonetheless warranted.

3.1.6 References

1. Faubion WA, Tung J. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and treatment: *Practical Gastroenterology*. 30 (1) (pp 14-21+25-26+29), 2006. Date of Publication: January 2006.; 2006.
2. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Sep;12(9):885-913. PubMed PMID: 16954808.
3. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 May;13(5):620-8. PubMed PMID: 17262806.
4. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009 Sep;6(9):513-23. PubMed PMID: 19713986.
5. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993 May;16(4):373-80. PubMed PMID: 8315544. Epub 1993/05/01. eng.
6. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):681-91. PubMed PMID: 8359640. Epub 1993/09/01. eng.
7. Berger M, Gribetz D, Korelitz BI. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics*. 1975 Apr;55(4):459-67. PubMed PMID: 236533. Epub 1975/04/01. eng.

8. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut*. 2002 Jul;51(1):26-9. PubMed PMID: 12077087. Pubmed Central PMCID: PMC1773272. Epub 2002/06/22. eng.
9. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Oct;16(10):1669-77. PubMed PMID: 20127995. Pubmed Central PMCID: 3005189.
10. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review). *International journal of molecular medicine*. 2006 Dec;18(6):1011-8. PubMed PMID: 17089003.
11. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993 Jul;34(7):939-43. PubMed PMID: 8344582. Pubmed Central PMCID: PMC1374230. Epub 1993/07/01. eng.
12. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:2-6; discussion 16-9. PubMed PMID: 2617184. Epub 1989/01/01. eng.
13. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518-32. PubMed PMID: 15168364. Epub 2004/05/29. eng.
14. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53. PubMed PMID: 16698746. Pubmed Central PMCID: PMC1856208. Epub 2006/05/16. eng.
15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980 Mar 8;1(8167):514. PubMed PMID: 6102236. Epub 1980/03/08. eng.
16. SP K. Corticosteroid Conversion Calculator. <http://clincalc.com/corticosteroids/2014>. Available from: <http://clincalc.com/corticosteroids/>.
17. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current

- treatment paradigms. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009 Feb;48(2):168-74. PubMed PMID: 19179878.
18. Spray C, DeBelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Pædiatrica*. 2001;90(4):400-5.
 19. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Archives of disease in childhood*. 1970 Dec;45(244):755-62. PubMed PMID: 5491878. Pubmed Central PMCID: 1647404.
 20. Lima L, Arce V, Diaz MJ, Tresguerres JA, Devesa J. Glucocorticoids may inhibit growth hormone release by enhancing beta-adrenergic responsiveness in hypothalamic somatostatin neurons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993 Feb;76(2):439-44. PubMed PMID: 8094392. Epub 1993/02/01. eng.
 21. Giustina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of Growth Hormone secretion: mechanisms and clinical significance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1992 Oct;3(8):306-11. PubMed PMID: 18407116. Epub 1992/10/01. eng.
 22. Gabrielsson BG, Carmignac DF, Flavell DM, Robinson IC. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acids in the rat. *Endocrinology*. 1995 Jan;136(1):209-17. PubMed PMID: 7828533. Epub 1995/01/01. eng.
 23. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985 Oct;61(4):618-26. PubMed PMID: 4031007. Epub 1985/10/01. eng.
 24. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993 Oct;77(4):932-8. PubMed PMID: 7691864. Epub 1993/10/01. eng.
 25. Sarna S, Sipila I, Vihervuori E, Koistinen R, Holmberg C. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms. *Pediatric research*. 1995 Sep;38(3):366-72. PubMed PMID: 7494661. Epub 1995/09/01. eng.

26. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1994 6//;93(6):967-76.
27. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, Body Composition, and Nutritional Status in Children and Adolescents With Crohn's Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(1):33-40.
28. Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R, et al. Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1281-6. PubMed PMID: 15520108. Epub 2004/11/03. eng.
29. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004 May;36(5):342-7. PubMed PMID: 15191204. Epub 2004/06/12. eng.
30. Elgar FJ, Roberts C, Tudor-Smith C, Moore L. Validity of self-reported height and weight and predictors of bias in adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2005 Nov;37(5):371-5. PubMed PMID: 16227121. Epub 2005/10/18. eng.
31. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001 Jan;101(1):28-34; quiz 5-6. PubMed PMID: 11209581. Epub 2001/02/24. eng.
32. Pursey K, Burrows TL, Stanwell P, Collins CE. How accurate is web-based self-reported height, weight, and body mass index in young adults? *Journal of medical Internet research*. 2014;16(1):e4. PubMed PMID: 24398335. Pubmed Central PMCID: PMC3906650. Epub 2014/01/09. eng.

3.1.7 Tables

Table 1: Characteristics of the study population

Characteristic	N=221
Age at diagnosis (Mean \pm SD)	12.4 (3.25)
Age at diagnosis (%)	
Tertile 1 (2yr-11.6yr)	75 (33.9)
Tertile 2 (11.8yr-14yr)	81 (36.6)
Tertile 3 (14.6yr-18yr)	65 (29.4)
Age at steroid start (Mean \pm SD)	12.7 (3.2)
Age at steroid start (%)	
Tertile 1 (2.7yr-11.6yr)	74 (33.4)
Tertile 2 (13.1yr-14.5yr)	74 (33.5)
Tertile 3 (15.9yr-17.8yr)	73 (33.0)
Gender (%)	
Male	120 (54.3)
Female	101 (45.7)
Puberty (%)	
Pre-pubertal	82 (37.1)
Pubertal	139 (62.9)
Steroid dose (Median, range)	3697.5 (350-51757)
Steroid dose (%)	
Tertile 1 (350mg-2660mg)	70 (31.7)
Tertile 2 (2670mg-5177.5mg)	75 (33.9)

Tertile 3 (5180mg-51757mg)	76 (34.4)
Disease behavior (%) ^a	
Inflammatory (±p)	197 (89.1)
Stricturing/Penetrating (±p)	24 (10.9)
Disease Location (%) ^a	
Ileal (±L4)	29 (13.1)
Colonic (±L4)	59 (26.7)
Ileo-colonic (±L4)	133 (60.2)
Concomitant medications (%) ^b	
No	25 (11.3)
Yes	196 (88.7)
Surgery (%)	
No	212 (95.9)
Yes	9 (4.1)
Disease activity (%) ^c	
Mild/Moderate	127 (57.5)
Severe	94 (42.5)
Family history of IBD (%) ^d	
No	198 (89.6)
Yes	23 (10.4)
Ethnicity (%)	
Non-Caucasian	14 (6.3)
Caucasian	207 (93.7)

^a Disease behavior and location classified according to the World Gastroenterology Organization's Montreal Classification

^b Concomitant medications include Immunomodulators and 5-ASA

^c Based on the Harvey-Bradshaw index

^d IBD in first-degree relative

Table 2: Association between temporary growth impairment and socio-demographic and clinical characteristics: Univariate analysis

Characteristic	Growth impaired N (%)	Normal Growth N (%)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Age at diagnosis				
(Tertiles)				
T3	3 (7.1)	62 (34.6)	Reference	
T2	19 (45.2)	62(34.6)	6.3 (1.8-22.5)	0.004
T1	20 (47.6)	55 (30.7)	7.5 (2.1-26.7)	0.002
Age at steroid Start				
(Tertiles)				
T3	4 (9.5)	69 (38.6)	Reference	
T2	17 (40.5)	57(31.8)	5.1 (1.6-16.1)	0.005
T1	21 (50.0)	53 (29.6)	6.8 (2.2-21.1)	0.001
Gender				
Female	19 (45.2)	82 (45.8)	Reference	
Male	23 (54.8)	97 (54.2)	1.0 (0.52-2.0)	0.95
Puberty				
Pubertal	22 (52.4)	117 (65.4)	Reference	
Pre-pubertal	20 (47.6)	62 (34.6)	1.71 (0.87-3.38)	0.12
Steroid dose				
(Tertiles)				
T1	10 (23.8)	60 (33.5)	Reference	
T2	16 (38.1)	59 (33.0)	1.6 (0.7-3.9)	0.27

T3	16 (38.1)	60 (33.5)	1.6 (0.7-3.8)	0.29
Disease behavior				
Inflammatory	39 (92.9)	158 (88.2)	Reference	
Non-inflammatory	3 (7.1)	21 (11.7)	1.7 (0.5-6.1)	0.40
Disease location				
Ileal	6 (14.3)	23 (12.8)	Reference	
Colonic	10 (23.8)	49 (27.4)	0.8 (0.3-2.4)	0.67
Ileo-colonic	26 (61.9)	107 (59.8)	0.9 (0.3-2.5)	0.89
Concomitant Medications				
No	7 (16.7)	18 (10.1)	Reference	
Yes	35 (83.3)	161 (89.9)	0.6 (0.2-1.4)	0.23
Surgery				
No	41 (97.6)	171 (95.5)	Reference	
Yes	1 (2.4)	8 (4.5)	0.5 (0.1-4.3)	0.55
Disease activity				
Mild-Moderate	23 (54.8)	104 (58.1)	Reference	
Severe	19 (45.2)	77 (41.9)	1.1 (0.6-2.3)	0.69
Family history				
No	36 (85.7)	162 (90.5)	Reference	
Yes	6 (14.3)	17 (9.5)	1.6 (0.6-4.3)	0.36
Ethnicity				
Non-Caucasian	2 (4.8)	12 (6.7)	Reference	
Caucasian	40 (95.2)	167 (93.3)	1.4 (0.3-6.7)	0.64

Table 3: Association between temporary growth impairment and socio-demographic and clinical characteristics: Multivariate logistic regression analysis

Characteristic	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Age at steroid start		
T3	Reference	
T2	5.4 (1.7-17.1)	0.004
T1	6.9 (2.2-21.6)	0.001
Steroid dose		
T1	Reference	
T2	1.7 (0.7-4.2)	0.24
T3	1.3 (0.5-3.2)	0.56

Table 4. Association between final adult height and clinical and demographic characteristics (Univariate linear regression analysis)

Characteristic	β -coeff	95% CI	P-value
Age at diagnosis (Tertiles)			
T3	Reference		
T2	2.53	-1.18-6.25	0.18

T1	3.35	-0.48-7.19	0.09
Age at steroid start (Tertiles)			
T3	Reference		
T2	1.41	-2.27-5.09	0.45
T1	2.41	-1.37-6.18	0.21
Gender			
Female	Reference		
Male	12.74	10.5-15.0	<0.001
Puberty			
Pubertal	Reference		
Pre-pubertal	-3.87	-7.04- -0.69	0.018
Steroid dose (Tertiles)			
T1	Reference		
T2	-0.36	-4.23-3.50	0.85
T3	0.81	-3.01-4.64	0.67
Disease behavior			
Inflammatory	Reference		
Non-inflammatory	3.58	-1.06-8.22	0.13
Disease location			
Ileal	Reference		
Colonic	-2.85	-8.21-2.51	0.29
Ileo-colonic	-2.24	-7.03-2.55	0.36
Concomitant Medications			
No	Reference		

Yes	-0.40	-4.86-4.06	0.86
Surgery			
No	Reference		
Yes	-5.06	-11.58-1.46	0.13
Disease activity			
Mild-Moderate	Reference		
Severe	-0.37	-3.48-2.73	0.81
Family history			
No	Reference		
Yes	-1.10	-6.36-4.16	0.68
Ethnicity			
Non-Caucasian	Reference		
Caucasian	1.97	-8.56-12.50	0.71

Table 5. Association between final adult height and clinical and demographic characteristics (Multivariate linear regression analysis)

Characteristic	β -coeff	95% CI	P-value
Steroid dose			
T1	Reference		
T2	0.22	-1.90-2.33	0.84
T3	0.76	-1.39-2.91	0.49
Gender			

Female	Reference		
Male	2.37	-0.37-5.10	0.09
Puberty			
Pubertal	Reference		
Pre-pubertal	-0.58	-2.46-1.30	0.54
Target height	0.79	0.63-0.96	<0.001

CHAPITRE 4 : DISCUSSION DES RESULTATS

4.1 Résumé des résultats

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective sur un total de 221 patients diagnostiqués avec la maladie de Crohn avant l'âge de 18 ans. Quarante-deux des patients recrutés, soit environ 19%, avaient un retard de croissance un an après leur diagnostic c'est-à-dire un score- $Z < -1.64$. Le diagnostic à un plus jeune âge de même que la prise de corticostéroïdes à un jeune âge ont été associés à un retard de croissance temporaire. L'administration d'une dose plus élevée toutefois n'a pas été associée à un retard temporaire. Il est à noter que la plupart des patients avec un retard de croissance temporaire ont présenté une reprise de croissance avec correction du retard ('catch-up growth') en atteignant leur taille adulte cible. Une relation entre la taille adulte finale et la taille adulte cible a été retrouvée mais pas avec les doses cumulés de stéroïdes.

4.2 Voie alternative de retard de croissance autre que celles des

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont la base du traitement de la MC pédiatrique. On pourrait supposer que l'administration de stéroïdes à long terme pour les enfants diagnostiqués avec MC puisse nuire à la croissance. On pense que les effets négatifs des corticostéroïdes sur la croissance se font à différentes étapes au cours du processus de croissance linéaire et sont intimement liés à l'axe HC/IGF-1. Les stéroïdes nuisent à la libération pulsatile de l'HC contrariant ainsi son action (57-58). En outre, ils réduisent l'expression des récepteurs de l'hormone de croissance (GHR), ils modifient la liaison des GHR hépatiques, le niveau des ARNm GHR ainsi que les taux plasmatiques de la protéine de liaison l'HC (GHBP) d'une manière dose-dépendante (59). De même, l'activité de l'IGF-1 diminue dans les heures suivant l'administration de CS (60). Cette diminution de l'activité est liée à une augmentation

simultanée des IGFBP-3 ce qui suggère que l'administration de stéroïdes réduirait la biodisponibilité de l'IGF-1 (61-62). Cela peut entraîner une diminution de la prolifération des chondrocytes et retarde la maturation épiphysaire, conduisant à la suppression de croissance.

4.3 Comparaison aux études antérieures

Bien qu'un lien biologique entre la prise de CS et le retard de croissance soit connu (80), il n'est toujours pas clair si l'administration de telles drogues chez un enfant avec la MC affecte sa croissance linéaire. Dans une étude prospective menée chez 69 enfants avec MII, Motil et al. (1993)(69) ont mesuré la taille en série sur 3 ans. Le traitement stéroïdien a été enregistré au moment de l'entrée dans l'étude. Bien qu'il y ait eu des retards de croissance linéaire, ces déficits ont été associés surtout avec l'activité inflammatoire de la maladie mais pas la corticothérapie. Ces résultats ont été confirmés par des études ultérieures. Wine et al (2004) (81) dans une cohorte de 93 patients avec MC, ont rapporté des associations du retard de croissance avec la sévérité de la maladie mais pas avec la corticothérapie. Lee et al (20) dans une étude prospective n'ont retrouvé aucune association entre l'utilisation de CS et le retard de croissance. En revanche, Markowitz et al. (1993) (17) ont remarqué que les enfants avec une petite taille permanente avaient reçus des CS sur une plus longue durée. Dans une étude prospective récente chez 176 sujets, Pfefferkorn et al (2009) (71) ont rapporté que l'utilisation de CS pour plus de 6 mois pendant la première année de la maladie était associée à une vitesse de croissance anormale un an après le diagnostic (OR=4.5, 95% IC=2.2-9.6), après avoir ajusté pour la sévérité de la maladie. Ceux qui avaient continué régulièrement la corticothérapie durant la première année mais l'ont arrêtée pendant la deuxième année, ont montré une amélioration de la VC 2 ans après le diagnostic. Étant donné que la taille adulte n'avait pas été évaluée, il demeure incertain si la prise de CS était associée à des effets permanents sur la taille finale.

Notre étude suggère également un manque d'association entre la corticothérapie et le retard de croissance. Les taux de retard de croissance temporaire (19%) sont similaires à ceux rapporté récemment par Lee et al (2010) (22%) (20) dans leur étude prospective. Il faut noter aussi que près de 90% de leur cohorte avait reçu des CS. Bien qu'ils n'aient pas étudié

en détail la prise de CS, les enfants ayant reçu des CS n'avaient pas un risque plus élevé d'avoir un retard de croissance temporaire. La corticothérapie n'a pas non plus été associée avec la taille adulte finale. Nos taux de petite taille adulte étaient toutefois moindre (5.8%) que ceux rapportés par Lee et al. (2010) (11.3%).

Les taux de retard de croissance temporaire que nous avons observés sont considérablement moindres que ceux rapportés dans les études de cohorte de MC dans les années 90 et début 2000. Le traitement des patients avec MC a considérablement évolué depuis la dernière décennie avec l'ajout des immunomodulateurs et les anticorps anti-TNF- α . Ces traitements ont probablement modifié le phénotype de croissance et contribué à diminuer les fréquences que l'on observe. Il est intéressant de noter que les anticorps anti-TNF- α ont été démontrés comme ayant le pouvoir de promouvoir la croissance chez les enfants diagnostiqués avec MC et ayant un retard de croissance temporaire (82).

4.4 Forces et limites

4.4.1 Erreurs de mesure

La nature rétrospective de notre étude aurait pu introduire un biais en particulier dans l'estimation de la taille. Afin d'évaluer la qualité des mesures nous avons déterminé la reproductibilité en mesurant l'accord 'inter-évaluateur'. Pour investiguer ceci, nous avons choisi de façon aléatoire 18 patients avec MC avec ou non un retard de croissance documenté (9 dans chaque groupe). Nous avons scruté les dossiers médicaux pour identifier chez chaque patient au moins deux mesures de taille par deux personnes différentes (i.e. : l'infirmière et la diététicienne) le même jour. On a comparé l'accord inter-évaluateur en estimant la corrélation entre ces mesures (r^2). Pour identifier d'avantage des erreurs potentielles, nous avons aussi estimé si les mesures de taille ultérieures étaient moindres que la mesure initiale chez ces mêmes 18 enfants (intervalle entre deux mensurations d'au moins 1 mois). Nous avons estimé l'erreur potentielle de mesure en calculant la proportion de mesures en désaccord (nombre de

cas en désaccord/total des mesures prises). Les mesures de la taille ont montré une reproductibilité très élevée ($r^2 \approx 1.0$). Il y a eu des cas où les hauteurs ultérieures étaient moindres que la hauteur initiale. La proportion de ce genre d'erreur était très faible (<5%). La taille parentale était disponible dans les dossiers pour 52 patients. Pour ces mêmes patients nous avons recueilli les tailles parentales en faisant des auto-évaluations. Nous avons trouvé une parfaite concordance entre les mesures de la taille. Pour 48 pères les écarts des mesures de la taille étaient à l'intérieur de 2cm, et pour 4 l'écart était de 5 cm. Pour les mères, la précision était plus élevée, tous les écarts de taille des 52 mères étant à l'intérieur de 2cm. On considère, par conséquent, que l'erreur sur les mesures de taille parentale, si il y en a, est minime et peu probable d'avoir influencé les résultats de l'étude.

4.4.2 Stade pubertaire

Il n'a pas été possible d'obtenir de façon standard le stade de puberté. L'évaluation clinique du stade de puberté selon Tanner n'a pas été faite pour tous les patients et encore moins de façon régulière. Pour ceux dont les résultats étaient disponibles, la multiplicité des évaluateurs (médecins, résidents, externes, clinique de gastro-entérologie, clinique de médecine de l'adolescence pour ne citer que ceux-ci) augmente le risque de non-conformité des résultats. Nous avons fixé de manière arbitraire l'âge limite où un patient devrait être en puberté, sachant que les filles ont leur puberté plus tôt que les garçons. Puisque la MC peut causer un retard pubertaire, souvent associé au retard de croissance, une erreur de classification du stade pubertaire basée sur l'âge chronologique est possible et pourrait modifier nos résultats. Le rattrapage de la croissance ou 'catch-up growth' se voit en période pré-pubère et une sous-estimation des effets de l'utilisation des CS est possible. Il est en effet recommandé dans les études cliniques sur la croissance linéaire dans la MC de prendre en compte le stade de Tanner afin d'évaluer l'âge pubère (14). L'utilisation de CS en période pubertaire a déjà été associée à la petite taille permanente (78). A noter que dans cette étude, les auteurs ont utilisé des limites d'âge identiques à celles de notre étude pour définir les périodes pré-pubertaire et pubertaire (pas de stade de Tanner) et ils ont aussi tenu compte de la

taille finale cible. Bien que nous soyons arrivés à des conclusions différentes, cela renforce toutefois l'idée que notre méthodologie est justifiable et valide.

4.4.3 Confirmation des doses prescrites de CS

La différence de notre étude, par rapport aux précédentes, a surtout été d'avoir pris en compte la dose cumulée de CS. En effet, nous avons comptabilisé les doses de CS prescrites et nous avons fait nos calculs selon la prescription. Par exemple 20mg BID de prednisone par jour prescrit pour 10 jours correspond à une somme de 400mg pour cette période. À moins qu'il n'y ait eu un changement noté en cours de route, qui serait alors rentré dans nos calculs, nous avons considéré que toute la dose prescrite était prise. Un des inconvénients toutefois est l'impossibilité de vérifier si toutes les doses prescrites, ont été prises effectivement par le patient. S'agissant d'une étude rétrospective il est impossible de vérifier cela. Il est possible que la dose de CS prescrite pendant un traitement ne corresponde pas à la quantité reçue. Toutefois puisque nous avons retenu le total cumulé des doses de CS prescrites, et non de quelques traitements aléatoires, nous considérons qu'il est peu probable qu'une différence entre la dose prescrite et la dose effectivement reçue soit suffisamment importante pour modifier de manière significative nos résultats.

4.4.4 Prises de mesure

Enfin les tailles finales adultes et parentales n'étaient pas disponibles pour plus de la moitié de nos patients (85 en tout). Cinq patients (5.9%) ont atteint une taille finale adulte en dessous de leur taille adulte cible. Il a été impossible avec un nombre aussi restreint de sujets d'effectuer des analyses plus poussées pour déterminer des facteurs prédictifs d'une petite taille permanente. La puissance de notre étude est diminuée par conséquent. Un effectif plus grand d'individus avec une petite taille permanente serait nécessaire afin d'évaluer l'effet de la prise de corticostéroïdes sur cette dernière ainsi que d'autres facteurs de risque potentiels. Il n'est toutefois pas étonnant de retrouver un faible pourcentage d'individus avec une taille finale au-dessous de leur cible. De nombreuses études ont noté qu'en dépit d'un retard de

croissance au diagnostic, la plus plupart des enfants parvenaient à une taille adulte dans les normes (20, 70).

4.5 Direction future

Notre étude a démontré une relation entre la prise de CS à un très jeune âge et un retard de croissance temporaire. Toutefois la question demeure entière quant à savoir l'effet de la corticothérapie à long terme sur la croissance c'est-à-dire la taille adulte finale. D'ailleurs s'il existe un lien entre la prise de CS et un retard de croissance temporaire, il serait intéressant de pouvoir quantifier cet effet puisqu'il a été démontré que beaucoup d'enfants parviennent quand même à rattraper leur retard. À l'heure actuelle beaucoup s'intéressent à l'action du processus inflammatoire à travers ses médiateurs (cytokines et autres) sur la croissance. Une étude assez récente a démontré une action positive des antis TNF- α sur la croissance linéaire, indépendante du stade pubère (83). Une prise en charge adéquate nécessite toutefois l'identification de ceux qui sont le plus à risque (84). Vu l'impact que le retard de croissance linéaire peut avoir sur l'enfant et le jeune adolescent, l'identification de marqueurs (tant cliniques que biologiques ou génétiques) mettant le patient plus à risque d'un retard de croissance temporaire et d'une petite taille permanente sont à investiguer.

Conclusion

En résumé, notre étude démontre que l'utilisation des corticostéroïdes ne semble pas être un facteur clef contribuant à un retard de croissance chez l'enfant atteint de la maladie de Crohn. L'impact du retard de croissance temporaire sur des paramètres autres que la taille adulte mérite d'être étudié.

L'utilisation fréquente des corticostéroïdes dans la prise en charge des MII et en particulier la maladie de Crohn exige une connaissance approfondie de ses modes d'action. Une des manières d'y parvenir est de bien connaître leurs effets à court mais aussi à long terme, surtout lorsqu'il s'agit d'une population de jeunes. Notre étude permet d'estimer le rôle des CS dans un problème majeur, le retard de croissance linéaire, chez l'enfant atteint de la maladie de Crohn. Pour certains ce retard peut se poursuivre jusqu'à l'âge adulte et conduire à une petite taille permanente. En situation d'urgence, par exemple, les CS demeurent un outil important du médecin qui reçoit l'enfant malade. L'intérêt clinique de notre étude est de permettre une utilisation plus rationnelle des corticostéroïdes. Une meilleure connaissance des corticostéroïdes permettra d'établir des algorithmes de traitement et ainsi une meilleure prise en charge en prévenant toute complication possible sachant que l'on ne peut guérir de la maladie de Crohn.

Bibliographie

1. Loftus EV, Jr., Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002 Jan;16(1):51-60. PubMed PMID: 11856078. Epub 2002/02/22. eng.
2. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1471-8. PubMed PMID: 15361497. Pubmed Central PMCID: PMC1774248. Epub 2004/09/14. eng.
3. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jan;17(1):423-39. PubMed PMID: 20564651.
4. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*. 1998 Mar;42(3):309-11. PubMed PMID: 9577327. Pubmed Central PMCID: 1727040.
5. Lowe AM, Roy PO, M BP, Michel P, Bitton A, St-Onge L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Mar;15(3):429-35. PubMed PMID: 18942744. Epub 2008/10/24. eng.
6. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Jul;101(7):1559-68. PubMed PMID: 16863561. Epub 2006/07/26. eng.
7. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S9-11. PubMed PMID: 18816756. Epub 2008/09/26. eng.
8. Rufo PA, Bousvaros A. Challenges and progress in pediatric inflammatory bowel disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2007 Jul;23(4):406-12. PubMed PMID: 17545777. Epub 2007/06/05. eng.

9. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;46(7):581-9. PubMed PMID: 22772738. Epub 2012/07/10. eng.
10. MacKner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: Report of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013 April;56(4):449-58. PubMed PMID: 2013219896. English.
11. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Sep;12(9):885-913. PubMed PMID: 16954808.
12. Faubion WA, Tung J. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and treatment: *Practical Gastroenterology*. 30 (1) (pp 14-21+25-26+29), 2006. Date of Publication: January 2006.; 2006.
13. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 May;13(5):620-8. PubMed PMID: 17262806.
14. Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, Quiros AR, Grand RJ, Bousvaros A, et al. A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005 Feb;11(2):185-96. PubMed PMID: 15677913. Epub 2005/01/29. eng.
15. Denson LA, Kim MO, Bezold R, Carey R, Osuntokun B, Nylund C, et al. A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010 Aug;51(2):130-9. PubMed PMID: 20453679. Pubmed Central PMCID: PMC2910806. Epub 2010/05/11. eng.
16. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009 Sep;6(9):513-23. PubMed PMID: 19713986.
17. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993 May;16(4):373-80. PubMed PMID: 8315544. Epub 1993/05/01. eng.

18. Kirschner BS. Permanent Growth Failure in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993;16(4):368-9.
19. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 Sep;4(9):1118-23. PubMed PMID: 16820327. Epub 2006/07/06. eng.
20. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Oct;16(10):1669-77. PubMed PMID: 20127995. Pubmed Central PMCID: 3005189.
21. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 5//;126(6):1504-17.
22. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54 e42; quiz e30. PubMed PMID: 22001864. Epub 2011/10/18. eng.
23. Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Inflammatory bowel disease in African-American children living in Georgia. *The Journal of pediatrics*. 1998 7//;133(1):103-7.
24. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997 Feb;32(2):139-47. PubMed PMID: 9051874. Epub 1997/02/01. eng.
25. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13. PubMed PMID: 18692056. Epub 2008/08/12. eng.
26. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterology clinics of North*

- America. 2003 Sep;32(3):967-95, viii. PubMed PMID: 14562584. Epub 2003/10/18. eng.
27. Rosenthal SR, Snyder JD, Hendricks KM, Walker WA. Growth Failure and Inflammatory Bowel Disease: Approach to Treatment of a Complicated Adolescent Problem. *Pediatrics*. 1983 October 1, 1983;72(4):481-90.
 28. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Jun;14(6):839-49. PubMed PMID: 18266237.
 29. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005 Jul;11(7):639-44. PubMed PMID: 15973117.
 30. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1114-22. PubMed PMID: 18725221. Epub 2008/08/30. eng.
 31. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN. Younger Age at Diagnosis Is Associated With Panenteric, but Not More Aggressive, Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 1//;12(1):72-9.e1.
 32. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008 Jan 21;14(3):413-20. PubMed PMID: 18200664. Pubmed Central PMCID: PMC2679130. Epub 2008/01/18. eng.
 33. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 Sep 15;28(6):674-88. PubMed PMID: 18532990. Epub 2008/06/06. eng.
 34. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005 Mar;40(3):262-72. PubMed PMID: 15735477. Epub 2005/03/01. eng.

35. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta paediatrica*. 2011 Mar;100(3):451-5. PubMed PMID: 20626362. Epub 2010/07/16. eng.
36. Kim MJ, Choe YH. Change in the treatment strategy for pediatric Crohn's disease. *Korean journal of pediatrics*. 2010 Sep;53(9):830-3. PubMed PMID: 21189967. Pubmed Central PMCID: PMC3005214. Epub 2010/12/31. eng.
37. Antunes O, Filippi J, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Treatment algorithms in Crohn's – Up, down or something else? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014 6//;28(3):473-83.
38. Soo J, Malik BA, Turner JM, Persad R, Wine E, Siminoski K, et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2013 Dec;58(12):3584-91. PubMed PMID: 24026403. Epub 2013/09/13. eng.
39. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):124-9. PubMed PMID: 16818557. Epub 2006/07/05. eng.
40. Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, Berlin JA, Piccoli DA, Lautenbach E, et al. Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Jul;96(7):2169-76. PubMed PMID: 11467649. Epub 2001/07/27. eng.
41. Cronin E. Prednisolone in the management of patients with Crohn's disease. *British journal of nursing*. 2010 Nov 25-Dec 8;19(21):1333-6. PubMed PMID: 21355357. Epub 2011/03/02. eng.
42. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255-60. PubMed PMID: 11487534. Epub 2001/08/07. eng.
43. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008 (2):CD006792. PubMed PMID: 18425970. Epub 2008/04/22. eng.

44. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994 Sep 29;331(13):836-41. PubMed PMID: 8078529. Epub 1994/09/29. eng.
45. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1996 Jan;110(1):45-51. PubMed PMID: 8536887. Epub 1996/01/01. eng.
46. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002 Sep;31(3):751-78. PubMed PMID: 12227130. Epub 2002/09/14. eng.
47. Keenan GF. Management of complications of glucocorticoid therapy. *Clinics in chest medicine*. 1997 Sep;18(3):507-20. PubMed PMID: 9329873. Epub 1997/11/05. eng.
48. Patt H, Bandgar T, Lila A, Shah N. Management issues with exogenous steroid therapy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013 Dec;17(Suppl 3):S612-7. PubMed PMID: 24910822. Pubmed Central PMCID: PMC4046616. Epub 2014/06/10. eng.
49. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British journal of pharmacology*. 2008 Jun;154(3):557-68. PubMed PMID: 18500379. Pubmed Central PMCID: PMC2439518. Epub 2008/05/27. eng.
50. Altowati MA, Russell RK, Ahmed SF. Endocrine therapy for growth retardation in paediatric inflammatory bowel disease. *Paediatric drugs*. 2014 Feb;16(1):29-42. PubMed PMID: 24037779. Epub 2013/09/17. eng.
51. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Savendahl L. RECENT RESEARCH ON THE GROWTH PLATE: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *Journal of molecular endocrinology*. 2014 Aug;53(1):T35-T44. PubMed PMID: 24711646. Epub 2014/04/09. Eng.
52. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014 Jun 24. PubMed PMID: 24957008. Epub 2014/06/25. Eng.

53. Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, Poole S, Farthing MJ. Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut*. 2000 May;46(5):694-700. PubMed PMID: 10764714. Pubmed Central PMCID: PMC1727919. Epub 2000/04/15. eng.
54. Thayu M, Denson LA, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Baldassano RN, et al. Determinants of Changes in Linear Growth and Body Composition in Incident Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2010 8//;139(2):430-8.
55. Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, et al. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 Sep 13;102(37):13260-5. PubMed PMID: 16150725. Pubmed Central PMCID: PMC1198995. Epub 2005/09/10. eng.
56. Martensson K, Chrysis D, Savendahl L. Interleukin-1beta and TNF-alpha act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004 Nov;19(11):1805-12. PubMed PMID: 15476580. Epub 2004/10/13. eng.
57. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The restricted potential for recovery of growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth following exposure to pro-inflammatory cytokines. *The Journal of endocrinology*. 2006 May;189(2):319-28. PubMed PMID: 16648299. Epub 2006/05/02. eng.
58. McHugh KJ, Collins SM, Weingarten HP. Central interleukin-1 receptors contribute to suppression of feeding after acute colitis in the rat. *The American journal of physiology*. 1994 May;266(5 Pt 2):R1659-63. PubMed PMID: 8203647. Epub 1994/05/01. eng.
59. Wong SC, Macrae VE, McGrogan P, Ahmed SF. The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006 Aug;43(2):144-55. PubMed PMID: 16877976. Epub 2006/08/01. eng.

60. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(4):308-19. PubMed PMID: 22688404. Epub 2012/06/13. eng.
61. Ferry GD, Buller HA. Mechanisms of growth retardation, drug therapy, and nutritional support in pediatric inflammatory bowel disease: a workshop sponsored by the north american and European societies for pediatric gastroenterology and nutrition. *Inflammatory bowel diseases*. 1995 Winter;1(4):313-30. PubMed PMID: 23282433. Epub 1995/01/01. eng.
62. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004 Mar;38(3):270-5. PubMed PMID: 15076624. Epub 2004/04/13. eng.
63. Lima L, Arce V, Diaz MJ, Tresguerres JA, Devesa J. Glucocorticoids may inhibit growth hormone release by enhancing beta-adrenergic responsiveness in hypothalamic somatostatin neurons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993 Feb;76(2):439-44. PubMed PMID: 8094392. Epub 1993/02/01. eng.
64. Giustina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of Growth Hormone secretion: mechanisms and clinical significance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1992 Oct;3(8):306-11. PubMed PMID: 18407116. Epub 1992/10/01. eng.
65. Gabrielsson BG, Carmignac DF, Flavell DM, Robinson IC. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acids in the rat. *Endocrinology*. 1995 Jan;136(1):209-17. PubMed PMID: 7828533. Epub 1995/01/01. eng.
66. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985 Oct;61(4):618-26. PubMed PMID: 4031007. Epub 1985/10/01. eng.
67. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation

- after renal transplantation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993 Oct;77(4):932-8. PubMed PMID: 7691864. Epub 1993/10/01. eng.
68. Sarna S, Sipila I, Vihervuori E, Koistinen R, Holmberg C. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms. *Pediatric research*. 1995 Sep;38(3):366-72. PubMed PMID: 7494661. Epub 1995/09/01. eng.
 69. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):681-91. PubMed PMID: 8359640. Epub 1993/09/01. eng.
 70. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993 Jul;34(7):939-43. PubMed PMID: 8344582. Pubmed Central PMCID: PMC1374230. Epub 1993/07/01. eng.
 71. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009 Feb;48(2):168-74. PubMed PMID: 19179878.
 72. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:2-6; discussion 16-9. PubMed PMID: 2617184. Epub 1989/01/01. eng.
 73. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518-32. PubMed PMID: 15168364. Epub 2004/05/29. eng.
 74. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007 11//;133(5):1670-89.
 75. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005 (3):CD003873. PubMed PMID: 16034910.
 76. Lee GJ, Kappelman MD, Boyle B, Colletti RB, King E, Pratt JM, et al. Role of sex in the treatment and clinical outcomes of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Dec;55(6):701-6. PubMed PMID: 22744192. Epub 2012/06/30. eng.

77. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Nov;17(11):2318-25. PubMed PMID: 21287667. Pubmed Central PMCID: PMC3136638. Epub 2011/02/03. eng.
78. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut*. 2002 Jul;51(1):26-9. PubMed PMID: 12077087. Pubmed Central PMCID: PMC1773272. Epub 2002/06/22. eng.
79. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53. PubMed PMID: 16698746. Pubmed Central PMCID: PMC1856208. Epub 2006/05/16. eng.
80. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996 Sep;25(3):699-717. PubMed PMID: 8879994. Epub 1996/09/01. eng.
81. Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R, et al. Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1281-6. PubMed PMID: 15520108. Epub 2004/11/03. eng.
82. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004 May;36(5):342-7. PubMed PMID: 15191204. Epub 2004/06/12. eng.
83. Malik S, Wong SC, Bishop J, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF, et al. Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF-alpha therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Jan;52(1):31-7. PubMed PMID: 21150651.
84. Savoye G, Salleron J, Gower-Rousseau C, Dupas JL, Vernier-Massouille G, Fumery M, et al. Clinical predictors at diagnosis of disabling pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012 Nov;18(11):2072-8. PubMed PMID: 22294515.

ANNEXES

Annexe 1 : Court questionnaire, histoire médicale et familiale

QUESTIONNAIRE

Date d'achèvement du questionnaire : _____(J/M/A)

A. ID DU SUJET: _____

Sexe: Garçon _____ Fille _____

Diagnostic : _____ Crohn _____ Colite ulcéreuse _____ Indéterminée
_____ Contrôle

Pour les questions suivantes, veuillez cocher la case si nécessaire (NR = ne souhaite pas ou ne connaît pas la réponse).

Quel est le rang de l'individu dans la famille? (ordre de naissance)
(mettez 1 s'il est né le premier, 2 s'il est né le second etc.) _____
NR

Combien de frères et/ou soeurs à votre enfant? _____
NR

Taille actuelle de l'individu (pieds/pouce) ____ pieds
____ pouce
NR

Poids actuel de l'individu (kg/grammes) ____ kg
____ gm
NR

Pour chaque frère/sœur, veuillez indiquer l'âge et le sexe (M pour garçon, F pour fille) :

Frère/sœur 1 Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____
Frère/sœur 2 Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____
Frère/sœur 3 Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____
Frère/sœur 4 Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____
Frère/sœur 5 Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____

(Vous pouvez ajouter ci-dessous d'autres frères/sœurs si nécessaire)

B. HISTOIRE MÉDICALE ANTÉRIEURE

Les questions suivantes portent sur les maladies affectant ou ayant affecté un membre de la famille. Lorsque nécessaire, veuillez cocher les cases correspondantes. (NA = ne s'applique pas, NR = ne souhaite pas répondre ou ne connaît pas la réponse)

Maladie de Crohn Colite ulcéreuse

Père Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Mère Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Grand-père Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Grand-mère Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Oncle(s): maternel(s) ou paternel(s)

1. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Tante(s):maternel(s) ou paternel(s)

1. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Premier(s) cousin(s) : maternel(s) ou paternel(s)

1. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Frère(s)/sœur(s)

1. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Père Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Mère Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Grand-père Oui Non NR NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Grand-mère ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Oncle(s): maternel(s) ou paternel(s)

1. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Tante(s): maternel(s) ou paternel(s)

1. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Premier(s) cousin(s) : maternel(s) ou paternel(s)

1. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

Frère(s)/sœur(s)

1. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

2. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

3. ___ Oui ___ Non ___ NR ___ NA

Age au moment du diagnostic: _____ ans

C. Les questions suivantes portent sur les maladies affectant ou ayant affecté certains membres de la famille. Lorsque nécessaire, veuillez cocher les cases correspondantes. (NA = ne s'applique pas, NR = ne souhaite pas répondre ou ne connaît pas la réponse)

Asthme Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Arthrite rhumatoïde Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Scléroses multiples Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Diabète Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Lupus Erythémateux aigu Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Colon irritable Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Infection Hélicobacter Pylori Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

Autre(s) (spécifiez): Oui

Non

NR

Quel(s) membre (s): _____

D. GROUPE ETHNIQUE

Auquel des groupes suivants appartenez-vous ? (il s'agit ici de la provenance du sujet-cas ou sujet témoin). Si plus d'un groupe, sélectionnez les groupes pertinents.

Blanc

Noir, Africain Américain

Amérindien ou natif d'Alaska

Asiatique Indien

Japonais

Natif d'Hawaii

Chinois

Coréen

Guamanien ou Chamorro

Philippin

Vietnamien

Samoan

Autre Asiatique (préciser): _____

Autre insulaire du Pacifique (préciser): _____

Autre (préciser) : _____

NR

Ce questionnaire est maintenant terminé, nous vous remercions pour le temps que vous y avez consacré.

**Annexe 2 : Référence 2007 OMS Stata macro package pour
le calcul de scores de Z**

WHO Reference 2007
STATA macro package

The package who2007_stata contains the following items:

1. One macro (who2007.ado).
2. Three permanent (read-only) Stata data sets containing the WHO 2007 reference for children aged 5-19 years: wfawho2007.dta, hfawho2007.dta and bfawho2007.dta.
3. The file Readme.pdf
4. An example set, survey_who2007.dta.
5. An example do-file, survey_who2007.do.
6. The example output files: survey_who2007_z.xls, survey_who2007_z.dta and survey_who2007_prev.xls.

Pre-requisites

STATA Version 7.0 Stata/SE (Special Edition of Stata) or higher is required to run two macros (who2007_standard.ado and who2007_restricted). Intercooled Stata has a limit of 2,047 variables and with that the macros will only produce the z-scores output files (see below the macros' section Exported files, point 1). The macro requires a STATA data set containing age, sex and the anthropometric measurements. The input variables are specified in the Parameters section.

Precautions:

1. Avoid any variable names starting with underscore "_" in the input STATA data set; otherwise they may be replaced by the derived ones created by the macro.
2. Avoid any temporary format names starting with underscore "_"; otherwise they may be replaced by the temporary ones created by the macro.
3. Avoid any STATA global macro variable names starting with underscore "_", except those defined by the system.

readme_stata.doc 2

Contact for reporting bugs/ comments:

Should you encounter any problems with this package, please send an e-mail with a clear description of the identified problem to "anthro2005@who.int", specifying in the subject line that it concerns the who2007_Stata package, the name of the macro (who2007.ado) and kindly indicate which version of STATA you are using. Thank you.

Recommended setup and run

Step 1. Create a sub-directory, for example "D:\WHO 2007 Stata", where you wish to save the package (who2007_stata.zip). This directory should be reserved only for the references tables (*who2007.dta) and the macros (who2007.ado) that are contained in the zip file.

Step 2. Create a sub-directory, for example "D:\WHO 2007 workdata", where the example data (survey_who2007.dta and pertinent output files) and your STATA input data can be stored and where all the macro output files will be written to.

Step 3. It is recommended that you start by loading and running the example code below (also found in survey_who2007.do) in the STATA do-file editor to see how the data should be prepared and to fill in the macros' parameters according to their requirements.

Note: The macros run on Stata/SE: The Special Edition version of Stata (type "help SpecialEdition"). For users of Intercooled Stata, the macros will only produce the z scores output files and the user gets the message

Please wait, programme is calculating prevalences.....

.....

no room to add more variables

Reference

de Onis, M, Onyango, A, Borghi, E, Siyam, A, Nishida, C, Siekmann, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization 2007; 85: 661-668.

readme_stata.doc 3

The macro (who2007.ado)

Description

1. The macro (who2007.ado) calculates z-scores for the three anthropometric indicators, weight-for-age, height-for-age and body mass index (BMI)-for-age. In this macro, all available (non-missing and non-flagged) z-score values are used for each indicator-specific prevalence estimation (standard analysis).
2. The macro produces sex- and age-specific estimates for the prevalence of under/over nutrition and summary statistics (mean and SD) of the z-scores for each indicator.
3. The macro runs with three permanent (read-only) Stata data sets containing the WHO Reference 2007: wfawho2007.dta, hfawho2007.dta and bfawho2007.dta.
4. Extreme (i.e. biologically implausible) z-scores for each indicator are flagged according to the following system:

Weight-for-age z-score (zwfa)	$zwfa < -6$ or $zwfa > 5$
Height-for-age z-score (zhfa)	$zhfa < -6$ or $zhfa > 6$
BMI-for-age z-score (zbfa)	$zbfa < -5$ or $zbfa > 5$

Parameters

The macro requires 10 parameters that must be specified without any quotation marks.

- `reflib`: to specify the package directory where the three STATA data sets containing the WHO 2007 reference (age 5-19 years) are stored.

- `datalib`: to specify the working directory where the input STATA data set containing anthropometric measurements is stored.
- `datalab`: to specify the name that will prefix the output files (`datalab_z`, `datalab_prev`).
- `sex`: to specify the name of a variable containing sex information. If it is a numeric variable, its values must be, 1 for males and 2 for females. And if it is a character variable, it must be, "m" or "M" for males and "f" or "F" for females. Users must code any missing values as "." (for a numeric variable) or " " (for a character variable), in which case no z-scores will be calculated.
- `age`: to specify the name of a numeric variable containing age information. Age can be in days, months or years. An accurate age without any rounding or

`readme_stata.doc` 4

truncating is strongly recommended; ideally it should be derived from date of birth (DOB) and date of measurement (DOM), i.e. DOM-DOB. Users must code any missing values as ".", in which case none of the three age-related z-scores can be calculated.

- `ageunit`: to specify the age unit of the age variable. It must be specified as either "days", "months" or "years" (they are case sensitive). The macro converts age in days or years to months, dividing it by 30.4375 days or multiplying it by 12 months, respectively.
- `weight`: to specify the name of a numeric variable containing body weight information, which must be in kilograms. Users must code any missing values as ".", in which case weight-related z-scores are not calculated.

- height: to specify the name of a numeric variable containing length (recumbent) or height (standing) information, which must be in centimeters. Users must code any missing values as ".", in which case length- or height-related z-scores are not calculated.

- oedema: to specify the name of the character variable containing oedema information. The values of this variable must be "n" or "N" for non-oedema, and "y" or "Y" for oedema. Users must code any missing values as "", and the macro assumes that they are non-oedema. For oedema cases, weight-related z-scores (_zwfa and _zbfa) are not calculated, but they are treated as being < -3 SD in their prevalence estimations.

- sw: to specify the name of a numeric variable containing the sampling weights. If "sw=1" for all records, the un-weighted analysis is performed. If otherwise specified, negative values in the sampling weights are not allowed and in this case no prevalence tables will be produced.

Exported files

1. The macro creates, in the working directory, a STATA data set. The name of the data set is datalab_z.dta (see the preceding Parameters section). This data set retains all the records and variables from the input STATA data set and adds on the following 8 variables derived by the macro:

Variable name	Variable label
_agedays	calculated age in days for deriving z score
_cbmi	calculated bmi=weight / squared(_clenhei)
_zwfa	Weight-for-age z-score
_zhfa	Length/height-for-age z-score
_zbfa	BMI-for-age z-score

readme_stata.doc 5

_fwfa Flag for _zwfa < -6 or _zwfa > 5
_fhfa Flag for _zhfa < -6 or _zhfa > 6
_fbfa Flag for _zbfa < -5 or _zbfa > 5

2. The macro creates, in the working directory, a data set in XLS format that has the same data structure as the one in STATA format. The name of the data set is datalab_z.xls.

3. The macro creates, in the working directory, an MS Excel file that contains the point estimates and 95% confidence intervals for the indicator prevalences and zscoresummary statistics. In this summary analysis, only children aged between 61 to 228 completed months are included. The age groups in yearly and monthly intervals are shown below:

Age		Indicator		
Years	Months	Weight	Height	BMI
5	61-71	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	72-83	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	84-95	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	96-107	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	108-119	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	120-131	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	132-143		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	144-155		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	156-167		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	168-179		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	180-191		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	192-203		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17	204-215	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	216-227	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	228	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* For Weight-for-age, age group 10 yrs covers up to age 120 completed months.

An example

An example survey, survey_who2007.dta, is included in the package zip file (who2007_stata.zip) that should be used with the stata do-file, survey_who.do.

```
readme_stata.doc 6
/* Example: survey_who2007.do using survey_who2007.dta */
clear
set more 1
/* Higher memory might be necessary for larger datasets */
set memory 50m
set maxvar 10000
/* Indicate to the Stata compiler where the who2007.ado file is stored*/
adopath + "D:\WHO 2007 Stata/"
/* Load the data file */
use "D:\WHO 2007 workdata\survey_who2007.dta", clear
/* generate the first three parameters reflib, datalib & datalab */
gen str60 reflib="D:\WHO 2007 Stata"
```

```
lab var reflib "Directory of reference tables"
gen str60 datalib="D:\WHO 2007 workdata"
lab var datalib "Directory for datafiles"
gen str30 datalab="survey_2007"
lab var datalab "Working file"
/* check the variable for "sex" 1 = male, 2=female */
desc sex
tab sex
/* check the variable for "age" */
desc agemons
summ agemons
/* define your ageunit */
gen str6 ageunit="months" /* or gen ageunit="days", gen
ageunit="years" */
lab var ageunit "=days or =months or =years"
/* check the variable for body "weight" which must be in kilograms*/
/* NOTE: if not available, please create as [gen weight=.]*/
desc weight
summ weight
/* check the variable for "height" which must be in centimeters*/
/* NOTE: if not available, please create as [gen height=.]*/
desc height
summ height
/* check the variable for "oedema"*/
/* NOTE: if not available, please create as [gen str1 oedema="n"]*/
desc oedema
tab oedema
/* check the variable for "sw" for the sampling weight*/
/* NOTE: if not available, please create as [gen sw=1]*/
desc sw
summ sw
```

/* Fill in the macro parameters to run the command */

who2007 reflib datalib datalab sex agemons ageunit weight height oedema sw