

Université de Montréal

**Évolution de la maladie de Crohn luminale chez les enfants au  
courant de la dernière décennie et facteurs associés à la mise en  
rémission rapide et durable des patients, une étude de cohorte  
rétrospective au CHU Sainte-Justine, Montréal**

Par

Samuel Sassine

Faculté de médecine, Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maitrise en sciences  
biomédicales dans le cadre du programme MD-Msc

Avril 2021

© Samuel Sassine, 2021

Université de Montréal

Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal  
Programmes de cycles supérieurs en sciences biomédicales, Faculté de  
Médecine, Université de Montréal

---

**Évolution de la maladie de Crohn luminale chez les enfants au  
courant de la dernière décennie et facteurs associés à la mise en  
rémission rapide et durable des patients, une étude de cohorte  
rétrospective au CHU Sainte-Justine, Montréal**

Présenté par  
Samuel Sassine

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr Audrey Weber  
Président-rapporteur

Dr Prévost Jantchou  
Directeur de recherche

Dr Laurence Chapuy  
Membre du jury

## RÉSUMÉ

La maladie de Crohn (MC) a une incidence élevée dans la population pédiatrique en Amérique du Nord et cette incidence est en augmentation. L'évolution naturelle de la MC est mal comprise. L'évolution du délai à la rémission au fil des ans et les causes influençant le délai à la rémission sont très limitées dans la littérature. Peu de facteurs de risque sont identifiés dans la littérature pour prédire les rechutes de la maladie chez les enfants. Le premier objectif de cette étude était de décrire les variations du phénotype clinique, des caractéristiques endoscopiques, histologiques et de laboratoire de la MC pédiatrique au cours de la dernière décennie et de décrire les variations saisonnières de la présentation de la maladie au moment du diagnostic. Le deuxième objectif était de décrire le délai à la rémission chez les enfants atteints de MC ainsi que son évolution au cours de la dernière décennie et de déterminer les facteurs associés au délai à la rémission. Le troisième objectif de l'étude était de décrire le taux de rechutes chez les enfants atteints de la MC, son évolution au cours de la dernière décennie et de déterminer les facteurs de risque associés à la rechute de la maladie.

Les patients éligibles étaient âgés de 4 à 18 ans et diagnostiqués entre 2009 et 2019. Toutes les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire des patients, ainsi que leurs traitements, ont été recueillis à partir de leurs dossiers médicaux. Des analyses de survie et des modèles de régression linéaire ont été utilisés pour évaluer l'impact de ces facteurs sur le délai à la rémission et des analyses de survie et des modèles de régression de Cox ont été utilisés pour évaluer l'impact de ces facteurs sur le risque de rechute.

654 patients ont été inclus dans cette étude de cohorte rétrospective. Le nombre de nouveaux diagnostics annuels de MC a augmenté au fil des ans et les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019 avaient un âge au diagnostic plus bas (OR 2.53, IC à 95% [1.29; 4.98]), plus de maladies périanales (OR: 2.30, IC à 95% [1.52; 3.48]), plus de granulomes (OR: 1.61, IC à 95% [1.17; 2.22]), mais moins d'éosinophiles (OR: 0.35, IC à 95% [0.25; 0.48]) et moins d'infiltrat lympho-plasmocytaire chronique (OR: 0.56, IC à 95% [0.36; 0.86]) comparé aux patients

diagnostiqués entre 2009 et 2014. Il y avait moins de diagnostics de MC chez les enfants en hiver. Les patients diagnostiqués à l'automne avaient une activité de la maladie plus faible (score PCDAI), moins de retard de croissance et des maladies digestives moins diffuses. Les MC diagnostiquées au printemps et à l'été avaient des taux d'hémoglobine plus faibles et des taux de vitesse de sédimentation plus élevés associées à plus d'atteintes articulaires et plus d'érythème noueux. La localisation colique était significativement plus fréquente l'été et l'automne.

Il n'y a pas eu de changement dans le délai à la rémission au cours de la dernière décennie. Le sexe féminin chez les adolescents (coefficient de regression bêta ajusté ( $a\beta$ ) = 31.8 jours,  $p=0.02$ ), l'atteinte du tube digestif supérieur ( $a\beta= 46.4$  jours,  $p=0.04$ ), la maladie périanale ( $a\beta= 32.2$  jours,  $p=0.04$ ), les signes d'inflammation active sur les biopsies ( $a\beta= 46.7$  jours,  $p=0.01$ ) et l'exposition aux 5-ASA oraux lors de la phase d'induction ( $a\beta= 56.6$  jours,  $p=0.002$ ) étaient associés à un délai à la rémission plus long. À l'inverse, l'utilisation d'antibiotiques ( $a\beta= -29.3$  jours,  $p=0.04$ ), l'augmentation des éosinophiles sur les biopsies ( $a\beta= -29.6$  jours,  $p=0.008$ ) et l'utilisation de la nutrition entérale exclusive comme traitement d'induction avec les anti TNF-alpha ( $a\beta= -36.8$  jours,  $p=0.04$ ) étaient associés à un délai à la rémission plus court.

Il y a eu une diminution du taux de rechute au cours de la dernière décennie : 69.59% chez les patients diagnostiqués entre 2009 et 2014 et 47.76% chez les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019 ( $p<0.0001$ ). Le sexe féminin (hazard ratio ajusté (aHR) = 1.51,  $p=0.0009$ ), les scores PCDAI (aHR= 1.02,  $p=0.04$ ) et SES-CD élevés (aHR= 1.03,  $p=0.03$ ) au diagnostic, l'atteinte du tube digestif supérieur (aHR= 1.59,  $p=0.0003$ ), l'utilisation des 5-ASA oraux (aHR= 1.91,  $p=0.0003$ ), l'usage d'agents immunomodulateurs par rapport aux biologiques (methotrexate aHR= 1.91,  $p=0.0006$ ; thiopurines aHR= 2.06,  $p<0.0001$ ), la présence de granulomes (aHR= 1.27,  $p=0.04$ ) et l'augmentation des éosinophiles sur les biopsies (aHR= 1.34,  $p=0.02$ ), des niveaux élevés de protéine C-réactive (aHR= 1.01,  $p<0.0001$ ) et de calprotectine fécale (aHR=1.09,  $p<0.0001$ ) pendant la rémission clinique et de faibles taux sériques d'infliximab en post-induction (aHR pour les niveau moyen d'infliximab inférieur à 7ug/mL = 2.48,  $p=0.005$ ) étaient indépendamment associés à la rechute.

Le phénotype de la maladie a changé au fil des ans et des tendances saisonnières dans la fréquence et la gravité des diagnostics existent, suggérant des hypothèses étiologiques telles que la carence en vitamine D en hiver, les colites bactériennes saisonnières, les processus de réactivation virale et les changements dans la composition du microbiote. Plusieurs résultats de l'étude sont originaux et ceux-ci ont apporté de nouvelles connaissances et certains pourraient être intégrés dans les lignes directrices de prise en charge de la MC pédiatrique afin d'améliorer la qualité de vie des patients, soit obtenir une rémission rapide et durable.

**Mots-clés :** Maladie de Crohn, Pédiatrie, Épidémiologie, Phénotype de la maladie, Rémission, Rechutes, Facteurs de risque.

## **ABSTRACT**

Crohn's disease (CD) has a high incidence in the pediatric population in North America. The etiology of CD remains unknown and the disease incidence has been increasing. The natural evolution of CD is misunderstood, especially in the pediatric population. The trends of time-to-remission over the years and the influencing factors are very limited in the literature. Few risk factors are identified in the literature to predict relapses of the disease in children. The first part of this study was to describe the trends in the clinical phenotype, endoscopic, histological, and laboratory characteristics of pediatric CD during the last decade and to describe the seasonal variation of disease presentation at diagnosis. The secondary part of this study was to describe the time to remission in children with CD as well as its evolution over the past decade and to determine factors associated with time to remission. The third part of the study was to describe the rate of relapses in children with CD, its evolution over the past decade and to determine risk factors associated with relapse of the disease.

Eligible patients were aged from 4 to 18 years and diagnosed between 2009 and 2019. All clinical, endoscopic, histological, laboratory and treatment data were collected from their medical records. Survival analyses and linear regression models were used to assess the impact of those factors on time to remission. Likewise, survival analyses and Cox regression models were applied to assess the impact of those risk factors on relapse.

A total of 654 patients were included in this retrospective cohort study. The number of new diagnoses per year increased over the decade. Patients diagnosed between 2015 and 2019 had a lower age at diagnosis (OR 2.53, 95% CI [1.29; 4.98]), more perianal diseases (OR: 2.30, 95% CI [1.52; 3.48]), more granulomas (OR: 1.61, 95% CI [1.17; 2.22]), but less eosinophils (OR: 0.35, 95% CI [0.25; 0.48]) and less chronic lympho-plasma cells infiltrate (OR: 0.56, 95% CI [0.36; 0.86]) on ileo-colonic biopsies compared to patients diagnosed in 2015-2019. There were fewer diagnoses of CD in children in winter. Patients diagnosed in fall had lower PCDAIs and less failure to thrive. CD diagnosed in spring and summer had lower hemoglobin levels and higher erythrocyte sedimentation rate levels. In addition, arthritis and erythema

nodosum were more frequent in spring and summer. Colonic location was significantly more frequent in summer and fall.

There was no change in the time to clinical remission over the past decade. Female sex in adolescents (adjusted  $\beta$  regression coefficient ( $a\beta$ )= 31.8 days,  $p=0.02$ ), upper digestive tract involvement ( $a\beta$ = 46.4 days,  $p=0.04$ ) perianal disease ( $a\beta$ = 32.2 days,  $p=0.04$ ), presence of active inflammation on biopsies ( $a\beta$ = 46.7 days,  $p=0.01$ ) and oral 5-ASA exposure ( $a\beta$ = 56.6 days,  $p=0.002$ ) were all associated with longer time to clinical remission. However, antibiotic exposure ( $a\beta$ = -29.3 days,  $p=0.04$ ), increased eosinophils on biopsies ( $a\beta$ = -29.6 days,  $p=0.008$ ) and combination of exclusive enteral nutrition and TNF- $\alpha$  inhibitors as induction therapy ( $a\beta$ = -36.8 days,  $p=0.04$ ) were associated with shorter time to clinical remission.

There has been a decrease in the relapse rate over the past decade : 69.6% in patients diagnosed between 2009 and 2014 and 47.8% in patients diagnosed between 2015 and 2019 ( $p<0.0001$ ). Female sex (adjusted hazard ratio (aHR) = 1.51,  $p=0.0009$ ), high PCDAI (aHR= 1.02,  $p=0.04$ ) and SES-CD (aHR= 1.03,  $p=0.03$ ) scores at diagnosis, upper digestive tract involvement (aHR= 1.59,  $p=0.0003$ ), exposure to oral 5-ASA (aHR= 1.91,  $p=0.0003$ ), use of immunomodulatory agents compared to TNF- $\alpha$  inhibitors (methotrexate aHR= 1.91,  $p=0.0006$ ; thiopurines aHR= 2.06,  $p<0.0001$ ), presence of granulomas (aHR= 1.27,  $p=0.04$ ) and increased eosinophils on biopsies (aHR= 1.34,  $p=0.02$ ), high levels of C-reactive protein (aHR= 1.01,  $p<0.0001$ ) and fecal calprotectin (aHR=1.09,  $p<0.0001$ ) during clinical remission and low serum infliximab levels during maintenance (aHR for mean serum infliximab level under 7 $\mu$ g/mL = 2.48,  $p=0.005$ ) were all significantly associated with relapse in patients.

The disease phenotype has changed over the years and important trends in the frequency and severity of diagnoses exist according to the diagnosis period within a year, suggesting etiological hypotheses such as vitamin D deficiency in winter, seasonal bacterial and viral colitis and academic stress. Many of the results of the study are original and brought new knowledge while confirming certain statements which had not obtained consensus in recent

studies of expert opinions and some could be incorporated into management guidelines of pediatric CD to short time to remission and avoid relapse in patients.

**Keywords:** Crohn's disease, Pediatrics, Epidemiology, Phenotypic changes over time, Categorization of the disease, Remission, Relapses, Risk factors.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	3
ABSTRACT .....	6
TABLE DES MATIÈRES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	19
DÉDICACE.....	20
REMERCIEMENTS.....	21
CHAPITRE 1 : RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES.....	24
1.1 Épidémiologie de la maladie de Crohn.....	24
1.2 Physiopathologie et étiologie de la maladie de Crohn.....	25
1.3 Présentation clinique de la maladie de Crohn.....	26
1.4 Diagnostic et évaluation de la maladie de Crohn.....	28
1.4.1 Évaluation clinique.....	28
1.4.2 Évaluation de laboratoire.....	28
1.4.3 Évaluation endoscopique.....	29
1.4.4 Évaluation histologique.....	30
1.4.5 Évaluation radiologique.....	31
1.4.6 La classification de Paris.....	32
1.4.7 Stratification du risque de complications de la maladie.....	33
1.4.8 Manifestations extra-intestinales.....	35
1.5 Prise en charge et traitements de la maladie de Crohn.....	36
1.5.1 Présentation des traitements de la maladie de Crohn.....	36
1.5.1.1 Les différentes thérapies d'induction et leur efficacité.....	36
1.5.1.2 Les différentes thérapies de maintenance et leur efficacité.....	39
1.5.2 Les cibles thérapeutiques de la maladie de Crohn.....	42
1.5.2.1 Les cibles cliniques.....	42
1.5.2.2 Les cibles biochimiques.....	42

1.5.2.3 La cible endoscopique.....	43
1.5.2.4 La cible histologique.....	44
1.5.2.5 La cible radiologique.....	44
1.5.3 Les effets indésirables des traitements de la maladie de Crohn.....	44
1.5.4 L'importance de poursuivre les traitements de maintenance.....	45
1.5.5 Dosages sériques des traitements de la maladie de Crohn.....	46
1.6 Histoire naturelle de la maladie de Crohn.....	47
CHAPITRE 2 : RÉSUMÉ DE LA PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	48
2.1 Résumé de la revue de la littérature.....	48
2.2 Résumé de la problématique.....	52
2.3 Objectifs du projet.....	53
2.3.1 Objectif général du projet.....	53
2.3.2 Objectifs spécifiques du projet.....	53
2.4 Hypothèses principales.....	54
2.4.1 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 1.....	54
2.4.2 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 2.....	54
2.4.3 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 3.....	54
2.4.4 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 4.....	55
CHAPITRE 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	57
3.1 Présentation de la cohorte.....	57
3.2 Variables expliquées.....	58
3.3 Variables explicatives.....	59
3.3.1 Variables explicatives cliniques.....	59
3.3.2 Variables explicatives relatives aux traitements administrés.....	60
3.3.3 Variables explicatives endoscopiques .....	61
3.3.4 Variables explicatives histologiques .....	62
3.3.5 Variables explicatives relatives aux laboratoires .....	62
3.4 Collecte des données.....	63
3.5 Analyses statistiques.....	64

3.5.1	Justification de la taille de l'échantillon.....	64
3.5.2	Généralités sur les analyses statistiques effectuées.....	64
3.5.3	Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 1.....	65
3.5.4	Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 2.....	65
3.5.5	Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 3.....	65
3.5.6	Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 4.....	66
3.6	Éthique.....	67
CHAPITRE 4 : RÉSULTATS.....		68
4.1	Présentation de la cohorte.....	68
4.2	Résultats de l'objectif 1.....	72
4.2.1	Évolution de la fréquence des diagnostics de la maladie de Crohn au fil de la décennie.....	72
4.2.2	Évolution du phénotype de la maladie de Crohn au fil de la décennie.....	73
4.2.3	Détermination de profils phénotypiques de la maladie en évolution.....	78
4.3	Résultats de l'objectif 2.....	79
4.3.1	Répartition des diagnostics de maladie de Crohn au courant de l'année.....	79
4.3.2	Sévérité des diagnostics de maladie de Crohn et des phénotypes de la maladie au courant de l'année.....	81
4.4	Résultats de l'objectif 3.....	90
4.4.1	Description du délai à la rémission clinique chez les patients et évolution de ce délai au fil de la décennie.....	90
4.4.2	Facteurs associées au délai à la rémission clinique.....	91
4.5	Résultats de l'objectif 4.....	103
4.5.1	Description du taux de rechute chez les patients et évolution de ce taux au fil de la décennie.....	103
4.5.2	Facteurs associées au risque de rechute .....	106
CHAPITRE 5 : DISCUSSION.....		125
5.1	Discussion générale relative aux objectifs spécifiques 1 et 2.....	125
5.2	Discussion générale relative à l'objectif spécifique 3.....	130

5.3 Discussion générale relative à l'objectif spécifique 4.....	137
5.4 Facteurs influençants à la fois le délai à la rémission et le risque de rechute de la maladie de Crohn.....	144
5.5 Limites du travail.....	146
5.6 Points forts du travail.....	147
CHAPITRE 6 : CONCLUSION.....	149
ANNEXES.....	151
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	152

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Signes et symptômes principaux de la maladie de Crohn.....	27
Tableau 2 : Principaux résultats histo-pathologiques à l'évaluation histologique des biopsies digestives dans la maladie de Crohn.....	31
Tableau 3 : Classification de Paris dans la maladie de Crohn pédiatrique.....	32
Tableau 4 : Résumé global des modalités de traitements pour la maladie de Crohn pédiatrique.....	41
Tableau 5 : Caractéristiques des patients au diagnostic.....	69
Tableau 6 : Données sur les traitements administrés aux patients.....	70
Tableau 7 : Données sur les laboratoires lors du suivi des patients.....	71
Tableau 8 : Analyses bivariées des données cliniques, endoscopiques, de pathologie et de laboratoire au diagnostic chez les patients selon l'année du diagnostic.....	73
Tableau 9 : Analyses bivariées des données cliniques, endoscopiques, de pathologie et de laboratoire au diagnostic chez les patients selon la saison du diagnostic.....	81
Tableau 10 : Analyses bivariées du délai à la rémission clinique entre les patients selon les variables catégorielles des caractéristiques cliniques, histologiques et de traitements des patients.....	91
Tableau 11 : Analyses bivariées de corrélation entre le délai à la rémission clinique et les variables continues des caractéristiques cliniques, endoscopiques et de laboratoire des patients.....	101
Tableau 12 : Analyse multivariée des facteurs associés au délai à la rémission clinique chez les patients.....	102
Tableau 13 : Analyse multivariée des facteurs associés au délai à la rémission clinique chez les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rémission initiale.....	103
Tableau 14 : Analyses bivariées de la rechute selon les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoires des patients et leurs traitements reçus.....	106
Tableau 15 : Facteurs de risque de rechute à partir du premier modèle de régression de Cox multivarié.....	123

Tableau 16 : Facteurs de risque de rechute à partir du deuxième modèle de régression de Cox multivarié.....123

Tableau 17 : Facteurs de risque de rechute à partir du troisième modèle de régression de Cox multivarié.....124

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résumé des caractéristiques principales de la maladie de Crohn.....	29
Figure 2 : Granulomes épithélioïdes dans la muqueuse.....	31
Figure 3 : Large abcès cryptique entouré de cryptites .....	31
Figure 4 : Infiltrat lympho-plasmocytaire et éosinophiles dans la muqueuse.....	31
Figure 5 : Vue coronale d'un CT-scan abdominal démontrant une maladie Crohn.....	32
Figure 6 : Classification des différentes localisations de la MC selon la classification de Paris.....	33
Figure 7 : Organigramme de la cohorte.....	68
Figure 8 : Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon l'année.....	72
Figure 9 : Âge des patients selon l'année au diagnostic.....	75
Figure 10 : Proportions de patients avec atteintes péri-anales inflammatoires selon l'année du diagnostic.....	75
Figure 11 : Proportions de patients avec fistules et abcès péri-anaux selon l'année du diagnostic.....	76
Figure 12 : Proportions de patients avec granulomes selon l'année du diagnostic.....	76
Figure 13 : Proportions de patients avec éosinophiles selon l'année du diagnostic.....	77
Figure 14 : Proportions de patients avec lympho-plasmocytose modérée à sévère selon l'année du diagnostic.....	77
Figure 15 : Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon la saison.....	80
Figure 16 : Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon le mois.....	80
Figure 17 : PCDAI au diagnostic selon la saison.....	84
Figure 18 : z-score de l'IMC au diagnostic selon la saison.....	84
Figure 19 : z-score du poids au diagnostic selon la saison.....	85
Figure 20 : Proportions de patients avec fièvre selon la saison du diagnostic.....	85
Figure 21 : Proportions de patients avec perte de poids selon la saison du diagnostic.....	86
Figure 22 : Proportions de patients avec asthénie selon la saison du diagnostic.....	86
Figure 23 : Hémoglobine au diagnostic selon la saison.....	87
Figure 24 : Proportions de patients avec arthrite selon la saison du diagnostic.....	87

Figure 25 : VS au diagnostic selon la saison.....	88
Figure 26 : Proportions de patients avec érythème noueux selon la saison du diagnostic....	88
Figure 27 : Proportions de patients aux localisations L1-L2-L3 par la classification de Paris selon la saison du diagnostic.....	89
Figure 28 : Vitamine D au diagnostic selon la saison.....	89
Figure 29 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients.....	90
Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon l'année du diagnostic.....	91
Figure 31 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients de moins de 13 ans selon le sexe.....	94
Figure 32 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients de 13 ans et plus selon le sexe.....	95
Figure 33 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon le premier traitement d'induction administré.....	96
Figure 34 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de corticoïdes PO avant la rémission.....	96
Figure 35 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise d'anti TNF-alpha avant la rémission.....	97
Figure 36 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de 5ASA oraux avant la rémission.....	97
Figure 37 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de NEE avant la rémission.....	98
Figure 38 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçus du méthotrexate avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement.....	99
Figure 39 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement.....	100

Figure 40 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçus des thiopurines avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement.....	100
Figure 41 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients.....	105
Figure 42 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon l'année du diagnostic.....	105
Figure 43 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le sexe chez les moins de 13 ans.....	109
Figure 44 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le sexe chez les 13 ans et plus.....	109
Figure 45 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la sévérité du PCDAI au diagnostic.....	110
Figure 46 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la sévérité du SES-CD au diagnostic.....	111
Figure 47 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la localisation de la maladie.....	112
Figure 48 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de diarrhée au diagnostic.....	112
Figure 49 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de rectorragies au diagnostic.....	113
Figure 50 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence d'atteinte péri-anale au diagnostic.....	113
Figure 51 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le premier traitement d'induction administré.....	114
Figure 52 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la prise de corticoïdes oraux comme traitement d'induction.....	114
Figure 53 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction.....	115
Figure 54 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le premier traitement de maintenance administré.....	117

Figure 55 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des 5ASA oraux avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission.....	117
Figure 56 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des thiopurines avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission.....	118
Figure 57 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris du méthotrexate avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission.....	118
Figure 58 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des anti TNF-alpha avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission.....	119
Figure 59 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de perturbations architecturales aux biopsies.....	119
Figure 60 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de signes d'activité inflammatoire modérée à sévère aux biopsies...	120
Figure 61 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de granulomes aux biopsies.....	120
Figure 62 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence d'augmentation des éosinophiles aux biopsies.....	121
Figure 63 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le niveau moyen d'infliximab.....	121

# LISTE DES ABBRÉVIATIONS

a $\beta$  : Coefficient de régression bêta ajusté ;  
ADA : Adalimumab ;  
ATA : Anticorps « anti-adalimumab » ;  
ATI : Anticorps « anti-infliximab » ;  
aHR : Hazard ratio ajusté ;  
 $\beta$  : Coefficient de régression bêta ;  
CF : Calprotectine fécale ;  
CRP : Protéine C-réactive ;  
CT-scan : Tomodensitométrie ;  
CU : Colite ulcéreuse ;  
EBV : virus Epstein Barr ;  
FR : Facteurs de risque ;  
HR : « Hazard ratio » / Rapport des taux de risque ;  
IC à 95% : Intervalle de confiance à 95% ;  
IRM : Imagerie par résonance magnétique ;  
IL-12/IL-23 : Interleukines 12 et 23. ;  
IFX : Infliximab ;  
IV : Intra-veineux ;  
MC : Maladie de Crohn ;  
MII : Maladies inflammatoires de l'intestin ;  
NEE : Nutrition entérale exclusive ;  
NEP : Nutrition entérale partielle ;  
OGD : Oesophago-gastro-duodéoscopie ;  
OR : « Odds ratio » / Rapport de cotes ;  
PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index ;  
PO : Per os / Par voie orale ;  
SC : Par voie sous-cutané ;  
SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease ;  
SII : Syndrome de l'intestin irritable ;  
sPCDAI : short Pediatric Crohn's Disease Activity Index ;  
TNF-alpha : Tumor-necrosis-factor-alpha ;  
VS : Vitesse de sédimentation érythrocytaire ;  
5-ASA : 5-aminosalicylates.

*Ça semble toujours impossible, jusqu'à ce qu'on le fasse*  
- Nelson Mandela -

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le Dr Prévost Jantchou, pédiatre spécialisé en gastroentérologie, clinicien-chercheur au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique au Département de pédiatrie de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, pour le temps et l'énergie qu'il a accordé à la supervision et à la réalisation de ce projet. Je me sens très privilégié d'avoir pu réaliser ma maîtrise au sein de son laboratoire. Je tiens à sincèrement le remercier pour toutes les différentes belles opportunités qu'il m'a permis tout au long des deux dernières années. Le Dr Jantchou est un médecin à l'écoute de ses patients, un excellent pédagogue, un chercheur accompli et un exemple pour ma future carrière. Je le considère comme un mentor et je suis reconnaissant de la confiance qu'il m'a témoigné depuis le début.

Je tiens également à remercier Dr Marie Beauséjour, chercheuse et professeure associée au département de chirurgie de l'Université de Montréal et professeure adjointe au département des sciences de la santé communautaire de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Dr Beauséjour a été, pendant le début de mon parcours en médecine, ma directrice de stage de recherche à l'Unité de recherche clinique en orthopédie du CHU Sainte-Justine et elle a fait partie de mon comité de parrainage dans le cadre de ma maîtrise. C'est elle qui m'a fait découvrir le monde de la recherche et elle a réellement su me donner la pique. Dr Beauséjour est une chercheuse modèle et un exemple à suivre. Je la remercie sincèrement pour son temps, son enseignement et son souci pour ses étudiants.

Je tiens également à remercier le Dr Olivier Courbette, pédiatre spécialisé en gastroentérologie, pour son soutien et son aide tout au long de ma maîtrise. J'ai eu la chance d'avoir son expertise, ses conseils et sa présence chaleureuse tout le long de mes études de deuxième cycle. Ce fut un réel plaisir de collaborer et d'étudier à ses côtés. Je remercie également les docteurs Patey, Deslandres, Marchand, Dal-Soglio, Halac, Girard, Grzywacz, Groleau, Dirks et Drouin, tout comme les infirmières du service de gastro-entérologie du CHU Sainte-Justine, pour leur soutien et leur aide dans la réalisation de ce projet.

Je remercie également Dr Audrey Weber, professeure adjointe de clinique au Département de médecine de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et chercheuse au centre de recherche du CHUM, et Dr Laurence Chapuy, professeure adjointe de clinique au Département de pédiatrie de la Faculté de médecine de l'Université McGill et chercheuse à l'Institut de recherche de l'Hôpital de Montréal pour enfants, pour le temps et les efforts qu'elles ont mis dans la révision et correction de ce mémoire. Je me sens très privilégié d'avoir bénéficié d'une évaluation d'aussi bonne qualité par des experts dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales.

Je tiens également à remercier les six stagiaires de recherche, étudiants en médecine, qui ont précieusement contribué au projet: Christine Cambron-Asselin, Lisa Djani, Mathieu Savoie, Marwa Qaddouri, Souhila Zekhnine et Yi Fan Lin. Ils m'ont tous donné un important coup de main dans la collecte de données et leur apport au travail a été essentiel. Je les remercie tous pour la confiance qu'ils m'ont accordée. J'ai eu l'opportunité de développer des aptitudes de leadership grâce à eux et nous avons su former une belle équipe motivée et stimulante tout au long de l'année.

Je tiens également à remercier mes parents, Martine Villeneuve et Alain Sassine. Les dernières années ont été des années chargées de défis académiques, professionnels et personnels. Ils ont toujours su croire en moi, m'encourager et me remonter le moral, peu importe les situations difficiles et les défis rencontrés. J'ai une chance inouïe de les avoir dans ma vie et la reconnaissance que je leur exprime est infinie. Un remerciement spécial aussi à ma petite sœur, Anne-Charlotte Sassine, qui me motive sans cesse à me dépasser. Sans elle, rien ne serait pareil et je la remercie du fond du cœur pour m'amener le bien qu'elle me procure tous les jours. Je tiens également à remercier mes grands-parents, Sami Sassine, Micheline Sassine, Luce Beaudry et Jean Villeneuve, tout comme ma marraine Samia Sassine, mon parrain Roger Massé et Catinca Lapierre. Je les remercie pour leur amour et pour leurs encouragements continus.

Je tiens aussi à remercier mes très chers amis, Lan, Marie-Pier, Camille, Alexandre, Wolf, Stéphanie, Myriam, Gabrielle, Claude, Catherine, Noémie, Victoria, Carolyne et Ariane. Merci pour votre soutien et vos encouragements. Vous avez été essentiels durant les dernières années qui ont été teintées de défis. Vous avez su croire en moi et vous m'avez aidé à trouver

mon chemin. Merci pour votre bienveillance et votre présence continue. Je tiens à spécialement remercier mon amie Lan Dao, qui est non seulement une amie formidable et indispensable, mais aussi une précieuse collègue en médecine et en recherche qui n'a jamais cessé de me conseiller et de m'encourager. C'est une personne que j'estime énormément et j'espère la conserver à mes côtés toute ma vie.

Enfin, je tiens à chaleureusement remercier la Fondation du CHU Sainte-Justine pour la bourse qu'elle m'a octroyée. Ce généreux financement m'a permis de me concentrer sur mes travaux de recherche à temps plein tout au long de la dernière année. Leur soutien a été essentiel et je les remercie infiniment.

# CHAPITRE 1 : RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES

## 1.1 Épidémiologie de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) qui a une très forte prévalence et une forte incidence au Canada. Les MII regroupent la MC, la colite ulcéreuse (CU) et la colite inflammatoire indéterminée. En 2018, on dénombrait 230 000 personnes atteintes des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada, parmi lesquelles 130 000 étaient atteints de la MC. Actuellement, la prévalence des MII au Canada est de près de 0.7 %, soit plus de 1 Canadien sur 150. (4) La maladie touche principalement les patients âgés de 15 à 25 ans, mais tous les groupes d'âge sont affectés. L'incidence générale de la MC est de 6.3 à 23.8 cas par 100 000 personnes-années. (5) L'incidence de la MC au sein de la population canadienne pédiatrique est parmi les plus importante au monde, soit de 13.9 pour 100 000 enfants-années comparé à 2-5 pour 100 000 enfants-années dans les autres régions. (4) Les études les plus récentes montrent que l'incidence des MII pédiatriques aurait tendance à augmenter dans les dernières années. (6) En effet, l'incidence de la MC augmente notamment dans les pays où l'industrialisation est en croissance, où la pollution de l'air s'accroît et où l'alimentation de la population a tendance à s'occidentaliser. Les individus vivant en région urbaine sont plus à risque de développer la maladie que les individus vivant en région rurale. Les enfants vivants en région urbaine sont exposés à différents facteurs de risque environnementaux, tels moins d'exposition aux microbes et plus d'exposition à l'assainissement de l'eau et des aliments, aux habitudes de vie sédentaires, aux médicaments et à la pollution atmosphérique. (5, 6) Certaines études épidémiologiques ont également démontré que les femmes représentaient la majorité des nouveaux diagnostics de la maladie chez l'adulte. (7)

Il s'agit d'enjeux de santé importants au sein de la population canadienne, puisque la MC entraîne beaucoup de morbidité et puisqu'elle est associée à des coûts élevés reliés aux investigations, aux traitements et aux frais liés aux hospitalisations lors de la prise en charge initiale et des rechutes de la maladie. Dans une récente étude canadienne, la moyenne de coûts annuels pour un patient adulte atteint de la MC était de 4 232 \$ par année. (8) Les coûts reliés au traitement sont les plus importants dans la première année suivant le diagnostic (6

611\$/année), surtout chez les patients ayant besoin de chirurgie (18 749\$/année) ou ayant besoin de thérapies biologiques (infiximab : 31 440 \$). (8)

## **1.2 Physiopathologie et étiologie de la maladie de Crohn**

La MC est une maladie auto-immune qui a une étiologie multifactorielle, associant des marqueurs génétiques et plusieurs facteurs environnementaux, incluant l'alimentation et le microbiote intestinal. Les études les plus récentes ont démontré que la maladie a une nature hautement polygénique. En effet, à ce jour, plus de 200 marqueurs génétiques ont été associés au développement de la maladie. (9-13)

Les causes de l'origine du désordre immunitaire entraînant l'inflammation du tube digestif sont toujours à ce jour mal comprises. Toutefois, l'augmentation de l'exposition du système immunitaire aux bactéries intestinales semble être l'hypothèse qui est, à ce jour, retenue par le plus grand nombre de scientifiques. En effet, les gènes identifiés comme associés au développement de la maladie seraient impliqués dans la perméabilité de la muqueuse intestinale et dans les défenses immunitaires locales. Par exemple, les mutations des gènes *NOD2*, *ATG16L1* et *ECM1* sont associés au développement de la MC et ceux-ci sont impliqués dans la réponse immunitaire aux bactéries intestinales et dans la structure de l'épithélium digestif. (9-13)

Certains facteurs de risque pour le développement de la maladie de Crohn ont été identifiés. Une étude de cohorte portant sur l'incidence de la MC en fonction de la zone de résidence chez les infirmières américaines a démontré que l'incidence de la MC augmentait significativement avec l'augmentation de la latitude ( $p < 0.01$ ). (14) Plusieurs études ont montré cette variation de l'incidence de la MC par les carences potentielles en vitamine D chez les patients, vitamine aux propriétés anti-inflammatoires. En effet, la vitamine D est synthétisée par la peau lors de l'exposition au soleil, le niveau d'exposition décroissant avec l'augmentation de la latitude. Plusieurs études de cohorte ont démontré que les carences en vitamine D étaient significativement associées à de plus importants taux d'incidences de la maladie, tout en démontrant que le niveau d'exposition au soleil était inversement corrélé au risque de développer la maladie. (15, 16)

Également, il a été suggéré que les patients avec un microbiome intestinal altéré seraient plus à risque de développer la MC. Il a été démontré que les sujets diagnostiqués avec la MC pendant l'enfance avaient plus souvent reçu des antibiotiques durant leur première année de vie. (17) De plus, les patients nouvellement diagnostiqués avec la MC étaient plus susceptibles d'avoir eu une antibiothérapie 2 à 5 ans avant le moment de leur diagnostic. (18) Des études sur la composition du microbiome intestinal ont démontré des changements dans la composition de la diversité des bactéries chez les patients atteint de la MC, mais aucun lien causal n'a encore pu être établi. (19)

Certaines études ont démontré que les symptômes de la MC chez l'adulte se développaient pour la première fois davantage durant le printemps et l'été. (20) Les facteurs environnementaux, comme l'utilisation du tabac et des drogues, les infections présentes à cette période de l'année et les changements saisonniers de la fonction immunitaire pourraient être les causes du déclenchement de l'inflammation digestive à l'origine de la MC. (20)

### **1.3 Présentation clinique de la maladie de Crohn**

Dans la MC, l'inflammation peut se retrouver à n'importe quel niveau du tube digestif, de la bouche à l'anus. L'atteinte inflammatoire peut se manifester sur plusieurs segments ou toucher une seule grande section. La MC luminale est définie comme une atteinte inflammatoire de la muqueuse des anses digestives, excluant alors les formes de la maladie avec atteintes péri-anales ou oro-faciales isolées. L'inflammation peut toucher toute l'épaisseur de la paroi du tube digestif : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et parfois-même la séreuse. (2)

Les patients atteints de la MC ont souvent des symptômes pendant plusieurs années avant que le diagnostic soit confirmé. Le délai au diagnostic est, en médiane, de 4.9 à 9.0 mois à partir de l'apparition initiale des symptômes. (21-24) La fluctuation de la sévérité des symptômes au fil du temps et l'attribution à tort des symptômes au syndrome de l'intestin irritable (SII) explique un tel délai. Certains patients présentent peu de symptômes au diagnostic, tandis que d'autres peuvent nécessiter une hospitalisation en raison de la sévérité

des symptômes et de l'état inflammatoire. Les études ont démontré que le délai au diagnostic était un facteur de risque majeur de complications (21-24)

La présentation clinique de la MC en pédiatrie est bien connue et l'augmentation de son incidence, comme mentionné précédemment, est un phénomène qui a été documenté. (25) Or, à notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour démontré les variations temporelles de la sévérité et du phénotype de la maladie au fil des années. De plus, peu de données sont disponibles sur les variations saisonnières des diagnostics de MC au fil des ans.

Les principaux signes et symptômes de la maladie sont présentés au *Tableau 1*.

**Tableau 1** : Signes et symptômes principaux de la MC (2)

Symptômes	Signes
Fatigue	Perte de poids
Douleur abdominale	Retard staturo-pondéral chez les enfants
Douleurs anales (continues ou lors de la défécation)	Rectorragies et mucus dans les selles
Diarrhée	Douleur à la palpation abdominale
Vomissements	Empâtement / masse à la palpation abdominale
Douleurs buccales (dues aux aphtes buccaux)	Fièvre
Urgence à la défécation	Abcès ou fistules péri-anales
Perte d'appétit	Inflammation de la peau (incluant eczéma, psoriasis, erythème noueux et pyoderma gangrenosum)
Nausées	Gonflement et rougeur articulaire (arthrite)
Soif	Rougeur au niveau des yeux (uvéite)
Étourdissements	Aphtes buccaux
Arthralgie	Hypoalbuminémie
Crampes abdominales	Anémie (ferriprive et inflammatoire)
Douleur aux yeux et vision anormale (uvéite)	Élévation des marqueurs inflammatoires sanguins (vitesse de sédimentation érythrocytaire, protéine C-réactive) et fécaux (calprotectine fécale)

## 1.4 Diagnostic et évaluation de la maladie de Crohn

### 1.4.1 Évaluation clinique

Plusieurs instruments validés existent pour décrire l'activité clinique de la MC chez les enfants : le *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) et le *short Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (sPCDAI). (26) Ces différents scores intègrent :

- La sévérité des douleurs abdominales;
- La sévérité des diarrhées;
- La quantité de sang dans les selles;
- Le niveau d'altération de l'état général du patient;
- La diminution du rang centile de la taille au diagnostic;
- Le ralentissement de la vitesse de croissance;
- La perte de poids;
- Les découvertes à l'examen de l'abdomen (sensibilité ou masse);
- La présence d'une ou de plusieurs manifestation(s) extra-intestinale(s);
- L'altération de trois paramètres de laboratoire : l'hématocrite, l'albumine et la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS).

Les détails sur le calcul du PCDAI se retrouve en *Annexe 1*. Le sPCDAI se calcule de la même façon, en excluant les données de laboratoire et en n'incluant que les signes et symptômes cliniques.

### 1.4.2 Évaluations de laboratoire

La majorité des patients atteints de la MC présente de l'anémie (baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite), une diminution des protéines sériques (hypo albuminémie), des carences en fer, de faibles taux circulants de vitamine D et d'importantes carences nutritionnelles. (2) L'augmentation des marqueurs inflammatoires, tels la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), la protéine C-réactive (CRP) et la calprotectine fécale (CF), est fréquemment observée au diagnostic.

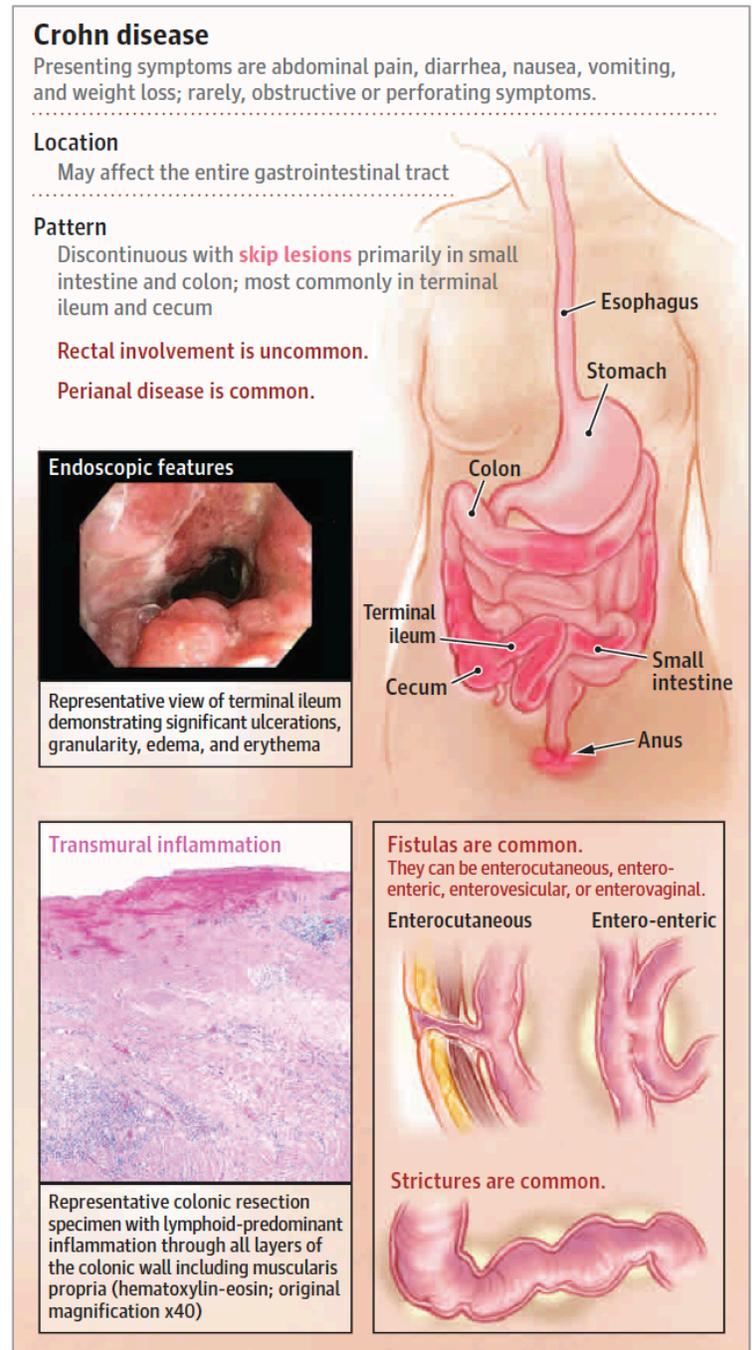
La CRP, un biomarqueur inflammatoire sérique, a démontré une bonne corrélation avec le niveau d'activité endoscopique et histologique de la maladie. (27)

Toutefois, l'élévation de la CF demeure l'évaluation la plus sensible et spécifique pour le diagnostic des MII (sensibilité estimée de 0.87 [IC à 95%, 0.82-0.91] et spécificité estimée de 0.67 [IC à 95%, 0.58-0.75]). Cependant, les résultats peuvent être faussement négatifs chez les patients avec atteinte isolée du tube digestif supérieur. (28)

La CF, biomarqueur inflammatoire recueilli dans les selles des patients, émerge comme un marqueur prédictif fiable du niveau d'activité inflammatoire intestinal tant au niveau endoscopique qu'au niveau histologique. (29-33) Toutefois, des seuils fiables de valeurs de CF doivent être définis. Selon les plus récentes études, il y a actuellement un manque de standardisation entre les seuils de CF puisqu'aucun seuil clinique précis de ce marqueur n'est accepté au sein de la communauté scientifique pour prédire de façon précise l'état de l'inflammation de la muqueuse intestinale. Néanmoins, des valeurs de CF < 150 ug/g sont généralement proposées comme objectif thérapeutique. (34)

#### 1.4.3 Évaluation endoscopique

Les patients présentant des symptômes et des découvertes de laboratoire suggestifs de la MC doivent être évalués par une endoscopie digestive. Les lésions endoscopiques demeurent les principaux arguments pour le diagnostic de la MC. Les examens d'endoscopie consistent traditionnellement en une endoscopie haute (oesophago-gastro-



**Figure 1**  
**Résumé des caractéristiques principales de la MC (2)**

duodénoscopie (OGD)) et une endoscopie basse (iléocolonoscopie (coloscopie)). Parfois, selon le contexte clinique du patient, un examen par vidéocapsule permet de compléter l'évaluation endoscopique en visualisant les zones de l'intestin grêle non-visualisées à l'OGD et la coloscopie, soit l'ensemble du duodénum, du jéjunum et de l'iléon.

Les découvertes endoscopiques de la MC consistent en des ulcérations ou ulcères creusants, des saignements, de l'érythème, des zones d'inflammation discontinues, de l'œdème de la muqueuse et parfois des sténoses. (2)

Le SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) est un score simplifié qui donne une bonne corrélation entre la sévérité des lésions découvertes à l'endoscopie digestive et la gravité de la maladie. Il s'agit d'un outil validé et reproductible qui est simple à utiliser et qui attribue un score pour l'étendue de la surface de la muqueuse qui présente des modifications inflammatoires, des ulcères et des sténoses. (35) Les détails sur le calcul du SES-CD se retrouvent en *Annexe 2*.

La corrélation entre les symptômes cliniques et l'activité endoscopique de la maladie est peu fiable dans la MC. Par exemple, certains patients ont peu ou pas de symptômes, mais la MC demeure active à l'endoscopique, ou l'inverse (33, 36, 37). La rémission clinique n'est donc pas synonyme de rémission endoscopique.

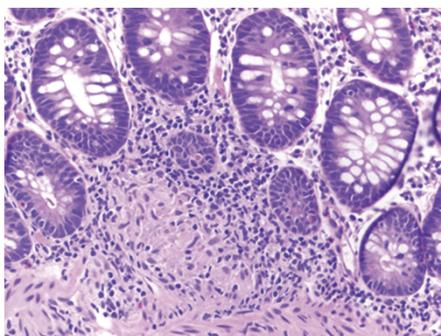
La *Figure 1* résume les caractéristiques principales de la MC.

#### 1.4.4 Évaluation histologique

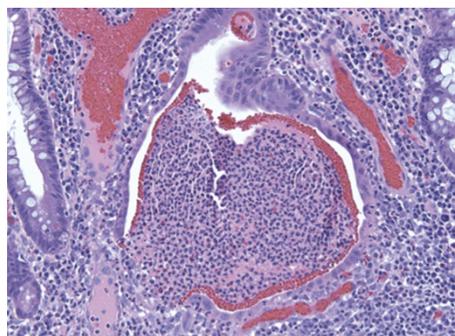
L'évaluation endoscopique doit être accompagnée d'une évaluation histologique par le prélèvement de biopsies digestives étagées lors des procédures. Les découvertes pathologiques à l'histologie demeurent le point central du diagnostic de la MC. Les principales découvertes histologiques de la MC lors de l'évaluation des biopsies digestives sont résumées au *Tableau 2*, mais les découvertes les plus spécifiques de la maladie demeurent l'inflammation chronique transmurale, les infiltrats lymphoïdes et les granulomes épithélioïdes. (2)

**Tableau 2 :** Principaux résultats histo-pathologiques à l'évaluation histologique des biopsies digestives dans la MC (1)

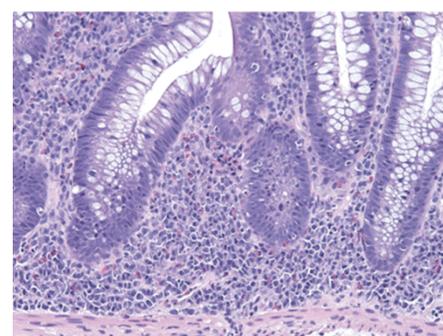
- Infiltrat inflammatoire chronique transmural de lympho-plasmocytes.
- Perturbations architecturales de la muqueuse digestive caractérisées par l'irrégularité dans l'architecture des cryptes et des glandes, par la perte de la composante mucipare et par la métaplasie à cellules de Paneth.
- Signes d'activité inflammatoire aigue caractérisés par la présence de polynucléaires neutrophiles, de cryptites, d'abcès cryptiques et d'ulcérations.
- Augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles.
- Présence de nombreux follicules / amas lymphoïdes.
- Présence de granulomes épithélioïdes.



**Figure 2**  
Granulomes épithélioïdes dans la muqueuse (1)



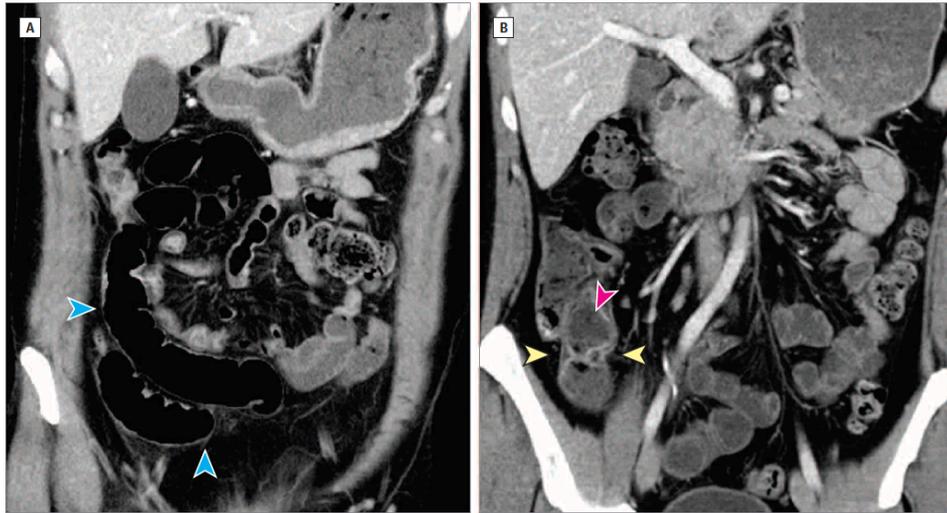
**Figure 3**  
Large abcès cryptique entouré de cryptites (1)



**Figure 4**  
Infiltrat lympho-plasmocytaire et éosinophiles dans la muqueuse (1)

#### 1.4.5 Évaluation radiologique

Puisque la MC atteint toutes les couches de la paroi du tube digestif, l'aspect de la muqueuse à l'évaluation endoscopique n'est pas suffisant pour apprécier l'étendue de l'inflammation. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (CT-scan) permettent de bien visualiser la paroi intestinale sur toute la longueur du tube digestif incluant l'intestin grêle. L'IRM est préférée au CT-scan chez les patients, surtout en pédiatrie, pour limiter l'exposition aux radiations. Les découvertes radiologiques principales dans la MC sont un rehaussement et un épaissement des anses digestives, parfois associées à des sténoses intestinales. Les explorations radiologiques permettent également de détecter les complications de la MC, comme les abcès intra-abdominaux et les fistules. (2)



**Figure 5**

Vue coronale d'un CT-scan abdominal démontrant : 1. Un rehaussement de la muqueuse de l'iléon terminal près de la valve iléo-caecale avec zones d'épaississement des parois digestives associées à de la graisse inflammatoire (flèches jaunes), 2. Du contenu stagnant dans la lumière intestinale (flèche rose) et 3. Une légère dilatation proximale des anses iléales (flèches bleues). Les trouvailles suggèrent une sténose (obstruction). (2)

#### 1.4.6 La classification de Paris

La classification de Paris est la classification qui est utilisée pour catégoriser les différents phénotypes de la MC. Le *Tableau 3* résume les différentes catégories de cette classification phénotypique et la *Figure 6* représente schématiquement la classification des différentes localisations de la maladie (3).

**Tableau 3** :Classification de Paris dans la MC pédiatrique (3)

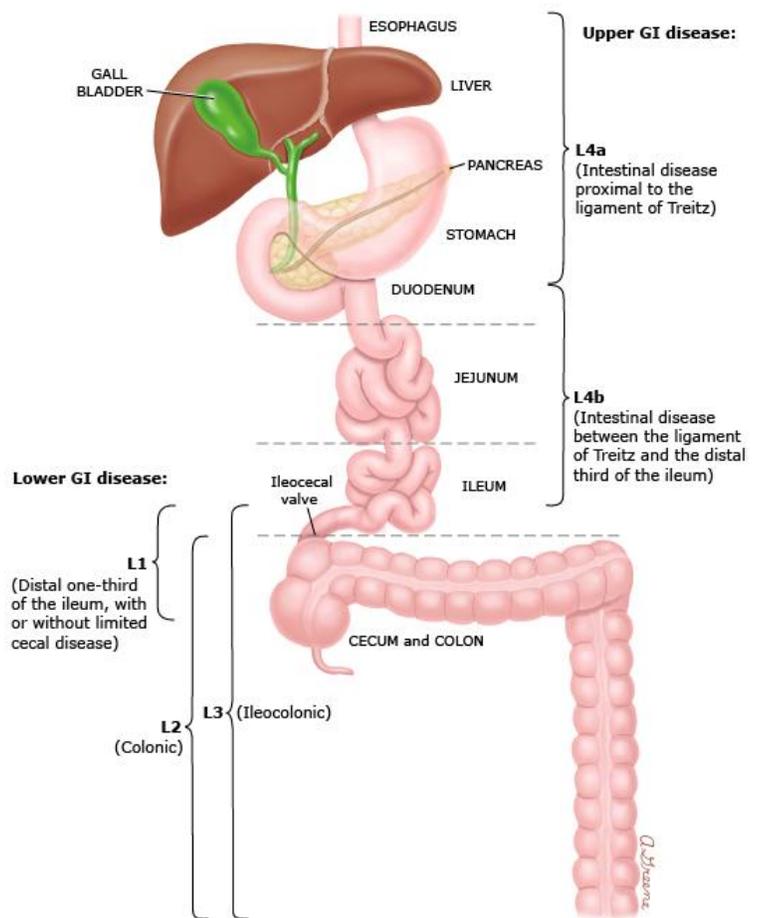
<b>Âge au diagnostic</b>	A1a : <10 ans A1b : 10-17 ans A2 : > 17 ans
<b>Localisation de la maladie</b>	L1 : 1/3 distal de l'iléon et +/- caecum L2 : Côlon L3 : 1/3 distal de l'iléon et côlon L4a : Tube digestif au-dessus de l'angle de Treitz L4b : Tube digestif en-dessous de l'angle de Treitz jusqu'à avant le 1/3 distal de l'iléon L4ab : L4a et L4b conjointement
<b>Phénotype de la maladie</b>	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : fistulisant B2B3 : sténosant et fistulisant
<b>Atteinte périanale</b>	Atteinte inflammatoire périanale (ex : fistules, abcès)
<b>Croissance</b>	G0 : Pas de retard de croissance G1 : Retard de croissance

En pédiatrie, à l'aide de cette classification, on décrit que 16% des patients ont une localisation de la maladie classée L1 (localisation exclusivement iléale), 28% des patients sont classés L2 (localisation exclusivement colique), 53% des patients sont classés L3 (localisation iléo-colique) et 4% des patients sont classés soit L4a, L4b, ou L4ab isolé. La majorité des enfants L1 ont une atteinte L4a et L4b concomitante, mais la majorité des patients L2 et L3 n'en ont pas. (25, 38)

#### 1.4.7 Stratification du risque

La stratification du risque de complications chez les patients présentant des formes sévères de MC est importante dans leur évaluation initiale. Les MC à début précoce, impliquant l'intestin grêle, associées à des atteintes péri-anales et impliquant des sténoses digestives, des fistules ou des abcès sont généralement associées à plus de complications. Également, les patients ayant des antécédents chirurgicaux de résection digestives, un usage précoce de corticoïdes et qui sont fumeurs ont généralement un risque augmenté de présenter des complications et des rechutes de la maladie. (39, 40)

Ces patients ont donc besoin des thérapies qui agissent rapidement dès la prise en charge initiale associé à un suivi clinique rapproché pour contrôler de façon efficace l'inflammation afin de réduire le risque de rechute et de complications futures.



**Figure 6**  
**Classification des différentes localisations de la MC selon la classification de Paris (3)**

Un modèle validé de stratification du risque de complications (formation de sténoses ou de fistules) chez les enfants atteints de la MC a démontré une sensibilité de 66% (IC à 95% [51-82]) et une spécificité de 63% (IC à 95% [55-71]), modèle incluant néanmoins uniquement les variables cliniques suivantes : âge, ethnie et localisation de la maladie. (41)

Dans une revue de la littérature publiée en 2020, Ricciuto et al. ont identifié des associations cliniques, génétiques et sérologiques qui représenteraient des facteurs prédictifs de complications dans l'évolution des MC chez les enfants. (42) Les associations cliniques sont les suivantes :

*Facteurs de risque pour le développement de maladie sténosante (B2) ou fistulisante (B3) :*

- Les enfants développant la MC à un âge plus avancé;
- Les enfants noirs en comparaison aux caucasiens;
- Les enfants avec une atteinte de l'intestin grêle (L1, L3, L4a ou L4b);
- La présence d'une maladie périanale.

*Facteurs de risque pour le développement de maladie périanale :*

- Les enfants développant la MC à un âge plus avancé;
- Les enfants noirs et asiatiques en comparaison aux caucasiens;

*Facteurs de risque pour le retard staturo-pondéral :*

- Les enfants de sexe masculin;
- Les enfants développant la MC à un jeune âge;
- Les longs délais avant de poser le diagnostic final de MC;
- La présence de manifestations extra-intestinales.

*Facteurs de risque pour les complications ultérieures et pour les rechutes de la maladie :*

- La sévérité de l'inflammation découverte à l'histologie dans des zones initialement macroscopiquement normales;
- Le degré d'activité de la maladie au diagnostic;
- Le phénotype B2 ou B3 au diagnostic.

Cependant, nous avons identifié peu de facteurs de risque pour prédire les complications et la rechute dans la littérature :

- Très peu de données probantes existent sur l'identification de facteurs prédictifs du risque de progression de la maladie et de l'apparition ultérieure de complications.
- Très peu de données probantes existent sur l'identification de facteurs prédictifs du risque de rechute de la maladie et du nombre de rechutes.
- Très peu de données probantes existent sur le risque d'être hospitalisé ultérieurement.

Une étude de cohorte de 535 enfants atteints de la MC, diagnostiqués entre 1998 et 2004 et suivi pendant 11 ans en médiane, a permis de démontrer par un modèle de Cox multivarié que la localisation L1 (HR : 1.87, IC à 95% [1.09-3.21], p=0.022), la localisation L3 (HR : 1.54 [1.01-2.34], p=0.042) et les lésions périanales au diagnostic (HR : 1.81 [1.13-2.89]), p=0.013) étaient associés significativement à l'apparition de complications (fistules, sténoses et chirurgies). (43) Plusieurs études ont confirmé les mêmes associations, tout en mettant en lumière qu'encore très peu de facteurs de risque existent pour prédire les complications chez les enfants. (43-45)

#### 1.4.8 Manifestations extra-intestinales

Plusieurs patients atteints de la MC présentent des manifestations extra-intestinales qui incluent notamment l'arthrite (habituellement au niveau des genoux, des hanches et des épaules; prévalence de 10 à 20%), la sacro-iléite (prévalence de 13 à 50%) le pyoderma gangrenosum (prévalence de 2%), l'érythème noueux (prévalence de 6%), l'uvéite (prévalence de 1 à 17%), la cholangite sclérosante primitive (prévalence de 1%) et la présence d'aphtes buccaux (prévalence de 10%). (46-49) Il est important de détecter ces manifestations de la maladie pour assurer la prise en charge appropriée du patient (en rhumatologie, ophtalmologie et hépatologie).

## 1.5 Prise en charge et traitement de la maladie de Crohn

### 1.5.1 Les traitements médicamenteux de la maladie de Crohn

Les traitements médicamenteux dans la MC ont comme objectif de contrôler et réguler la réponse immunitaire exubérante au niveau du système digestif. Le traitement médicamenteux consiste en la succession d'une phase de traitement d'induction et une phase de traitement de maintenance. Les traitements utilisés lors de la phase d'induction ont pour but de faire entrer le patient en rémission. Ces traitements sont donnés en général précocement dans les premières semaines suivant le diagnostic. Lorsque la rémission -en général clinique et biologique- est atteinte, les thérapies de maintenance sont initiées et poursuivies à long terme pour maintenir de façon durable l'état de rémission. Le but des traitements dans la MC est de contrôler l'inflammation et d'éviter sa progression. Lors d'échec des thérapies face à la sévérité de la maladie, la chirurgie (résection de segments digestifs) est indiquée. (2)

#### 1.5.1.1 Les différentes thérapies d'induction et leur efficacité

Les corticoïdes, aussi appelés corticostéroïdes ou stéroïdes, sont donnés par voie orale (PO, prednisone) ou intraveineuse (IV, methyl-prednisolone) et sont le principal traitement d'induction chez l'adulte. Ils fonctionnent en empêchant la production de médiateurs inflammatoires par les cellules. Les corticoïdes administrés par voie intraveineuse (IV) dans les premiers jours suivant le diagnostic d'une poussée de MC sont indiqués pour les atteintes inflammatoires initiales sévères. (2) La majorité des patients répondent aux corticoïdes au moment du diagnostic. Le délai de réponse aux corticoïdes IV est de 3 à 5 jours chez la majorité des patients, tandis que celui aux corticoïdes oraux (PO) varie entre 2 à 4 semaines. (33, 50) Toutefois, la résistance aux corticoïdes est un important problème dans la prise en charge des patients. Un an après le diagnostic, chez les patients traités par corticoïdes, le taux de rechute est d'environ 40 à 60%.

Plusieurs patients en pédiatrie deviennent cortico-dépendants pour maintenir l'état de rémission et les multiples cures de corticothérapies sont associées à de nombreux effets indésirables, tel que les problèmes de croissance staturale, de déminéralisation osseuse (ostéopénie) et d'infections. (51-53) Le budésonide est un autre médicament dans la famille

des corticoïdes qui est d'usage dans les formes légères à modérées de la MC. Dû à son important métabolisme de premier-passage hépatique, son absorption systémique est fortement diminuée et les effets indésirables, comparé à la corticothérapie conventionnelle, sont beaucoup moins fréquents et importants. (2)

Il existe un traitement nutritionnel spécifique pour la MC pédiatrique, à l'aide d'une formulation de protéines entières aux propriétés anti-inflammatoires (riche en transforming-growth-factor-bêta-2). La nutrition entérale exclusive (NEE) induit la rémission chez les patients et il s'agit de la première thérapie suggérée pour traiter les patients pédiatriques atteints de la MC lors de la phase d'induction en raison de son double intérêt, son faible taux d'effets indésirables et sa capacité à suppléer les carences nutritionnelles et les retards staturo-pondéraux de la population pédiatrique atteinte. (54) De nombreux essais cliniques randomisés ont déterminé l'efficacité équivalence de la NEE aux corticoïdes pour induire la rémission (risque relatif de l'atteinte de la rémission : 0.95, IC à 95% de [0.67-1.34]). (33, 55) De plus, plusieurs autres essais cliniques randomisés ont démontré l'efficacité de la NEE pour induire la rémission, tout en confirmant que la nutrition entérale partielle (NEP) n'était pas en mesure de supprimer efficacement l'inflammation dans la MC active. (56) La thérapie nutritionnelle (administrée originellement par tube nasogastrique) est utilisée depuis de nombreuses années, mais l'arrivée du traitement par *Modulen IBD* (Nestlé) a permis son utilisation de façon routinière puisqu'il s'agit d'une thérapie mieux tolérée et qui peut s'administrer par voie orale. Le délai de réponse initiale à la NEE se situe après les 3 à 4 premières semaines de traitement pour la majorité des patients. (33, 50)

Les 5-ASAs oraux, aussi appelés aminosalicylates (mésalazine), sont largement utilisés dans le traitement de la CU, mais leur usage, autant comme thérapie d'induction ou de maintenance, est discutable dans la MC. Une méta-analyse ayant inclus 20 essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité des 5-ASAs oraux dans la MC légère à modérée a démontré que la mésalazine n'était pas plus efficace que le placebo pour induire la rémission (risque relatif de l'atteinte de la rémission : 2.20, IC à 95% de [0.75-5.45]). (57) Toutefois, les lignes directrices récentes canadiennes basées sur les données de la littérature et les opinions d'experts en 2019 n'ont pas permis d'obtenir un consensus sur la recommandation (pour ou

contre) de l'usage des 5-ASAs oraux pour induire la rémission clinique chez les enfants atteints de la MC légère. (58) Le délai de réponse rapporté aux 5-ASA oraux est de 4 semaines pour la majorité des patients. (50)

Les agents biologiques de la famille des anti TNF-alpha sont des thérapies à base d'anticorps monoclonaux se fixant sur la cytokine TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), médiateur inflammatoire important dans la MC, l'empêchant ainsi d'entretenir l'inflammation au niveau du tube digestif. (13) L'infliximab (administré par voie intraveineuse, IV), l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab (administrés par voie sous-cutanée, SC) sont les quatre molécules faisant partie de la famille des anti TNF-alpha. L'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA) sont les deux traitements biologiques les plus utilisés dans la MC pédiatrique au Québec. Les lignes directrices recommandent l'usage des anti TNF-alpha chez les patients atteints de MII avec atteinte périanales (abcès, fistules), qui n'ont pas répondu adéquatement au traitement initial à base de corticoïdes et/ou d'immuno-modulateurs ou qui ont une forme sévère au diagnostic. (54),(58) Ils sont également utilisés chez les patients ayant des contre-indications aux corticoïdes en induction. Malgré leur efficacité pour induire et maintenir la rémission, environ 10 à 40 % des patients pédiatriques ne répondent pas aux anti TNF-alpha. (59) Le délai de réponse initiale aux anti TNF-alpha varie entre 2 et 10 semaines pour la majorité des patients adultes. (33, 50) Un essai clinique randomisé publié en 2020 par Jongsma et al. a démontré qu'à 10 semaines post-initiation des traitements d'induction, une proportion plus importante de patients traités par infliximab étaient en rémission clinique comparé aux patients traités de façon conventionnelle par corticoïdes ou NEE (59% versus 34%, respectivement,  $p=0.021$ ). (60) D'autres agents biologiques peuvent également être utilisés comme thérapies d'induction. Ces agents sont utilisés en dernière intention lors d'échec aux thérapies à base d'anti TNF-alpha et ceux-ci sont détaillés dans la *section 1.5.1.2*.

Plusieurs patients reçoivent des antibiotiques autour du moment du diagnostic de la MC. Les patients présentant des atteintes péri-anales au diagnostic (abcès et fistules) sont mis sous antibiotiques. Certains patients peuvent également présenter au moment du diagnostic une colite à *Clostridium difficile*, nécessitant de l'antibiothérapie prolongée. En outre, certains patients présentent des abcès et fistules intra-abdominales au diagnostic. (61) Toutefois,

pour les enfants présentant des MC sans complications, les experts ne s'entendent pas sur l'efficacité de l'antibiothérapie comme thérapie d'induction ou de maintenance. (58)

#### 1.5.1.2 Les différentes thérapies de maintenance et leur efficacité

Les 5-ASAs oraux sont également utilisés pour maintenir la rémission chez les patients atteints de MC légères à modérées. Toutefois, comme pour leur usage comme thérapie d'induction, leur utilisation comme traitement de maintenance est controversée parmi les experts en gastro-entérologie pédiatrique. (58)

Le méthotrexate (prise SC ou PO) et les thiopurines (prise PO) (incluant l'azathioprine et le 6-mercaptopurine) sont inclus dans la classe des immunomodulateurs comme thérapies de maintenance et leur efficacité a été démontrée. (62-64) Toutefois, dans les MC à développement précoce, les essais cliniques ont démontré que les bénéfices des thérapies à base de thiopurines étaient très limités. (65, 66) Un essai clinique randomisé en double aveugle incluant 131 participants (68 randomisés à recevoir de l'azathioprine et 63 randomisés à recevoir un placebo) a montré qu'il n'y avait aucune différence dans la rémission sans corticoïdes à la 76<sup>ème</sup> semaine (44% versus 36%,  $p = 0.47$ ). (65, 66) Au CHU Sainte-Justine, moins de 50% d'une cohorte de 189 enfants enrôlés de 2009 à 2016 traités avec 6-mercaptopurine ou azathioprine étaient capables de conserver cette modalité thérapeutique à 2 ans de suivi. Les raisons expliquant l'échec du traitement étaient la forte fréquence de rechutes de la condition et les effets indésirables secondaires à la prise de la médication (intolérance au médicament, pancréatites, leucopénie, toxicité hépatique) (67)

Les immunomodulateurs seuls sont moins efficaces que les traitements biologiques (anti TNF-alpha) ou en combo-thérapie avec ceux-ci (biologique et immunomodulateur combinés) pour maintenir de façon durable la rémission. (68, 69) Ces thérapies sont toutefois beaucoup plus coûteuses et leur utilisation doit donc être justifiée. (8) L'essai clinique SONIC chez l'adulte (69) a comparé l'efficacité des thiopurines ( $n=170$ ), aux monothérapies d'anti TNF-alpha (infliximab) ( $n=169$ ), aux combo-thérapies à base d'anti TNF-alpha (infliximab) et de thiopurines ( $n=169$ ) chez 508 patients atteints de MC modérées à sévères. Les résultats ont démontré que les taux de rémission sans corticoïdes, à la 26<sup>ème</sup> semaine, étaient de 30% chez les patients sous monothérapie d'azathioprine, 44% chez les patients sous monothérapie

d'anti TNF-alpha ( $p=0.006$ ) et 56% chez les patients sous combothérapie d'azathioprine avec anti TNF-alpha ( $p<0.001$ ). L'étude a également démontrée que la combinaison des anti TNF-alpha avec les thiopurines diminuait le développement d'anticorps « anti-infliximab » (ATI) à l'origine de l'échec de la thérapie (1% des patients dans le groupe sous combothérapie versus 14% des patients dans le groupe sous monothérapie d'anti TNF-alpha) (69) Du fait de la toxicité et le risque de lymphomes hépato-spléniques des thiopurines, les experts recommandent, à présent, d'avantage la combothérapie des anti TNF-alpha avec le méthotrexate en remplacement des thiopurines chez les enfants. (70) De plus, certaines études ont démontré que le début précoce, soit rapidement après le diagnostic, des thérapies à base d'anti TNF-alpha démontrait un bénéfice sur la rémission durable sans usage de corticoïdes. (71) En plus de la diminution du risque de rechute, l'utilisation des anti-TNF-alpha aurait tendance à diminuer le développement de maladie fistulissante (HR = 0.30, IC à 95% [0.10; 0.89],  $p = 0.03$ ). (41) De plus, la réponse clinique durable aux anti TNF-alpha est observée chez 80% des enfants avec optimisation des doses. (72)

Dans le traitement de la MC pédiatrique, l'infliximab doit être administré à 5 mg/kg avec 3 doses d'induction sur 6 semaines (semaines 0-2-6) suivi d'une phase de maintenance avec des injections à 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Pour l'adalimumab, les doses sont plutôt de l'ordre de 2.4 mg/kg initialement (dose maximale de 160 mg) suivi de 1.2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 poursuivi en maintenance avec des injections de 0.6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à chaque semaine. (54)

Deux nouvelles molécules dans la famille des thérapies biologiques ont été ajoutées à l'arsenal thérapeutique en MC récemment, à savoir l'ustekinumab et le vedolizumab, tous deux pouvant autant être utilisés en thérapie d'induction et de maintenance. L'ustekinumab est un anticorps monoclonal inhibant les interleukines 12 et 23 (IL-12, IL-23), cytokines impliquées, comme le TNF-alpha, dans la cascade inflammatoire dans la MC. (73) Le vedolizumab, également un anticorps monoclonal, cible l'intégrine alpha4-bêta7 spécifique du système digestif empêchant la diapédèse leucocytaire. (74) Ces thérapies, seulement approuvées chez l'adulte pour le moment, sont très rarement utilisées chez l'enfant en première intention et sont indiquées en cas d'échec aux anti TNF-alpha.

Une étude de cohorte de 535 enfants atteints de la MC, diagnostiqués entre 1998 et 2004 et suivis pendant 11 ans en médiane, a permis de documenter que 86% des patients avaient au moins reçu une cure de corticoïdes, 67% avaient reçu des immunosuppresseurs et 35% avaient reçu des anti TNF-alpha. (43)

En résumé, les traitements de maintenance actuels de la MII, en particulier les anti TNF-alpha, sont efficaces à moyen terme, mais à long terme, certaines des thérapies deviennent inefficaces, sont non-tolérées, sont relevées toxiques ou sont associées au développement d'allergies. Toutes modalités de traitement mises ensemble, le taux de rechute un an après le diagnostic avoisine 40 à 50% chez l'adulte. (75) Les données sur les taux de rechute et l'efficacité des traitements disponibles à long terme sont limitées, surtout en pédiatrie. Ces dernières années, une augmentation de l'utilisation des anti TNF-alpha chez l'enfant a été constatée au CHU Sainte-Justine. En effet, le taux de traitement précoce par anti TNF-alpha (< 90 jours après le diagnostic) était de 4.8% en 2009 et a augmenté progressivement pour atteindre un maximum de 53.5 % en 2018. (76) L'impact sur l'évolution de la maladie à long terme chez les enfants reste à déterminer.

**Tableau 4** : Résumé global des modalités de traitements pour la maladie de Crohn pédiatrique<sup>1</sup>

Thérapies d'induction	1. Nutrition entérale exclusive (Modulen)
	2. Corticoïdes (PO et IV)
	3. Aminosalicylates (5-ASA) / Sulfazalazine
	4. Anti TNF-alpha (Infliximab, Adalimumab)
Thérapies de maintien	1. Aminosalicylates (5-ASA) / Sulfazalazine
	2. Thiopurines (6-Mercaptopurine, Azathioprine)
	3. Methotrexate
	4. Anti TNF-alpha (Infliximab, Adalimumab)
	5. Vedolizumab (Anti-intégrine alpha4-bêta7) <sup>2</sup>
	6. Ustekinumab (Anti IL-12, IL-23) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Il est à noter qu'un patient présentant une rechute devra recommencer une thérapie d'induction, en poursuivant ou modifiant le traitement de maintenance déjà en cours.

<sup>2</sup>Ces médicaments n'ont pas d'indication reconnue en pédiatrie et sont donnés en dernière intention.

## 1.5.2 Les cibles thérapeutiques de la maladie de Crohn

### 1.5.2.1 Les cibles cliniques

Historiquement, le traitement de la MII et l'évaluation de la réponse à celui-ci étaient seulement guidés par les paramètres cliniques de la maladie, soit l'atteinte d'un contrôle des symptômes de la maladie. (77) Les nouveaux traitements ont permis l'atteinte de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà de la rémission clinique. L'utilisation des immunomodulateurs et des anti TNF-alpha a complètement changé l'évolution naturelle de la MC. (78) En effet, le contrôle de la cible clinique est insuffisante puisque la corrélation entre les symptômes cliniques et l'activité de la maladie endoscopique et histologique est faible dans la MC (79). Souvent, les patients n'auront plus de symptômes, mais la MC demeure active à l'endoscopie et/ou histologie, et vice-versa. (33, 36, 37) L'élaboration de plans de traitement visant des cibles thérapeutiques plus robustes que la cible clinique seule, telles les cibles biochimiques et endoscopiques, permettrait l'atteinte rapide de l'état de rémission et le maintien de cet état avec un faible risque de rechute (58) La persistance d'un état inflammatoire au niveau biochimique ou endoscopique non contrôlé chez des patients peu ou asymptomatiques peuvent significativement augmenter le taux de rechutes, de complications et de chirurgies ultérieures. Plusieurs patients s'adaptent à leurs symptômes digestifs, ce qui entretient et aggrave souvent leur état inflammatoire. (2)

### 1.5.2.2 Les cibles biologiques

L'usage des biomarqueurs comme cible thérapeutique est moins dispendieux et moins invasif que l'endoscopie, ce qui rend l'évaluation de ceux-ci beaucoup plus acceptée chez les patients notamment en milieu pédiatrique. Toutefois, la spécificité et la sensibilité des biomarqueurs comme prédicteur fiable de l'activité inflammatoire de la maladie ne sont pas parfaites. La CRP et la CF ont été démontrées comme marqueurs prédictifs fiables du niveau d'activité inflammatoire intestinal, mais c'est la CF qui possède la meilleure sensibilité et spécificité pour déterminer le niveau d'inflammation digestive à l'endoscopie et à l'histologie. (29-32, 80) Il y a cependant peu de consensus sur les seuils de CF qui prédisent de façon juste le risque de rechute des patients suivis en post-rémission de MC. Une étude récente a démontré que deux mesures consécutives à 1 mois d'intervalle de niveaux de CF > 300 ug/g

chez des adultes atteints de MII traités avec de l'infliximab en rémission clinique étaient associés à de plus hauts taux de rechute. (81) De plus, les adultes atteints de la MC en rémission clinique avec des taux élevés de CRP avaient significativement plus d'hospitalisations pendant la durée de leur suivi (33.3% versus 12.8%,  $p < 0.0001$ ). (82) L'essai clinique CALM a démontré, au sein d'une cohorte de 244 patients adultes atteints de la MC, que l'utilisation des biomarqueurs (CRP et CF) en plus du contrôle des symptômes, comparé au contrôle seul des symptômes, a amené de plus haut taux de guérison de la muqueuse intestinale à l'endoscopie à la semaine 48 (46% versus 30%, différence de risque de 16.1%, IC à 95% de [3.9; 28.3],  $p = 0.01$ ). (83) Le contrôle serré de l'inflammation est fortement associé à une diminution du risque de complications dans la MC, incluant l'usage répété de corticoïdes, les hospitalisations et les chirurgies ou le développement d'abcès, de fistules ou de cancers. (33, 83-85) Il est également important de noter que les dosages de l'hémoglobine, de l'albumine et de la vitesse de sédimentation sont également faits de façon régulière chez les patients puisque des résultats anormaux de ces dosages peuvent indiquer la présence d'inflammation active persistante (tout comme une malabsorption digestive et des saignements digestifs occultes). (2)

### 1.5.2.3 La cible endoscopique

La guérison de la muqueuse à l'endoscopie est la cible thérapeutique qui semble la meilleure pour prédire le pronostic des patients adultes (rémission durable et réduction de la nécessité de chirurgie, d'hospitalisations et de l'usage de corticoïdes). (33, 86-88) La guérison muqueuse est définie comme une muqueuse intestinale d'apparence normale, sans ulcère creusant avec peu d'érythème. La présence de guérison muqueuse après le traitement initial chez les patients adultes était significativement associée après 5 ans de suivi avec de faibles niveaux d'inflammation macroscopique à l'évaluation endoscopique et à de plus bas taux d'usage de corticoïdes. (86) Les adultes souffrant de la MC n'ayant jamais atteints la rémission endoscopique, malgré le contrôle symptomatique de la maladie, avaient significativement besoin de plus de chirurgies au cours de l'évolution de leur maladie. (87)

En corollaire, il a également été démontré que les patients ayant atteints la rémission clinique et endoscopique (rémission profonde) avaient un risque significativement inférieur de rechuter par rapport aux patients ayant uniquement atteints la rémission clinique (HR

ajusté : 0.19; IC à 95% [0.07; 0.31]). (89) Malgré ces données chez l'adultes, le consensus en pédiatrie n'est pas atteint concernant un changement de leur traitement pour un agent biologique afin d'induire et maintenir la guérison de la muqueuse chez les enfants souffrant de MC modérées à sévères ayant atteint la rémission clinique sans guérison de la muqueuse à l'endoscopie sous traitement par immunomodulateurs. (58)

#### 1.5.2.4 La cible histologique

Le niveau d'inflammation macroscopique de la muqueuse iléale ou colique lors des évaluations endoscopiques n'est pas parfaitement corrélé au niveau d'inflammation histologique. En effet, certains patients peuvent être en rémission endoscopique en ayant toutefois des signes d'inflammation chronique et aigue aux biopsies digestives. Malgré l'hypothèse formulée que l'atteinte de la rémission histologique serait un facteur protecteur du risque de rechute de la maladie, une étude a démontré que chez les patients ayant atteints la rémission clinique et endoscopique, la persistance de lésions inflammatoires microscopiques n'était pas associée à la rechute clinique à 2 ans. (33, 90) En comparant le taux de rechute d'un groupe de patients ayant atteints la rémission histologique aux biopsies iléales à un autre groupe ne l'ayant pas atteint, aucune association statistiquement significative n'a pu être démontrée ( $p=0.43$ ). Cette absence d'association était aussi notée dans l'analyse des biopsies coliques ( $p=0.73$ ). (33, 90)

#### 1.5.2.5 La cible radiologique

L'IRM a une précision de 90% pour prédire la guérison muqueuse. (91) Les patients en rémission radiologique (absence de lésion visible à l'IRM) ont beaucoup moins recours à des changements dans leur plan de traitement ou à des interventions chirurgicales pendant la durée de leur suivi. (92)

### 1.5.3 Les effets indésirables des traitements de la maladie de Crohn

La toxicité hépatique et hématologique (leucopénies) du méthotrexate et des thiopurines est bien documentée dans la littérature. En raison de la toxicité et de la tératogénicité démontrées des thiopurines, les experts hésitent à recommander ces thérapies de maintenance au long court chez les enfants. (70). En effet, le lymphome hépato-splénique à

cellules T est un type de lymphome rare et agressif observé majoritairement chez les hommes, dont l'incidence est augmentée avec l'utilisation des thiopurines. (93, 94) De façon plus générale, les thiopurines et les anti TNF-alpha augmentent l'incidence de tous les types de lymphomes (respectivement, HR de 2.60, IC à 95% [1.96; 3.44] et 2.41, IC à 95% [1.60; 3.64]). (93) Un autre effet indésirable important des traitements de la maladie de Crohn demeure l'augmentation du risque d'infections. Le taux d'incidence du développement de la pneumonie chez les patients atteints de la MC était de 151 cas pour 10 000 personnes-année comparé à 74 cas pour 10 000 personnes-année; HR ajusté de 1.71 (IC à 95% [1.62; 1.80]), ce qui justifie la vaccination des patients pour le pneumocoque. Les patients sous corticoïdes sont 3.52 fois plus à risque de développer une pneumonie, et ceux recevant des anti TNF-alpha ont un risque augmenté de 1.28 fois. (95, 96) Les patients traités par immunomodulateurs ou traitements biologiques sont également plus à risque de développer le zona, avec un HR de 1.72 (IC à 95% [1.51; 1.96]). (97) Également, puisque les patients reçoivent souvent des antibiotiques lors de leur suivi, ceux-ci sont également à risque de développer des colites à *Clostridium difficile*. La vancomycine PO et le métronidazole IV sont les traitements de choix chez les patients atteints de MC présentant une colite sévère à *Clostridium difficile*. Finalement, le risque d'ostéopénie et d'ostéoporose est augmenté chez les patients atteints de la MC, surtout chez les patients ayant eu des traitements de corticoïdes d'une durée de plus de 3 mois. (98)

#### 1.5.4 L'importance de poursuivre les traitements de maintenance dans la maladie de Crohn

Plusieurs patients désirent arrêter leur thérapie en raison des effets indésirables. (2) Toutefois, l'arrêt du traitement de maintenance augmente le risque de rechute, de chirurgie, et d'autres complications reliées à la maladie. Dans une méta-analyse, la poursuite des thiopurines était associée à une diminution du risque de rechute, avec un OR de 0.35 (IC à 95% [0.21-0.60]). (99) Également, une autre méta-analyse a démontré que, chez les patients en rémission qui arrêtaient leur traitement à base d'anti TNF alpha, près de 50% rechutaient. (100)

### 1.5.5 Dosages sériques des traitements de la maladie de Crohn

Les dosages des taux sériques des thérapies biologiques sont disponibles et permettent de prédire le risque d'échec des traitements et d'éviter ainsi les rechutes chez les patients. Les patients développant des anticorps « anti-infliximab » (ATI) ou des anticorps « anti-adalimumab » (ATA) sont plus à risque de rechutes dû aux taux d'infliximab (IFX) et d'adalimumab (ADA) qui seront quasi-indétectables lors de leurs dosages respectifs. Ces patients doivent donc changer de thérapie de maintenance. (79) Les hauts dosages d'ATI sont significativement associés à la rechute chez les patients (101). Inversement, les hauts niveaux d'infliximab et d'adalimumab sont associés à de plus importants taux de rémissions cliniques, biologiques, endoscopiques et radiologiques chez les adultes suivis pour MC. (102-104) Il est donc important d'effectuer des dosages fréquents des concentrations sériques d'infliximab et d'adalimumab pour ajuster les doses et optimiser la réponse aux traitements, mais il y a peu de données disponibles sur des niveaux spécifiques et fiables à atteindre. (105, 106) Il est recommandé, pour l'infliximab, d'atteindre des concentrations en post-induction à la 14<sup>ème</sup> semaine supérieures à 3 ug/mL. Des concentrations supérieures à 7 ug/mL sont associées à de plus grandes probabilités d'atteindre la rémission endoscopique. Pendant la phase de maintien de la rémission, les concentrations d'infliximab devraient être supérieures à 3 ug/mL. En l'absence d'infliximab détectable, les ATI doivent être mesurés et une concentration supérieure à 10 U/mL est considérée comme élevée. Pour l'adalimumab, l'objectif à la 4<sup>ème</sup> semaine en post-induction est de 5 ug/mL. Comme pour l'infliximab, des concentrations supérieures à 7 ug/mL sont associée à de plus grandes probabilités d'atteindre la rémission endoscopique. Pendant la phase de maintien de la rémission, les concentrations d'adalimumab devraient être supérieures à 5 ug/mL. (107)

Pour les traitements à base de thiopurines, le dosage du métabolite actif 6-thioguanine (6-TGN) permet de mesurer les niveaux d'activité du médicament. De façon générale, des dosages de 6-TGN supérieurs à 250 pmol/8x10<sup>8</sup> érythrocytes sont visés pour maintenir la rémission. (108) Une étude a démontré que de hauts niveaux de 6-TGN étaient associés à la rémission endoscopique. En effet, un seuil de 6-TGN de 397.2 pmol/8x10<sup>8</sup> érythrocytes était associé à la rémission endoscopique avec une spécificité de 86.7% et une sensibilité de 35.3%. (109)

## **1.6 Histoire naturelle de la maladie de Crohn**

L'évolution clinique de la MC a différents profils. En effet, chez l'adulte, l'histoire naturelle de la maladie diffère nettement dans le temps, allant de cas récidivants à multiples reprises à une évolution quiescente pendant plusieurs années après le diagnostic. (110) Cependant, l'histoire naturelle de la MC pédiatrique est méconnue et peu d'études de cohortes longitudinales de grande envergure ont rendu disponible des données pour bien décrire l'évolution clinique des patients. (43-45) Des revues systématiques de la littérature relativement récentes n'ont pas pu identifier de différence entre l'histoire naturelle de la maladie chez l'enfant comparé à la maladie chez l'adulte tout en ne donnant aucun détail sur la rapidité à laquelle les enfants entrent en rémission et pendant combien de temps ceux-ci demeureraient dans cet état avant de rechuter. Abraham et al. ont démontré que l'incidence d'hospitalisations au sein d'une cohorte d'enfants atteints de MII était de 9 à 27 cas par 1000 patients-année durant leur suivi et Hovde et al ont décrit que la majorité des patients progresseront vers des atteintes sténosantes et fistulisantes et qu'environ 1/3 des patients nécessiteront une chirurgie pendant leur suivi (7, 111)

# CHAPITRE 2 : RÉSUMÉ DE LA PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS DU PROJET & HYPOTHÈSES

## 2.1 Résumé de la revue de la littérature

- L'incidence de la MC au sein de de la population canadienne pédiatrique est parmi les plus importante au monde, soit de 13.9 nouveaux cas pour 100 000 enfants-années comparé à 2-5 nouveaux cas pour 100 000 enfants-années dans les autres régions et cette incidence est en augmentation.
- La MC chez l'adulte aurait tendance à se développer plus souvent pour la première fois durant le printemps et l'été. Les facteurs environnementaux, comme l'utilisation du tabac et des drogues, les infections présentes à cette période de l'année et les changements saisonniers de la fonction immunitaire pourraient être les causes du déclenchement de l'inflammation digestive à l'origine de la maladie.
- La MC est une maladie auto-immune qui a une étiologie multifactorielle, incluant l'interaction entre la diète, le microbiote intestinal, certains facteurs de prédisposition génétique et plusieurs facteurs environnementaux, notamment la carence en vitamine D.
- Les enfants atteints de la MC ont en général une présentation clinique incluant de la douleur abdominale, des diarrhées, des rectorragies, une altération de l'état général, un retard staturo-pondéral, et certaines manifestations extra-intestinales. Certains patients peuvent avoir une présentation initiale frustrée; à l'inverse, d'autres peuvent nécessiter une hospitalisation urgente.
- L'évaluation de la gravité de la poussée de MC est établie par la somme des résultats du score d'activité de la maladie (PCDAI), d'examen biologiques, endoscopiques, d'imagerie et d'histo-pathologie. Les évaluations de laboratoire révèlent souvent des taux d'hémoglobine, d'albumine et de vitamine D abaissés. Les marqueurs

inflammatoires sériques (VS, CRP) et présents dans les selles (CF) sont souvent augmentés et notamment la CF qui sont assez spécifique et sensible pour refléter le niveau d'inflammation de la muqueuse digestive.

- Les résultats de l'endoscopie digestive demeurent les principaux arguments pour le diagnostic de la MC. Les examens d'endoscopie consistent traditionnellement en une OGD et une coloscopie. Le SES-CD est un système de pointage mesurant la sévérité des lésions découvertes à la coloscopie, soit l'étendue de la surface de la muqueuse qui présente des modifications inflammatoires, des ulcères et des sténoses.
- Les découvertes histologiques demeurent le point central du diagnostic de la MC et les données les plus spécifiques de la maladie sont l'inflammation chronique transmurale, les infiltrats lymphoïdes et les granulomes épithélioïdes.
- La classification de Paris est la classification qui est utilisée pour catégoriser les différents phénotypes de la MC. Cette classification comprend l'âge du patient au diagnostic, la localisation de la maladie le long du tube digestif, le phénotype inflammatoire, sténosant ou fistulisant de la maladie, la présence d'atteinte péri-anale inflammatoire et la présence d'un retard de croissance.
- La stratification du risque de complications chez les patients présentant des formes sévères de la maladie est importante dans leur évaluation initiale. Les MC à un âge précoce, impliquant l'intestin grêle, associées à des atteintes péri-anales et impliquant des sténoses digestives, des fistules ou des abcès sont généralement associées à plus de complications.
- Malgré l'identification de certains facteurs de risque des rechutes chez les enfants atteints de la MC, il existe à ce jour peu de données probantes sur l'identification de facteurs prédictifs du risque de progression de la maladie et de l'apparition futures de complications (rechutes) et sur le risque d'être hospitalisé ultérieurement.

- La nutrition entérale exclusive (NEE) joue un rôle important dans la rémission et il s'agit de la première thérapie suggérée pour traiter les patients pédiatriques atteints de la MC lors de la phase d'induction en raison de la bonne tolérance clinique, son faible taux d'effets indésirables et de sa capacité à corriger les carences nutritionnelles et les retards staturo-pondéraux. Son efficacité pour induire la rémission a été démontrée et est comparable aux corticoïdes.
- Les corticoïdes sont le principal traitement d'induction chez l'adulte. La cortico-dépendance et la cortico-résistance sont un important problème dans la prise en charge des patients : un an après le diagnostic, chez les patients traités par corticoïdes, le taux de rechute est d'environ 40 à 60%. Certains acquièrent une cortico-dépendance pour maintenir l'état de rémission et succession de cures de corticothérapie est associée à de nombreux effets indésirables, notamment en pédiatrie a des problèmes de croissance staturale, de déminéralisation osseuse et d'infections.
- L'usage des 5-ASA oraux comme thérapie d'induction ou de maintenance est discutable dans la MC. Plusieurs études ont démontré leur inefficacité, mais les études d'opinions d'experts démontrent qu'il n'y a pas consensus sur la recommandation (pour ou contre) de l'usage des 5-ASAs oraux pour induire et maintenir la rémission clinique chez les enfants atteints de MC légère.
- Le méthotrexate et les thiopurines sont inclus dans la classe des immunomodulateurs comme thérapies de maintenance. La toxicité hépatique et hématologique du méthotrexate et des thiopurines est non-négligeable. De plus, le méthotrexate est associé à plusieurs symptômes incommodants chez certains patients (nausées, vomissements). En raison de la toxicité potentielle des thiopurines, la recommandation de ces thérapies de maintenance au long court chez les enfants est débattue. De plus, certaines études ont démontré que l'efficacité de ces traitements est modeste.

- Les agents biologiques de la famille des anti TNF-alpha sont très efficaces pour induire et maintenir la rémission de la MC. Malgré leur grande efficacité, environ 10-40 % des patients ne répondent pas aux anti TNF-alpha. Les études démontrent que de plus importantes proportions de patients entrent en rémission rapidement lorsque traités par infliximab comparé aux traitements conventionnels par corticoïdes ou NEE. Les thérapies de maintenance à base d'anti TNF-alpha ont démontré leur supériorité par rapport aux immunomodulateurs pour maintenir la rémission.
- Les traitements de maintenance actuels de la MII, en particulier les anti TNF-alpha, sont efficaces autour du moment du diagnostic, mais à long terme, certaines des thérapies sont inefficaces, sont non-tolérées, sont relevées toxiques ou sont associées au développement d'allergies. Toutes les modalités de traitement mises ensemble, le taux de rechute un an après le diagnostic avoisine 40 à 50%. Les données sur l'efficacité des traitements disponibles à long terme sont limitées, surtout en pédiatrie.
- Il est à noter que plusieurs patients reçoivent des antibiotiques au moment du diagnostic de la MC en particulier en présence de lésions péri-anales. Toutefois, pour les enfants présentant une MC sans complication péri-anales, le consensus sur l'efficacité de l'antibiothérapie comme thérapie d'induction n'est pas atteint.
- Le contrôle de la cible clinique, à elle seule, est insuffisante puisque la corrélation entre les symptômes cliniques et l'activité de la maladie endoscopique et histologique est très faible dans la MC. La normalisation des biomarqueurs inflammatoires (CRP, CF) et la guérison de la muqueuse digestive (rémission endoscopique) demeurent les cibles les plus adéquates pour prédire le pronostic des patients (rémission durable et réduction de la nécessité de chirurgie, d'hospitalisations et de l'usage de corticoïdes) chez les adultes.
- Aucune association entre la sévérité des atteintes histologique et le risque de rechute n'a été démontrée à ce jour, autant chez l'adulte que chez l'enfant.

- Le « monitoring » des traitements est fondamental dans la prise en charge des patients. De hauts dosages d'anticorps visés contre les anti TNF-alpha sont significativement associés à la rechute chez les patients. Inversement, les hauts niveaux d'infliximab et d'adalimumab sont associés à de plus importants taux de rémissions cliniques, biologiques, endoscopiques et radiologiques chez les adultes suivis pour MC. Pour les thiopurines, des dosages de 6-TGN supérieurs à 250 pmol/8x10<sup>8</sup> erythrocytes sont visés pour maintenir la rémission chez les patients atteints de la MC.
- L'histoire naturelle de la maladie, surtout en pédiatrie, est toujours à ce jour mal comprise. Peu d'étude de cohorte longitudinale sont disponibles pour fournir des données probantes quant à l'évolution de la maladie chez l'enfant.

## **2.2 Résumé de la problématique**

- Les données sur l'étiologie de la MC sont limitées dans la littérature.
- L'incidence de la MC pédiatrique semble être en augmentation, mais peu d'études ont documenté cette tendance chez l'enfant tout en évaluant les tendances temporelles de la variation de l'incidence et de la sévérité de la maladie.
- Aucune étude de cohorte de grande envergure en pédiatrie n'a, à ce jour, permis d'évaluer au fil des années les changements quant au délai à la rémission et au risque de rechute chez les enfants atteints de la MC.
- Aucune étude de cohorte de grande envergure en pédiatrie n'a, à ce jour, permis d'évaluer l'impact et l'interrelation des facteurs de risques (FR) cliniques/ thérapeutiques/ endoscopiques/ histologique/ et de laboratoire sur le délai à la rémission et sur le risque de rechute de la maladie.

## 2.3 Objectifs du projet

### 2.3.1 Objectif général du projet

L'objectif général de l'étude est de décrire l'évolution de l'incidence et des phénotypes de la maladie de Crohn luminale pédiatrique au fil du temps et de déterminer les délais à la rémission et les taux de rechutes chez les enfants et l'évolution de ceux-ci, tout en évaluant les facteurs de risque associés.

### 2.3.2 Objectifs spécifiques du projet

Objectif 1 : Décrire l'évolution au fil des années des caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire au diagnostic chez les enfants atteints de la MC au courant de la dernière décennie et dégager un/des profil(s) phénotypique(s) particulier(s) de la maladie en évolution.

Objectif 2 : Décrire les variations saisonnières de la fréquence des diagnostics et de la sévérité de la MC.

Objectif 3 : Décrire le délai à la rémission chez les enfants atteints de la MC luminale et l'évolution de ce délai au cours de la décennie et identifier les facteurs associés à l'atteinte rapide de la rémission.

Objectif 4 : Décrire le taux de rechute chez les enfants atteints de la MC luminale et l'évolution de ce taux au cours de la décennie et identifier les facteurs de risque associés à la rechute.

Cinq catégories de facteurs de risque/protecteurs (FR) de rémission et de rechute ont été étudiés selon les cinq groupes suivants :

- Facteurs cliniques;
- Facteurs reliés aux traitements administrés;
- Facteurs reliés à l'endoscopie;
- Facteurs reliés aux données de pathologie;
- Facteurs reliés aux analyses biologiques.

## 2.4 Hypothèses principales

### 2.4.1 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 1

- L'incidence de la MC pédiatrique a augmenté durant la décennie étudiée et la MC aurait un phénotype différent dans les dernières années en comparaison des années précédentes, autant au niveau clinique, histologique, endoscopique et biologique.

### 2.4.2 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 2

- Nous faisons l'hypothèse qu'il existe des variations saisonnières spécifiques de la fréquence des diagnostics de la MC chez les enfants. Si tel est le cas, cela permettrait de soulever des hypothèses étiologiques comme origine de la maladie chez l'enfant.
- Des variations saisonnières spécifiques de la présentation de la MC au diagnostic permettraient de soulever des hypothèses étiologiques comme origine du déclenchement de la maladie chez l'enfant.

### 2.4.3 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 3

- Le délai à la rémission aurait une tendance à diminuer au fil de la décennie.
- Certains profils cliniques phénotypique au diagnostic (PCDAI, classification de Paris, retard staturo-pondéral, sexe, manifestations extra-intestinales, symptômes digestifs) seraient associés à des délais à la rémission plus longs.
- La sévérité de l'atteinte des lésions endoscopiques serait corrélée à des délais à la rémission plus longs.
- La sévérité de l'atteinte des lésions microscopiques à l'analyse des biopsies serait corrélée à des délais à la rémission plus longs.
- Les patients avec initiation précoce des anti TNF-alpha (< 1 mois après le diagnostic) auraient une rémission plus rapide.
- Les patients traités en induction par 5-ASA oraux auraient un délai à la rémission plus long.
- Les patients traités en induction par NEE auraient une rémission plus rapide.
- Les patients débutant leur traitement de maintenance avant l'atteinte de l'état de rémission auraient un délai à la rémission plus court.

- La rémission clinique des patients ne serait pas corrélée à la rémission biochimique, soit la normalisation des marqueurs de laboratoire (CF, CRP, Albumine, Hémoglobine).
- De hauts taux de vitamine D sérique chez les patients au diagnostic seraient prédicteurs d'un délai à la rémission plus court.
- De hautes concentrations plasmatiques des anti TNF-alpha chez les patients seraient prédicteurs d'un délai à la rémission plus court.

#### 2.4.4 Hypothèses reliées à l'objectif spécifique 4

- Le taux de rechutes serait inférieur à 50% pour tous les patients de la cohorte lors de leur suivi en pédiatrie.
- Le taux de rechutes aurait une tendance à diminuer au fil de la décennie.
- Certains profils cliniques phénotypique au diagnostic (PCDAI, classification de Paris, retard staturo-pondéral, sexe, manifestations extra-intestinales, symptômes digestifs) pourraient prédire le risque de rechute chez les patients.
- La sévérité des lésions endoscopiques serait corrélée au risque de rechute.
- La sévérité des lésions microscopiques à l'analyse des biopsies serait corrélée au risque de rechute.
- Les patients avec initiation précoce des anti TNF-alpha (< 1 mois après le diagnostic) après le diagnostic auraient moins de rechutes.
- Les patients avec traitements par 5-ASA auraient une plus forte probabilité de rechute quelle que soit la sévérité de l'atteinte digestive au diagnostic.
- Les patients traités par immunomodulateurs auraient un risque de rechute plus élevé comparés aux patients traités par anti TNF-alpha.
- Les patients ayant normalisation des marqueurs de laboratoire (CF, CRP, Albumine, Hémoglobine) auraient un plus faible risque de rechute.
- De faibles taux de CF chez les patients en état de rémission de la condition seraient associés à un risque de rechute plus faible.
- De hauts taux de vitamine D sérique chez les patients en état de rémission seraient associés à un risque de rechute plus faible.

- De hautes concentrations plasmatiques des anti TNF-alpha chez les patients en état de rémission de la MC seraient associés à un risque de rechute plus faible.

## **CHAPITRE 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **3.1 Présentation de la cohorte**

Au total, 700 patients, âgés de 4 à 18 ans inclusivement, ont été suivis au CHU Sainte-Justine (centre tertiaire) pour MC diagnostiquée inclusivement entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2019.

Les patients éligibles ont été identifiés à partir de la base de données prospective des maladies inflammatoires de l'intestin du CHU Sainte-Justine. (112) Leur éligibilité a été évaluée selon les critères suivants :

- **Critères d'inclusion** (tous devaient être « oui ») :
  - Diagnostic de MC luminale par les critères endoscopiques et histologiques usuels (113);
  - Âgés de 4 à 18 ans inclusivement au moment du diagnostic;
  - Date du diagnostic entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et 31 décembre 2019;
  - Diagnostic posé au CHU Sainte-Justine.
  
- **Critères d'exclusion** (tous devaient être « non »);
  - Maladies cardiaques ou pulmonaires sévères pré-existantes au diagnostic de la MC;
  - Maladies neurologiques ou psychiatriques sévères pré-existantes au diagnostic de la MC;
  - Autres maladies auto-immunes sévères connues avant le diagnostic de la MC;
  - Maladie de Crohn oro-faciale isolée ou périnéale isolée (absence d'atteinte luminale);
  - « Crohn's like disease » reliées à des troubles immunitaires sévères;
  - Proctite de Crohn isolée (du fait de leur prise en charge différente);
  - Présence de déficit immunitaire ou greffe d'organe;
  - Révision du diagnostic au fil du suivi pour une autre maladie inflammatoire intestinale (colite ulcéreuse ou autre).

Les patients avec colite indéterminée initialement qui ont eu la confirmation d'un diagnostic de MC au cours de leur suivi en pédiatrie ont été inclus dans l'étude.

### 3.2 Variables expliquées

1- Variable expliquée pour l'objectif spécifique 1 : L'année du diagnostic a été catégorisée en deux groupes, soit les patients au diagnostic entre 2009 et 2014 et les patients au diag

entre 2015 et 2019. Selon les experts au CHU Sainte-Justine, l'utilisation plus fréquente et plus rapide des traitements biologiques dans la prise en charge des patients a débutée au courant de l'année 2014, séparant la décennie en deux portions de mêmes durées. Également, en 2014, les premières lignes directives de l'ECCO-ESPGHAN ont été publiées. (57)

2-Variable expliquée pour l'objectif spécifique 2 : La saison du diagnostic a été catégorisée par les dates standards d'équinoxes et de solstices, soit du 20 mars inclusivement au 21 juin pour la saison du printemps, du 21 juin inclusivement au 22 septembre pour la saison d'été, du 22 septembre inclusivement au 21 décembre pour la saison d'automne et du 21 décembre inclusivement au 20 mars pour la saison d'hiver.

3-Variable expliquée pour l'objectif spécifique 3 : La rémission clinique a été considérée comme étant la disparition des signes cliniques de la maladie (short Pediatric Crohn's Disease Activity Index (sPCDAI) inférieur à 10. Ce score inclue uniquement les items reliés aux signes et symptômes cliniques du PCDAI classique (26, 33) ). De plus, cette rémission clinique devait inclure l'absence de changement dans le traitement le jour de l'évaluation. Le délai à la rémission a été défini comme étant le délai entre la date du diagnostic et la date de la rémission clinique initiale.

4-Variable expliquée pour l'objectif spécifique 4 : La rechute clinique a été définie comme :  
1. Un retour des symptômes cliniques (short Pediatric Crohn's Disease Activity Index (sPCDAI) supérieur ou égal à 10, incluant uniquement les pointages reliés aux signes et symptômes cliniques du PCDAI classique (26, 33)) et 2. Un changement de traitement de la MC (voir *Tableau 4*). La date du changement de traitement de la MC a été considérée comme la date de la rechute. Le délai à la rechute a été défini comme étant le délai entre la date de la rémission clinique initiale et la première rechute clinique.

Les analyses, expliquées plus en détails ultérieurement, ont été faites par analyse de survie. Les dates du diagnostic, de la rémission initiale et de la première rechute ont été utilisées pour calculer les délais entre les événements. Chez les patients n'ayant jamais atteint l'état initial de la rémission ou n'ayant jamais rechuté, la date de fin de suivi a été considérée comme étant la date : de la dernière visite en clinique externe de gastroentérologie, de la

dernière hospitalisation, du dernier suivi téléphonique ou la date du transfert en médecine adulte pour ceux dont le suivi en pédiatrie était terminé.

### 3.3 Variables explicatives

#### 3.3.1 Variables explicatives cliniques

- Année du diagnostic (2009 à 2019);
- Âge au diagnostic;
- Sexe du patient;
- Z-score du poids au diagnostic (déviations standard du poids de l'enfant au diagnostic selon la moyenne pour l'âge et le sexe).
- Z-score de la taille au diagnostic (déviations standard de la taille de l'enfant au diagnostic selon la moyenne pour l'âge et le sexe).
- Z-score de l'IMC au diagnostic (déviations standard de l'IMC de l'enfant au diagnostic selon la moyenne pour l'âge et le sexe).
- PCDAI au diagnostic;
- sPCDAI au diagnostic;
- Classification de Paris au diagnostic;
  - Localisation de la maladie (L1, L2, L3 (chacun avec atteinte L4a-L4b-L4ab ou non), L4a isolé, L4b isolé ou L4ab isolé).
  - Phénotype de la maladie (B1-inflammatoire, B2-sténosante, B3-fistulisante, B2B3-sténosante et fistulisante).
  - Présence de fistules et/ou d'abcès péri-anaux.
- Présence des symptômes suivant au diagnostic :
  - Vomissements;
  - Perte de Poids;
  - Diarrhées;
  - Rectorragies;
  - Douleur abdominale;
  - Asthénie;
  - Fièvre;
- Présence des manifestations extra-intestinales suivantes au diagnostic :

- Aphtes buccaux (stomatite aphteuse);
- Arthralgies;
- Arthrite;
- Érythème noueux;
- Éruption cutanée;
- Uvéite;
- Cholangite sclérosante primitive;
- Hépatite auto-immune;
- Pancréatite.

### 3.3.2 Variables explicatives relatives aux traitements administrés

- Prise de corticoïdes IV en traitement d'induction (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise de corticoïdes IV administrés en traitement d'induction chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise de corticoïdes PO en traitement d'induction (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise de corticoïdes PO administrés en traitement d'induction chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise de 5ASA oraux en traitement d'induction (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise de 5ASA oraux administrés en traitement d'induction chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise d'anti TNF-alpha en traitement d'induction (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise des anti TNF-alpha administrés en traitement d'induction chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise de nutrition entérale exclusive en traitement d'induction (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise de la nutrition entérale exclusive administrée en traitement d'induction chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise d'antibiotiques au diagnostic (+/- 15 jours de la date du diagnostic) (oui/non);
- Chirurgie dans la prise en charge initiale du patient (oui/non);;
- Premier traitement d'induction administré (NE, Corticoïde (PO/IV), anti TNF-alpha, 5ASA oraux);

- Premier traitement de maintenance administré (5ASA oraux, Méthotrexate, Thiopurines, anti TNF-alpha);
- Prise de 5ASA oraux par le patient au cours de son suivi (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise des 5ASA oraux (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise d'anti TNF-alpha par le patient au cours de son suivi (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise des anti-TNF-alpha (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise de méthotrexate par le patient au cours de son suivi (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise du méthotrexate (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) chez les patients exposés à ce traitement;
- Prise de thiopurines par le patient au cours de son suivi (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) (oui/non);
- Délai, en jours, avant la prise des thiopurines (avant la rémission et avant la rechute, respectivement) chez les patients exposés à ce traitement.

### 3.3.3 Variables explicatives relatives aux résultats d'endoscopie

- SES-CD au diagnostic;
- Localisation de la maladie à la classification de Paris.

Certains patients n'ont pas eu une exploration digestive complète en raison de la difficulté technique d'accéder à certains segments digestifs, notamment l'iléon terminal ou le colon ascendant. Pour ces patients, le score SES-CD n'a pas pu être calculé.

### 3.3.4 Variables explicatives relatives à l'histologie

(Les protocoles d'analyse histologique des biopsies digestives est demeuré constant au fil de la décennie et l'équipe de pathologistes est également demeurée la même. Les patients ont tous eu une biopsie par segment digestif lors des procédures d'endoscopie)

- Présence de perturbations architecturales aux biopsies digestives au diagnostic (caractérisées par l'irrégularité dans l'architecture des cryptes et des glandes, par la perte de la composante mucipare et par la métaplasie à cellules de Paneth) (oui/non);
- Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire aux biopsies digestives au diagnostic.  
-(Absent ou Léger) / (Modéré ou Sévère);
- Signes d'activité inflammatoire aigue aux biopsies digestives au diagnostic.  
- Absents / Légers (présence de polynucléaires neutrophiles) / Modérés (cryptites, folvélites, abcès cryptiques) / Sévères (ulcérations);
- Présence d'une augmentation des polynucléaires éosinophiles au-dessus des valeurs normales (115-117) (oui/non, puisque les pathologistes n'effectuent pas le décompte des éosinophiles dans chacun des segments digestifs en ne rapportant que l'augmentation de leur nombre au-dessus des valeurs normales);
- Présence de granulomes épithélioïdes (oui/non);
- Présence de follicules lymphoïdes (oui/non);

### 3.3.5 Variables explicatives relatives aux épreuves de laboratoire

Données de laboratoire au diagnostic :

- Présence d'anémie au diagnostic (oui/non);
- Niveau d'hémoglobine au diagnostic (g/L);
- Niveau d'albumine au diagnostic (g/L);
- Niveau de vitamine D au diagnostic (nmol/L);
- Niveau de CRP au diagnostic (mg/L);
- Niveau de CF au diagnostic (ug/g);

- VS au diagnostic (mm/h);

Données de laboratoire lors du suivi :

- Niveau d'hémoglobine moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (g/L);
- Niveau d'albumine moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (g/L);
- Niveau de vitamine D moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (nmol/L);
- Niveau de CRP moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (mg/L);
- VS moyenne moyen pendant le suivi le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (mm/h);
- Niveau de CF moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rémission et entre le diagnostic et la rechute (ug/g);

Données de laboratoire sur les dosages des traitements:

- Niveau d'IFX moyen pendant le suivi en post induction entre le diagnostic et la rechute (microg/mL);
- Niveau d'IFX moyen pendant le suivi en post induction entre le diagnostic et la rechute supérieur à 7 ug/MI (oui/non, basé sur une étude ayant démontré que les patients avec des niveaux supérieurs à ce seuil avaient de plus grandes probabilités d'atteindre la rémission endoscopique (107));
- Niveau d'ATI moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rechute (U/mL);
- Niveau de 6TGN moyen pendant le suivi entre le diagnostic et la rechute (pmol/8x10<sup>8</sup> érythrocytes).

### **3.4 Collecte des données**

La collecte des données des patients a été faite rétrospectivement à partir des dossiers cliniques. Au total, 65% des données ont été collectées par l'auteur de ce mémoire et 35%

des données ont été collectées par un groupe de 6 stagiaires de recherche sous la supervision du directeur de recherche.

Le quart des dossiers a été revu une seconde fois pour s'assurer du contrôle de la qualité et de l'homogénéité du travail dans le recueil des données.

La date du diagnostic, le type de diagnostic, la localisation de la maladie et les données anthropométriques des patients étaient déjà disponibles dans la base de données. Certains scores d'activité clinique (PCDAI, sPCDAI) et endoscopique (SES-CD) de la maladie avaient été calculés prospectivement lors du suivi des patients et ils étaient alors disponibles dans la base de données. Toutefois, la majorité des scores ont dû être calculés rétrospectivement selon les données disponibles dans les dossiers. La majorité des symptômes et des manifestations extra-intestinales au diagnostic étaient disponibles dans la base de données, mais plusieurs ont été collectés rétrospectivement. Certains traitements étaient déjà collectés prospectivement lors du suivi des patients dans la base de données, mais plusieurs ont dû être recueillis rétrospectivement. Toutes les autres variables ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients.

### **3.5 Analyses statistiques**

#### **3.5.1 Justification de la taille de l'échantillon**

Nous avons émis l'hypothèse qu'environ 50% des patients présenteraient une rémission durable après le diagnostic. En considérant la taille de l'échantillon disponible ( $n=700$ ) nous pourrions identifier avec une bonne puissance statistique les coefficients de régression bêta et les rapports de taux de risque (HR d'au moins 1.5) pour les facteurs analysés (variables explicatives).

#### **3.5.2 Généralités sur les analyses statistiques effectuées**

L'ensemble des analyses statistiques a été effectué par l'auteur de ce mémoire sous la supervision du directeur de recherche. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4).

### 3.5.3 Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 1

Une analyse descriptive a permis de décrire la population à l'étude. Les variables catégorielles explicatives ont été décrites sous forme de fréquence et les variables explicatives continues sous forme de moyennes (et déviations standards) ou médianes (intervalles interquartiles).

Les variables explicatives catégorielles ont été analysées en bivarié par la méthode du khi-carré et les variables explicatives continues ont été analysées en bivarié par des tests de t de Student (si les variables avaient une distribution normale dans la cohorte) ou des tests non-paramétriques (si les variables n'avaient pas une distribution normale dans la cohorte) par le test de Wilcoxon. Un modèle de régression logistique a également été utilisé afin d'associer les variables explicatives à la période du diagnostic.

### 3.5.4 Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 2

Une analyse descriptive a permis de décrire la distribution des cas de MC selon les différentes saisons (automne-hiver-printemps-été). Les variables explicatives catégorielles ont été analysées en bivarié par la méthode du khi-carré et les variables explicatives continues ont été analysées en bivarié par des tests de t de Student (si les variables avaient une distribution normale dans la cohorte) ou des tests non-paramétriques (si les variables n'avaient pas une distribution normale dans la cohorte) par le test de Wilcoxon.

### 3.5.5 Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 3

Le délai à la rémission a été décrit pour l'ensemble de la cohorte et comparé à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et des statistiques descriptives reliées (temps de survie médian). La date du diagnostic a été considérée comme la date d'entrée dans la cohorte.

Également, des analyses de survie en sous-groupes ont été faites selon la catégorisation de certaines variables explicatives sur le délai à la rémission à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et le test du log-rank.

Des analyses bivariées ont été effectuées en considérant la variable délai à la rémission comme une variable continue. Les analyses avec les variables explicatives continues ont été effectuées par l'étude de corrélation entre les variables (coefficient de corrélation de

Pearson) et les analyses avec les variables explicatives catégorielles ont été faites par des ANOVA (analyses de variances).

Des analyses en bivarié et en multivarié ont également été effectuées par un modèle de régression linéaire expliquant le délai à la rémission afin de déterminer un coefficient de régression bêta ajusté pour chacune des variables explicatives incluses dans le modèle (avec leurs intervalles de confiance à 95%).

#### 3.5.6 Analyses statistiques relatives à l'atteinte de l'objectif spécifique 4

Le délai à la rechute a été décrit pour l'ensemble de la cohorte comme l'intervalle entre la date de l'atteinte de la rémission et la date de la première rechute. Ceci a été effectué à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et des statistiques descriptives reliées (temps de survie médian). La date de la rémission initiale a été considérée comme la date d'entrée dans la cohorte.

Également, des analyses de survie comparatives ont été faites selon la catégorisation de certaines variables explicatives sur le délai à la rechute à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et le test du log-rank.

Des analyses bivariées ont été effectuées pour la rechute en considérant la variable rechute comme une variable catégorielle dichotomique (rechute oui/non). Les variables explicatives catégorielles ont été analysées en bivarié par la méthode du khi-carré et les variables explicatives continues ont été analysées en bivarié par des tests de t de Student (si les variables avaient une distribution normale dans la cohorte) ou des tests non-paramétriques (si les variables n'avaient pas une distribution normale dans la cohorte) par le test de Wilcoxon.

Des analyses bivariées et en multivariées ont également été effectuées par un modèle de régression de Cox expliquant la variable délai à la rechute afin de déterminer un « hazard ratio » (rapport des taux de risque) ajusté pour chacune des variables explicatives incluses dans le modèle (avec leurs intervalles de confiance à 95%).

### 3.6 Éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du CHU Sainte-Justine et a été acceptée en juillet 2020 (projet 2021-2974). Nous avons reçu l'accord de la direction des affaires médicales universitaires pour la collecte des données des patients. Puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective reposant sur des données collectées dans les dossiers médicaux, il a été impossible de recueillir le consentement individuel des patients.

Les participants inclus dans l'étude n'ont couru aucun risque, hormis un potentiel bris de la confidentialité. Toutefois, seul l'identifiant du patient a été collecté (nom complet non collecté) et l'accès à la nouvelle base de données développée pour l'étude a été très restreint (soit aux cliniciens-chercheurs investigateurs et aux étudiants travaillant sur le projet). Toutes les personnes qui ont dû collecter les données ont suivis une formation sur l'éthique en recherche clinique en plus de suivre la formation obligatoire sur l'utilisation des dossiers médicaux électroniques du CHU-Sainte-Justine.

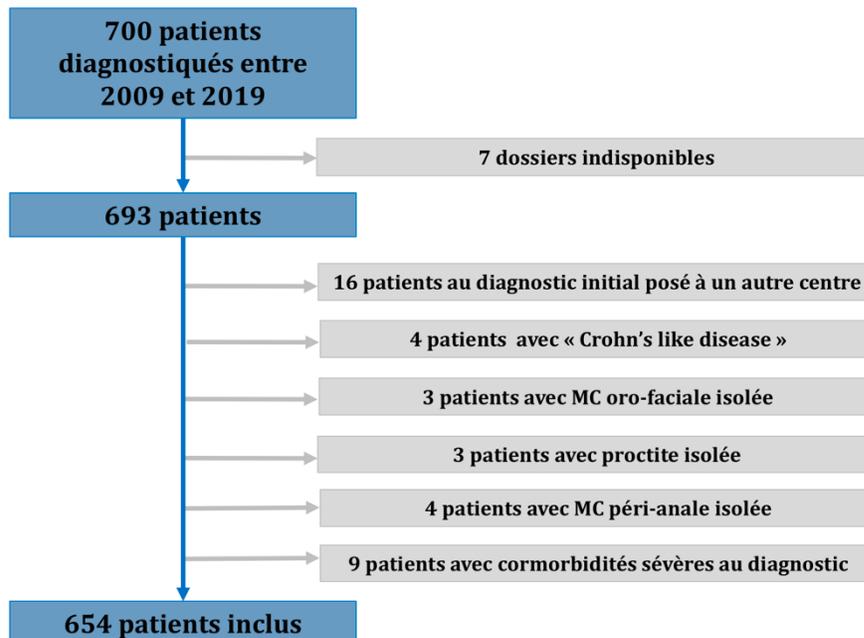
D'ailleurs, la collecte de données a été effectuée à partir de la base de données *PediData*, soit la base de données des maladies inflammatoires intestinales du CHU Sainte-Justine, qui a reçu l'approbation éthique (projet 2016-13). La présente étude a donc également obtenu l'approbation du comité de banque.

# CHAPITRE 4 : RÉSULTATS

## 4.1 Présentation de la cohorte

Des 700 patients ayant reçu un diagnostic de MC entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2019, 654 patients ont été retenus dans l'étude. Sept dossiers étaient indisponibles aux archives médicales durant toute la période de la collecte de données. Trente-neuf patients étaient non-éligibles à l'étude : 16 patients ont eu un diagnostic initial posé dans un autre centre hospitalier, 4 patients ont eu un diagnostic de MC non-usuel (« Crohn's like disease »), 3 patients avaient des atteintes péri-anales isolées, 3 patients avaient des proctites isolées, 4 patients avaient des atteintes oro-faciales isolées et 9 patients avaient des conditions médicales comorbides sévères au diagnostic (*Figure 7*). Le *Tableau 5* présente les caractéristiques des patients au diagnostic, le *Tableau 6* présente les traitements des patients lors de leur suivi et le *Tableau 7* présente les données de laboratoire des patients le long de leur suivi.

**Figure 7 :** Organigramme de la cohorte



**Tableau 5 : Caractéristiques des patients au diagnostic**

<b>Total, Nb.</b>	654
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>	
<b>Age, médiane (IQR), années</b>	14.00 (11.50-15.60)
<b>Sexe, Nb. (%)<sup>a</sup></b>	
Masculin	360 (55.05)
Féminin	294 (44.95)
<b>Poids, médiane (IQR), kg</b>	42.70 (32.60-54.10)
z-score du poids, médiane (IQR)	-0.59 (-1.45-0.24)
<b>Taille, médiane (IQR), cm</b>	157.00 (144.00-166.00)
z-score de la taille, médiane (IQR)	-0.21 (-0.90-0.52)
<b>IMC, médiane (IQR), kg/m<sup>2</sup></b>	17.20 (15.40-19.60)
z-score de l'IMC, médiane (IQR)	-0.72 (-1.62-0.17)
<b>PCDAI, médiane (IQR) (n=608)<sup>b</sup></b>	35.00 (25.00-45.00)
<b>sPCDAI, médiane (IQR)</b>	40.00 (30.00-50.00)
<b>Symptômes au diagnostic, Nb. (%)</b>	
Douleur abdominale	590 (90.21)
Asthénie	296 (45.26)
Fièvre	131 (20.03)
Diarrhée	458 (70.03)
Rectorragies	293 (44.80)
Vomissements	128 (19.57)
Perte de poids	413 (63.15)
<b>Classification de Paris</b>	
<b>Âge au diagnostic, Nb. (%)</b>	
A2	42 (6.42)
A1b	534 (81.65)
A1a	78 (11.93)
<b>Localisation de l'atteinte digestive, Nb. (%)</b>	
L1	184 (28.13)
L2	149 (22.78)
L3	311 (47.55)
L4a isolé	1 (0.15)
L4b isolé	5 (0.76)
L4ab isolé	4 (0.61)
<b>Atteinte du tube digestif supérieur, Nb. (%)</b>	
Non	228 (34.86)
L4a	289 (44.19)
L4b	46 (7.03)
L4ab	91 (13.91)
<b>Phénotype de la maladie, Nb. (%)</b>	
B1	555 (84.99)
B2	52 (7.96)
B3	33 (5.05)
B2B3	13 (1.99)
<b>Présence d'atteinte péri-anales inflammatoires, Nb. (%)</b>	205 (31.35)
<b>Présence d'abcès/fistules péri-anaux, Nb. (%)</b>	123 (18.81)
<b>Manifestations extra-intestinales, Nb. (%)</b>	
Hépatite auto-immune	4 (0.61)
Cholangite sclérosante primitive	11 (1.68)
Stomatite aphteuse	158 (24.16)
Arthralgies	122 (18.65)
Arthrite	37 (5.66)
Erythème noueux	22 (3.36)
Pyoderma gangrenosum	0 (0.00)
Uvéite	4 (0.61)
Éruption cutanée	37 (5.66)

<b>DONNÉES SUR L'ENDOSCOPIE ET LA PATHOLOGIE<sup>d</sup></b>	
<b>Coloscopie au diagnostic, Nb. (%)</b>	635 (97.09)
<b>OGD au diagnostic, Nb. (%)</b>	583 (89.14)
<b>SES-CD<sup>e</sup>, médiane (IQR) (n=511)</b>	11.00 (7.00-18.00)
<b>Présence de distorsions architecturales, Nb. (%)</b>	487 (77.67)
<b>Présence d'infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère, Nb. (%)</b>	523 (83.41)
<b>Signes d'inflammation active modérée à sévère, Nb. (%)</b>	395 (63.00)
<b>Présence de granulomes, Nb. (%)</b>	259 (41.31)
<b>Augmentation des éosinophiles, Nb. (%)</b>	357 (56.94)
<b>Présence de follicules lymphoïdes, Nb (%)</b>	377 (60.13)
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>f</sup></b>	
<b>Hémoglobine, médiane (IQR), g/L (n=626)</b>	117.00 (107.00-127.00)
<b>Anémie au diagnostic, Nb (%)</b>	374 (59.74)
<b>Albumine, médiane (IQR), g/L (n=610)</b>	32.25 (28.00-37.00)
<b>Vitamine D totale, médiane (IQR), nmol/L (n=136)</b>	55.00 (42.00-70.00)
<b>Protéine C réactive, médiane (IQR), mg/L (n=600)</b>	25.55 (6.65-57.50)
<b>Vitesse de sédimentation, médiane (IQR), mm/h (n=550)</b>	32.00 (20.00-44.00)
<b>Calprotectine fécale, médiane (IQR), ug/g (n = 186)</b>	1281.00 (515.00-2100.00)

<sup>a</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne. <sup>b</sup> Seules les variables continues qui ne sont pas disponibles pour tous les patients de la cohorte (n=654) ont la taille de l'échantillon précisé. <sup>c</sup> Les atteintes péri-anales inflammatoires comprennent les fissures inflammatoires en plus des fistules et des abcès péri-anaux. <sup>d</sup> Incluant les trouvailles à la pathologie de l'OGD et de la coloscopie. <sup>e</sup> Incluant seulement les patients ayant eu une coloscopie complète réussie au diagnostic (visualisation du rectum à l'iléon), n = 511. <sup>f</sup> Dosage du paramètre de laboratoire le plus près de la date du diagnostic à +/- 1 mois.

**Tableau 6 : Données sur les traitements administrés aux patients**

<b>Total, Nb.</b>	654
<b>Premier traitement d'induction administré, Nb. (%)<sup>a</sup></b>	
NEE	138 (21.36)
Corticoïdes (IV, PO)	323 (50.00)
5 ASA Oraux	117 (18.11)
Anti TNF-alpha	68 (10.53)
<b>Prise de corticoïdes IV comme traitement d'induction, Nb. (%)</b>	150 (23.22)
Délai à l'initiation des corticoïdes IV <sup>b</sup> donnés en induction, médiane (IQR), jours	0.00 (0.00-2.00)
<b>Prise de corticoïdes PO comme traitement d'induction, Nb. (%)</b>	401 (62.07)
Délai avant l'initiation des corticoïdes PO donnés en induction, médiane (IQR), jours	3.00 (0.00-14.00)
<b>Prise de NEE comme traitement d'induction, Nb. (%)</b>	192 (29.72)
Délai avant l'initiation de la NEE donnés en induction, médiane (IQR), jours	3.00 (1.00-7.00)
<b>Prise de 5ASA oraux comme traitement d'induction, Nb. (%)</b>	155 (23.99)
Délai avant l'initiation des 5ASA oraux donnés en induction, médiane (IQR), jours	7.50 (0.00-34.00)
<b>Prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction, Nb. (%)</b>	247 (38.24)
Délai avant l'initiation des anti TNF-alpha donnés en induction, médiane (IQR), jours	24.00 (5.00-73.00)
<b>Prise d'antibiotiques au diagnostic<sup>c</sup>, Nb. (%)</b>	122 (18.65)
<b>Premier traitement de maintenance administré, Nb. (%)</b>	
Thiopurines	103 (16.35)
Méthotrexate	96 (15.24)
Anti TNF-alpha	267 (42.38)
5 ASA Oraux	103 (16.35)
<b>Traitements donnés avant la rémission initiale</b>	
<b>Prise d'anti TNF-alpha avant la rémission, Nb. (%)</b>	239 (36.54)
Délai entre le diagnostic et la prise d'anti TNF-alpha avant la rémission, médiane (IQR), jours	23.50 (5.00-68.50)
<b>Prise de méthotrexate avant la rémission, Nb. (%)</b>	102 (15.60)
Délai entre le diagnostic et la prise de méthotrexate avant la rémission, médiane (IQR), jours	34.00 (14.00-77.00)
<b>Prise de thiopurines avant la rémission, Nb. (%)</b>	163 (24.92)
Délai entre le diagnostic et la prise de thiopurines avant la rémission, médiane (IQR), jours	25.00 (14.00-47.00)

Prise de 5ASA oraux avant la rémission, Nb. (%)	147 (22.47)
Délai entre le diagnostic et la prise des 5ASA oraux avant la rémission, médiane (IQR), jours	12.00 (0.00-42.00)
Chirurgie avant la rémission, Nb. (%)	34 (5.20)
<b>Traitements donnés avant la première rechute</b>	
Prise d'anti TNF-alpha avant la rechute, Nb. (%)	374 (57.19)
Délai entre le diagnostic et la prise d'anti TNF-alpha avant la rechute, médiane (IQR), jours	60.50 (12.00-160.00)
Prise de méthotrexate avant la rechute, Nb. (%)	160 (25.84)
Délai entre le diagnostic et la prise de méthotrexate avant la rechute, médiane (IQR), jours	64.00 (25.00-209.00)
Prise de thiopurines avant la rechute, Nb. (%)	230 (35.17)
Délai entre le diagnostic et la prise de thiopurines avant la rechute, médiane (IQR), jours	35.50 (18.00-95.00)
Prise de 5ASA oraux avant la rechute, Nb. (%)	177 (27.06)
Délai entre le diagnostic et la prise des 5ASA oraux avant la rechute, médiane (IQR), jours	25.00 (1.00-80.00)
Chirurgie avant la rechute, Nb. (%)	43 (6.57)

<sup>a</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne. <sup>b</sup> Tous les délais d'initiation des traitements sont calculés à partir de la date du diagnostic. <sup>c</sup> Prise d'antibiotiques à +/- 15 jours du diagnostic.

**Tableau 7 : Données sur les laboratoires lors du suivi des patients**

<b>Total, Nb.</b>	654
<b>Moyennes des laboratoires dosés avant la rémission initiale</b>	
Hémoglobine moyenne, médiane (IQR), g/L (n=638)	118.00 (109.67-127.00)
Albumine moyenne, médiane (IQR), g/L (n=639)	34.57 (30.83-38.00)
Vitamine D moyenne, médiane (IQR), nmol/L (n=180)	59.50 (47.00-78.00)
Protéine C moyenne, médiane (IQR), mg/L (n=627)	15.64 (5.32-35.47)
Vitesse de sédimentation moyenne, médiane (IQR), mm/h (n=601)	25.50 (17.00-34.00)
Calprotectine fécale moyenne, médiane (IQR), ug/g (n=268)	920.50 (354.50-1800.00)
Taux d'infliximab moyen, médiane (IQR), ug/mL (n=99)	9.89 (5.55-16.11)
Taux d'infliximab moyen $\geq 10$ ug/mL, Nb. (%) <sup>a</sup>	48 (48.98)
Taux d'anticorps anti-infliximab moyen, médiane (IQR), U/L (n=49)	4.50 (2.00-7.00)
<b>Moyennes des laboratoires dosés avant la première rechute</b>	
Hémoglobine moyenne, médiane (IQR), g/L (n=654)	121.97 (113.79-130.21)
Albumine moyenne, médiane (IQR), g/L (n=654)	36.84 (33.50-40.00)
Vitamine D moyenne, médiane (IQR), nmol/L (n=237)	65.50 (51.00-80.00)
Protéine C moyenne, médiane (IQR), mg/L (n=650)	12.22 (4.25-25.74)
Vitesse de sédimentation moyenne, médiane (IQR), mm/h (n=631)	21.50 (14.00-29.64)
Calprotectine fécale moyenne, médiane (IQR), ug/g (n=371)	509.00 (214.07-1076.00)
Taux d'infliximab moyen, médiane (IQR), ug/mL (n=235)	7.08 (4.53 - 11.36)
Taux d'infliximab moyen $\geq 7$ ug/mL, Nb. (%)	118 (50.21)
Taux d'anticorps anti-infliximab moyen, médiane (IQR), U/L (n=180)	8.25 (4.00-32.63)
Taux de 6-TGN moyen, médiane (IQR), pmol/ $8 \times 10^8$ érythrocytes (n=173)	177.50 (143.50-233.50)
Taux de 6-TGN moyen $\geq 250$ pmol/ $8 \times 10^8$ érythrocytes, Nb. (%)	36 (20.81)

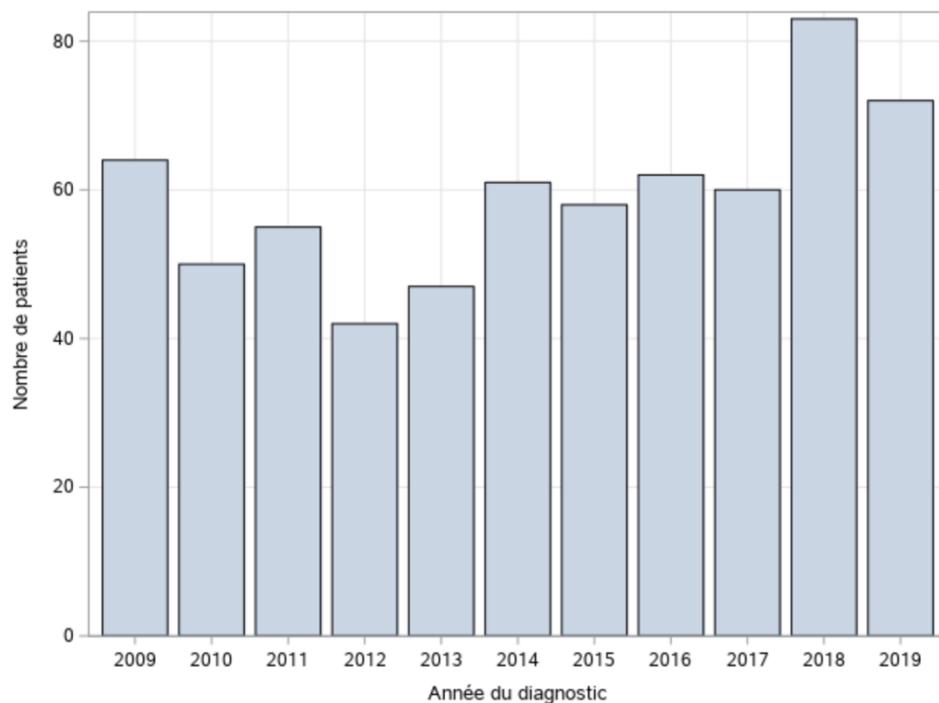
<sup>a</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne.

## 4.2 Résultats de l'objectif 1 :

### 4.2.1 Évolution de la fréquence des diagnostics de la MC au fil de la décennie

Le nombre de diagnostics a augmenté au fil de la décennie. Entre 2009 et 2014, le nombre moyen de diagnostics était de 54 par année et entre 2015 et 2019, ce taux a augmenté à 67 nouveaux diagnostics par année ( $p=0.01$ ). La *Figure 8* illustre l'augmentation du nombre de nouveaux diagnostics par année au fil de la décennie.

**Figure 8 :** Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon l'année



## 4.2.2 Évolution du phénotype de la MC au fil de la décennie

Le *Tableau 8* présente les différentes caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire des patients selon l'année du diagnostic.

**Tableau 8** : Analyses bivariées des données cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire au diagnostic chez les patients selon l'année du diagnostic

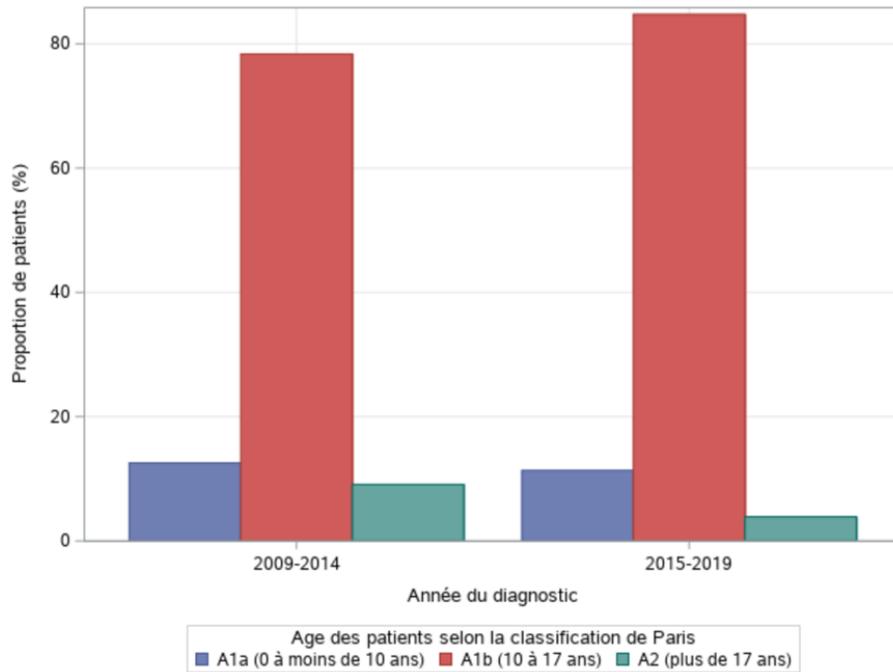
	Diagnostic entre 2009 et 2014	Diagnostic entre 2015 et 2019	OR <sup>a</sup> [IC à 95%]	p Value
<b>Total, Nb.</b>	319	335		0.01 <sup>b</sup>
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>				
<b>Age, médiane (IQR), années</b>	14.10 (11.60-15.80)	13.90 (11.30-15.50)	0.96 [0.91; 1.01]	0.07
<b>Sexe, Nb. (%)<sup>c</sup></b>				
Masculin	176 (55.17)	184 (54.93)	1	0.95
Féminin	143 (44.83)	151 (45.07)	1.01 [0.74; 1.38]	
<b>z-score du poids, médiane (IQR)</b>	-0.61 (-1.47-0.20)	-0.59 (-1.45-0.26)	1.03 [0.92; 1.16]	0.57
<b>z-score de la taille, médiane (IQR)</b>	-0.15 (-0.80-0.52)	-0.29 (-1.00-0.54)	0.92 [0.80; 1.06]	0.24
<b>z-score de l'IMC, médiane (IQR)</b>	-0.68(-1.69-0.05)	-0.78 (-1.58-0.37)	1.05 [0.94; 1.18]	0.37
PCDAI, médiane (IQR)	35.00 (27.50-45.00)	35.00 (25.00-42.50)	0.99 [0.98; 1.01]	0.31
<b>Symptômes au diagnostic, Nb. (%)</b>				
Douleur abdominale	292 (91.54)	298 (88.96)	0.75 [0.44; 1.26]	0.27
Asthénie	151 (47.34)	145 (43.28)	0.85 [0.62; 1.16]	0.30
Fièvre	75 (23.51)	56 (16.72)	0.65 [0.44; 0.96]	0.03
Diarrhée	228 (71.47)	230 (68.66)	0.87 [0.63; 1.22]	0.43
Rectorragies	136 (42.63)	157 (46.87)	1.19 [0.87; 1.62]	0.28
Vomissements	69 (21.63)	59 (17.61)	0.78 [0.53; 1.14]	0.20
Perte de poids	204 (63.95)	209 (62.39)	0.94 [0.68; 1.29]	0.68
<b>Classification de Paris</b>				
<b>Âge au diagnostic, Nb. (%)</b>				
A2	29 (9.09)	13 (3.88)	1	0.02
A1b	250 (78.37)	284 (84.78)	2.53 [1.29; 4.98]	
A1a	40 (12.54)	38 (11.34)	2.12 [0.96; 4.67]	
<b>Localisation de l'atteinte digestive, Nb. (%)</b>				
L1	87 (27.27)	97 (28.96)	1	0.67
L2	78 (24.45)	71 (21.19)	0.82 [0.53; 1.26]	
L3	149 (46.71)	162 (48.36)	0.98 [0.68; 1.41]	
L4a isolé	0 (0.00)	1 (0.30)	-	
L4b isolé	3 (0.94)	1 (0.30)	-	
L4ab isolé	2 (0.63)	3 (0.90)	-	
<b>Atteinte du tube digestif supérieur, Nb. (%)</b>				
Non	125 (39.18)	103 (30.75)	1	0.14
L4a	134 (42.01)	155 (46.27)	1.41 [0.99; 2.00]	
L4b	19 (5.96)	27 (8.06)	1.73 [0.91; 3.28]	
L4ab	41 (12.85)	50 (14.93)	1.48 [0.91; 2.41]	
<b>Phénotype de la maladie, Nb. (%)</b>				
B1	267 (83.70)	288 (86.23)	1	0.19
B2	33 (10.34)	19 (5.69)	0.53 [0.30; 0.96]	
B3	14 (4.39)	19 (5.69)	1.26 [0.62; 2.56]	
B2B3	5 (1.57)	8 (2.40)	1.48 [0.48; 4.59]	
<b>Présence d'atteinte péri-anales inflammatoire<sup>d</sup>, Nb. (%)</b>	84 (26.33)	121 (36.12)	1.58 [1.13; 2.21]	0.007
<b>Présence d'abcès/fistules péri-anaux, Nb. (%)</b>	40 (12.54)	83 (24.78)	2.30 [1.52; 3.48]	<0.001
<b>Manifestations extra-intestinales, Nb. (%)</b>				
Stomatite aphteuse	84 (26.33)	74 (22.09)	0.79 [0.55; 1.14]	0.21
Arthralgies	65 (20.38)	57 (17.01)	0.80 [0.54; 1.19]	0.27

Arthrite	16 (5.02)	21 (6.27)	1.27 [0.65; 2.47]	0.49
Erythème noueux	13 (4.08)	9 (2.69)	0.65 [0.27; 1.54]	0.32
Éruption cutanée	9 (2.82)	28 (8.36)	3.14 [1.46; 6.77]	0.004
<b>DONNÉES SUR L'ENDOSCOPIE ET LA PATHOLOGIE</b>				
<b>SES-CD, médiane (IQR)</b>	12.00 (9.00-17.00)	11.00 (6.00-19.00)	1.00 [0.98; 1.02]	0.82
<b>Présence de distorsions architecturales, Nb. (%)</b>	250 (80.70)	237 (74.80)	0.71 [0.49; 1.04]	0.08
<b>Présence d'infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère, Nb. (%)</b>	271 (87.42)	252 (79.50)	0.56 [0.36; 0.86]	0.008
<b>Signes d'inflammation active modérée à sévères, Nb. (%)</b>	198 (63.87)	197 (62.15)	0.93 [0.67; 1.28]	0.65
<b>Présence de granulomes, Nb. (%)</b>	110 (35.48)	149 (47.00)	1.61 [1.17; 2.22]	0.003
<b>Augmentation des éosinophiles, Nb. (%)</b>	216 (69.68)	141 (44.48)	0.35 [0.25; 0.48]	<0.001
<b>Présence de follicules lymphoïdes, Nb (%)</b>	178 (57.42)	199 (62.78)	1.25 [0.91; 1.72]	0.17
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE</b>				
<b>Hémoglobine, médiane (IQR), g/L</b>	117.00 (107.00-126.00)	117.00 (108.00-128.00)	1.00 [0.99; 1.01]	0.56
<b>Albumine, médiane (IQR), g/L</b>	32.00 (28.00-36.00)	33.00 (29.00-37.00)	1.02 [0.99; 1.05]	0.07
<b>Vitamine D totale, médiane (IQR), nmol/L</b>	55.00 (44.00-73.00)	56.00 (40.00-69.30)	1.00 [0.98; 1.01]	0.77
<b>Protéine C réactive<sup>e</sup>, médiane (IQR), mg/L</b>	32.30 (7.90-64.00)	22.00 (6.00-50.30)	1.00 [0.99; 1.00]	0.04
<b>Vitesse de sédimentation, médiane (IQR), mm/h</b>	32.50 (20.00-44.00)	31.00 (20.00-43.00)	1.00 [0.99; 1.01]	0.67
<b>Calprotectine fécale<sup>f</sup>, médiane (IQR), ug/g</b>	300.00 (300.00-1800.00)	1452.00 (621.50-2100.00)	1.10 [1.03; 1.18]	0.002

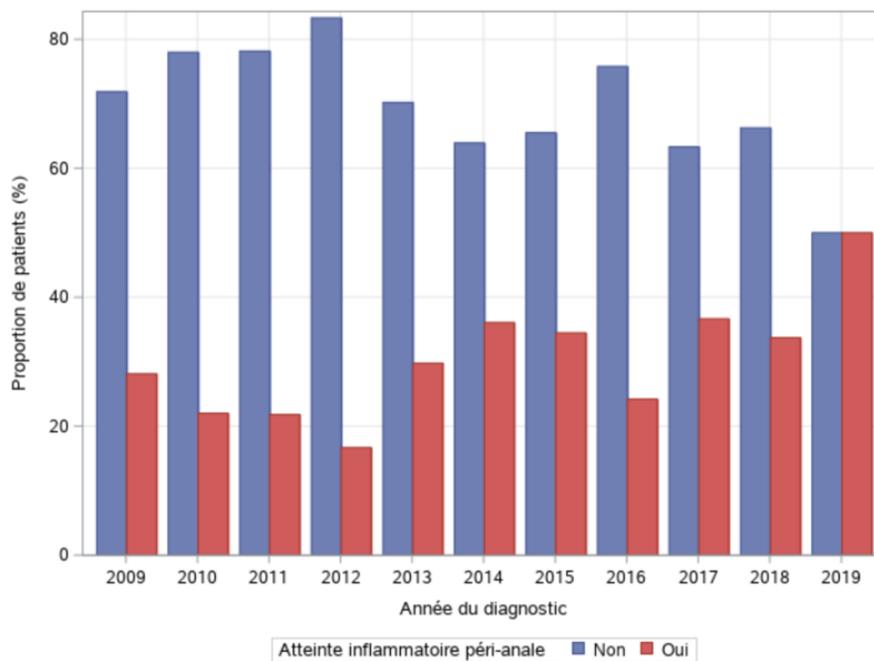
<sup>a</sup> OR d'avoir un diagnostic en 2015-2019. <sup>b</sup> La valeur p pour les nombres de diagnostics au total a été déterminée en comparant le nombre de diagnostics par année entre 2009 et 2019. Toutes les autres valeurs p ont été calculées à partir de la comparaison des caractéristiques des patients selon les deux moitiés de la décennie. <sup>c</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne. <sup>d</sup> Les atteintes péri-anales inflammatoires comprennent les fissures inflammatoires en plus des fistules et des abcès péri-anaux. <sup>e</sup> Les techniques de mesures de la CRP ont changé au courant de la décennie. <sup>f</sup> Uniquement 22 patients du groupe 2009-2014 ont eu un dosage de la CF.

Les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019, comparés aux patients ayant eu leur diagnostic entre 2009 et 2014, avaient un âge au diagnostic plus jeune (OR A1b versus A2 : 2.53, IC à 95% [1.29;4.98], p=0.007; OR A1a versus A2 : 2.12, IC à 95% [0.96; 4.67], p=0.06) (*Figure 9*), avaient plus d'atteintes péri-anales inflammatoires (OR : 1.58, IC à 95% [1.13; 2.21], p=0.007) (*Figure 10*), avaient plus de fistules et d'abcès péri-anaux (OR : 2.30, IC à 95% [1.52; 3.48], p<0.001) (*Figure 11*), avaient plus de granulomes aux biopsies digestives diagnostiques (OR : 1.61, IC à 95% [1.17; 2.22],p=0.004) (*Figure 12*), mais moins d'éosinophiles (OR : 0.35, IC à 95% [0.25; 0.48], p<0.001) (*Figure 13*) et d'infiltrat lympho-plasmocytaire chronique (OR : 0.56, [0.36; 0.86], p=0.008) (*Figure 14*).

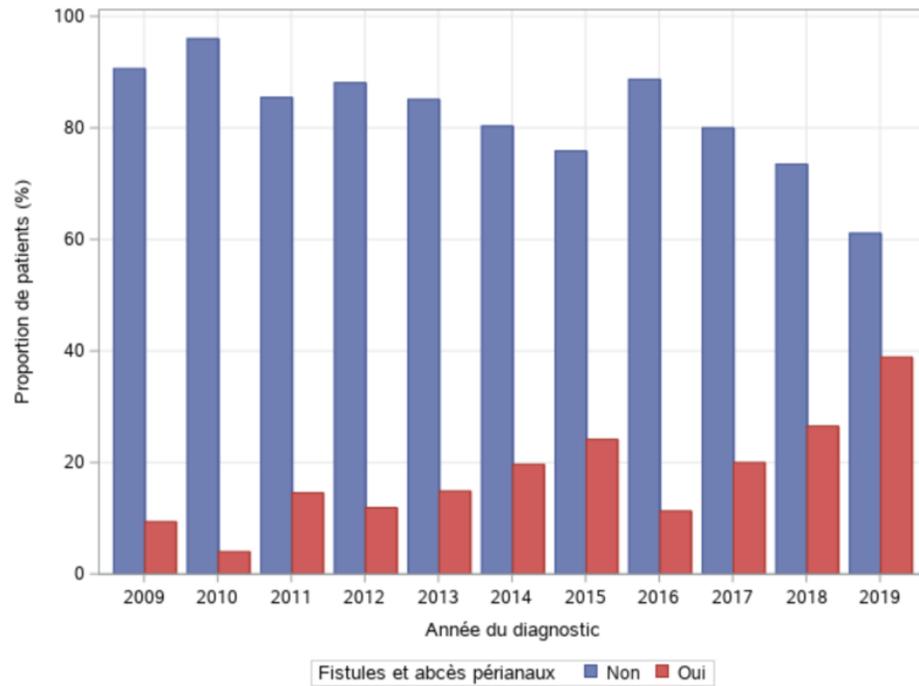
**Figure 9 :** Âge des patients selon l'année au diagnostic



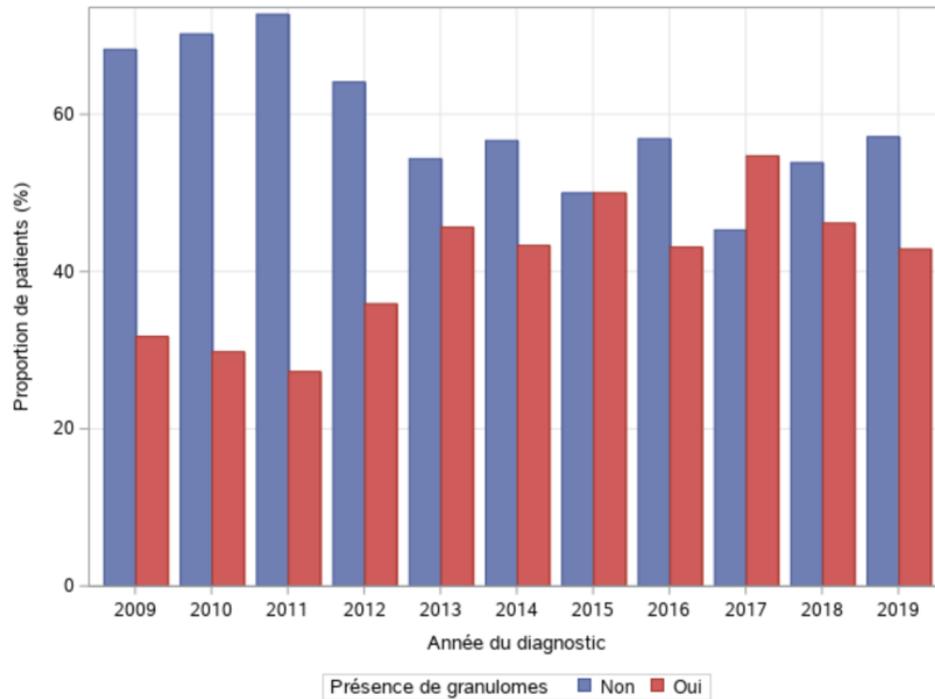
**Figure 10 :** Proportions de patients avec atteintes péri-anales inflammatoires selon l'année du diagnostic



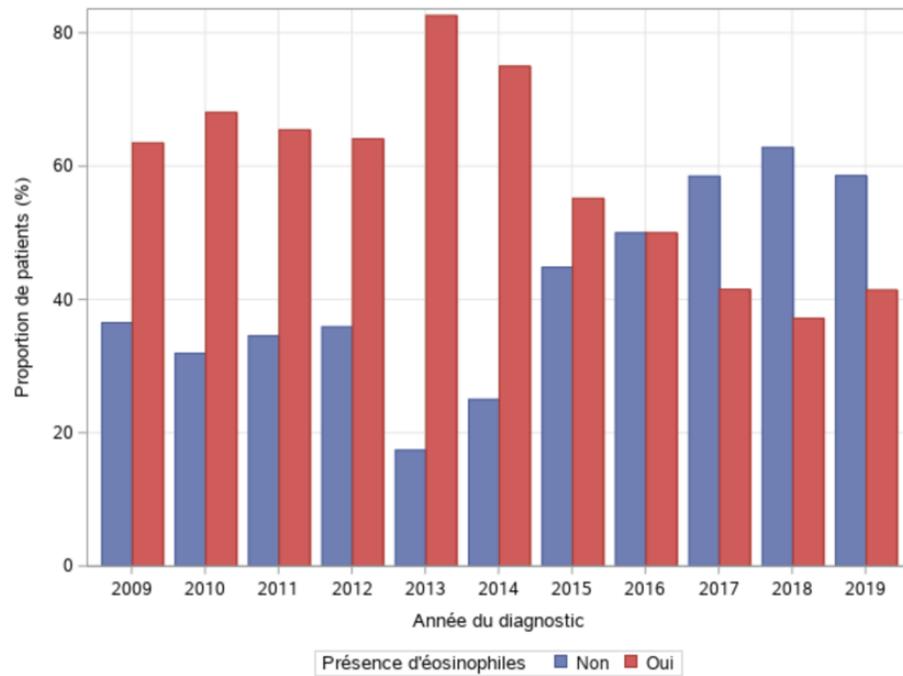
**Figure 11** : Proportions de patients avec fistules et abcès péri-anaux selon l'année du diagnostic



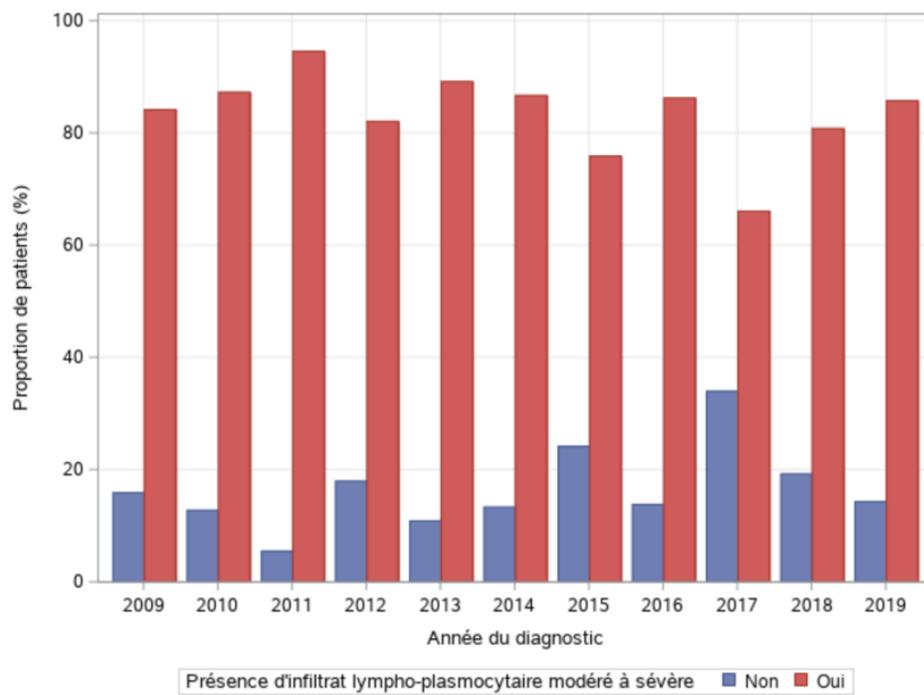
**Figure 12** : Proportions de patients avec granulomes selon l'année du diagnostic



**Figure 13 :** Proportions de patients avec augmentation des éosinophiles selon l'année du diagnostic



**Figure 14 :** Proportions de patients avec lympho-plasmocytose modérée à sévère selon l'année du diagnostic



#### 4.2.3 Détermination d'un profil phénotypique particulier de la MC en évolution

La présence de granulomes est associée à plus d'atteintes péri-anales et à un plus jeune âge au diagnostic. En effet, les patients sans granulomes présentaient à 24.73% des atteintes inflammatoires périnéales tandis que ceux avec granulomes en présentaient à 42.86% (OR = 2.28, IC à 95% [1.62; 3.21],  $p < 0.001$ ). Pour les fistules et abcès péri-anaux au diagnostic, ils étaient présents chez 14.13% des patients sans granulomes et chez 27.03% des patients avec granulomes (OR = 2.25, IC à 95% [1.51; 3.36],  $p < 0.001$ ). L'âge médian au diagnostic chez les patients sans granulomes était de 14.40 ans (IQR : 12.20-15.80) et cet âge chez les patients avec granulomes était de 13.50 ans (IQR = 10.60-15.50) (OR = 0.90, IC à 95% [0.85; 0.95],  $p = 0.0002$ ).

Les variables suivantes n'ont pas montré de changements significatifs au fil des années : les scores PCDAI et SES-CD au diagnostic, la localisation et le phénotype de la maladie, les symptômes et les z-scores au diagnostic et les marqueurs de laboratoire.

Néanmoins, la présence de granulomes aux biopsies digestives était associée à des scores PCDAI et SES-CD plus élevés au diagnostic, à des atteintes digestives plus diffuses et des marqueurs inflammatoires plus élevés. Les patients avec granulomes avaient un PCDAI médian de 35.00 (IQR=27.50-47.50) tandis que ceux n'en ayant pas avaient un PCDAI médian de 32.50 (IQR=25.00-42.50) (OR=1.01, IC à 95% [1.00; 1.03],  $p = 0.04$ ).

Les patients avec granulomes avaient un SES-CD médian de 12.00 (IQR = 8.00-19.00) tandis que ceux n'en ayant pas avaient un SES-CD médian de 10.00 (IQR = 6.00-16.00) (OR = 1.02, 95% CI [1.00; 1.04],  $p = 0.05$ ). Les patients avec granulomes présentaient dans 60.31% des cas des atteintes iléocoliques (L3), tandis que cette proportion était seulement de 40.66% chez les patients sans granulomes (OR L3 vs L1 = 2.44, IC à 95% [1.64; 3.62],  $p < 0.0001$  ; OR L3 vs L2 = 1.99, IC à 95% [1.32; 3.00],  $p = 0.001$ ).

Les patients avec granulomes avaient également des atteintes diffuses du tube digestif haut (L4ab) plus fréquentes : 18.15% versus 10.60% (OR=2.97, IC à 95% [1.78; 4.98],  $p < 0.0001$ ). Le niveau d'albumine médian au diagnostic chez les patients avec granulomes était de 31.00 g/L (IQR=27.00-35.00) tandis que celui des patients sans granulomes était de 33.00 g/L (IQR=29.00-38.00) (OR=0.94 [0.91; 0.97],  $p < 0.0001$ ). Le niveau de VS médian au diagnostic

chez les patients avec granulomes était de 34.50 (IQR=24.00-44.00) mm/h tandis que celui des patients sans granulomes était de 30.00 mm/h (IQR=19.00-44.00) (OR=1.02, IC à 95% [1.01; 1.03], p=0.01). Leurs niveaux de CF médians étaient également plus élevés au diagnostic comparé à ceux des patients sans granulomes : 1793.50 ug/g (IQR=695.00-2100.00) versus 1097.00 ug/g (IQR=421.00-1800.00) (OR pour chaque augmentation de 100 ug/g de CF = 1.04, IC à 95% [1.00; 1.08], p = 0.06).

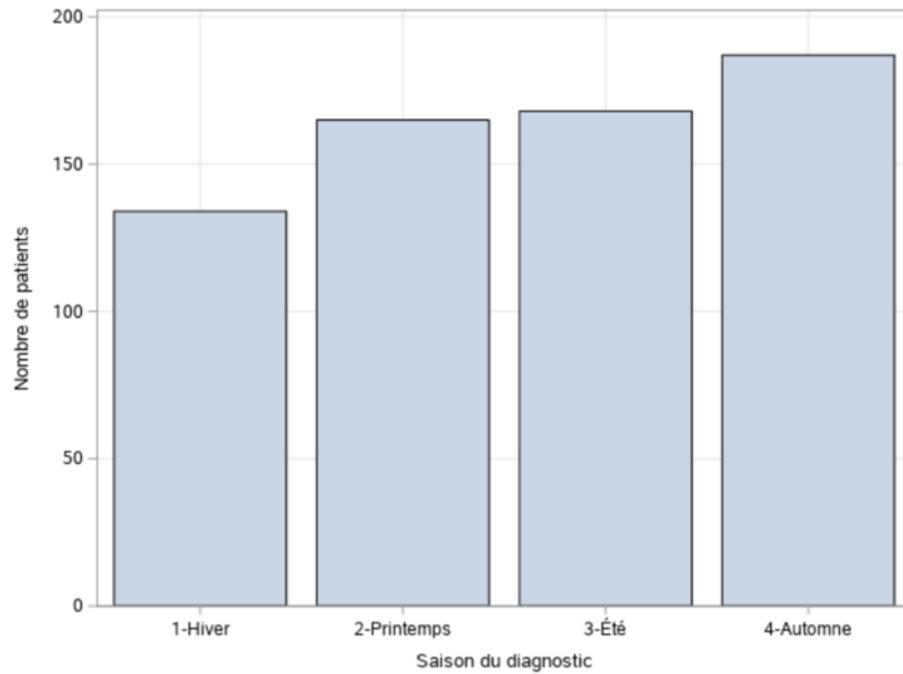
En plus de la présence moins fréquente de l'augmentation des éosinophiles et d'infiltrat lympho-plasmocytaire au fil des années, l'augmentation des éosinophiles aux biopsies est associée à plus d'infiltrat lympho-plasmocytaire. Les patients avec hyper éosinophilie présentaient à 87.68% un infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère tandis que cette proportion chute à 77.78% chez les patients ne présentant pas d'augmentation des éosinophiles (OR = 2.03, IC à 95% [1.33; 3.11], p=0.001).

### **4.3 Résultats de l'objectif 2 :**

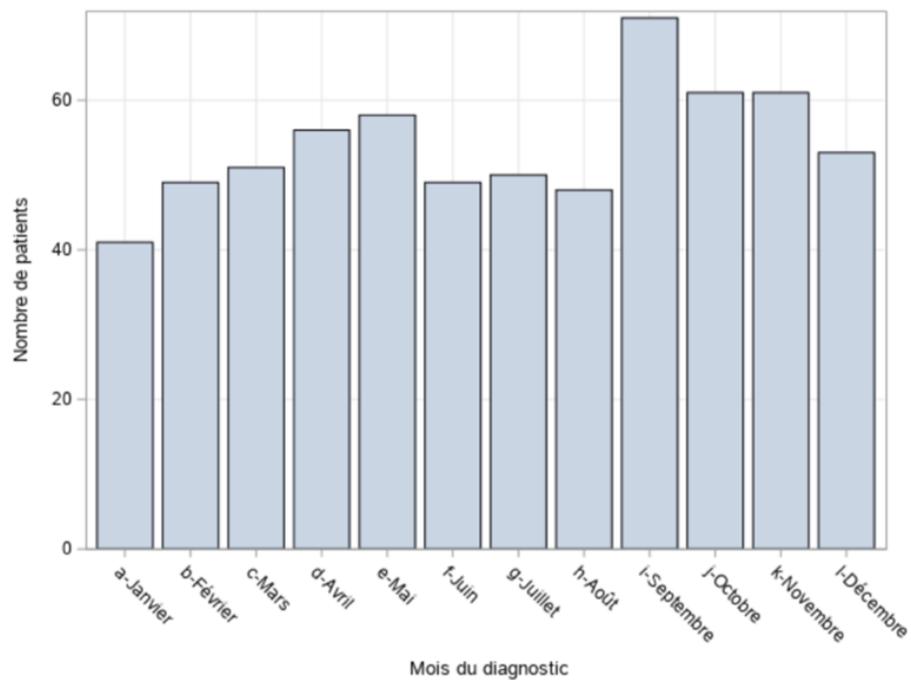
#### 4.3.1 Répartition des diagnostics de MC au courant de l'année

Il y a tendance à avoir moins de diagnostic de MC chez l'enfant l'hiver (134 diagnostics, 20.50%) que durant les autres saisons de l'année (moyenne de 174 diagnostics par saison, 26.50%) (p=0.03). La *Figure 15* illustre le nombre de nouveaux diagnostics selon la saison au diagnostic. La *Figure 16* illustre le nombre de diagnostics selon le mois du diagnostic. Le mois de septembre a un nombre de diagnostic statistiquement supérieur aux autres mois de l'année.

**Figure 15 :** Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon la saison du diagnostic



**Figure 16 :** Nombre de nouveaux diagnostics de MC selon le mois du diagnostic



### 4.3.2 Sévérité des diagnostics de MC et des phénotypes de la maladie au courant de l'année

Le *Tableau 9* présente les différentes caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire des patients selon la saison du diagnostic.

**Tableau 9** : Analyses bivariées des données cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire au diagnostic chez les patients selon la saison du diagnostic

	Diagnostic l'automne	Diagnostic l'hiver	Diagnostic le printemps	Diagnostic l'été	p Value
<b>Total, Nb.</b>	187	134	165	168	0.03
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>					
<b>Age, médiane (IQR), années</b>	14.20 (11.80-16.00)	13.95 (11.50-15.70)	14.00 (11.30-15.50)	13.61 (11.25-15.40)	0.67
<b>Sexe, Nb. (%)<sup>a</sup></b>					
Masculin	96 (51.34)	79 (58.96)	87 (52.73)	98 (58.33)	0.40
Féminin	91 (48.66)	55 (41.04)	78 (47.27)	70 (41.67)	
<b>z-score du poids, médiane (IQR)</b>	-0.42 (-1.36-0.45)	-0.83 (-1.44-0.19)	-0.60 (-1.43-0.26)	-0.77 (-1.52- -0.02)	0.05
<b>z-score de la taille, médiane (IQR)</b>	-0.23 (-0.94-0.62)	-0.13 (-0.78-0.63)	-0.21 (-0.88-0.59)	-0.38 (-0.94-0.28)	0.19
<b>z-score de l'IMC, médiane (IQR)</b>	-0.58 (-1.36-0.43)	-0.86 (-1.84-0.03)	-0.66 (-1.60-0.19)	-0.92 (-1.72-0.04)	0.03
PCDAI, médiane (IQR)	30.00 (22.50-37.50)	37.50 (27.50-47.50)	35.00 (27.50-47.50)	37.50 (25.00-50.00)	<0.001
<b>Symptômes au diagnostic, Nb. (%)</b>					
Douleur abdominale	163 (87.17)	117 (87.31)	152 (92.12)	158 (94.05)	0.08
Asthénie	68 (36.36)	58 (43.28)	92 (55.76)	78 (46.43)	0.004
Fièvre	25 (13.37)	33 (24.63)	37 (22.42)	36 (21.43)	0.05
Diarrhée	125 (66.84)	91 (67.91)	121 (73.33)	121 (72.02)	0.50
Rectorragies	92 (49.20)	56 (41.79)	64 (38.79)	81 (48.21)	0.16
Vomissements	37 (19.79)	20 (14.93)	35 (21.21)	36 (21.43)	0.48
Perte de poids	104 (55.61)	84 (62.69)	110 (66.67)	115 (68.45)	0.05
<b>Classification de Paris</b>					
<b>Âge au diagnostic, Nb. (%)</b>					
A2	16 (8.56)	8 (5.97)	4 (2.42)	14 (8.33)	0.02
A1b	150 (80.21)	118 (88.06)	140 (84.85)	126 (75.00)	
A1a	21 (11.23)	8 (5.97)	21 (12.73)	28 (16.67)	
<b>Localisation de l'atteinte digestive, Nb. (%)</b>					
L1	61 (32.62)	31 (23.13)	52 (31.52)	40 (23.81)	0.01
L2	56 (29.95)	27 (20.15)	27 (16.36)	39 (23.21)	
L3	65 (34.76)	76 (56.72)	83 (50.30)	87 (51.79)	
L4a isolé	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.60)	
L4b isolé	3 (1.60)	0 (0.00)	1 (0.61)	0 (0.00)	
L4ab isolé	2 (1.07)	0 (0.00)	2 (1.21)	1 (0.60)	
<b>Atteinte du tube digestif supérieur, Nb. (%)</b>					
Non	71 (37.97)	47 (35.07)	63 (38.18)	47 (27.98)	0.43
L4a	80 (42.78)	57 (42.54)	68 (41.21)	84 (50.00)	
L4b	13 (6.95)	9 (6.72)	15 (9.09)	9 (5.36)	
L4ab	23 (12.30)	57 (42.54)	68 (41.21)	84 (50.00)	
<b>Phénotype de la maladie, Nb. (%)</b>					
B1	156 (83.42)	121 (90.30)	141 (85.45)	137 (82.04)	0.62
B2	15 (8.02)	8 (5.97)	13 (7.88)	16 (9.58)	
B3	12 (6.42)	4 (2.99)	6 (3.64)	11 (6.59)	
B2B3	4 (2.14)	1 (0.75)	5 (3.03)	3 (1.80)	

<b>Présence d'atteinte péri-anale inflammatoire<sup>b</sup>, Nb. (%)</b>	52 (27.81)	45 (33.58)	45 (27.27)	63 (37.50)	0.13
<b>Présence d'abcès/fistules péri-anaux, Nb. (%)</b>	34 (18.18)	24 (17.91)	25 (15.15)	40 (23.81)	0.23
<b>Manifestations extra-intestinales, Nb. (%)</b>					
Stomatite aphteuse	35 (18.72)	34 (25.37)	45 (27.27)	44 (26.19)	0.22
Arthralgies	29 (15.51)	21 (15.67)	39 (23.64)	33 (19.64)	0.19
Arthrite	8 (4.28)	5 (3.73)	8 (4.85)	16 (9.52)	0.09
Erythème noueux	2 (1.07)	2 (1.49)	10 (6.06)	8 (4.76)	0.03
Éruption cutanée	14 (7.49)	8 (5.97)	7 (4.24)	8 (4.76)	0.56
<b>DONNÉES SUR L'ENDOSCOPIE ET LA PATHOLOGIE</b>					
<b>SES-CD, médiane (IQR)</b>	10.00 (6.00-18.00)	11.00 (8.00-17.00)	11.00 (6.00-18.00)	13.00 (9.00-20.00)	0.08
<b>Présence de distorsions architecturales, Nb. (%)</b>	145 (80.10)	101 (78.30)	122 (75.80)	119 (76.30)	0.76
<b>Présence d'infiltrat lymphoplasmocytaire modéré à sévère, Nb. (%)</b>	143 (79.01)	109 (84.50)	136 (84.47)	135 (86.54)	0.27
<b>Signes d'inflammation active modérée à sévère, Nb. (%)</b>	123 (67.96)	77 (59.69)	104 (64.60)	91 (58.33)	0.25
<b>Présence de granulomes, Nb. (%)</b>	71 (39.23)	53 (41.09)	69 (42.86)	66 (42.31)	0.91
<b>Augmentation des éosinophiles, Nb. (%)</b>	101 (55.80)	76 (58.91)	95 (59.01)	85 (54.49)	0.81
<b>Présence de follicules lymphoïdes, Nb (%)</b>	115 (63.54)	81 (62.79)	98 (60.87)	83 (53.21)	0.22
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE</b>					
<b>Hémoglobine, médiane (IQR), g/L</b>	119.00 (110.00-129.00)	118.00 (106.00-129.00)	117.00 (108.00-126.00)	114.50 (105.00-123.00)	0.02
<b>Albumine, médiane (IQR), g/L</b>	34.00 (29.00-37.00)	32.00 (27.50-37.00)	32.00 (28.00-36.00)	32.00 (28.00-37.00)	0.28
<b>Vitamine D totale, médiane (IQR), nmol/L</b>	57.00 (48.00-73.00)	48.50 (34.50-62.50)	46.00 (35.00-58.00)	65.00 (53.00-78.00)	0.003
<b>Protéine C réactive, médiane (IQR), mg/L</b>	20.30 (4.60-55.00)	30.60 (9.70-57.80)	28.90 (8.00-61.20)	30.30 (8.30-56.20)	0.44
<b>Vitesse de sédimentation, médiane (IQR), mm/h</b>	28.00 (18.00-39.00)	31.50 (20.00-45.00)	36.00 (25.00-46.00)	32.00 (22.00-45.00)	0.003
<b>Calprotectine fécale, médiane (IQR), ug/g</b>	1517.00 (540.00-1800.00)	887.00 (300.00-887.00)	1015.00 (365.00-2100.00)	1414.00 (859.00-2100.00)	0.26

<sup>a</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne. <sup>b</sup> Les atteintes péri-anales inflammatoires comprennent les fissures inflammatoires en plus des fistules et des abcès péri-anaux.

Les patients diagnostiqués en automne avaient un PCDAI médian de 30.00 (IQR = 22.50-37.50) significativement inférieur au PCDAI médian de 37.50 (IQR = 27.50-47.50) des patients ayant un diagnostic l'hiver, le printemps ou l'été ( $p < 0.001$ ) (*Figure 17*). Également, les patients diagnostiqués en automne avaient un retard staturo-pondéral moins important que les autres patients. Le z-score médian de l'IMC était de -0.58 (IQR = -1.36-0.43) et celui du poids était de -0.42 (IQR = -1.30-0.46) chez les patients diagnostiqués en automne, tandis que les z-scores de l'IMC et du poids chez les autres étaient respectivement de -0.79 (IQR = -1.72-0.07) ( $p = 0.004$ ) et -0.73 (IQR = -1.51-0.10) ( $p = 0.008$ ) (*Figures 18 et 19*).

Le SES-CD médian des patients à l'automne était inférieur à celui des autres, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Les patients diagnostiqués l'automne présentaient également moins de fièvre au diagnostic (13.37% versus 22.70%,  $p=0.007$ ) (*Figure 20*), moins de perte de poids (55.61% versus 66.17%,  $p=0.01$ ) (*Figure 21*) et moins d'asthénie (36.36% versus 48.82%,  $p=0.004$ ) (*Figure 22*).

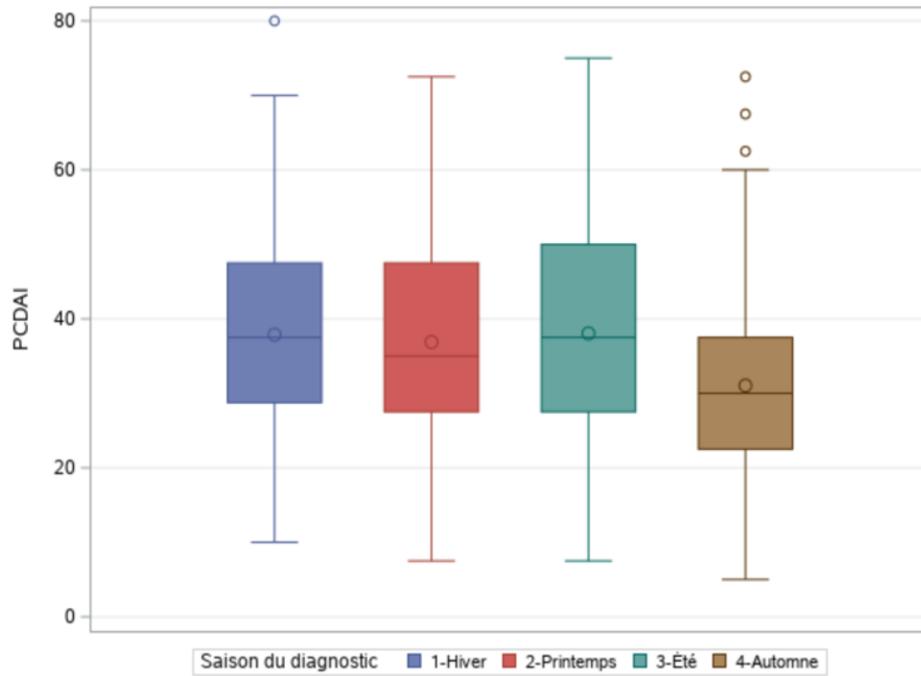
Les patients diagnostiqués l'été avaient un niveau d'hémoglobine médian de 114.50 g/L (IQR = 105.00-123.00) significativement inférieur au niveau d'hémoglobine médian des autres patients de 118.00 g/L (IQR = 108.00-128.00) ( $p=0.004$ ) (*Figure 23*). Également, les patients diagnostiqués l'été présentaient de l'arthrite à 9.52%, tandis que les autres en présentaient seulement à 4.32% ( $p=0.01$ ) (*Figure 24*).

Le niveau médian de VS chez les patients ayant un diagnostic au printemps était supérieur à celui des autres patients, respectivement : 36.00 mm/h (IQR = 25.00-46.00) et 30.00 mm/h (IQR = 20.00-43.00) ( $p=0.01$ ) (*Figure 25*). Les patients diagnostiqués au printemps avaient également plus d'érythème noueux que les autres, avec des proportions respectives de 6.06% et 2.45% ( $p=0.03$ ) (*Figure 26*).

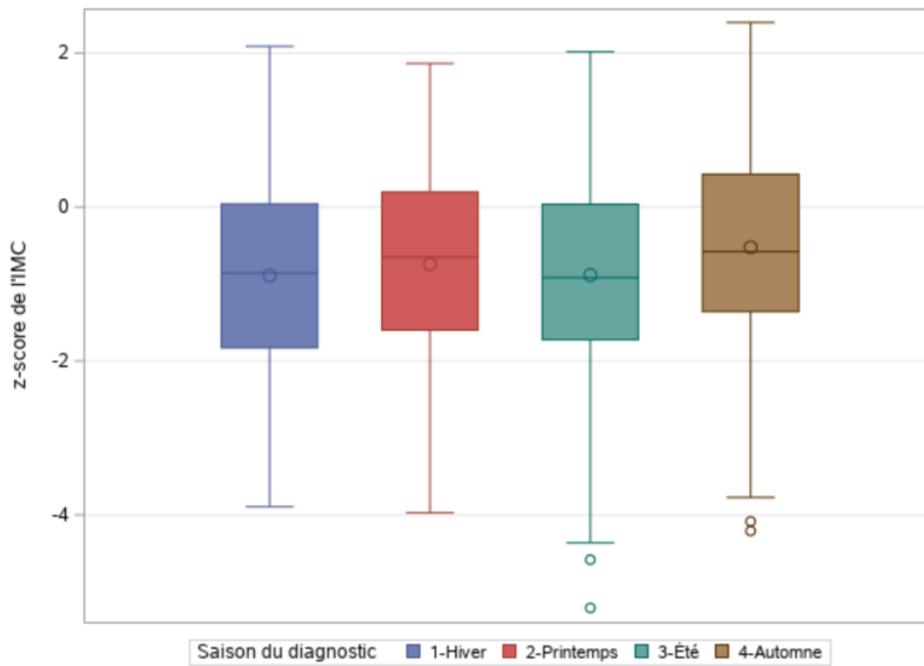
La localisation iléale (L1) se manifestait chez 32.85% des patients diagnostiqués au printemps et en automne, tandis que les autres présentaient une atteinte L1 dans 23.67% des cas ( $p=0.01$ ). La localisation colique (L2) se manifestait chez 27.30% des patients diagnostiqués en été et en automne, tandis que les autres présentaient dans 18.24% des cas une atteinte L2 ( $p=0.01$ ). Finalement, la localisation iléo-colique (L3) représentait seulement 35.71% des patients diagnostiqués en automne, tandis que les patients diagnostiqués pendant les 3 autres saisons de l'année présentaient une atteinte L3 dans 53.25% des cas ( $p=0.0002$ ) (*Figure 27*).

Les taux de vitamine D étaient les plus élevés à l'été et à l'automne (*Figure 28*). Le niveau médian de vitamine D chez ces patients était de 60.00 nmol/L (IQR=50.00-78.00) comparé à 47.00 nmol/L (IQR=35.00-58.00) chez les autres ( $p=0.0003$ ). Également, les niveaux de vitamine D au diagnostic étaient inversement corrélés aux scores PCDAI (coefficient de corrélation de Pearson= -0.19,  $p=0.03$ ) et SES-CD (coefficient de corrélation de Pearson= -0.20,  $p=0.04$ ).

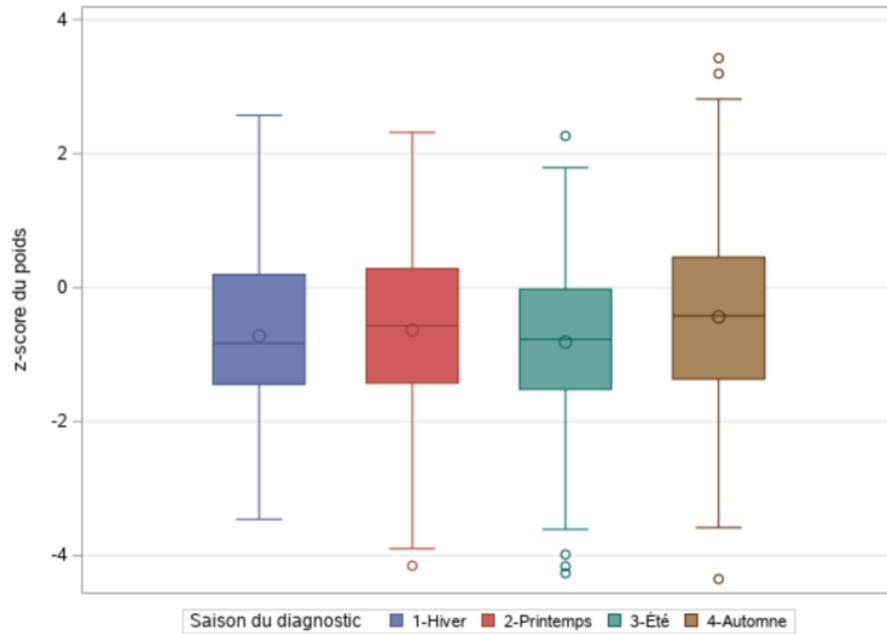
**Figure 17 : PCDAI au diagnostic selon la saison**



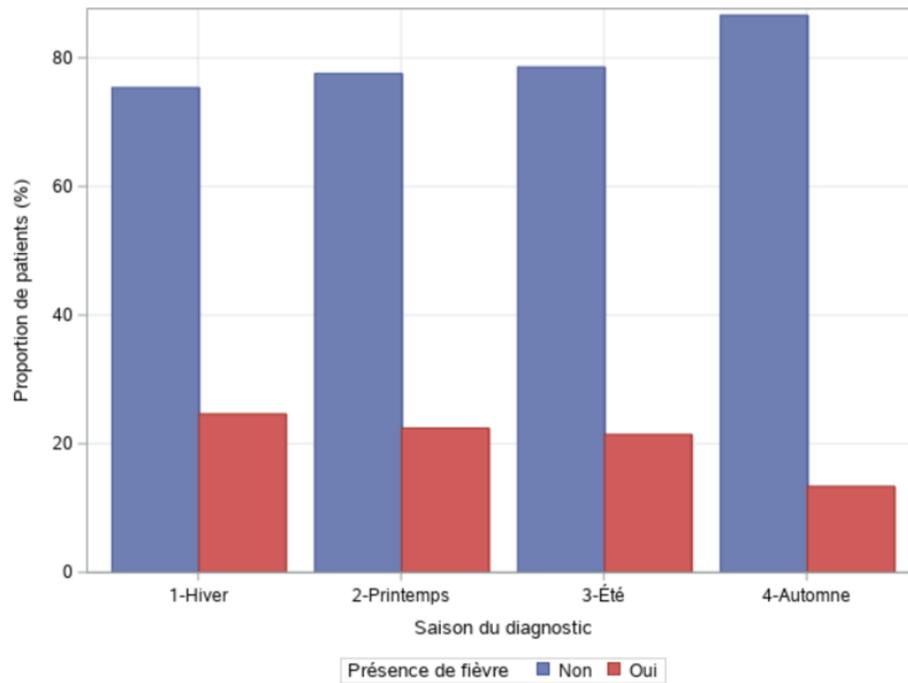
**Figure 18 : z-score de l'IMC au diagnostic selon la saison**



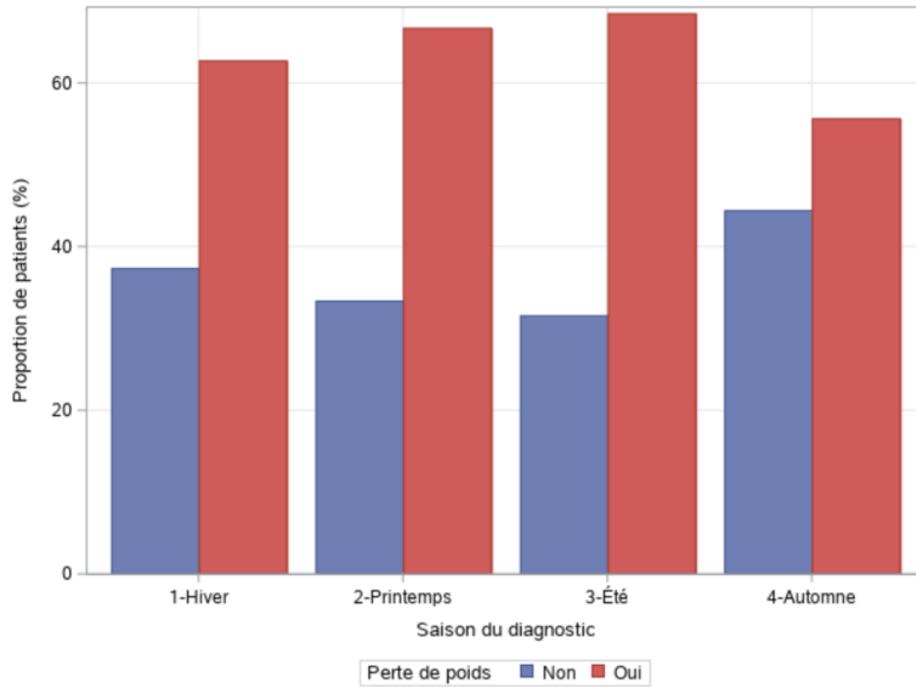
**Figure 19 :** z-score du poids au diagnostic selon la saison



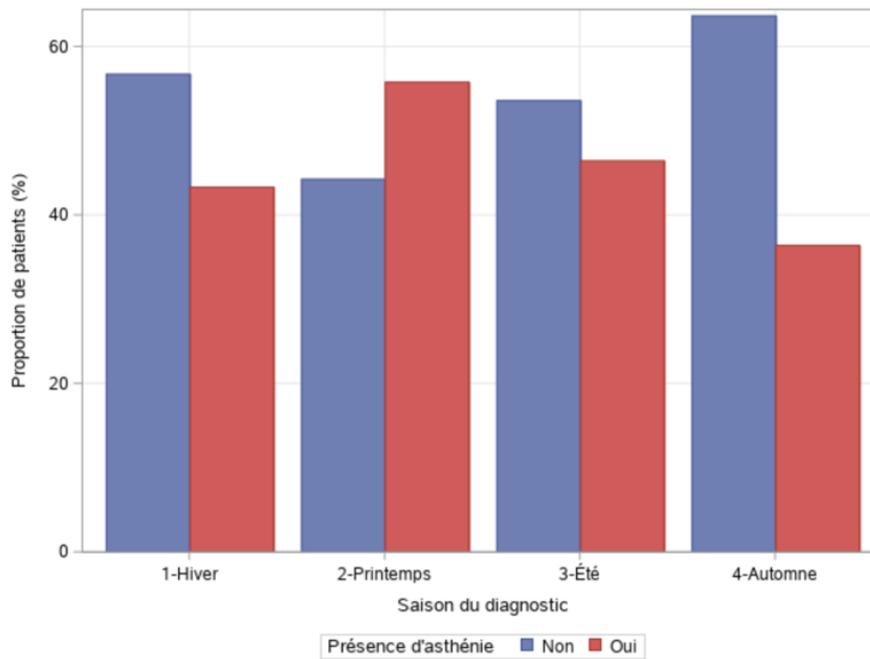
**Figure 20 :** Proportions de patients avec fièvre au diagnostic selon la saison



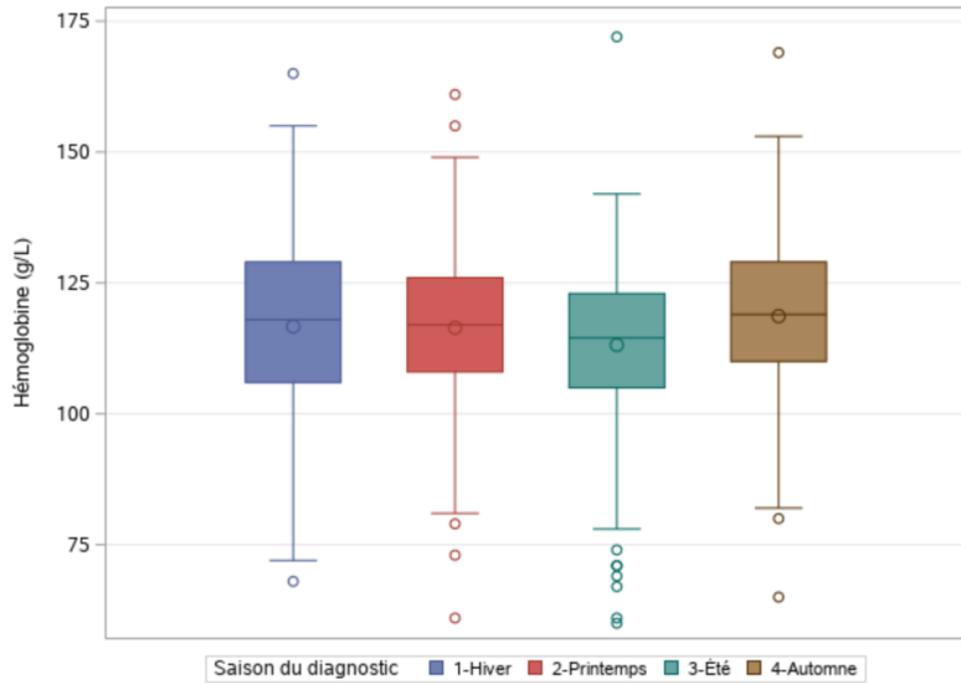
**Figure 21 :** Proportions de patients avec perte de poids au diagnostic selon la saison



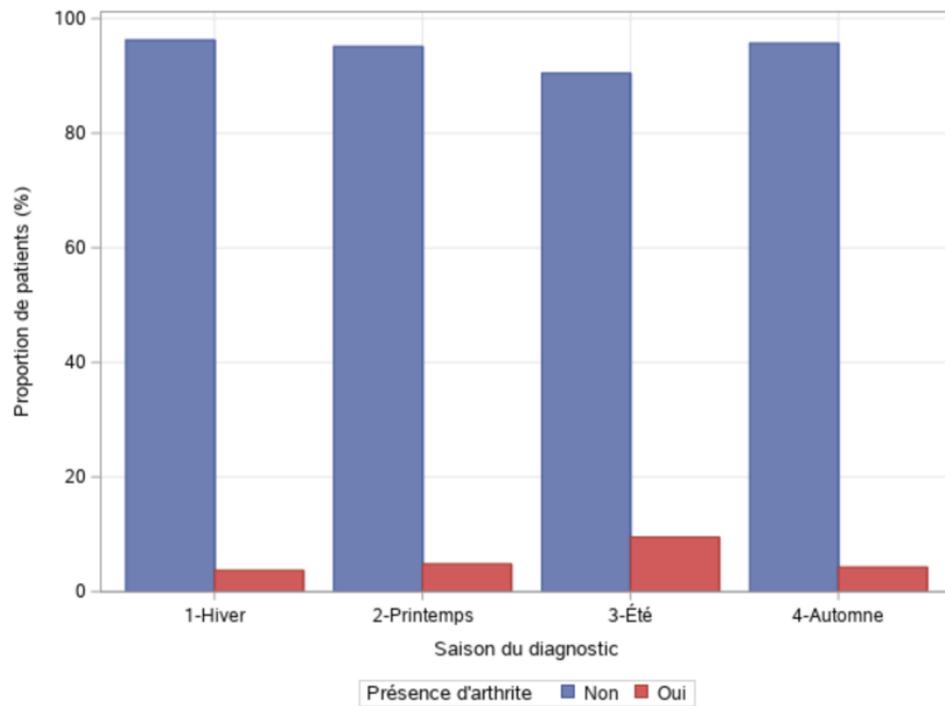
**Figure 22 :** Proportions de patients avec asthénie au diagnostic selon la saison



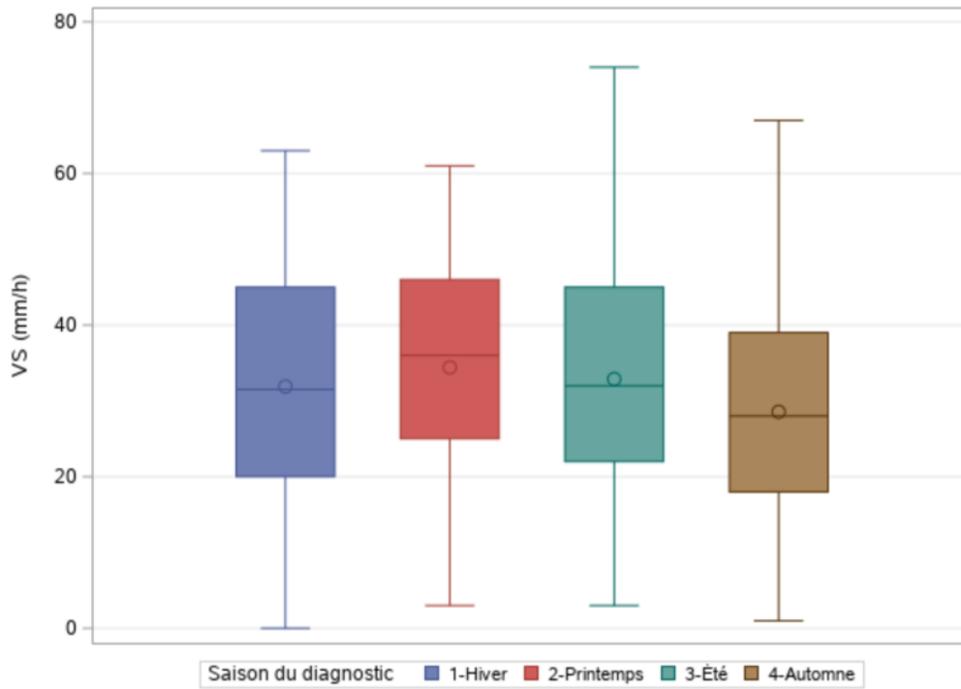
**Figure 23 : Hémoglobine au diagnostic selon la saison**



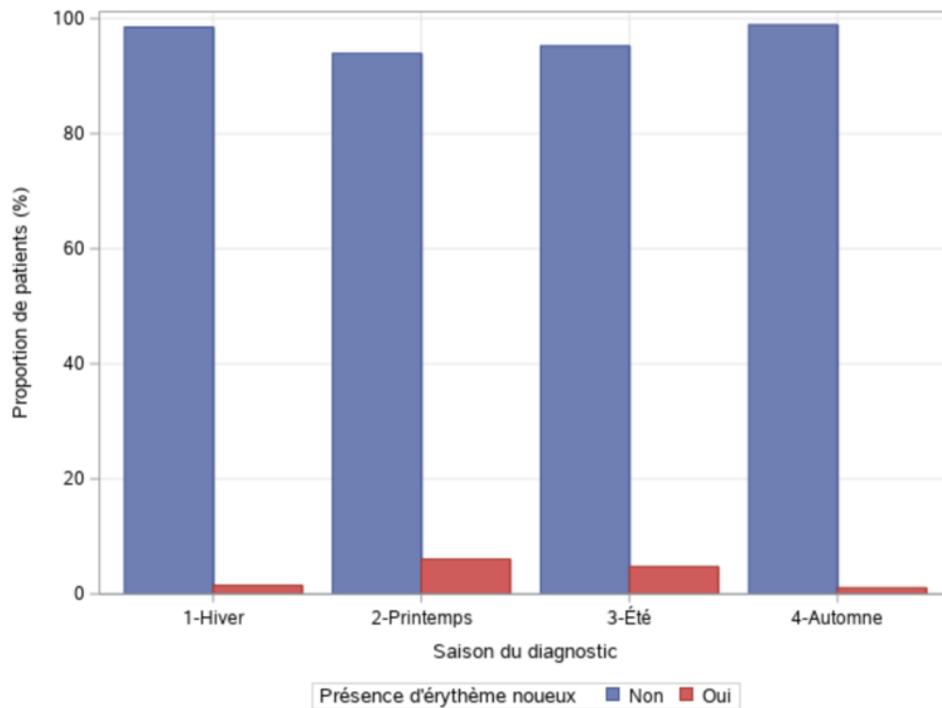
**Figure 24 : Proportions de patients avec arthrite au diagnostic selon la saison**



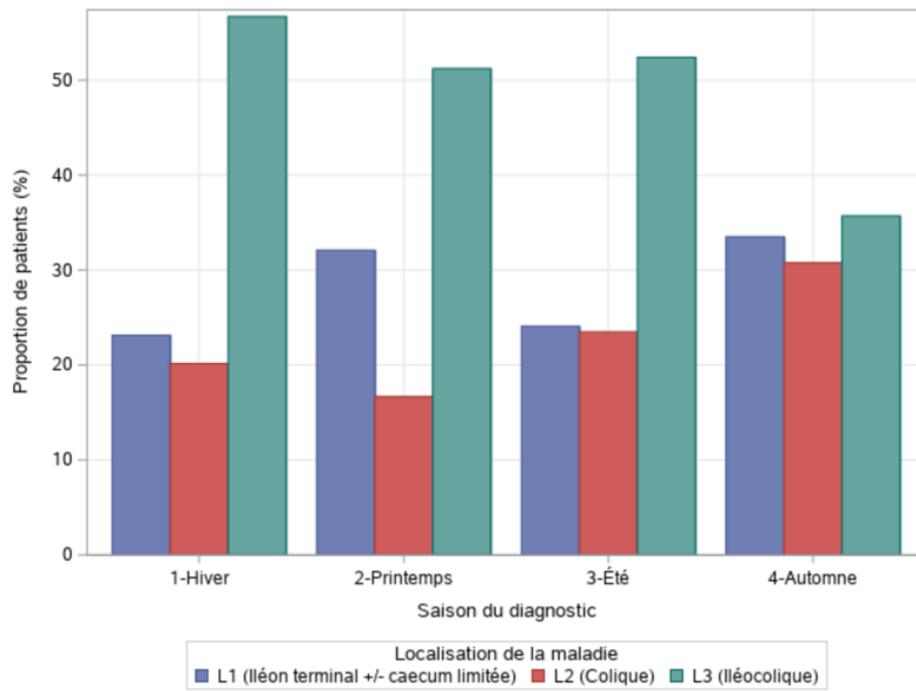
**Figure 25 : VS au diagnostic selon la saison**



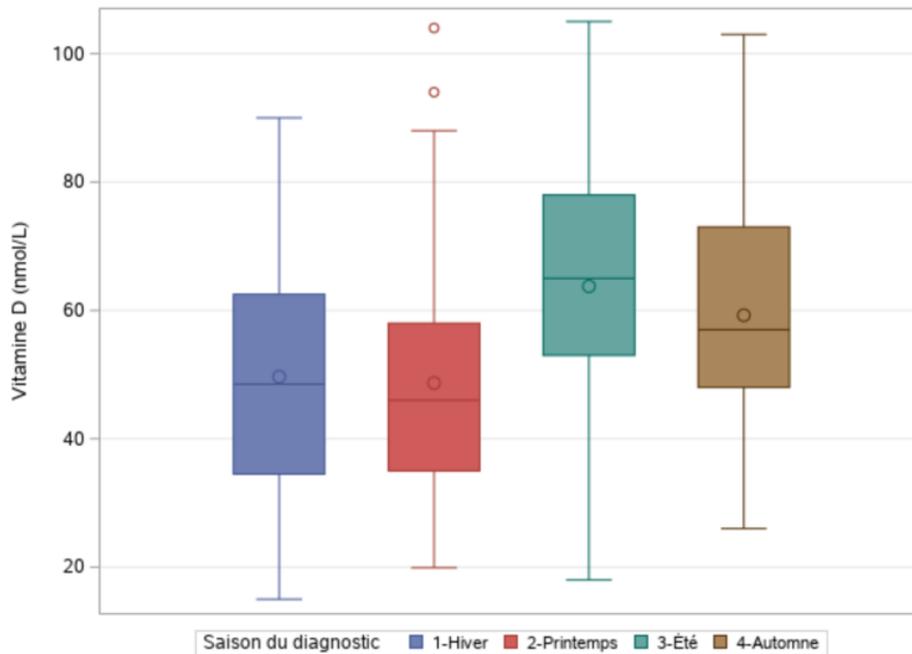
**Figure 26 : Proportions de patients avec érythème noueux au diagnostic selon la saison**



**Figure 27 :** Proportions de patients aux localisations L1-L2-L3 par la classification de Paris au diagnostic selon la saison



**Figure 28 :** Vitamine D au diagnostic selon la saison

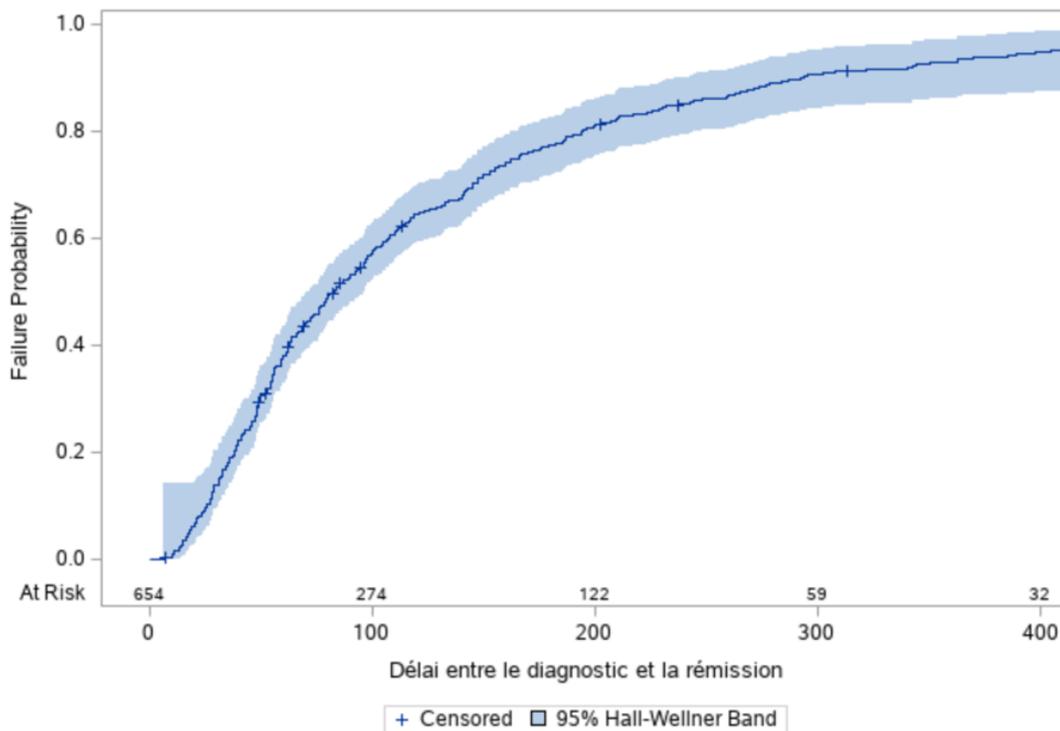


#### 4.4 Résultats de l'objectif 3 :

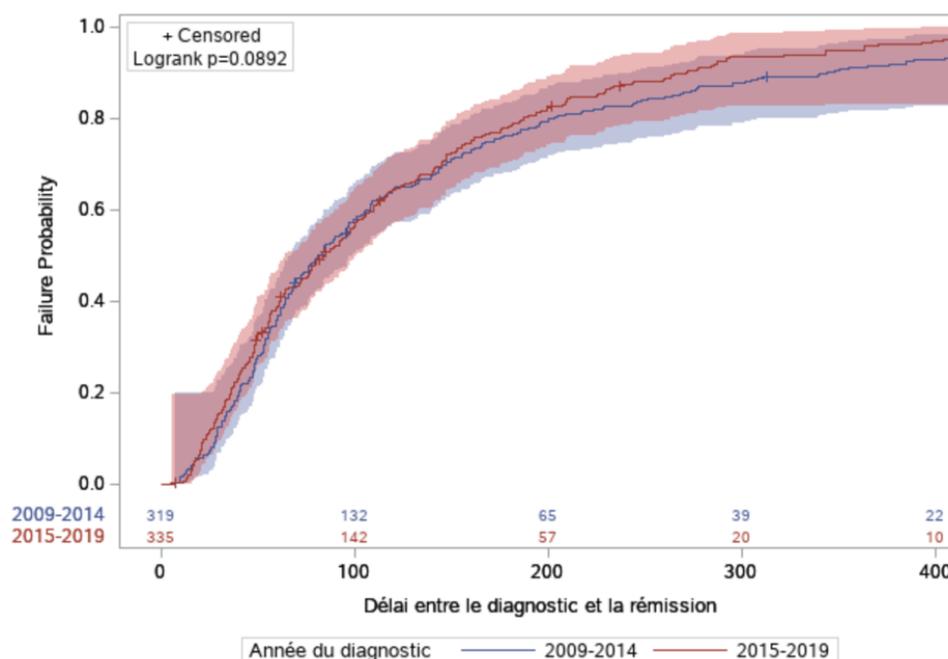
##### 4.4.1 Description du délai à la rémission clinique chez les patients et évolution de ce délai au fil de la décennie

La durée de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 896.13 personnes-années. Au total, 15 patients n'ont pas atteint la rémission initiale avant leur transfert en médecine adulte (2.29%). Les patients de la cohorte entraient en rémission clinique en médiane 80 jours suivant le diagnostic (IQR = 45.00-162.00). (Figure 29). Il n'y a pas eu de changement dans le délai à la rémission clinique au fil de la décennie (Figure 30). Les patients ayant eu un diagnostic entre 2009 et 2014 entraient en rémission clinique en médiane 80.00 jours (IQR=47.00-167.00) suivant le diagnostic et les patients ayant eu un diagnostic entre 2015 et 2019 entraient en rémission clinique en médiane 81.50 (IQR = 41.00-160.00) jours suivant le diagnostic (p=0.16).

**Figure 29 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients



**Figure 30 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon l'année du diagnostic



#### 4.4.2 Facteurs associés au délai à la rémission clinique

Les *Tableaux 10 et 11* présentent l'association entre les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques, de laboratoires et de traitements des patients et le délai à la rémission clinique. Le *Tableau 10* inclut toutes les variables catégorielles et le *Tableau 11* inclut toutes les variables continues.

**Tableau 10 :** Analyses bivariées du délai à la rémission clinique entre les patients selon les variables catégorielles des caractéristiques cliniques, histologiques et de traitements des patients

	Délais à la rémission, médiane (IQR), jours	Coefficient de régression $\beta$ bivarié [IC à 95%]	p Value
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>			
<b>Sexe</b>			
Masculin	76.00 (42.50-149.50)	0	0.09
Féminin	89.00 (46.00-175.00)	16.70 [6.71; 26.70]	
<b>Symptômes au diagnostic</b>			
<b>Douleur abdominale</b>			
<i>Oui</i>	80.00 (45.00-157.00)	-5.63 [-22.20; 10.94]	0.73
<i>Non</i>	97.00 (40.50-182.50)	0	
<b>Asthénie</b>			
<i>Oui</i>	83.00 (41.00-151.00)	-6.46 [-16.43; 3.53]	0.52
<i>Non</i>	79.50 (46.00-166.50)	0	

<b>Fièvre</b>				
<i>Oui</i>	63.00 (38.00-111.00)	-26.28 [-38.60; -13.96]		0.03
<i>Non</i>	84.00 (47.00-167.00)	0		
<b>Diarrhée</b>				
<i>Oui</i>	83.00 (45.00-162.00)	11.74 [0.90; 22.56]		0.28
<i>Non</i>	77.00 (45.00-155.00)	0		
<b>Rectorragies</b>				
<i>Oui</i>	84.50 (49.00-175.00)	11.82 [1.82; 21.82]		0.24
<i>Non</i>	76.00 (39.00-153.00)	0		
<b>Vomissements</b>				
<i>Oui</i>	90.00 (47.00-145.00)	-1.81 [-14.35; 10.73]		0.89
<i>Non</i>	78.50 (44.00-166.00)	0		
<b>Perte de poids</b>				
<i>Oui</i>	76.00 (43.00-156.00)	-9.20 [-19.49; 1.09]		0.37
<i>Non</i>	94.50 (46.50-164.00)	0		
<b>Classification de Paris</b>				
<b>Âge au diagnostic</b>				
A1a	76.00 (42.00-150.00)	0		0.64
A1b	80.00 (45.00-160.00)	12.65 [-2.70; 27.99]		
A2	92.00 (49.00-165.00)	1.76 [-22.96; 26.48]		
<b>Localisation de l'atteinte digestive</b>				
L1	83.00 (45.00-150.00)	0		0.25
L2	89.00 (55.00-168.00)	23.36 [9.29; 37.43]		
L3	71.50 (38.00-162.00)	9.29 [-2.56; 21.14]		
<b>Atteinte du tube digestif supérieur</b>				
Non	77.50 (44.00-145.00)	0		0.28
L4a	80.00 (41.00-153.00)	-3.36 [-14.63; 7.91]		
L4b	99.50 (56.00-230.00)	30.07 [9.72; 50.42]		
L4ab	78.00 (45.00-167.00)	15.18 [-0.58; 30.94]		
<b>Phénotype de la maladie</b>				
B1	78.00 (43.00-157.00)	0		0.77
B2	100.50 (55.55-199.00)	11.30 [-6.99; 29.59]		
B3	96.50 (40.50-158.50)	-11.42 [-34.33; 11.51]		
B2B3	70.00 (50.00-131.00)	-23.93 [-59.28; 11.42]		
<b>Présence d'atteinte péri-anale inflammatoire<sup>a</sup></b>				
<i>Oui</i>	96.00 (42.00-168.00)	3.33 [-7.41; 14.07]		0.76
<i>Non</i>	77.00 (45.50-155.00)	0		
<b>Présence d'abcès/fistules péri-anaux</b>				
<i>Oui</i>	100.50 (47.00-171.50)	13.81 [1.08; 26.54]		0.28
<i>Non</i>	77.00 (43.00-156.00)	0		
<b>Manifestations extra-intestinales<sup>b</sup></b>				
<b>Stomatite aphteuse</b>				
<i>Oui</i>	75.50 (45.50-147.00)	-7.71 [-19.39; 3.97]		0.52
<i>Non</i>	84.00 (44.00-167.00)	0		
<b>Arthralgies</b>				
<i>Oui</i>	77.50 (43.00-143.00)	-10.66 [-23.48; 2.16]		0.41
<i>Non</i>	81.00 (45.00-165.00)	0		
<b>Arthrite</b>				
<i>Oui</i>	80.00 (48.00-143.00)	-4.57 [-25.87; 16.73]		0.83
<i>Non</i>	80.00 (43.00-162.00)	0		
<b>Erythème noueux</b>				
<i>Oui</i>	89.00 (59.00-117.00)	-17.17 [-45.07; 10.73]		0.54
<i>Non</i>	79.00 (45.00-162.00)	0		
<b>Éruption cutanée</b>				
<i>Oui</i>	80.00 (43.50-149.50)	-15.87 [-37.44; 5.70]		0.46
<i>Non</i>	80.00 (45.00-160.00)	0		
<b>DONNÉES HISTO-PATHOLOGIQUES</b>				
<b>Présence de distorsions architecturales</b>				

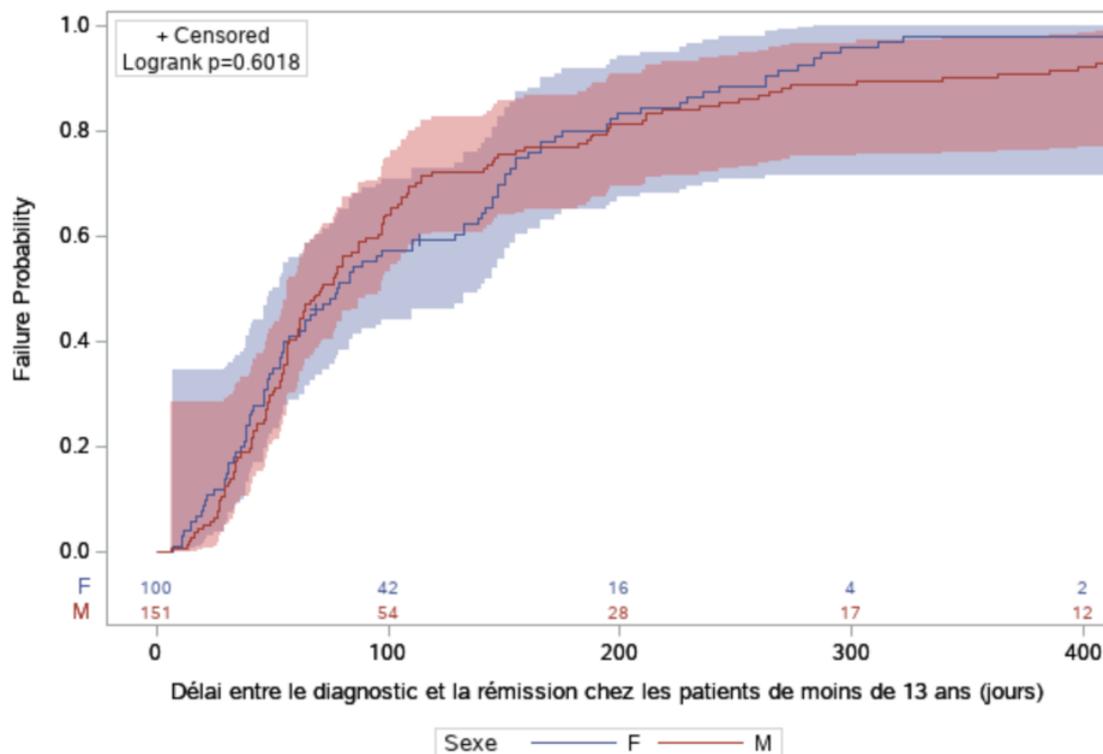
<i>Oui</i>	78.00 (45.00-155.00)	-13.78 [-25.70; -1.86]	0.25
<i>Non</i>	84.00 (43.00-162.00)	0	
<b>Présence d'infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère</b>			
<i>Oui</i>	80.00 (43.50-159.50)	8.14 [-5.27; 21.54]	0.54
<i>Non</i>	84.00 (45.00-155.00)	0	
<b>Signes d'inflammation active modérés à sévères</b>			
<i>Oui</i>	78.50 (43.00-155.00)	1.94 [-8.38; 12.26]	0.85
<i>Non</i>	85.00 (45.00-162.00)	0	
<b>Présence de granulomes</b>			
<i>Oui</i>	81.00 (41.00-175.00)	13.16 [3.07; 23.25]	0.19
<i>Non</i>	80.00 (46.00-150.00)	0	
<b>Augmentation des éosinophiles</b>			
<i>Oui</i>	79.00 (45.00-151.00)	-15.71 [-25.75; -5.67]	0.12
<i>Non</i>	86.00 (43.00-175.00)	0	
<b>Présence de follicules lymphoïdes</b>			
<i>Oui</i>	72.00 (40.00-150.00)	-27.25 [-37.34; -17.16]	0.007
<i>Non</i>	97.00 (48.00-186.00)	0	
<b>DONNÉES SUR LES TRAITEMENTS</b>			
<b>Premier traitement d'induction administré</b>			
NEE	59.50 (38.50-116.50)	0	<0.0001
Corticoïdes (IV, PO)	77.00 (43.00-153.00)	20.61 [8.16; 33.06]	
5 ASA Oraux	128.50 (61.00-226.00)	75.69 [60.28; 91.10]	
Anti TNF-alpha	96.50 (40.00-160.00)	29.04 [10.83; 47.25]	
<b>Prise de corticoïdes IV comme traitement d'induction</b>			
<i>Oui</i>	72.00 (47.00-134.00)	-14.68 [-26.26; -3.10]	0.21
<i>Non</i>	83.00 (42.00-166.00)	0	
<b>Prise de corticoïdes PO comme traitement d'induction</b>			
<i>Oui</i>	90.00 (48.00-187.00)	33.32 [23.26; 43.35]	0.001
<i>Non</i>	64.00 (39.00-136.50)	0	
<b>Prise de 5ASA oraux comme traitement d'induction</b>			
<i>Oui</i>	128.00 (66.00-226.00)	62.89 [51.60; 74.18]	<0.0001
<i>Non</i>	68.00 (40.00-145.00)	0	
<b>Prise de NEE comme traitement d'induction</b>			
<i>Oui</i>	64.00 (41.50-142.50)	-15.31 [-26.06; -4.56]	0.15
<i>Non</i>	89.00 (46.00-166.00)	0	
<b>Prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction</b>			
<i>Oui</i>	119.00 (53.00-230.00)	66.36 [56.59; 76.13]	<0.0001
<i>Non</i>	66.00 (39.00-119.00)	0	
<b>Prise d'antibiotiques au diagnostic<sup>b</sup></b>			
<i>Oui</i>	76.00 (41.00-76.00)	-24.44 [-37.23; -11.65]	0.06
<i>Non</i>	81.00 (45.00-166.00)	0	
<b>Prise de méthotrexate dans le premier mois après le diagnostic<sup>c</sup></b>			
<i>Oui</i>	89.00 (54.00-118.00)	-106.27 [-132.54; -80.00]	0.0001
<i>Non</i>	188.00 (102.00-277.00)	0	
<b>Prise de thiopurines dans le premier mois après le diagnostic<sup>d</sup></b>			
<i>Oui</i>	76.00 (46.50-126.50)	-52.43 [-73.92; -30.94]	0.02
<i>Non</i>	121.00 (56.00-243.00)	0	
<b>Prise de 5 ASA Oraux dans le premier mois après le diagnostic<sup>e</sup></b>			
<i>Oui</i>	112.00 (61.00-181.00)	-49.82 [-76.25; -23.39]	0.06
<i>Non</i>	173.50 (86.50-272.00)	0	

Prise d'anti TNF-alpha dans le premier mois après le diagnostic <sup>f</sup>			
Oui	62.00 (38.00-141.00)	-120.60 [-137.25; -103.95]	
Non	195.50 (133.00-294.00)	0	<0.0001
Taux d'infliximab moyen ≥ 10 ug/mL			
Oui	140.50 (63.00-193.00)	-74.44 [-99.93; -48.95]	
Non	184.00 (134.00-287.00)	0	0.004

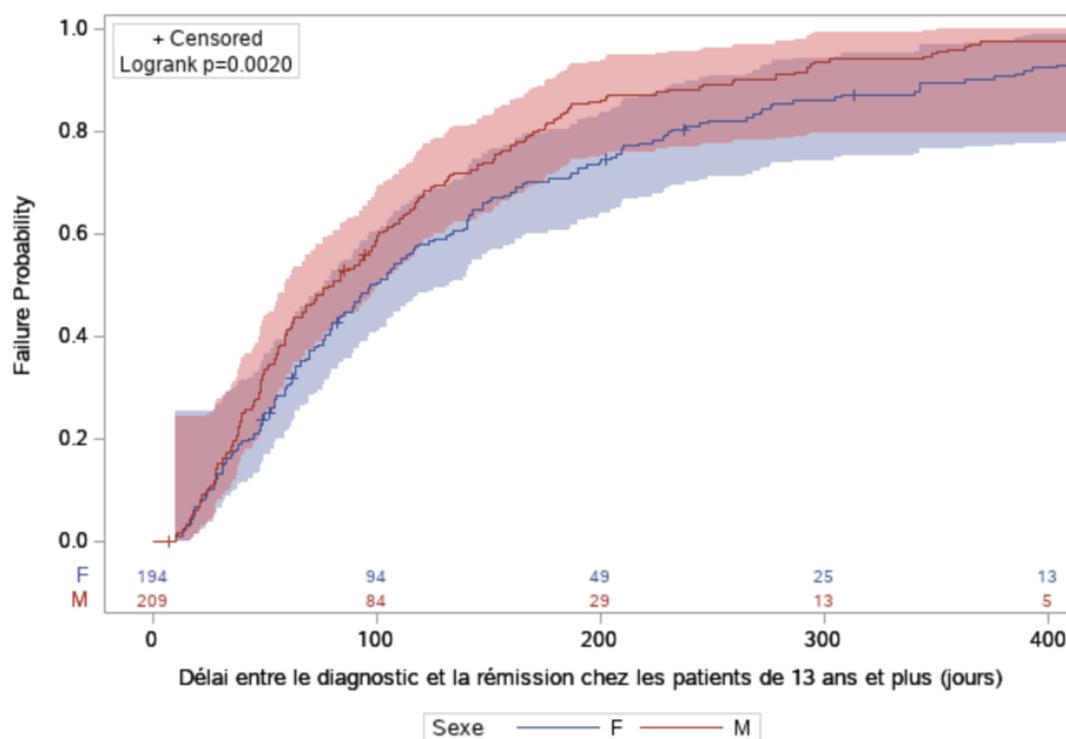
<sup>a</sup> Les atteintes péri-anales inflammatoires comprennent les fissures inflammatoires en plus des fistules et des abcès péri-anaux  
<sup>b</sup> Prise d'antibiotiques à +/- 15 jours du diagnostic. <sup>c</sup> Ces analyses n'ont été faites que chez les patients ayant commencé leurs traitements de méthotrexate avant la rémission initiale. <sup>d</sup> Ces analyses n'ont été faites que chez les patients ayant commencé leurs traitements de thiopurines avant la rémission initiale. <sup>e</sup> Ces analyses n'ont été faites que chez les patients ayant commencé leurs traitements de 5ASA Oraux avant la rémission initiale. <sup>f</sup> Ces analyses n'ont été faites que chez les patients ayant commencé leurs traitements d'anti TNF-alpha avant la rémission initiale.

Chez les garçons, le délai médian avant d'atteindre la rémission initiale était de 76.00 jours (IC à 95% [64.00; 87.00]), inférieur à celui des filles de 92.00 jours (IC à 95% [79.00; 110.00]) (p=0.03). Toutefois, chez les moins de 13 ans, il n'y avait pas de différence entre le délai médian à la rémission entre les garçons et les filles, respectivement de 71.00 jours (IC à 95% [61.00; 87.00]) et de 78.00 jours (IC à 95% [55.00; 129.00]) (p=0.60) (Figure 31). À l'inverse, chez les 13 ans et plus, le délai médian à la rémission des garçons était significativement inférieur à celui des filles, respectivement de 79.50 jours (IC à 95% [63.00; 96.00]) et de 97.00 jours (IC à 95% [83.00; 116.00]) (p=0.002) (Figure 32).

**Figure 31 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients de moins de 13 ans selon le sexe



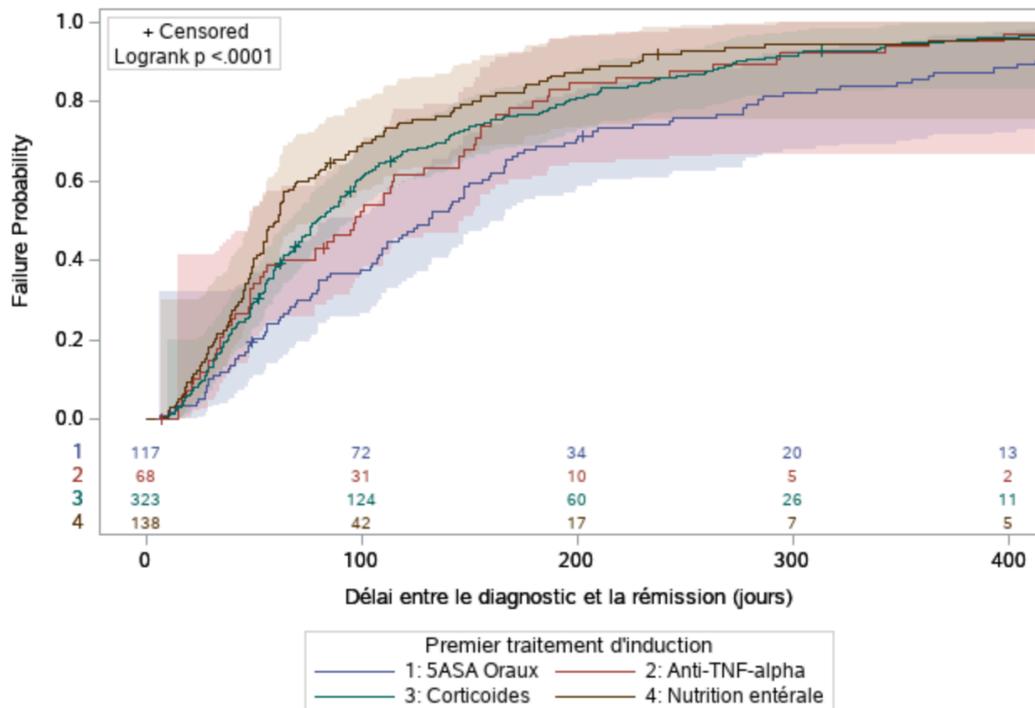
**Figure 32 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients de 13 ans et plus selon le sexe



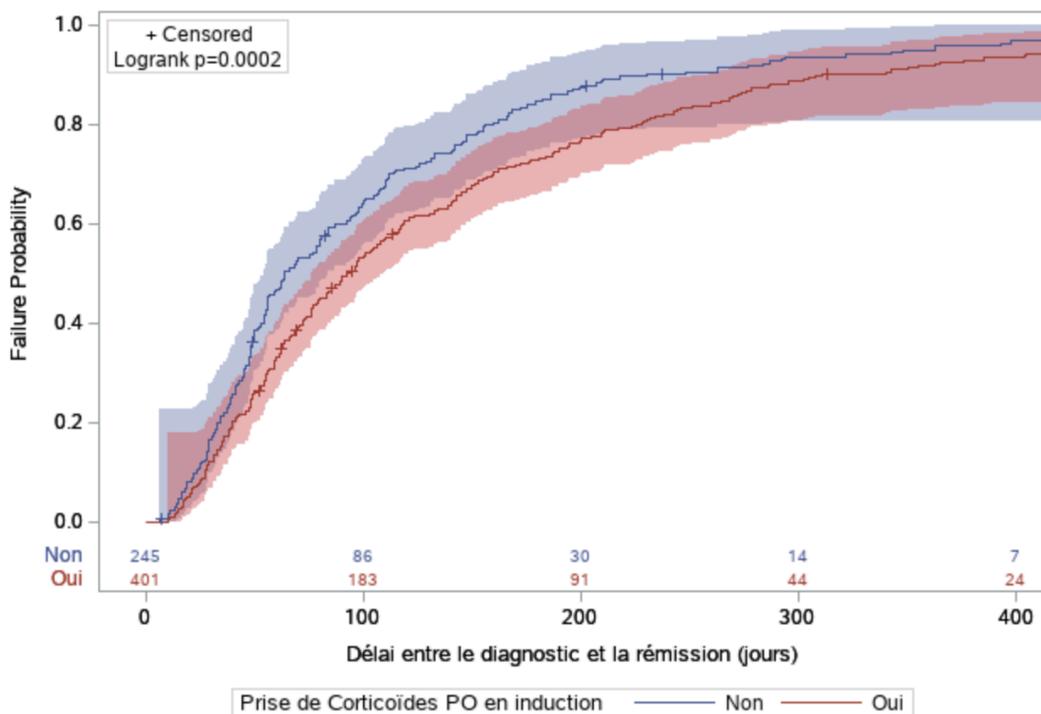
La *Figure 33* illustre le délai à la rémission des patients selon le premier traitement d'induction administré. En ordre croissant, voici les délais médians à la rémission des patients selon le premier traitement d'induction : NEE : 60.50 jours (IC à 95% [53.00; 68.00]), corticoïdes : 79.00 jours (IC à 95% [71.00; 90.00]), anti TNF-alpha : 97.00 jours (IC à 95% [54.00; 115.00]) et 5ASA oraux : 131.00 jours (IC à 95% [108.00; 150.00]) ( $p < 0.0001$ ). Les patients ayant reçu des corticoïdes avant la rémission avaient le délai médian à la rémission le plus long : 92.00 jours (IC à 95% [80.00; 104.00]) versus 64.00 (IC à 95% [56.00; 80.00]) ( $p = 0.0002$ ) (*Figure 34*). Les patients ayant eu recours à des traitements d'anti TNF-alpha avant la rémission avaient un délai médian à la rémission plus long : 123.00 jours (IC à 95% [105.00; 145.00]) versus 68.00 jours (IC à 95% [62.00; 76.00]) ( $p < 0.0001$ ) (*Figure 35*). Les patients ayant reçu des 5ASA oraux en induction avant la rémission avaient un délai médian à la rémission plus long : 131.00 jours (IC à 95% [109.00; 147.00]) versus 70.00 jours (IC à 95% [62.00; 78.00]) ( $p < 0.0001$ ) (*Figure 36*). En revanche, les patients ayant reçu de la NEE en induction avant la rémission

avaient un délai médian à la rémission plus court : 64.00 jours (IC à 95% [59.00; 81.00]) versus 90.00 jours (IC à 95% [79.00; 99.00]) (p=0.04) (Figure 37).

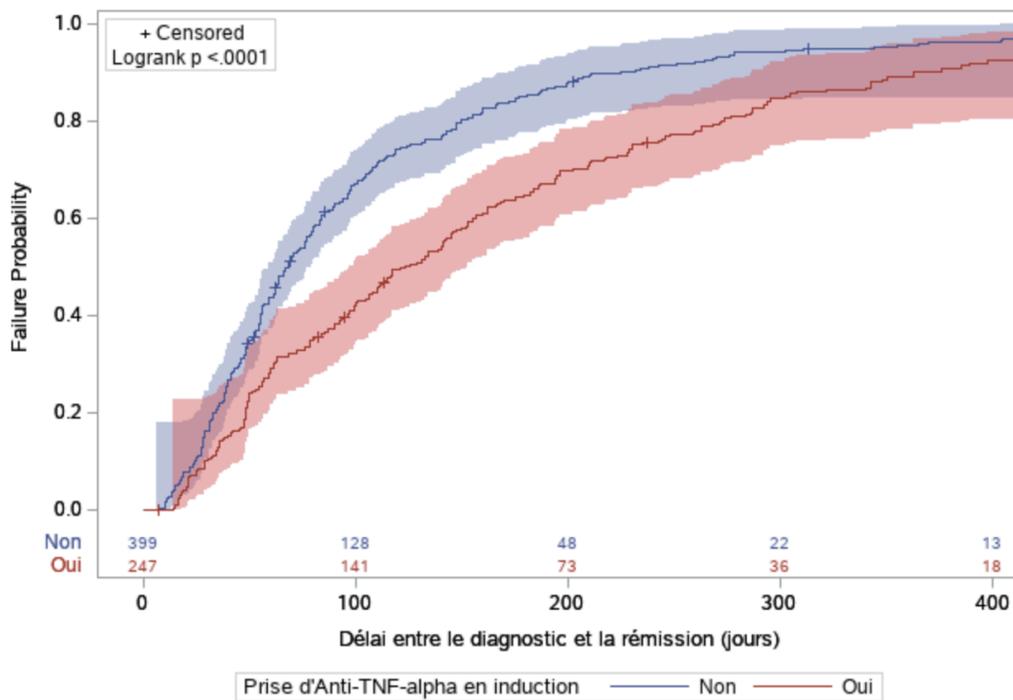
**Figure 33 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon le premier traitement d'induction administré



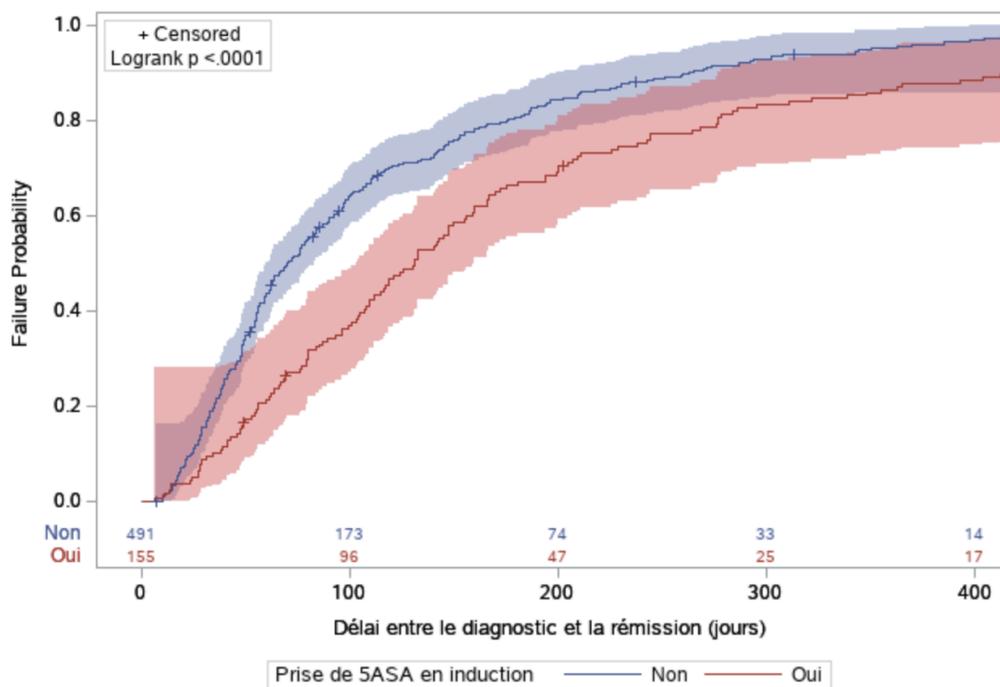
**Figure 34 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de corticoïdes PO avant la rémission



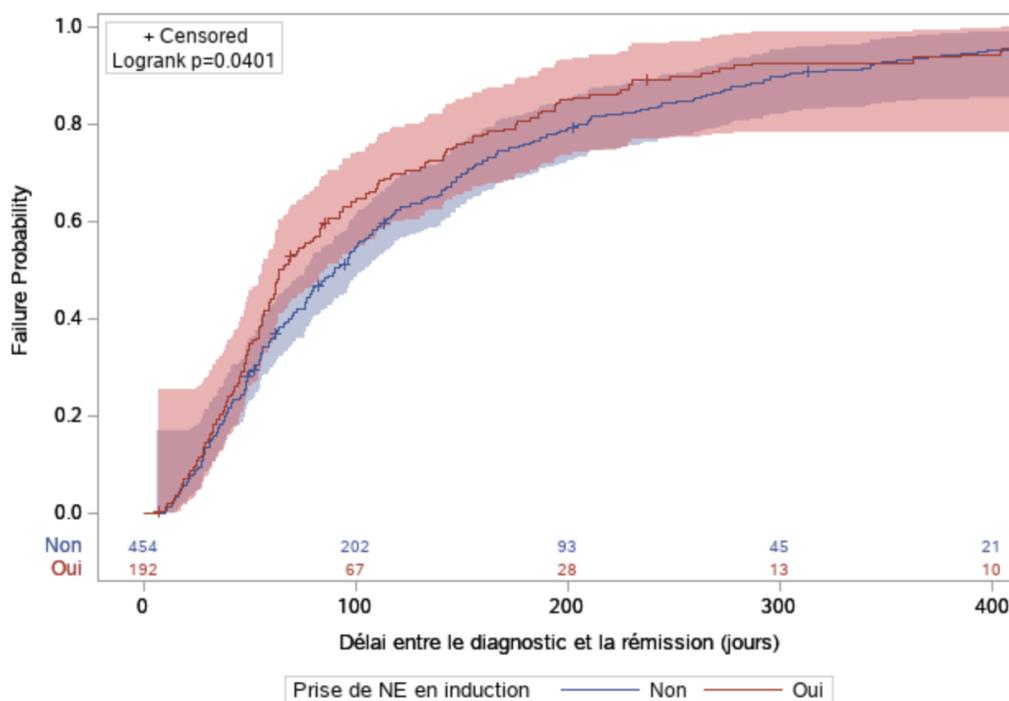
**Figure 35 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise d'anti TNF-alpha avant la rémission



**Figure 36 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de 5ASA oraux avant la rémission



**Figure 37 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients selon la prise de NEE avant la rémission



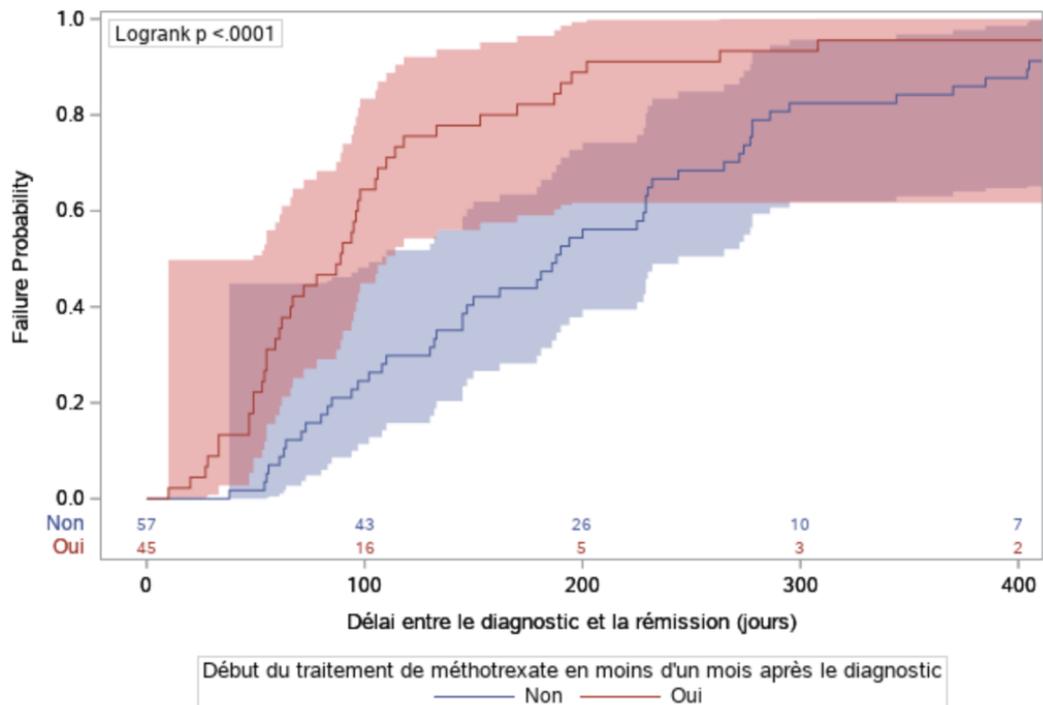
Chez les patients ayant reçu du méthotrexate avant la rémission, l'administration du traitement dans le premier mois suivant le diagnostic était associée à un délai médian à la rémission de 89.00 jours (IC à 95% [61.00; 98.00]) tandis que celui des autres était de 188.00 jours (IC à 95% [145.00; 229.00]) ( $p < 0.0001$ ) (Figure 38). En ajustant sur les premiers traitements d'induction administrés, chez les patients qui ont reçu du méthotrexate avant la rémission, l'initiation rapide du traitement (moins de 1 mois après le diagnostic) raccourcissait le délai à la rémission de 104 jours ( $p = 0.0003$ ).

Chez les patients ayant reçu des anti TNF-alpha avant la rémission, l'administration dans le premier mois suivant le diagnostic était associée à un délai médian à la rémission de 62.00 jours (IC à 95% [51.00; 81.00]) tandis que celui des autres était de 195.50 jours (IC à 95% [168.00; 229.00]) ( $p < 0.0001$ ) (Figure 39). L'association demeurait statistiquement significative en contrôlant pour les traitements d'induction administrés : raccourcissement de 113.23 jours du délai à la rémission pour l'initiation précoce (moins de 1 mois après le diagnostic) des anti TNF-alpha ( $p < 0.0001$ ).

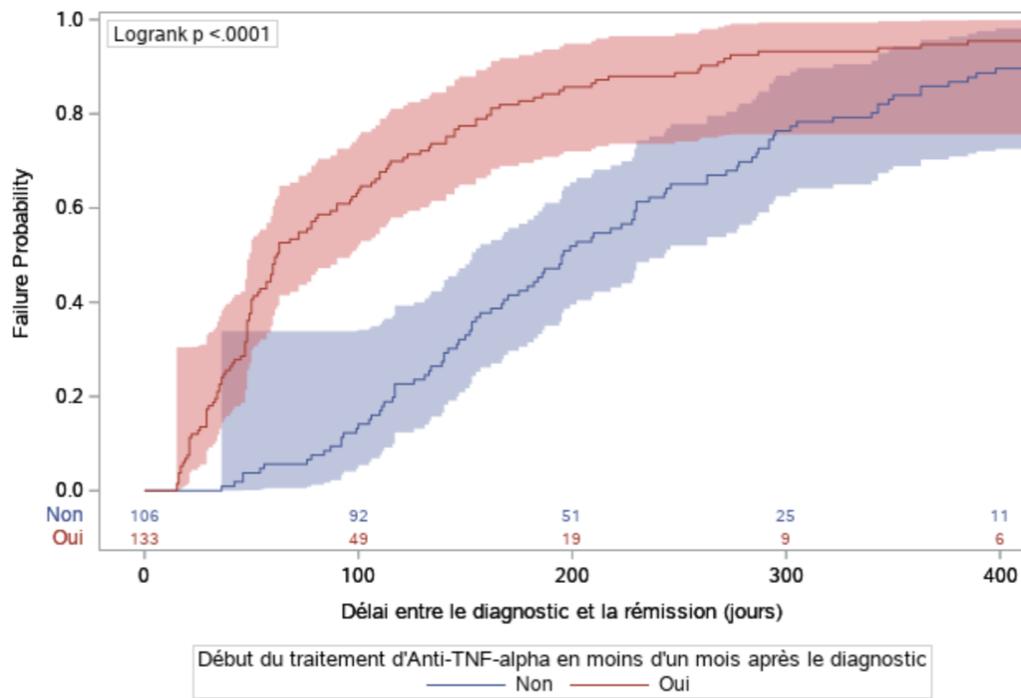
Chez les patients ayant été traités par thiopurines avant l'atteinte de la rémission initiale, ceux les ayant reçus dans le premier mois suivant le diagnostic avaient un délai médian à la rémission de 76.00 jours (IC à 95% [59.00; 90.00]) tandis que celui des autres était de 121.00 jours (IC à 95% [77.00; 160.00]) ( $p=0.02$ ) (Figure 40). Toutefois, l'association n'était plus significative en contrôlant pour les premiers traitements d'induction administrés.

Finalement, chez les patients ayant pris des 5ASA oraux avant la rémission, il n'y avait pas de différence entre ceux les ayant pris à l'intérieur du premier mois suivant le diagnostic et ceux les ayant pris après.

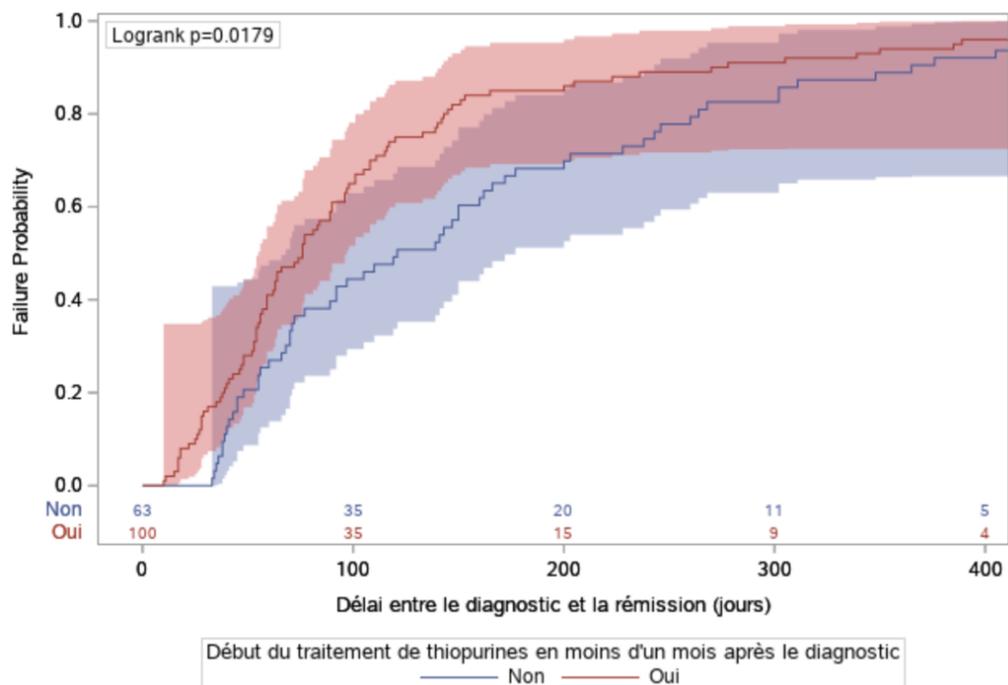
**Figure 38** : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçu du méthotrexate avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement



**Figure 39 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçu des anti TNF-alpha avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement



**Figure 40 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rémission clinique des patients ayant reçu des thiopurines avant la rémission selon le délai d'initiation du traitement



**Tableau 11** : Analyses bivariées de corrélation entre le délai à la rémission clinique et les variables continues des caractéristiques cliniques, endoscopiques et de laboratoire des patients

	Coefficients de corrélation Pearson	Coefficient de régression $\beta$ bivarié [IC à 95%]	p Value
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>			
Age au diagnostic	0.006	0.27 [-1.46; 2.01]	0.87
z-score du poids au diagnostic	0.06	5.66 [1.90; 9.42]	0.13
z-score de la taille au diagnostic	-0.002	0.19 [-4.37; 4.75]	0.97
z-score de l'IMC au diagnostic	0.09	8.07 [4.43; 11.71]	0.03
PCDAI au diagnostic	-0.09	-0.80 [-1.18; -0.42]	0.04
<b>DONNÉES SUR L'ENDOSCOPIE</b>			
SES-CD au diagnostic	-0.03	-0.51 [-1.16; 0.14]	0.44
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE</b>			
<b>Données de laboratoire au diagnostic</b>			
Hémoglobine au diagnostic (g/L)	0.08	0.64 [0.33; 0.95]	0.04
Albumine au diagnostic (g/L)	0.09	1.79 [0.96; 2.62]	0.03
Vitamine D totale au diagnostic (nmol/L)	0.04	0.23 [-0.25; 0.71]	0.63
Protéine C réactive au diagnostic (mg/L)	-0.15	-0.40 [-0.51; -0.29]	0.0002
Vitesse de sédimentation au diagnostic (mm/h)	-0.09	-0.75 [-1.13; -0.38]	0.05
Calprotectine fécale au diagnostic (100 ug/g)	0.12	1.39 [0.54; 2.24]	0.10
<b>Données de laboratoire entre le diagnostic et la rémission initiale</b>			
Hémoglobine moyenne (g/L)	0.13	1.24 [0.89; 1.59]	0.0005
Albumine moyenne (g/L)	0.22	4.89 [4.05; 5.73]	< 0.0001
Vitamine D totale moyenne (nmol/L)	0.09	0.59 [0.09; 1.08]	0.25
Protéine C réactive moyenne (mg/L)	-0.22	-1.07 [-1.26; -0.88]	<0.0001
Vitesse de sédimentation moyenne (mm/h)	-0.16	-1.74 [-2.18; -1.30]	<0.0001
Calprotectine fécale moyenne (100ug/g)	-0.17	-2.83 [-3.82; -1.84]	0.004
<b>Données de laboratoire sur les traitements entre le diagnostic et la rémission initiale</b>			
Taux d'infliximab moyen (mg/mL)	-0.28	-4.27 [-5.77; -2.77]	0.005
Taux d'ATI moyen (U/L)	-0.14	-0.34 [-0.67; -0.01]	0.32

Le *Tableau 12* présente un modèle de régression linéaire multivarié de l'association entre le délai à la rémission clinique et les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques, biochimiques et de traitements des patients pour l'ensemble de la cohorte, comprenant l'année du diagnostic, l'âge au diagnostic, le sexe des patients, le PCDAI au diagnostic, la localisation de la maladie, le phénotype de la maladie, la présence d'atteinte périanale, les traitements administrés avant la rémission initiale, les caractéristiques histologiques au moment du diagnostic et les taux de VS moyens.

Le sexe féminin, tout âge confondu, était significativement associé à de plus longs délais à la rémission clinique. L'analyse stratifiée a démontré que l'association était plus forte chez les adolescents :  $a\beta = 31.79$  (95% CI [18.60; 44.98],  $p=0.02$ ), mais pas chez les enfants plus jeunes :  $a\beta = -20.79$  (95% CI [-38.35; -3.23],  $p=0.24$ ). L'atteinte du tube digestif supérieur, la

maladie périanale, l'exposition aux 5-ASA oraux dans la phase d'induction étaient tous associés à un délai à la rémission plus long, tandis que l'utilisation d'antibiotiques, les marqueurs inflammatoires sériques élevés et une augmentation des éosinophiles sur les biopsies diagnostiques étaient associés à un délai à la rémission plus court.

L'analyse en sous-groupe chez les patients exposés à des anti TNF-alpha avant la rémission (Tableau 13) a montré que chez ces patients, non seulement l'utilisation rapide des anti TNF-alpha raccourcissait le délai à la rémission clinique, mais la prise de NEE en combothérapie lors de la phase d'induction permettait d'entrer en rémission un mois et demi plus rapidement. En outre, chez ces patients, ceux qui présentaient des signes modérés à sévères d'inflammation active sur les biopsies diagnostiques ont obtenu une rémission clinique plus tardive.

**Tableau 12 :** Analyse multivariée des facteurs associés au délai à la rémission clinique chez les patients <sup>a</sup> (n=550)

	Coefficients de régression $\beta$ ajustés [IC à 95%]	p Value	R <sup>2</sup>
			0.12
<b>Ordonnée à l'origine</b>	125.91 [100.24; 151.58]	< 0.0001	
<b>Sexe féminin</b>	19.37 [8.74; 30.00]	0.06	
<b>Atteinte du tube digestif supérieur</b>			
Non	0		
L4a	8.87 [-5.64; 23.38]	0.54	
L4b	46.36 [23.92; 68.80]	0.04	
L4ab	29.46 [13.68; 45.24]	0.07	
<b>Présence de fistules/d'abcès périanaux</b>	32.22 [16.52; 48.92]	0.04	
<b>Augmentation des éosinophiles aux biopsies</b>	-29.55 [-40.50; -18.60]	0.008	
<b>Premier traitement d'induction</b>			
NEE	0		
Corticoïdes (IV ou PO)	10.63 [-3.14; 24.40]	0.44	
5ASA Oraux	56.46 [38.59; 74.33]	0.002	
Anti TNF-alpha	28.64 [7.12; 50.16]	0.18	
<b>Prise d'antibiotiques au diagnostic</b>	-29.29 [-43.54; -15.04]	0.04	
<b>VS moyenne (mm/h)</b>	-1.69 [-2.19; -1.19]	0.008	

<sup>a</sup> Présentation des résultats statistiquement significatifs à partir d'un modèle de régression linéaire multivarié incluant : l'année du diagnostic, l'âge au diagnostic, le sexe, le PCDAI au diagnostic, la localisation de la maladie, le phénotype de la maladie, la présence d'atteinte péri-anales, les traitements administrés avant la rémission, les caractéristiques histologiques au diagnostic et les niveaux moyens de VS. Le SES-CD au diagnostic n'a pas été inclus dans le modèle, puisque trop peu de patients ont eu une coloscopie complète jusqu'à l'iléon au diagnostic (n=511).

**Tableau 13** : Analyse multivariée des facteurs associés au délai à la rémission clinique uniquement chez les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rémission initiale <sup>a</sup> (n =205)

	Coefficient de régression $\beta$ ajustés [IC à 95%]	p Value	R <sup>2</sup>
			0.42
<b>Ordonnée à l'origine</b>	258.05 [222.15; 293.95]	<0.0001	
<b>Prise de 5ASA Oraux avant la rémission<sup>b</sup></b>	48.81 [21.36; 76.26]	0.07	
<b>Prise de NEE avant la rémission<sup>b</sup></b>	-36.80 [-54.70; -18.90]	0.04	
<b>Augmentation des éosinophiles aux biopsies</b>	-34.25 [-50.64; -17.86]	0.04	
<b>Présence de signes d'activité inflammatoire modérés à sévères aux biopsies diagnostiques</b>	46.71 [28.27; 65.15]	0.01	
<b>Prise d'antibiotiques au diagnostic</b>	-51.92 [-71.52; -32.32]	0.01	
<b>Prise d'anti TNF-alpha dans le premier mois après le diagnostic</b>	-80.51 [-99.3; -61.71]	<0.0001	
<b>VS moyenne (mm/h)</b>	-2.56 [-3.39; -1.73]	0.001	

<sup>a</sup>Présentation des résultats statistiquement significatifs à partir d'un modèle de régression linéaire multivarié incluant uniquement les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rémission, incluant toutes les mêmes variables que le modèle 1, ajoutant la variable du délai avant la prise des anti TNF-alpha. La variable des taux sériques moyens d'infliximab n'a pas été ajoutée puisque trop peu de patients ont eu un dosage d'infliximab avant la rémission initiale (n=98) <sup>b</sup> Incluant la prise du traitement avant la rémission autant en monothérapie qu'en combinaison.

#### 4.5 Résultats de l'objectif 4 :

4.5.1 Description du taux de rechute chez les patients et évolution de ce taux au fil de la décennie

Quinze patients n'ont pas atteint la rémission initiale avant leur transfert en médecine adulte (2.29%). La durée de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 896.13 personnes-années. Un total de 382 patients (58.41 %) ont présenté au moins une rechute de la maladie pendant leur suivi en pédiatrie. Le délai médian à la rechute était de 150 jours (IQR = 68.00-367.00) après la date de la rémission initiale. Les analyses de survie ont estimé un délai médian à la rechute de 447.00 jours après le diagnostic pour l'ensemble de la cohorte (IC à 95% [357.00; 540.00]) (*Figure 41*).

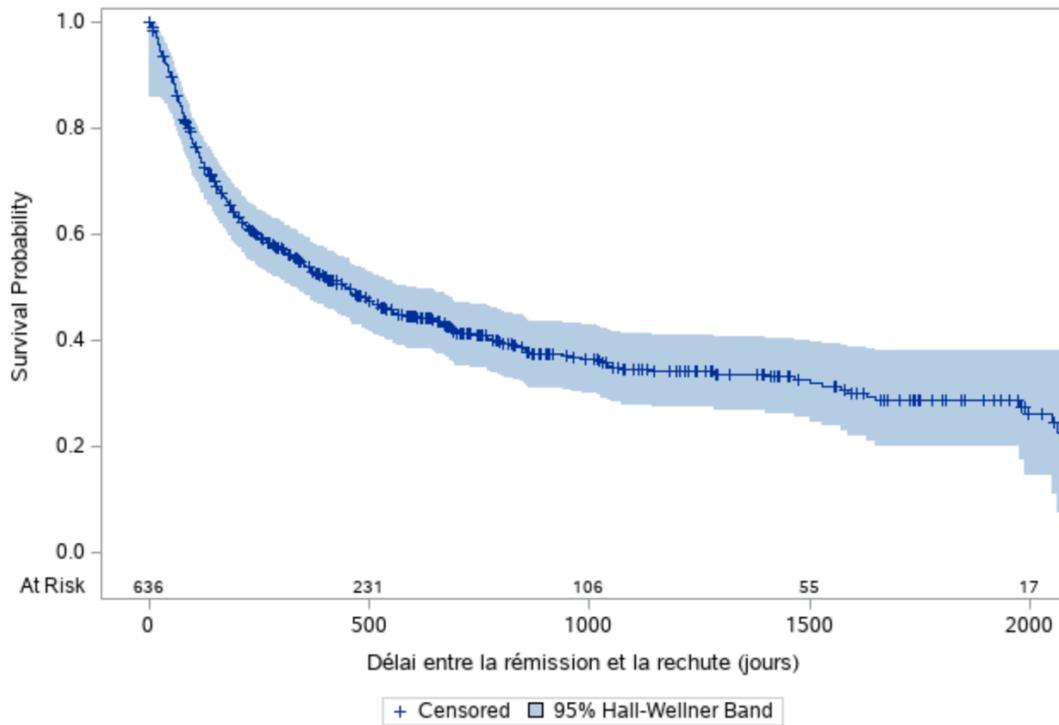
Chez les patients qui ont rechuté, 75.65 % ont présenté un retour des symptômes sous immunosuppresseurs (immunomodulateurs ou biologiques) ou médicament anti-inflammatoire (5ASA oraux) pendant la phase de maintenance, 18.32 % des patients ont présenté un retour des symptômes après l'arrêt ou pendant la décroissance des corticoïdes, 4.45 % des patients ont présenté un retour des symptômes après l'arrêt de la NEE et 1.58% des patients ont présenté un retour des symptômes après l'arrêt des traitements (biologiques

ou immunomodulateurs). Dans le groupe de patients qui ont eu un retour des symptômes sous traitement de maintenance, 17.81 % étaient traités par 5ASA oraux, 38.70% par anti TNF-alpha, 15.07% par méthotrexate, 25.34% par thiopurines et 3.08% par d'autres médicaments (vedolizumab, ustekinumab).

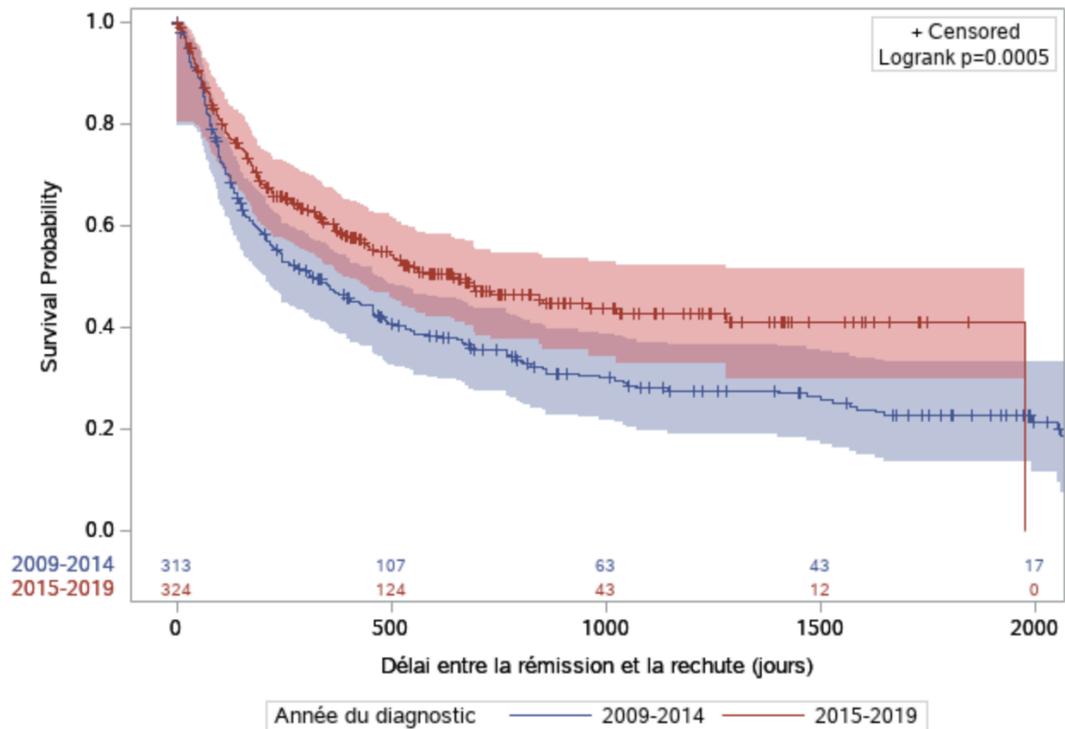
Face à cette première rechute clinique, 44.98% ont eu une induction avec des corticoïdes et 2.64% ont eu une augmentation des corticoïdes, 5.50% ont eu une induction avec des 5ASA oraux et 5.76% ont eu une augmentation des 5ASA oraux, 7.43% ont eu une induction avec de la NEE et 3 patients ont eu une augmentation de la NEE. Par ailleurs, 25.60% ont eu une induction avec des anti TNF-alpha et 23.74% ont eu une augmentation des anti TNF-alpha, 5.80% ont eu une induction avec des thiopurines et 11.84% ont eu une augmentation des thiopurines, 11.99% des patients ont eu une induction avec du méthotrexate et 14 patients ont eu augmentation du méthotrexate, 3.84% ont été opérés et 13 patients ont eu une induction avec de l'ustekinumab.

Il y a eu diminution du taux de rechutes au fil de la décennie (*Figure 42*). En effet, 69.59% (n=222) des patients diagnostiqués entre les années 2009 et 2014 ont présenté une rechute comparativement à 47.76 % (n=160) des patients diagnostiqués entre les années 2015 et 2019 qui ont présenté une rechute lors de leur suivi (p<0.0001). Les analyses de survie ont estimé un délai médian à la rechute de 312.00 jours (IC à 95% [226.00; 427.00]) pour les patients diagnostiqués entre les années 2009 et 2014 et de 642.00 jours (IC à 95% [447.00; 1025.00]) pour ceux diagnostiqués entre 2015 et 2019 (p=0.0005) (*Figure 42*).

**Figure 41 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients



**Figure 42 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon l'année du diagnostic



#### 4.5.2 Facteurs associés au risque de rechute

Le *Tableau 14* présentent l'association entre les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques, de laboratoires et de traitements des patients et la rechute.

**Tableau 14** : Analyses bivariées de la rechute selon les caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques et de laboratoire des patients et leurs traitements reçus

	Patients n'ayant pas reçutés	Patients ayant reçutés	HR bivarié [IC à 95%]	p Value
<b>Total, Nb. (%)<sup>a</sup></b>	272 (41.59)	382 (58.41)		
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>				
<b>Age, médiane (IQR), années</b>	14.65 (12.15-16.20)	13.50 (11.10-15.20)	0.98 [0.95; 1.02]	0.28
<b>Sexe, Nb. (%)</b>				
Masculin	166 (61.03)	194 (50.79)	1	0.0006
Féminin	106 (38.97)	188 (49.21)	1.43 [1.16; 1.74]	
<b>z-score du poids, médiane (IQR)</b>	-0.59 (-1.53-0.28)	-0.62 (-1.39-0.22)	1.00 [0.93; 1.08]	0.91
<b>z-score de la taille, médiane (IQR)</b>	-0.22 (-0.87-0.57)	-0.21 (-0.91-0.44)	0.99 [0.90; 1.08]	0.75
<b>z-score de l'IMC, médiane (IQR)</b>	-0.85 (-1.71-0.32)	-0.68 (-1.60-0.11)	1.02 [0.95; 1.10]	0.52
<b>PCDAI, médiane (IQR)</b>	32.50 (25.00-40.00)	35.00 (27.50-47.50)	1.01 [1.01; 1.02]	0.01
<b>Symptômes au diagnostic, Nb. (%)</b>				
Douleur abdominale	242 (88.97)	348 (91.10)	1.25 [0.88; 1.78]	0.21
Asthénie	111 (40.81)	185 (48.43)	1.16 [0.95; 1.41]	0.16
Fièvre	44 (16.18)	87 (22.77)	1.18 [0.93; 1.50]	0.17
Diarrhée	175 (64.34)	283 (74.08)	1.40 [1.11; 1.76]	0.004
Rectorragies	103 (37.87)	190 (49.74)	1.43 [1.17; 1.75]	0.0005
Vomissements	55 (20.22)	73 (19.11)	1.01 [0.78; 1.30]	0.96
Perte de poids	164 (60.29)	249 (65.18)	1.05 [0.85; 1.29]	0.68
<b>Classification de Paris</b>				
<b>Âge au diagnostic, Nb. (%)</b>				
A1a	24 (8.82)	54 (14.14)	1	0.09
A1b	227 (83.46)	307 (80.37)	0.80 [0.60; 1.07]	
A2	21 (7.72)	21 (5.50)	1.17 [0.71; 1.95]	
<b>Localisation de l'atteinte digestive, Nb. (%)</b>				
L1	97 (35.66)	87 (22.77)	1	0.004
L2	47 (17.28)	102 (26.70)	1.63 [1.22; 2.16]	
L3	121 (44.49)	190 (49.74)	1.34 [1.04; 1.72]	
L4a isolé	1 (0.37)	0 (0.00)	-	
L4b isolé	4 (1.47)	1 (0.26)	-	
L4ab isolé	2 (0.74)	2 (0.52)	-	
<b>Atteinte du tube digestif supérieur, Nb. (%)</b>				
Non	97 (35.66)	131 (34.29)	1	0.38
L4a	114 (41.91)	175 (45.81)	1.08 [0.86; 1.35]	
L4b	23 (8.46)	23 (6.02)	0.74 [0.47; 1.15]	
L4ab	38 (13.97)	53 (13.87)	1.00 [0.73; 1.38]	
<b>Phénotype de la maladie, Nb. (%)</b>				
B1	225 (83.03)	330 (86.39)	1	0.59
B2	23 (8.49)	29 (7.59)	0.92 [0.63; 1.34]	
B3	15 (5.54)	18 (4.71)	1.01 [0.63; 1.63]	
B2B3	8 (2.95)	5 (1.31)	0.55 [0.23; 1.34]	
<b>Présence d'atteinte péri-anale inflammatoire<sup>b</sup>, Nb. (%)</b>	103 (37.87)	102 (26.70)	0.77 [0.61; 0.97]	0.02
<b>Présence d'abcès/fistules péri-anaux, Nb. (%)</b>	69 (25.37)	54 (14.14)	0.65 [0.49; 0.87]	0.004
<b>Manifestations extra-intestinales, Nb. (%)</b>				
Stomatite aphteuse	57 (20.96)	101 (26.44)	1.21 [0.96; 1.51]	0.11

Arthralgies	50 (18.38)	72 (18.85)	1.05 [0.82; 1.36]	0.69
Arthrite	16 (5.88)	21 (5.50)	0.89 [0.58; 1.39]	0.61
Erythème noueux	12 (4.41)	10 (2.62)	0.79 [0.42; 1.49]	0.47
Éruption cutanée	18 (6.62)	19 (4.97)	0.86 [0.54; 1.36]	0.52
<b>DONNÉES SUR L'ENDOSCOPIE ET LA PATHOLOGIE</b>				
SES-CD, médiane (IQR)	9.00 (6.00-15.00)	12.00 (9.00-20.00)	1.02 [1.01; 1.03]	0.002
Présence de distorsions architecturales, Nb. (%)	302 (82.10)	185 (71.43)	1.55 [1.19; 2.03]	0.001
Présence d'infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère, Nb. (%)	209 (80.69)	314 (85.33)	1.25 [0.94; 1.67]	0.13
Signes d'inflammation active modérés à sévères, Nb. (%)	149 (57.53)	246 (66.85)	1.33 [1.07; 1.65]	0.01
Présence de granulomes, Nb. (%)	97 (37.45)	162 (44.02)	1.20 [0.98; 1.48]	0.08
Augmentation des éosinophiles, Nb. (%)	123 (47.49)	234 (63.59)	1.41 [1.14; 1.75]	0.002
Présence de follicules lymphoïdes, Nb (%)	154 (59.46)	223 (60.60)	1.02 [0.83; 1.26]	0.82
<b>DONNÉES SUR LES TRAITEMENTS</b>				
<b>Premier traitement d'induction administré, Nb. (%)</b>				
Anti TNF-alpha	41 (15.53)	27 (7.07)	1	0.01
Corticoïdes (IV, PO)	118 (44.70)	205 (53.66)	1.93 [1.29; 2.89]	
5 ASA Oraux	43 (16.29)	74 (19.37)	1.74 [1.12; 2.70]	
NEE	62 (23.48)	76 (19.90)	1.57 [1.01; 2.44]	
Prise de corticoïdes IV comme traitement d'induction avant la rémission, Nb. (%)	49 (18.56)	101 (26.44)	1.20 [0.95; 1.50]	0.12
Prise de corticoïdes PO comme traitement d'induction avant la rémission, Nb. (%)	149 (56.44)	252 (65.97)	1.26 [1.02; 1.55]	0.03
Prise de 5ASA oraux comme traitement d'induction avant la rémission, Nb. (%)	58 (21.97)	97 (25.39)	1.07 [0.85; 1.35]	0.57
Prise de NEE comme traitement d'induction avant la rémission, Nb. (%)	85 (32.20)	107 (28.01)	0.88 [0.70; 1.10]	0.25
Prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction avant la rémission, Nb. (%)	130 (49.24)	117 (30.63)	0.64 [0.51; 0.79]	< 0.0001
Prise d'antibiotiques au diagnostic, Nb. (%)	57 (20.96)	65 (17.02)	0.82 [0.63; 1.07]	0.14
<b>Premier traitement de maintenance administré, Nb. (%)</b>				
Anti TNF-alpha	142 (56.35)	125 (33.07)	1	< 0.0001
Méthotrexate	34 (13.49)	62 (16.40)	1.59 [1.17; 2.16]	
Thiopurines	43 (17.06)	121 (32.01)	1.84 [1.43; 2.36]	
5 ASA Oraux	33 (13.10)	70 (18.52)	1.64 [1.22; 2.20]	
Prise d'anti TNF-alpha avant la rémission <sup>d</sup> , Nb. (%)	127 (77.91)	112 (53.08)	0.42 [0.32; 0.55]	< 0.0001
Prise d'anti TNF-alpha dans le premier mois après le diagnostic <sup>d</sup> , Nb. (%)	62 (38.04)	73 (34.60)	0.84 [0.63; 1.12]	0.23
Prise de méthotrexate avant la rémission <sup>e</sup> , Nb. (%)	41 (73.21)	60 (53.10)	0.55 [0.38; 0.79]	0.0001
Prise de méthotrexate dans le premier mois après le diagnostic <sup>e</sup> , Nb. (%)	20 (35.71)	28 (24.78)	0.82 [0.53; 1.26]	0.34
Prise de thiopurines avant la rémission <sup>f</sup> , Nb. (%)	47 (73.44)	116 (69.88)	0.72 [0.51; 1.00]	0.05
Prise de thiopurines dans le premier mois après le diagnostic <sup>f</sup> , Nb. (%)	49 (76.56)	118 (71.08)	0.83 [0.59; 1.17]	0.28
Prise de 5ASA Oraux avant la rémission <sup>g</sup> , Nb. (%)	47 (88.68)	94 (75.81)	0.36 [0.24; 0.55]	<0.0001
Prise de 5ASA oraux dans le premier mois après le diagnostic <sup>g</sup> , Nb. (%)	42 (79.25)	92 (74.19)	0.73 [0.49; 1.10]	0.13
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE</b>				
<b>Données de laboratoire au diagnostic</b>				

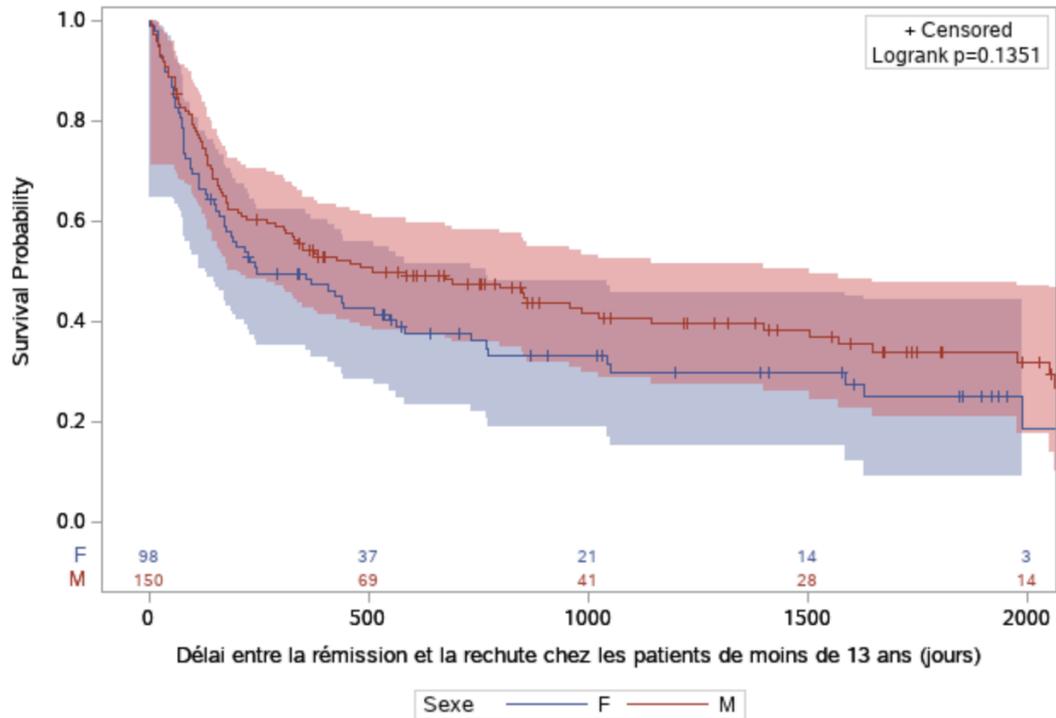
Hémoglobine au diagnostic, médiane (IQR), g/L	118.00 (108.00-129.00)	116.00 (107.00-126.00)	1.00 [0.99; 1.01]	0.66
Albumine au diagnostic, médiane (IQR), g/L	33.00 (29.00-37.00)	32.00 (28.00-37.00)	1.00 [0.98; 1.02]	0.99
Vitamine D totale au diagnostic, médiane (IQR), nmol/L	54.15 (42.00-65.75)	55.50 (42.00-71.50)	1.01 [1.00; 1.02]	0.13
Protéine C réactive au diagnostic, médiane (IQR) mg/L	30.00 (8.30-56.60)	22.90 (5.20-60.80)	1.00 [1.00; 1.00]	0.57
Vitesse de sédimentation au diagnostic, médiane (IQR) mm/h	29.00 (19.00-42.00)	34.00 (22.00-45.00)	1.01 [1.00; 1.02]	0.06
Calprotectine fécale au diagnostic <sup>h</sup> , médiane (IQR) ug/g	1552.00 (566.00-2100.00)	1034.00 (399.00-1800.00)	0.98 [0.96; 1.01]	0.16
<b>Données de laboratoire entre le diagnostic et la rechute</b>				
Hémoglobine moyenne, médiane (IQR), g/L	126.59 (118.12-133.58)	119.39 (111.97-127.21)	0.97 [0.96; 0.98]	< 0.0001
Albumine moyenne, médiane (IQR), g/L	38.16 (35.29-41.30)	36.27 (32.74-39.00)	0.90 [0.88; 0.92]	< 0.0001
Vitamine D totale moyenne, médiane (IQR), nmol/L	65.25 (52.00-80.00)	65.50 (49.00-81.00)	1.00 [0.99; 1.01]	0.67
Protéine C réactive moyenne, médiane (IQR), mg/L	8.50 (3.87-20.11)	14.87 (5.07-28.55)	1.01 [1.01; 1.02]	< 0.0001
Vitesse de sédimentation moyenne, médiane (IQR), mm/h	17.38 (11.09-26.40)	23.76 (17.09-32.00)	1.04 [1.03; 1.05]	< 0.0001
Calprotectine fécale moyenne <sup>h</sup> , médiane (IQR), ug/g	389.50 (152.00-753.00)	739.50 (300.00-1333.50)	1.09 [1.06; 1.11]	< 0.0001
<b>Données de laboratoire sur les traitements entre le diagnostic et la rechute</b>				
6-TGN moyen, médiane (IQR), pmol/8*10 <sup>8</sup> érythrocytes	175.27 (150.29-211.00)	177.00 (135.67-231.00)	1.00 [1.00; 1.00]	0.59
6-TGN moyen < 250 pmol/8*10 <sup>8</sup> érythrocytes, Nb. (%)	50 (84.75)	87 (76.32)	0.81 [0.52; 1.24]	0.33
Taux d'infliximab moyen, médiane (IQR), ug/mL	8.08 (5.52-11.41)	5.89 (3.03-10.58)	1.00 [0.96; 1.04]	0.90
Taux d'infliximab moyen < 7 ug/mL, Nb. (%)	81 (60.00)	38 (38.00)	1.73 [1.16; 2.60]	0.008
Taux d'ATI moyen, médiane (IQR), U/L	10.00 (5.00-31.00)	5.00 (2.00-36.00)	1.00 [1.00; 1.00]	0.93

<sup>a</sup> Tous les pourcentages sont des proportions de colonne. <sup>b</sup> Les atteintes péri-anales inflammatoires comprennent les fissures inflammatoires en plus des fistules et des abcès péri-anaux. <sup>c</sup> Prise d'antibiotiques à +/- 15 jours de la date du diagnostic. <sup>d</sup> Analyses seulement chez les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rechute. <sup>e</sup> Analyses seulement chez les patients ayant reçus du méthotrexate avant la rechute. <sup>f</sup> Analyses seulement chez les patients ayant reçus des thiopurines avant la rechute. <sup>g</sup> Analyses seulement chez les patients ayant reçus des 5ASA oraux avant la rechute. <sup>h</sup> HR déterminé pour chaque augmentation de 100 ug/g de CF.

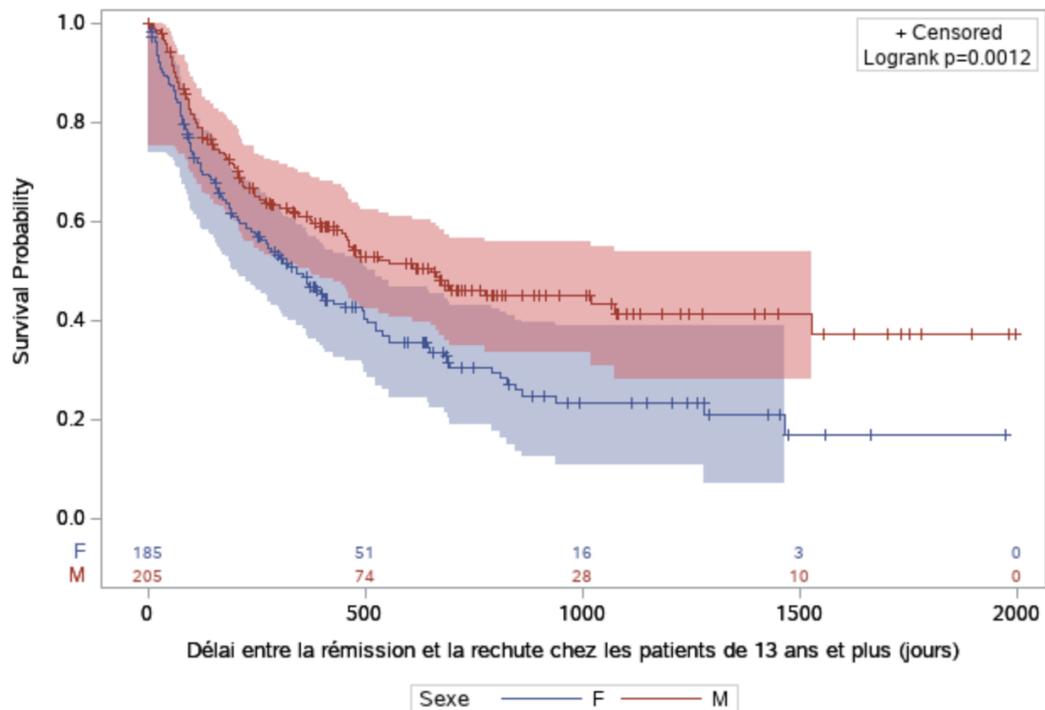
Chez les garçons, le délai médian à la rechute initiale était de 651.00 jours (IC à 95% [447.00; 959.00]), supérieur à celui des filles de 341.00 jours (IC à 95% [235.00; 427.00]) (p=0.0005). Chez les moins de 13 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le délai médian à la rechute entre les filles et les garçons, respectivement de 246.00 jours (IC à 95% [170.00-561.00]) et de 507.00 jours (IC à 95% [310.00; 984.00]) (p=0.14) (*Figure 43*). Toutefois, chez les 13 ans et plus, le délai médian à la rechute des filles était significativement inférieur à celui des garçons, respectivement de 341.00 jours (IC à 95% [243.00; 493.00]) et de 651.00 jours (IC à 95% [455.00; 1073.00]) (p=0.001) (*Figure 44*). Chez les patients avec PCDAI légers au diagnostic (PCDAI < 25), le délai médian à la rechute était de 691.00 jours (IC à 95% [383.00; 1585.00]), chez ceux avec PCDAI modérés au diagnostic (PCDAI ≥ 25 et < 40), le délai à la rechute était de 406.00 jours (IC à 95% [282.00; 553.00]) et chez ceux avec

PCDAI sévères au diagnostic (PCDAI  $\geq 40$ ), le délai à la rechute était de 322.00 jours (IC à 95% [210.00; 470.00]) ( $p=0.02$ ) (Figure 45).

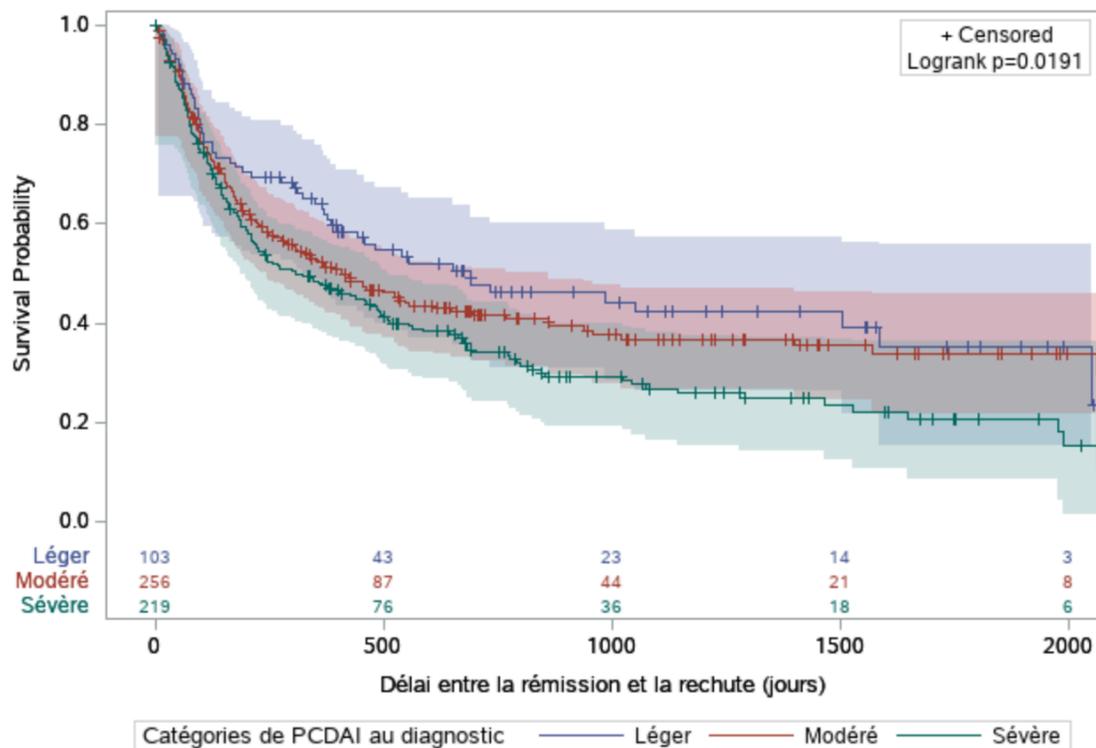
**Figure 43 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le sexe chez les moins de 13 ans



**Figure 44 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le sexe chez les 13 ans et plus



**Figure 45 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la sévérité du PCDAI au diagnostic



Les patients avec un SES-CD léger (SES-CD <7) avaient un délai médian à la rechute de 984.00 jours (IC à 95% [455.00; > 984], borne supérieure non-interprétable sur la courbe de Kaplan-Meier), ceux avec SES-CD modéré (SES-CD ≥7 et ≤ 15) avaient un délai médian à la rechute de 397.00 jours (IC à 95% [256.00; 546.00]) et ceux avec SES-CD sévère (SES-CD > 15) avaient un délai médian à la rechute de 322.00 jours (IC à 95% [210.00; 493.00]) (p=0.004) (Figure 46).

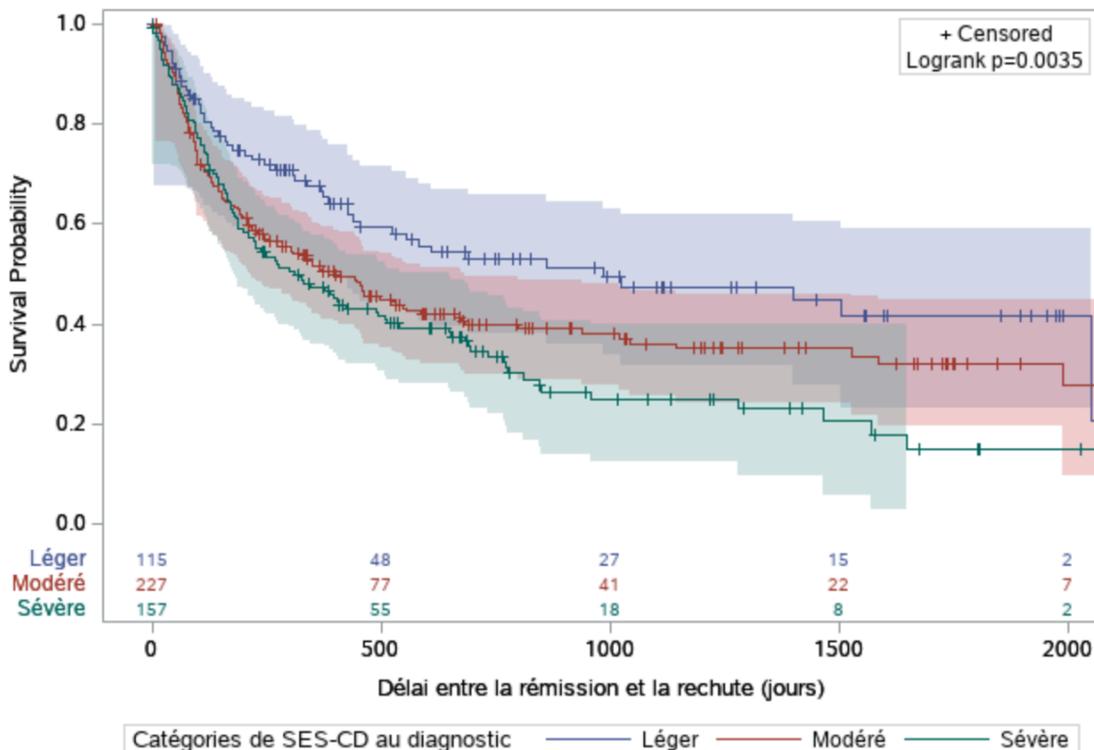
Les patients avec MC iléales (L1) avaient un délai médian à la rechute de 674.00 jours (IC à 95% [426.00; 1628.00]), versus 421.00 jours (IC à 95% [282.00; 561.00]) pour les formes iléo-coliques (L3) et 344.00 jours (IC à 95% [190.00; 455.00]) (p=0.004) pour les MC coliques (L2) (Figure 47)

La présence de diarrhée au diagnostic était associée à un délai médian à la rechute plus court : 357.00 jours (IC à 95% [266.0; 456.00]) versus 696.00 jours (IC à 95% [462.00; 1502.00]) (p=0.004) (Figure 48). Les patients avec rectorragies au diagnostic avaient un délai médian à

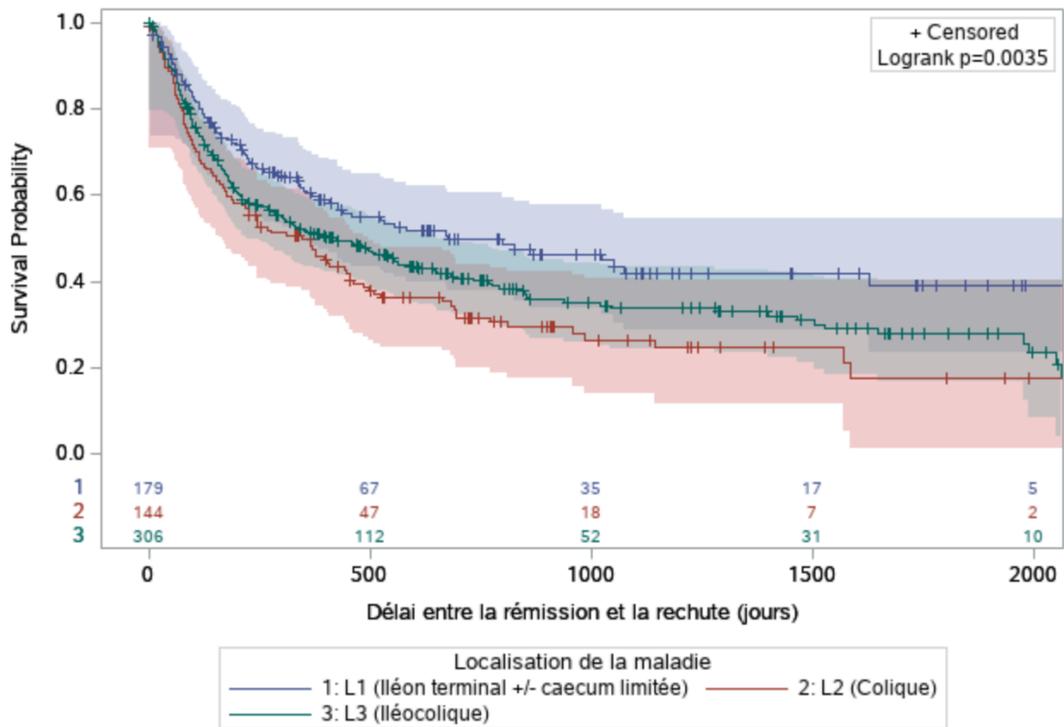
la rechute de 312.00 jours (IC à 95% [210.00; 443.00]) versus 642.00 jours (IC à 95% [437.00; 851.00]) ( $p=0.0005$ ) (Figure 49). Les patients avec atteintes péri-anales avaient un délai médian à la rechute de 681.00 jours (IC à 95% [406.00; 1281.00]) tandis que ceux sans atteinte péri-anales avaient un délai médian à la rechute de 388.00 jours (IC à 95% [312.00; 493.00]). (Figure 50).

Le délai médian à la rechute variait selon le type de traitement d'induction: 456.00 jours (IC à 95% [456.00; 691.00]) pour les 5ASA oraux, 350.00 jours (IC à 95% [244.00; 482.00]) pour les corticoïdes et 462.00 jours (IC à 95% [205.00; 1400.00]) jours pour la NEE. Le délai médian à la rechute était impossible à déterminer pour les patients ayant pris des anti TNF-alpha comme premier traitement d'induction puisque moins de 50% des patients de ce groupe ont présenté une rechute. ( $p=0.009$ ) (Figure 51) La prise de corticoïdes PO comme traitement d'induction avant la rémission était prédictive d'un plus court délai médian à la rechute : 388.00 jours (IC à 95% [301.00; 493.00]) versus 546.00 jours (IC à 95% [344.00; 809.00]) ( $p=0.03$ ) (Figure 52). La prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction avant la rémission était prédictive d'un plus long délai médian à la rechute : 696.00 jours (IC à 95% [489.00; 1400.00]) versus 341.00 jours (IC à 95% [226.00; 428.00]) ( $p<0.0001$ ) (Figure 53).

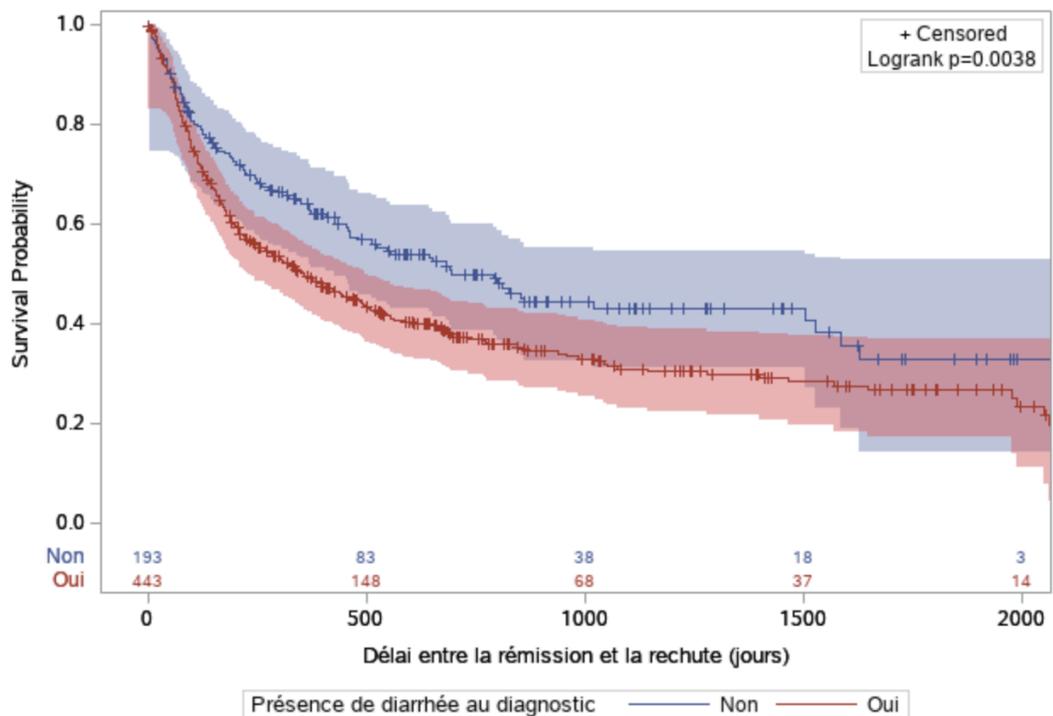
**Figure 46 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la sévérité du SES-CD au diagnostic



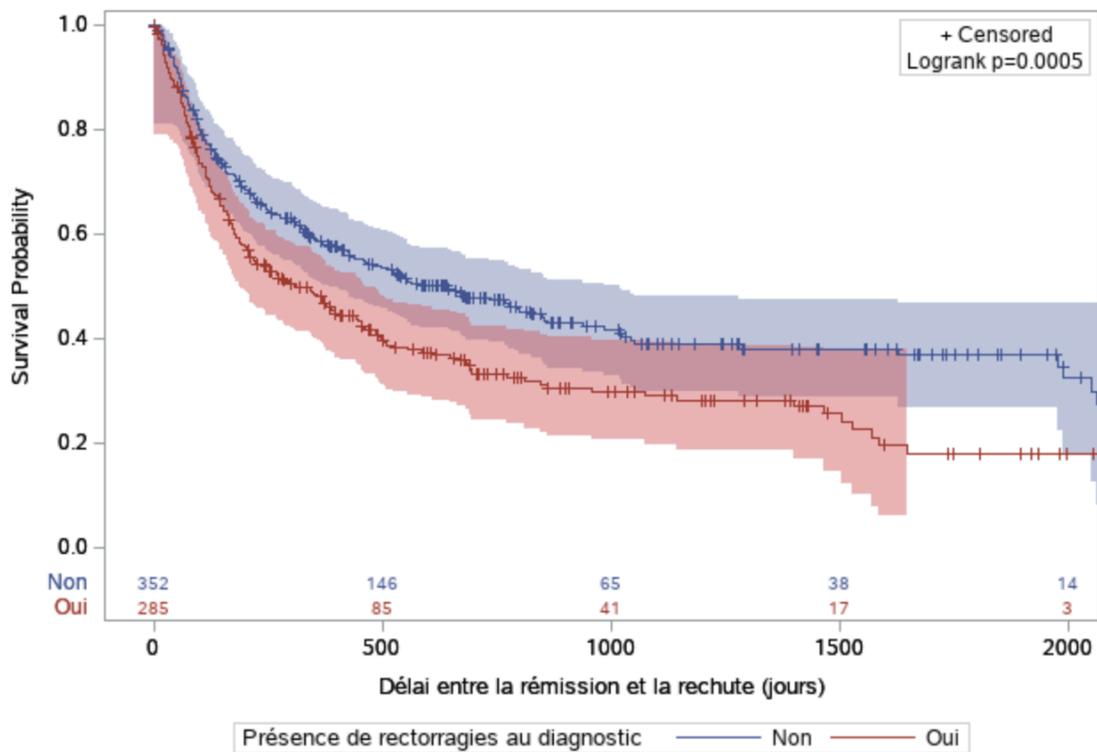
**Figure 47 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la localisation de la maladie



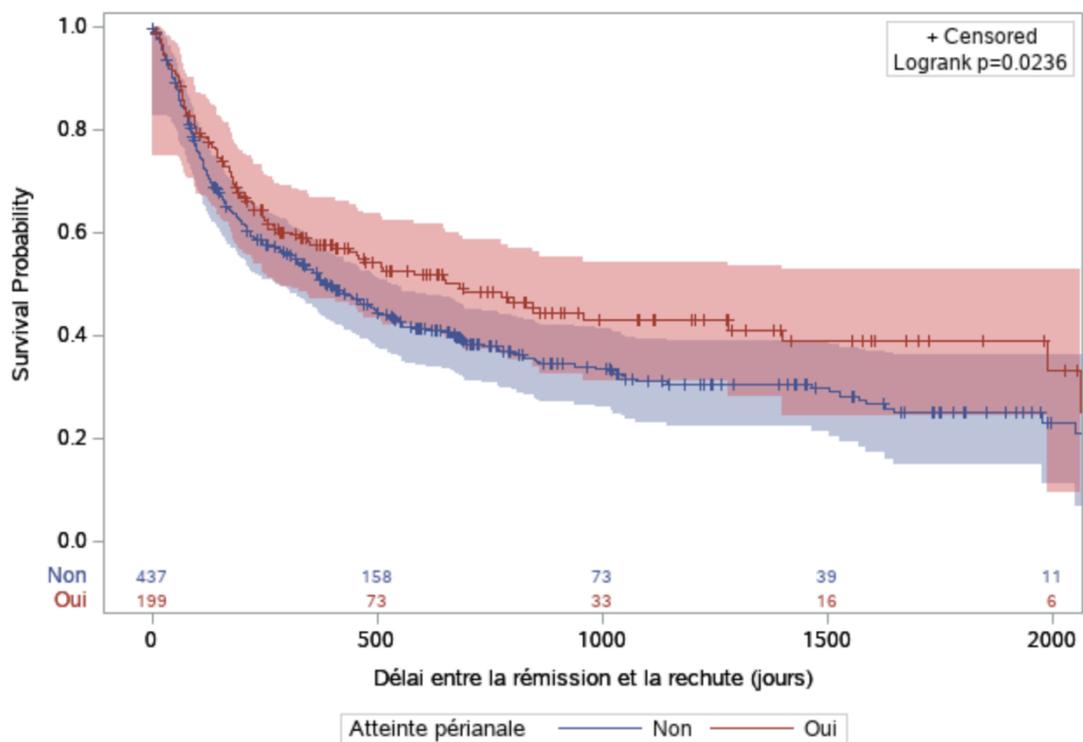
**Figure 48 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de diarrhée au diagnostic



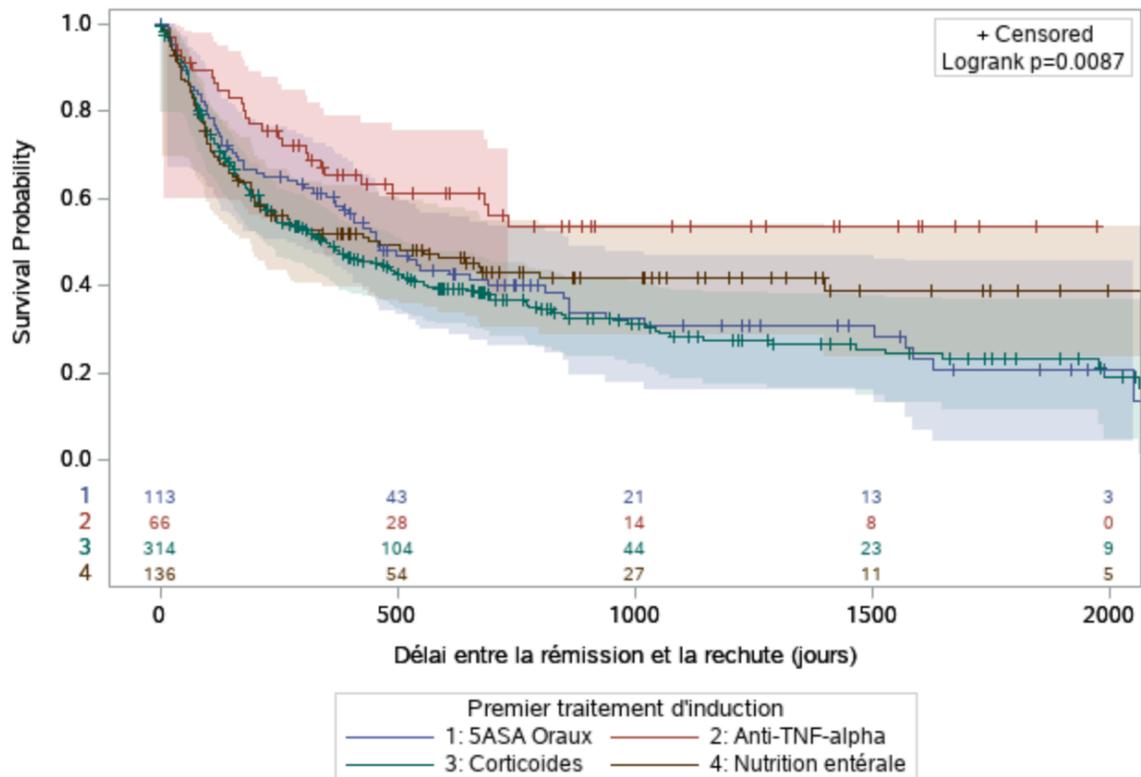
**Figure 49 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de rectorragies au diagnostic



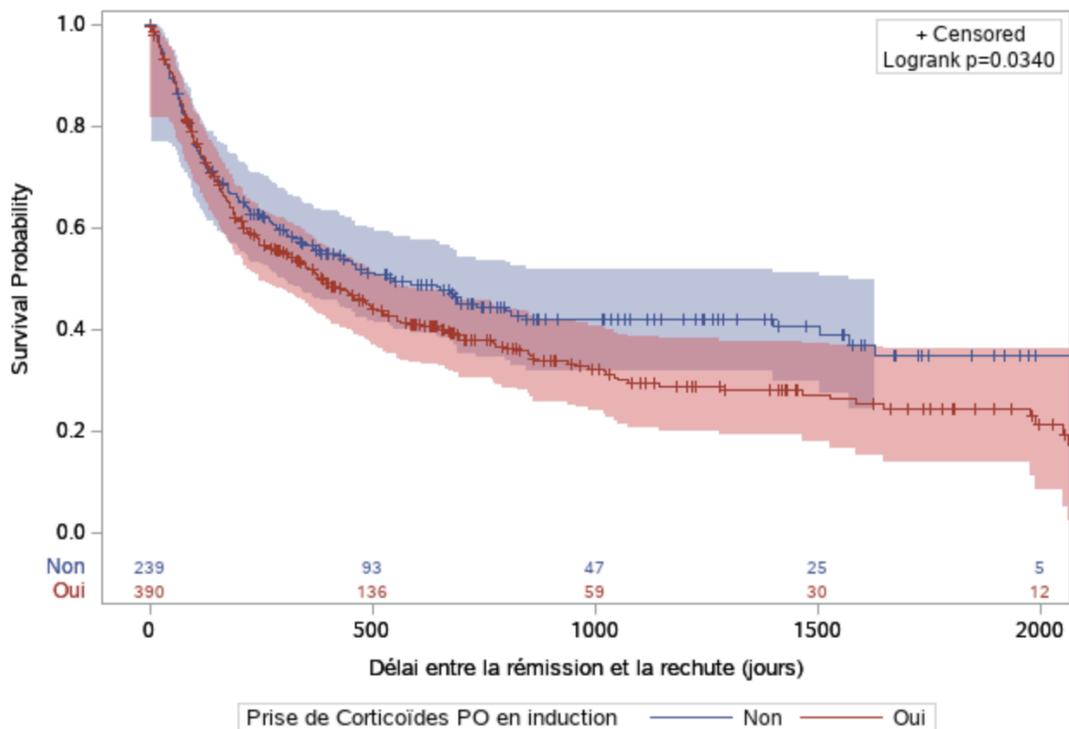
**Figure 50 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence d'atteinte péri-anale au diagnostic



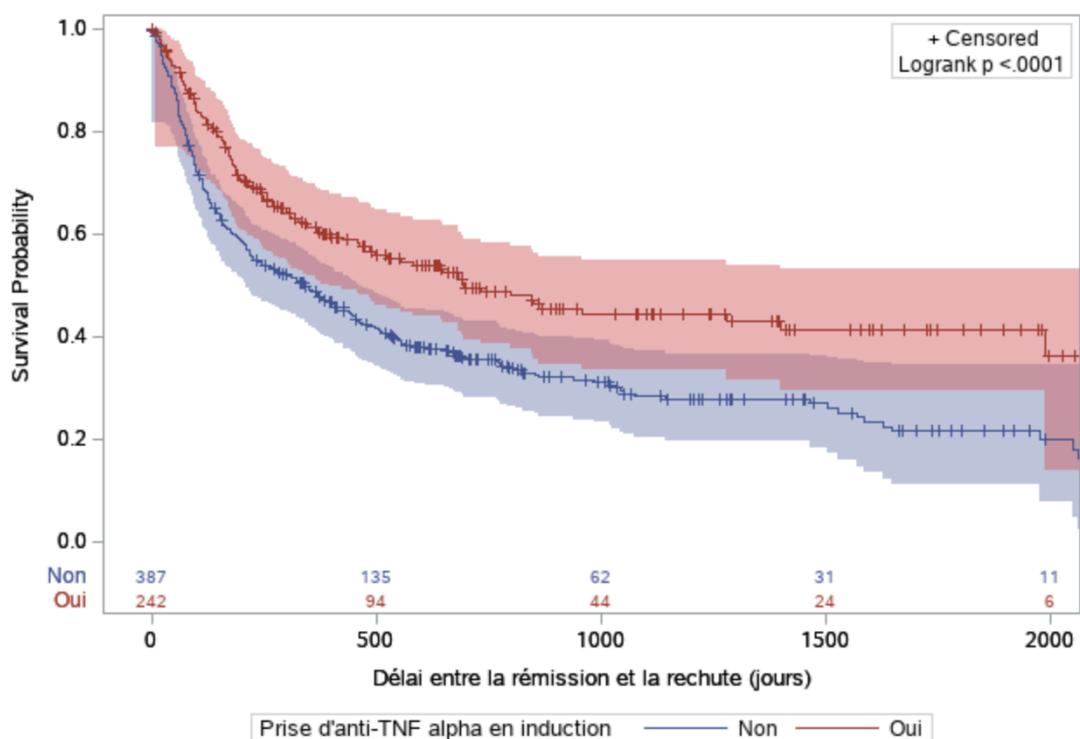
**Figure 51 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le premier traitement d'induction administré



**Figure 52 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la prise de corticoïdes oraux comme traitement d'induction



**Figure 53 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la prise d'anti TNF-alpha comme traitement d'induction



Le délai médian à la rechute variait selon le premier traitement de maintenance administré : 217.00 jours (IC à 95% [156.00; 322.00]) pour les thiopurines, 365.00 jours (IC à 95% [196.00; 608.00]) pour les 5ASA oraux, 367.00 jours (IC à 95% [182.00; 513.00]) pour le méthotrexate et 799.00 jours (IC à 95% [525.00; 1467.00]) pour les anti TNF-alpha. ( $p < 0.0001$ ) (Figure 54). Chez les patients qui ont pris des 5ASA oraux avant la rechute, l'administration précoce avant la rémission était associée à un délai médian à la rechute plus long que ceux qui avaient commencé le traitement après la rémission : 443.00 jours (IC à 95% [288.00; 540.00]) versus 89.00 jours (IC à 95% [61.00; 150.00]) ( $p < 0.0001$ ) (Figure 55). Également, les patients ayant reçu des thiopurines avant la rechute, ceux ayant commencé les thiopurines avant la rémission avaient un délai médian à la rechute plus long que ceux ayant commencé ce traitement après la rémission : 243.00 jours (IC à 95% [178.00; 350.00]) versus 144.50 jours (IC à 95% [76.00; 210.00]) ( $p = 0.05$ ) (Figure 56). De façon similaire, l'administration du méthotrexate avant la rémission initiale était associée à un délai médian

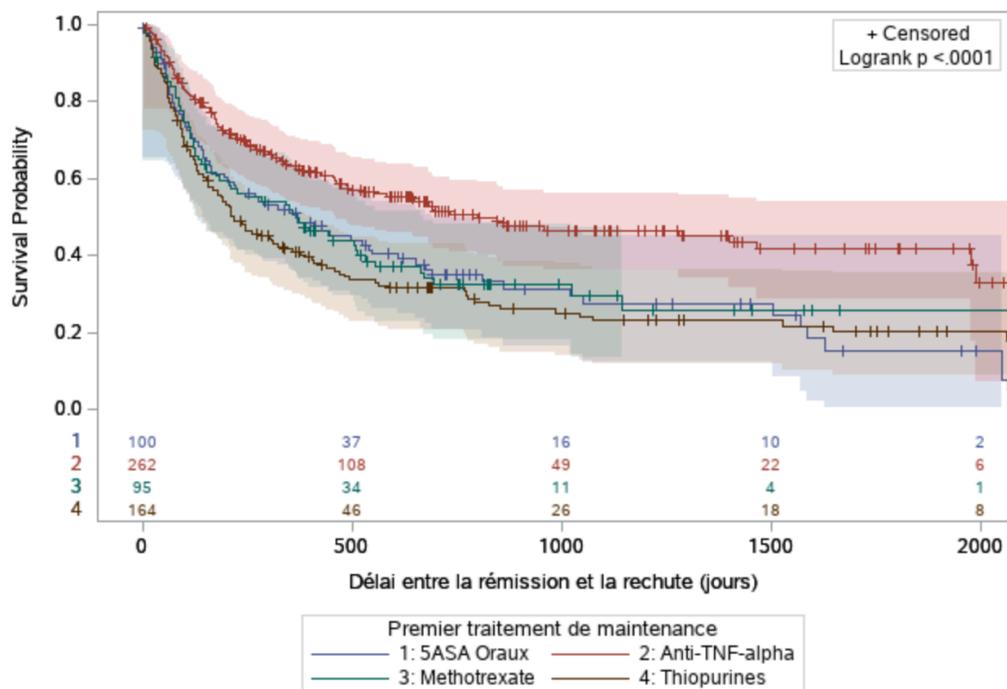
à la rechute plus long que ceux ayant débuté le méthotrexate après la rémission : 443.00 jours (IC à 95% [340.00; 861.00]) versus 126.00 jours (IC à 95% [97.00; 182.00]) ( $p=0.001$ ) (*Figure 57*). Finalement, les patients exposés précocement aux anti TNF-alpha (avant la rémission initiale) avaient un délai à la rechute plus long : 799.00 jours (IC à 95% [555.00; 1990.00]) versus 112.00 jours pour l'administration tardive (IC à 95% [88.00; 152.00]) ( $p<0.0001$ ) (*Figure 58*).

Les patients avec perturbations architecturales aux biopsies diagnostiques avaient un délai médian à la rechute de 344.00 jours (IC à 95% [245.00; 443.00]) et ceux sans perturbation architecturale avaient un délai médian à la rechute de 642.00 jours (IC à 95% [428.00; 938.00]) ( $p=0.004$ ) (*Figure 59*). Il en est de même pour la sévérité des signes d'activité inflammatoire, soit des délais médians à la rechute de 367.00 jours (IC à 95% [266.00; 456.00]) pour les signes modérés à sévères et de 608.00 jours (IC à 95% [383.00; 1025.00]) pour aucun signe d'activité ou des signes légers ( $p=0.01$ ) (*Figure 01*).

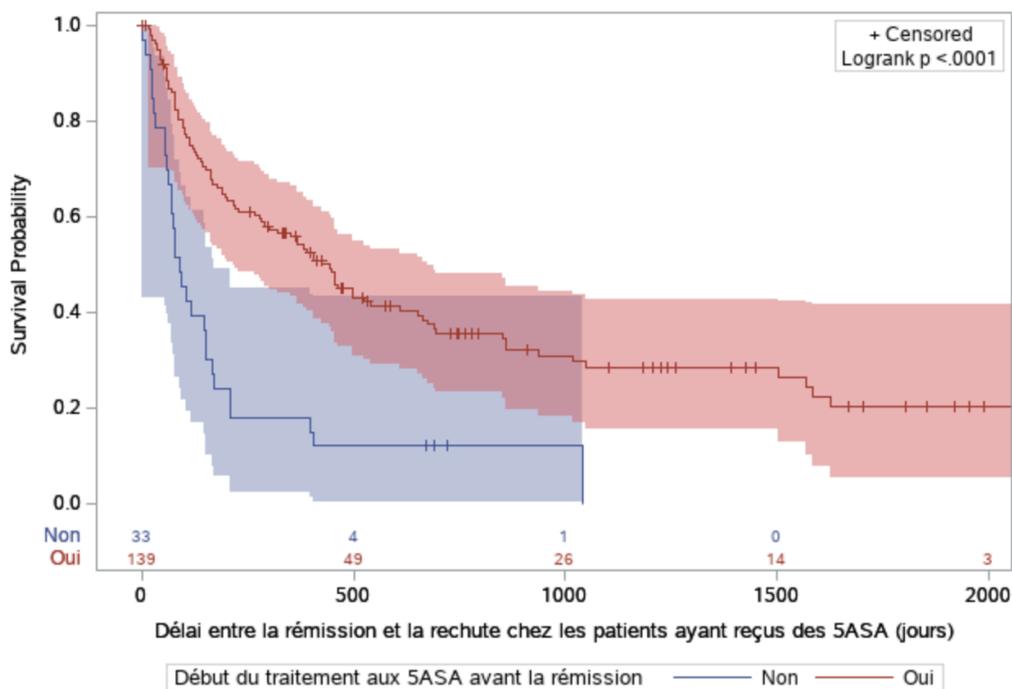
La présence de granulomes était associée à un délai médian à la rechute de 338.00 jours (IC à 95% [242.00; 489.00]) versus 497.00 jours (IC à 95% [375.00; 665.00]) en l'absence de granulome ( $p=0.08$ ) (*Figure 61*). Finalement, les patients avec augmentation des éosinophiles aux biopsies digestives avaient un délai médian à la rechute de 322.00 jours (IC à 95% [226.00; 427.00]) versus 665.00 (IC à 95% [456.00; 984.00]) jours en l'absence d'hyper éosinophilie ( $p=0.001$ ) (*Figure 62*).

Chez les patients ayant reçu de l'infliximab avant la première rechute, ceux ayant un niveau moyen d'infliximab inférieur à 7 ug/mL lors de la phase de maintenance (en post-induction) avant la rechute avaient un délai médian à la rechute de 693.00 jours (IC à 95% [421.00; 1990.00]). Chez ceux ayant un niveau moyen supérieur ou égal à 7 ug/mL, le délai médian à la rechute était non-interprétable vu que moins de 50% des patients de ce groupe présentaient une rechute. La borne inférieure de l'IC à 95% estimant ce délai était de 959.00 jours ( $p=0.007$ ) (*Figure 63*).

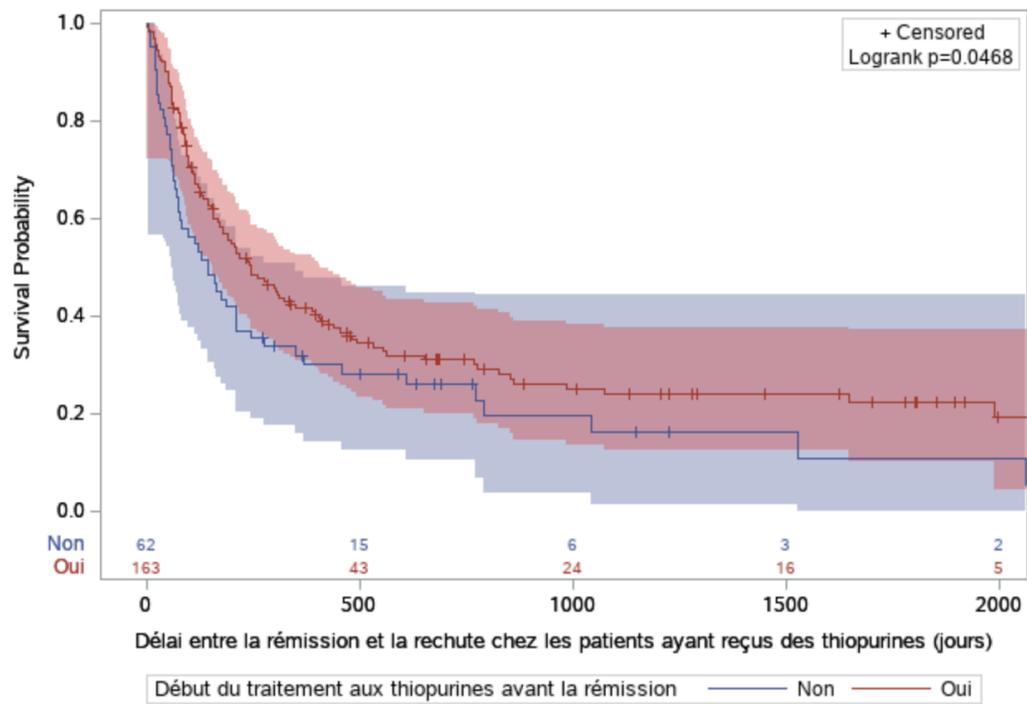
**Figure 54 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le premier traitement de maintenance administré



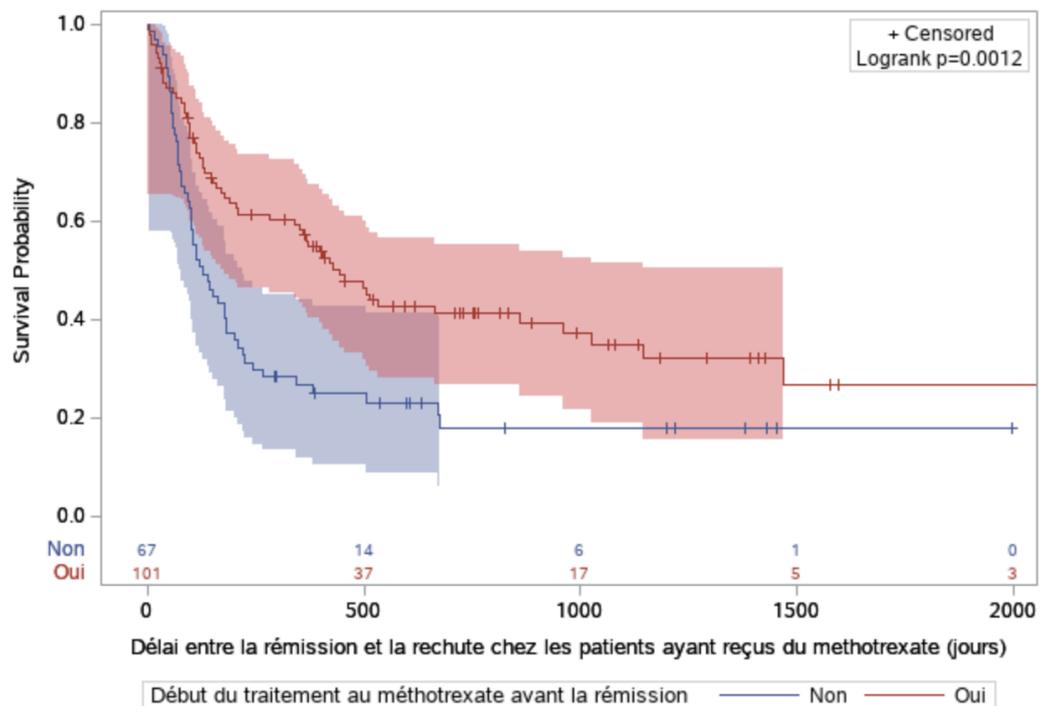
**Figure 55 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des 5ASA oraux avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission



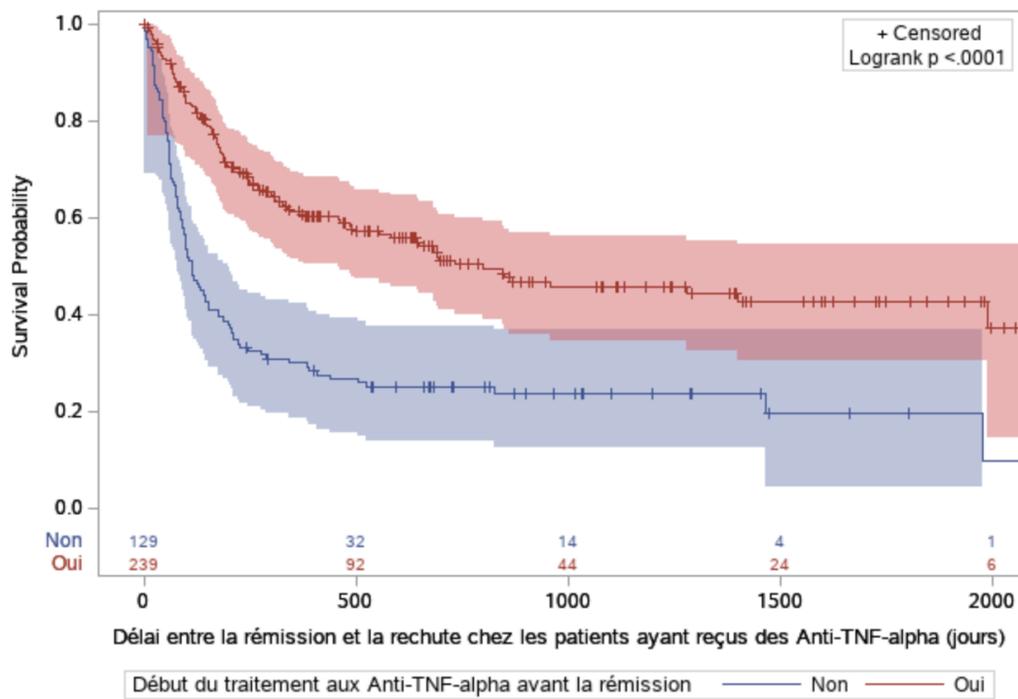
**Figure 56 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des thiopurines avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission



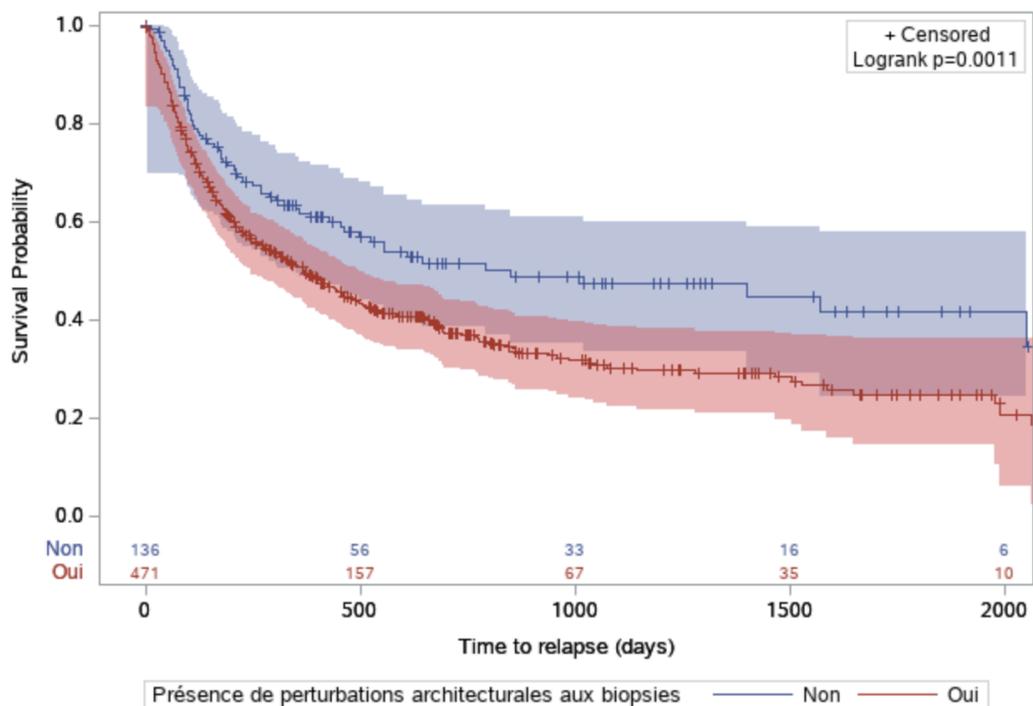
**Figure 57 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris du méthotrexate avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission



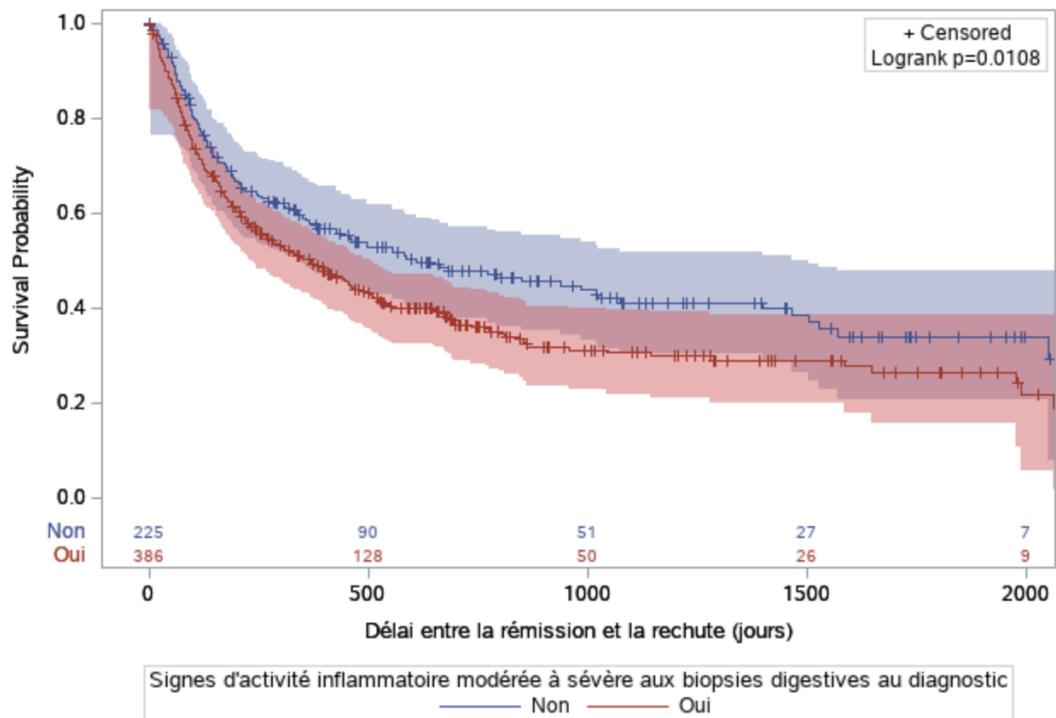
**Figure 58 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients ayant pris des anti TNF-alpha avant la rechute selon le début du traitement avant la rémission



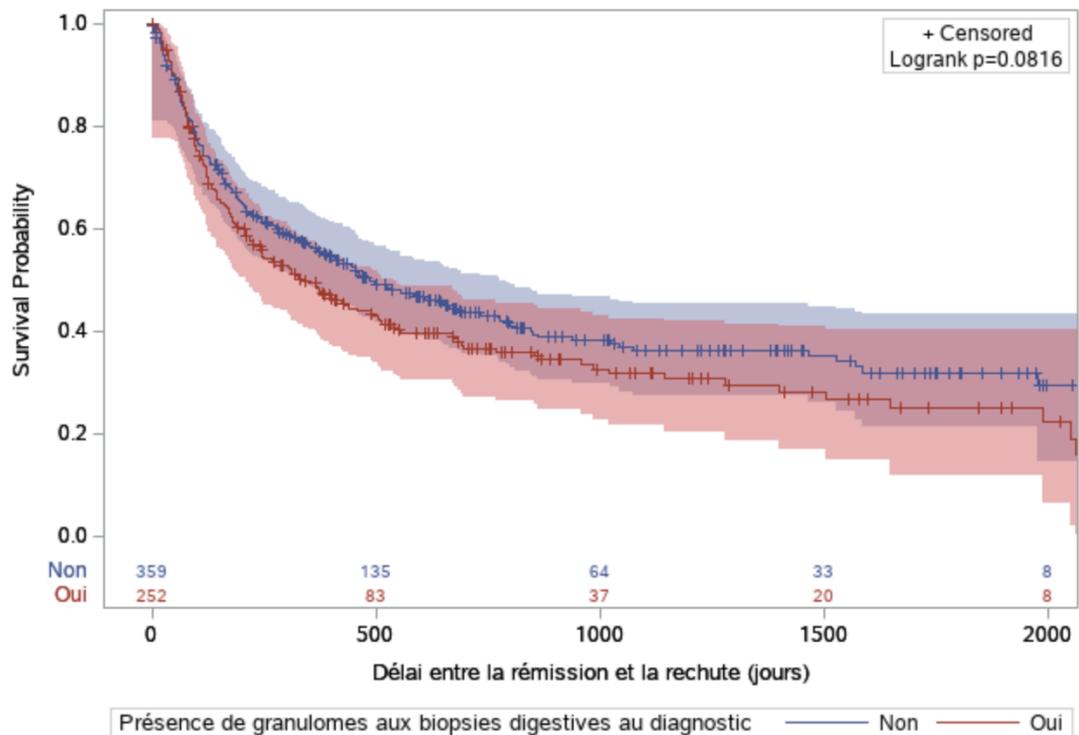
**Figure 59 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de perturbations architecturales aux biopsies



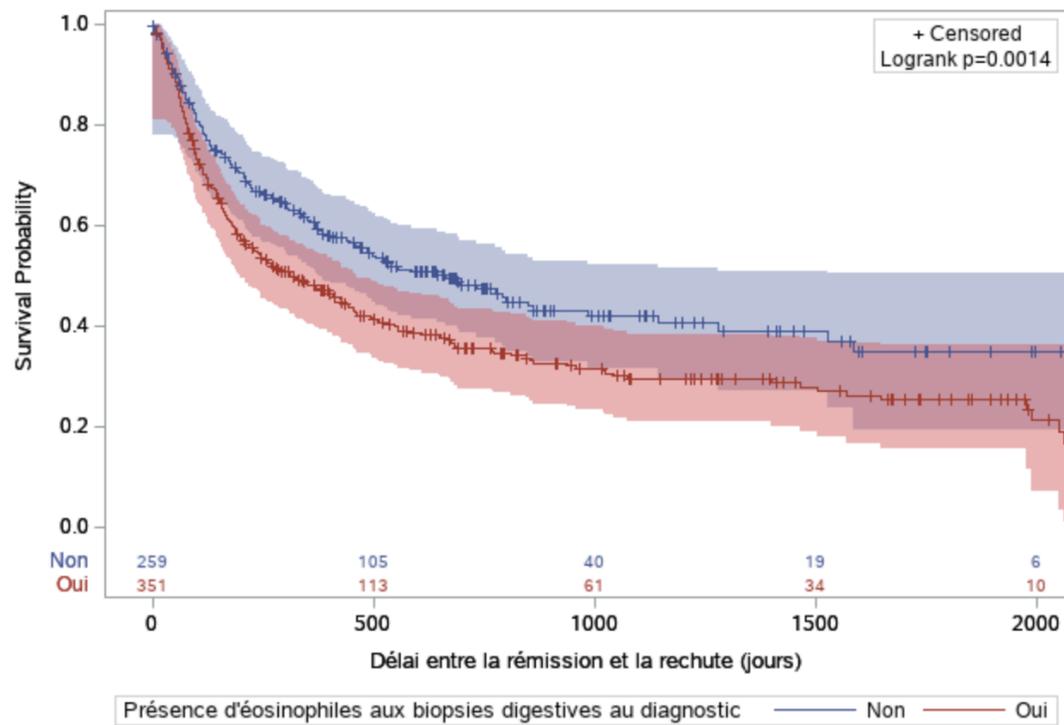
**Figure 60 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de signes d'activité inflammatoire modérée à sévère aux biopsies



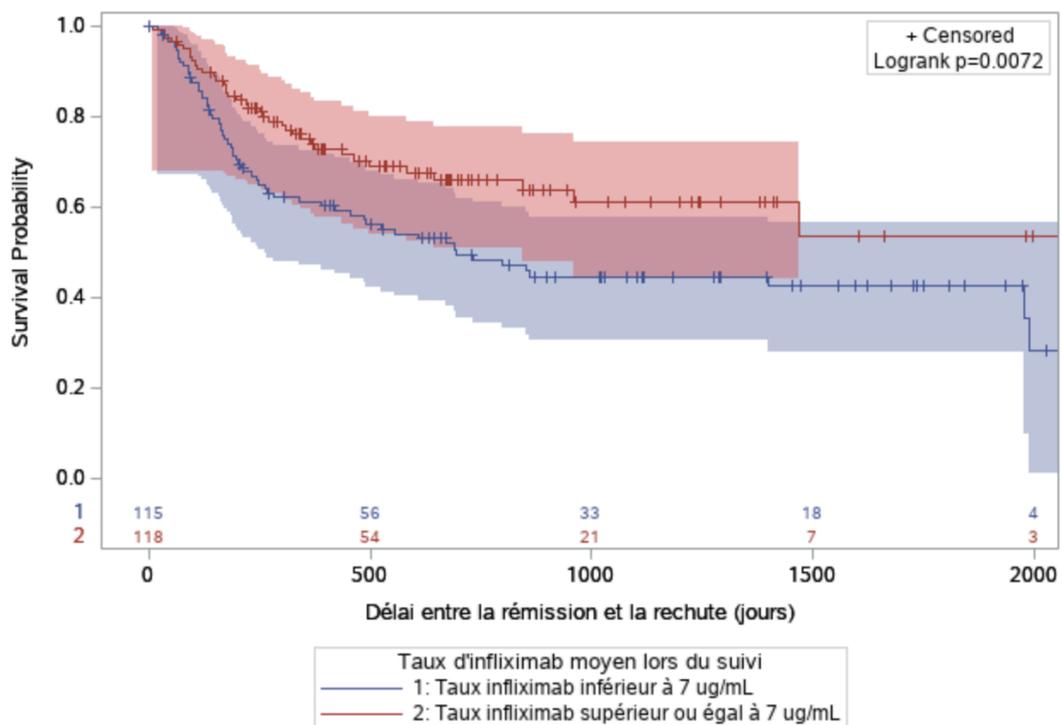
**Figure 61 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence de granulomes aux biopsies



**Figure 62 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon la présence d'augmentation des éosinophiles aux biopsies



**Figure 63 :** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai à la rechute des patients selon le niveau moyen d'infliximab en maintenance



Enfin, le délai à la rémission initiale est inversement corrélé au risque de rechute. HR de rechute pour chaque délai supplémentaire de 1 jour à la rémission : 0.99 (IC à 95% [0.99 ; 1.00], p=0.001) ; HR de rechute pour chaque délai supplémentaire de 100 jours à la rémission : 0.86 (IC à 95% [0.78 ; 0.94], p=0.001).

Le *Tableau 15* présente un modèle de régression de Cox multivarié en considérant la CRP comme paramètre inflammatoire, tandis que le modèle du *Tableau 16* comprend les niveaux moyens de CF au lieu de la CRP. Les modèles sont ajustés sur les facteurs suivants : l'année du diagnostic, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, le PCDAI et le SES-CD au moment du diagnostic, la localisation de la maladie, le phénotype de la maladie, la présence d'une atteinte périanales, les traitements administrés avant la rechute, les caractéristiques histologiques au moment du diagnostic et les taux moyens des marqueurs inflammatoires pendant le suivi. Dans le premier modèle, le sexe féminin, tout âge confondu, était significativement associé à un risque plus élevé de rechute. Une analyse stratifiée a démontré que l'association était plus forte chez les adolescents aHR = 2.03 (95% CI [1.44; 2.85], p<0.0001), mais pas chez les enfants plus jeunes : aHR = 0.96 (95% CI [0.63; 1.45], p = 0.85).

Des scores PCDAI élevés, l'atteinte du tube digestif supérieur, la présence de granulomes aux biopsies, l'augmentation des éosinophiles aux biopsies et des niveaux élevés de CRP et de CF pendant la rémission clinique étaient tous significativement associés au risque de rechute chez les patients. L'utilisation d'agents immunomodulateurs par rapport aux anti TNF-alpha comme traitements de maintenance était un facteur de risque de rechute. Dans le deuxième modèle ajusté sur la CF, l'utilisation des thiopurines comme traitement de maintenance n'était plus associée à la rechute, mais les utilisations des 5-ASA oraux et du méthotrexate l'étaient toujours.

L'analyse restreinte au groupe de patients exposés aux anti TNF-alpha (*Tableau 17*) avant la rechute a montré qu'un jeune âge au diagnostic, des scores SES-CD élevés et des taux résiduels bas d'infliximab étaient tous des facteurs de risque indépendants de rechute.

**Tableau 15 :** Facteurs de risque de rechute à partir du premier modèle de régression de Cox multivarié <sup>a</sup> (n =444)

	aHR [IC à 95%]	p Value
<b>Sexe féminin</b>	1.51 [1.19; 1.92]	0.0009
<b>Atteinte du tube digestif supérieur</b>		
Non	1	
L4a	1.29 [0.97; 1.71]	0.08
L4b	0.81 [0.46; 1.44]	0.47
L4ab	1.59 [1.06; 2.40]	0.03
<b>Premier traitement de maintenance</b>		
Anti TNF-alpha	1	
5 ASA Oraux	1.91 [1.34; 2.71]	0.0003
Méthotrexate	1.91 [1.32; 2.75]	0.0006
Thiopurines	2.06 [1.52; 2.80]	<0.0001
<b>Présence de granulomes aux biopsies diagnostiques</b>	1.27 [1.01;1.61]	0.04
<b>Augmentation des éosinophiles aux biopsies diagnostiques</b>	1.34 [1.04; 1.74]	0.02
<b>Protéine C réactive moyenne (mg/L)</b>	1.01 [1.01; 1.02]	< 0.0001

<sup>a</sup> Présentation des résultats statistiquement significatifs à partir d'un modèle de régression de Cox multivarié incluant : l'année du diagnostic, l'âge au diagnostic, le sexe, le PCDAI au diagnostic, le SES-CD au diagnostic (pour les patients avec coloscopie complète), la localisation de la maladie, le phénotype de la maladie, la présence d'atteinte péri-anale, les traitements administrés avant la rechute, les caractéristiques histologiques au diagnostic et les niveaux moyens de CRP.

**Tableau 16 :** Facteurs de risque de rechute à partir du deuxième modèle de régression de Cox multivarié <sup>a</sup> (n = 256)

	aHR [IC à 95%]	p Value
<b>Sexe féminin</b>	1.79 [1.25; 2.55]	0.001
<b>PCDAI au diagnostic</b>	1.02 [1.01; 1.03]	0.04
<b>Premier traitement de maintenance</b>		
Anti TNF-alpha	1	
5 ASA Oraux	2.05 [1.17; 3.60]	0.01
Méthotrexate	1.65 [1.04; 2.61]	0.03
Thiopurines	1.09 [0.63; 1.87]	0.76
<b>Présence de granulomes aux biopsies diagnostiques</b>	1.50 [1.04; 2.15]	0.03
<b>Calprotectine fécale moyenne<sup>b</sup> (100 ug/g)</b>	1.09 [1.05; 1.12]	< 0.0001

<sup>a</sup> Présentation des résultats statistiquement significatifs à partir d'un modèle de régression de Cox multivarié incluant toutes les mêmes variables que le premier modèle, mais en remplaçant les niveaux moyens de CRP par les niveaux moyens de CF. <sup>b</sup> aHR calculé pour chaque augmentation de 100 ug/g de CF.

**Tableau 17** : Facteurs de risque de rechute à partir du troisième modèle de régression de Cox multivarié <sup>a</sup> (n = 153)

	aHR [IC à 95%]	<i>p</i> Value
<b>Sexe féminin</b>	2.24 [1.38; 3.64]	0.001
<b>Âge au diagnostic</b>	0.91 [0.83; 0.99]	0.03
<b>SES-CD au diagnostic</b>	1.03 [1.01; 1.06]	0.03
<b>Taux d'infliximab moyen &lt; 7 ug/mL</b>	2.48 [1.48; 4.16]	0.005
<b>Protéine C réactive moyenne (mg/L)</b>	1.01 [1.01; 1.02]	0.005

<sup>a</sup>Présentation des résultats statistiquement significatifs à partir d'un modèle de régression de Cox multivarié incluant uniquement les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la rechute, incluant toutes les mêmes variables que le premier modèle, ajoutant la variable du délai avant la prise des anti TNF-alpha et des taux sériques moyens d'infliximab.

## CHAPITRE 5 : DISCUSSION

### 5.1 Discussion générale relative aux objectifs spécifiques 1 et 2

Les résultats descriptifs pour l'ensemble de la cohorte sont similaires aux données connues dans la littérature, mais les résultats de notre étude tendent à montrer qu'il y a plus de MC iléale que de MC colique (28.1% des patients atteints de la MC classée L1 et 22.8% des patients atteints de la MC classée L2), ce qui est différent des autres cohortes. En effet, les cohortes de Allmen et al. et de Dhaliwal et al. ont montré que 16% des patients avaient des maladies iléales (L1), 28% des patients avaient des maladies coliques (L2) et 53% des patients avaient des maladies iléo-coliques (L3). (25, 38) Cependant, la MC iléocolique (L3) reste la plus courante. Il a été démontré que la fréquence de l'iléite augmente avec l'âge dans la MC et le fait que la médiane d'âge de notre cohorte soit supérieure aux autres peut être la cause de ces différences. (38) Également, notre cohorte est plus récente que les précédentes et l'utilisation plus fréquente récemment de l'IRM peut avoir contribué à déceler ces formes iléales non-détectables aux épreuves endoscopiques standards.

Au fil de la décennie, à l'Hôpital Sainte-Justine, il y a eu augmentation du nombre de nouveaux diagnostics de MC luminale chez les enfants et cette augmentation est statistiquement significative. La proportion de distributions des nouveaux cas de MC pédiatrique au Québec est demeurée stable au courant de la dernière décennie et les experts des autres centres ont constaté le même phénomène. Également, le phénotype de la MC luminale chez l'enfant a changé durant la décennie. Il y a eu augmentation significative de la proportion de patients présentant des granulomes au diagnostic et des atteintes périanales (fistules et abcès). De plus, l'âge médian du diagnostic a chuté de plus de deux mois au courant de la dernière décennie. Les MC ont également tendance à être plus étendues le long du tube digestif (L3, L4ab), mais cette augmentation de proportion de patients n'est pas statistiquement significative. Hormis la diminution significative des niveaux de CRP et l'augmentation des niveaux de CF au diagnostic, aucune association statistiquement significative n'a pu être démontrée quant à la variation des paramètres de laboratoire des patients au fil de la décennie, tout comme pour les scores d'activité clinique et endoscopique de la maladie au

diagnostic. Les changements de la CRP au fil du temps sont expliqués par les techniques de mesure du paramètre inflammatoire en biochimie qui sont plus précis et l'augmentation de la CF est biaisée, puisque seulement 22 patients du groupe « 2009-2014 » ont eu un dosage de la CF au diagnostic, tandis que la CF a été dosée au diagnostic chez 164 des patients du groupe « 2015-2019 ».

La diminution de l'âge moyen au diagnostic et l'augmentation de la proportion de patients avec granulomes et atteintes péri-anales au fil des années a motivé la recherche d'interactions entre ces trois paramètres. Nos résultats ont démontré l'association forte entre la présence de granulomes et le jeune âge au diagnostic, tout comme la présence de fistules ou d'abcès péri anaux. Également, même si ces prochains éléments n'ont pas évolué au fil de la décennie, nos résultats ont permis de démontrer de façon statistiquement significative que les enfants atteints de la MC avec granulomes ont un PCDAI plus élevé au diagnostic, une atteinte inflammatoire plus diffuse le long du tube digestif (iléo-colique (L3) et atteinte du tube digestif supérieur (L4ab)) et des anomalies biochimiques plus marquées au diagnostic, tels des niveaux d'albumine plus faibles et des niveaux de VS et de CF plus élevés.

Ces résultats soulèvent l'hypothèse que les MC avec granulomes auraient un mécanisme physiopathologique spécifique associé à une maladie plus sévère. Il existe peu d'information sur le processus physiopathologique de la formation des granulomes, mais ceux-ci pourraient jouer un rôle en tant que sites de présentation d'antigènes aux lymphocytes-T mémoires. (118) Une étude a démontré que les patients atteints de la MC avec granulomes avaient des symptômes plus sévères et avait un diagnostic à un plus jeune âge. (119) Également, une méta-analyse récente a démontré que les patients avec granulomes avaient plus d'hospitalisations et que ceux-ci présentaient des maladies plus sévères et diffuses le long du tube digestif. (120) Toutefois, l'implication clinique des granulomes en pédiatrie demeure toujours inconnue et l'augmentation de la proportion de patients présentant des granulomes au fil des ans n'a jamais été documentée. Les enfants atteints de la MC avec granulomes ont des particularités précises qui devraient être prises en compte dans les lignes directrices de la prise en charge actuelle de la maladie en pédiatrie et l'implication des granulomes sur l'activité de la maladie reste à déterminer.

L'incidence de la MC augmente notamment dans les pays où l'industrialisation est en croissance, où la pollution de l'air s'accroît et où l'alimentation de la population a tendance à s'occidentaliser. Les individus vivant en région urbaine sont plus à risque de développer la maladie que les individus vivant en région rurale. Les enfants vivant en région urbaine sont exposés à différents facteurs de risque environnementaux, tels moins d'exposition aux microbes et plus d'exposition à l'assainissement de l'eau et des aliments, aux habitudes de vie sédentaires, aux médicaments (antibiotiques) et à la pollution atmosphérique. (5, 6) Nous formulons donc l'hypothèse que certaines expositions environnementales ont changé au cours de la décennie et ont ainsi entraîné une augmentation de la proportion des MC avec granulomatose et les caractéristiques cliniques associées énumérées ci-haut, tel l'exposition aux antibiotiques, l'alimentation, le niveau d'activité physique et la composition du microbiote. D'avantage d'études sont nécessaires pour comprendre le mécanisme physiopathologique précis de la MC avec granulomes chez l'enfant et permettre d'identifier l'étiologie de la maladie.

Nos résultats démontrent une diminution significative de l'hyper éosinophilie intestinale et d'infiltrat lympho-plasmocytaire modéré à sévère à l'analyse des biopsies diagnostiques au fil de la décennie. Nous demeurons toutefois prudents quant aux conclusions à la lumière de ces résultats, puisqu'un niveau non-négligeable de variabilité inter-observateur entre les trois pathologistes dans le décompte des éosinophiles est à considérer et puisqu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de critères validés de gradation de l'infiltrat lympho-plasmocytaire dans les MII. Plus de détails à ce sujet se retrouvent dans la *section 5.5* du présent chapitre concernant les limites de l'étude.

Nos résultats ont démontré une forte association entre ces deux marqueurs histologiques, évoquant possiblement un profil phénotypique particulier de la MC chez l'enfant. Nous soulevons l'hypothèse que cette forme de la MC est moins fréquente actuellement et qu'il s'agirait également d'un profil phénotypique particulier de la MC déclenché par un ensemble de phénomènes moins fréquents au fil des années. L'alimentation, l'exposition aux antibiotiques, la pollution et d'autres facteurs environnementaux ont certainement changé au cours de la dernière décennie expliquant possiblement les modifications dans la présentation de la maladie. Nous formulons donc l'hypothèse que les patients présentant une

éosinophilie aux biopsies digestives au diagnostic auraient possiblement une expression de cytokines particulière, juxtaposant possiblement la MC conventionnelle et la colite ou l'entéropathie éosinophilique. Il est connu que les interleukines IL-5 et IL-13 jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'œsophagite éosinophilique. (121) Il serait intéressant de vérifier si ces cytokines sont davantage exprimées chez les patients atteints de la MC avec une augmentation des éosinophiles. D'avantage d'études sont requises afin d'identifier les distinctions entre les patients atteints de la MC présentant une riche éosinophilie tissulaire et ceux ne présentant pas de tels stigmates histologiques.

Pour ce qui est des tendances des diagnostics de la MC au sein d'une année, il y a significativement plus de nouveaux diagnostics le printemps, l'été et l'automne et une baisse marquée des diagnostics pendant l'hiver. Le nombre de nouveaux cas de MC diagnostiqués croît de l'hiver jusqu'à l'automne. Cette tendance avait été décrite au sein d'une cohorte de patients adultes, mais jamais en pédiatrie. (20) Cette tendance saisonnière permet de soulever plusieurs hypothèses quant aux éléments déclencheurs de la maladie. Nous soulevons l'hypothèse que certains événements déclencheurs lors du passage vers la saison chaude (passage de l'hiver au printemps) seraient à l'origine de la MC, et que le délai d'apparition des symptômes expliquerait la tendance à la hausse des diagnostics du printemps à l'automne.

En effet, le délai au diagnostic, soit le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, est d'environ 4.9 à 9.0 mois pour la majorité des patients dans une récente étude canadienne. (21-24) Premièrement, les colites infectieuses varient en étiologie selon la saison. Les colites bactériennes à *Campylobacter jejuni* ou à *Salmonella spp* sont plus fréquentes au printemps et en été, puisque ce sont des infections souvent contractées par l'ingestion de viandes mal cuites, phénomène plus fréquent l'été à cause des tendances alimentaires et de la cuisson des aliments sur le grill (barbecue). Il a été démontré que les patients nouvellement diagnostiqués de la MC avait une probabilité plus élevée d'obtenir des résultats de tests positifs à la détection des espèces de *Campylobacter* et de *Salmonella* autour du diagnostic. (122), (123) Les études les plus récentes soulèvent l'hypothèse qu'une réponse immunitaire inappropriée contre ces germes, tout comme une barrière épithéliale digestive perturbée et perméable, seraient des déclencheurs de la maladie. (122)

Également, il a été décrit que certains virus de la famille des herpesviridae (ex : virus Epstein-Barr, EBV) et que certains entérovirus se réactivent plus souvent l'été en causant des infections spécifiques chez les enfants. (124, 125) Certaines études ont démontré la présence de certains Herpesviridae (EBV) et entérovirus dans les tissus digestifs des patients atteints de la MC. (126, 127) La réactivation de ces virus pourrait être à l'origine du déclenchement du désordre immunitaire à l'origine de la MC.

La période stressante des examens de fin d'année scolaire au printemps chez les enfants et les adolescents pourrait être associée au développement de la maladie. En effet, plusieurs études ont démontré que les patients nouvellement diagnostiqués de la MC présentaient des événements stressants avant le diagnostic ou des troubles anxieux. (128 , 129) Également, il a été démontré que le stress académique pouvait déclencher la réactivation du virus EBV, retrouvé chroniquement dans l'iléon de certains patients atteints de la MC. (124) Cette hypothèse expliquerait les pics de nouveaux diagnostics aux mois de mai et de septembre, périodes correspondant à la fin et au début de l'année scolaire pour les enfants et adolescents, périodes marquées par un niveau de stress plus important. Cependant, certaines études ont démontré que les symptômes de la MC chez l'adulte se développaient pour la première fois davantage durant le printemps et l'été, et ceux-ci n'ont pas le stress des examens à ces périodes de l'année. (20)

Notre étude a également permis de démontrer que les patients avaient, peu importe la saison du diagnostic, des carences en vitamine D. Ces carences sont plus sévères en hiver. Plusieurs études de cohorte ont démontré que les carences en vitamine D étaient significativement associées à de plus importants taux d'incidences de la maladie, tout en démontrant que le niveau d'exposition au soleil était inversement corrélé au risque de développer la maladie. (15, 16) Nous soulevons donc l'hypothèse que les carences en vitamine D pendant de longues périodes durant l'hiver favoriseraient le déclenchement de la maladie, étant plus fréquemment diagnostiquée au printemps, en été ou en automne à cause du délai entre les premières manifestations de la maladie et le diagnostic. Plusieurs études ont démontré que les carences en vitamine D étaient des facteurs de risque de sévérité de la MC au diagnostic. (130-132) Nos résultats ont également pu mettre en évidence la corrélation inverse entre les taux de vitamine D et les scores PCDAI et SES-CD au diagnostic.

Nos résultats ont permis de démontrer que les MC diagnostiquées à l'automne ont un phénotype moins sévère. Nous soulevons l'hypothèse que, chez ces patients, les hauts niveaux de vitamine D durant l'été agissent à titre d'effet protecteur pour la sévérité des MC en développement. En effet, les enfants ayant un diagnostic de MC durant l'automne ont un état nutritionnel peu altéré (poids et IMC plus près des valeurs normales), des scores d'activité de la maladie (PCDAI et SES-CD) plus faibles, moins d'atteintes digestives diffuses (moins d'atteintes L3) et moins de perte de poids, de fièvre et d'asthénie au diagnostic. Nos résultats ont également démontré que l'été et l'automne sont les deux saisons avec les plus hauts taux de vitamine D chez les patients.

Les MC diagnostiquées au printemps et en été tendent à avoir une présentation plus sévère au diagnostic, avec des niveaux d'hémoglobine plus faible et des niveaux de VS plus élevés et plus de patients avec arthrite et érythème noueux. Les mêmes hypothèses soulevées précédemment (réactivations/infections virales et infections bactériennes) sont retenues pour expliquer ce phénomène quant à la sévérité du diagnostic durant la période estivale.

Finalement, nos résultats ont mis en évidence que les MC à localisation iléale (L1) étaient plus fréquentes au printemps et en automne, tandis que les localisations coliques (L2) étaient plus fréquentes en été et en automne. Il a été démontré que la composition du microbiote présente des variations saisonnières significatives, comme le ratio Firmicutes sur Bacteroidetes qui a été démontré comme significativement plus élevé en été et en automne dans certaines populations. (133) Nous formulons l'hypothèse que ces variations pourraient être à l'origine des tendances saisonnières de la localisation de la maladie. D'avantage d'études sont requises afin d'identifier des profils particuliers de dysbiose dans la MC selon la localisation de l'atteinte digestive.

## **5.2 Discussion générale relative à l'objectif spécifique 3**

Les objectifs étaient de : 1. décrire le délai à la rémission chez les enfants atteints de la MC luminale et 2. Présenter l'évolution de ces délais au fil de la décennie, et 3. identifier les facteurs associés à l'atteinte rapide de la rémission.

Nos résultats ont montré qu'il n'y a eu aucune amélioration sur le délai d'obtention de rémission au cours de la décennie. En effet, ce délai chez les enfants atteints de la MC est

demeuré constant tout au long de la décennie. Sur les courbes de Kaplan-Meier, le temps médian avant d'atteindre la rémission entre les années 2009 et 2014 était de 80.00 jours et celui entre les années 2015 et 2019 était de 81.50 jours. Ce résultat est étonnant, puisqu'au fil de la décennie, il y a eu augmentation de l'usage des anti TNF-alpha plus précocement dans la prise en charge des patients (76) et puisqu'il y a eu plusieurs changements dans la pratique en clinique, comme les dosages plus fréquents des biomarqueurs inflammatoires (CF) et le monitoring des thérapies (IFX, ATI). Le temps médian d'initiation des anti TNF-alpha était de 279.0 jours (IQR: 111.0-736.0) après le diagnostic entre 2009 et 2014 et ce délai était de 55.0 jours (IQR: 11.0-147.0) entre 2015 et 2019. Aussi, deux fois plus de patients traités par infliximab ont eu au moins un dosage de taux résiduels du traitement avant la rémission dans la seconde portion de la décennie (26.56% chez les patients diagnostiqués entre 2009 et 2014 et 46.29% chez les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019). Nous formulons l'hypothèse que l'usage précoce des thérapies biologiques et l'optimisation des doses n'a pas été suffisamment améliorée au fil du temps pour observer une amélioration sur le délai à la rémission.

En résumé, l'étude a démontré que le sexe féminin (tout âge confondu, mais surtout chez les adolescents), l'atteinte du tube digestif supérieur, la présence d'une maladie périanale consomitante, les signes d'inflammation active sur les biopsies, l'exposition aux 5-ASA oraux lors de la phase d'induction étaient tous associés à un délai à la rémission plus long, tandis que l'exposition aux antibiotiques, l'hyper éosinophilie sur les biopsies et l'utilisation de nutrition entérale exclusive comme traitement d'induction avec les anti TNF-alpha étaient associés à un délai à la rémission plus court.

Nos résultats ont permis de démontrer que le sexe féminin est un facteur associé à un délai à la rémission plus long. En stratifiant notre population en deux groupes, soit chez les moins de 13 ans et les 13 ans et plus, nous avons observé que l'association entre le sexe féminin et le long délai à la rémission était robuste chez les adolescents, mais que l'association disparaissait chez les plus jeunes enfants. Ainsi, nous soulevons l'hypothèse que les filles pubères sont plus à risque d'entrer en rémission tardivement (en post-ménarche). Chez les enfants atteints de la MC, il y aurait donc une amplification de la sévérité de la maladie en lien avec l'augmentation des taux d'estrogène circulants. Une étude a identifié qu'il y avait une

surexpression de l'ARN messenger des récepteurs nucléaires à l'estrogène (ER $\alpha$ ) et des récepteurs à estrogène couplés à des protéines G (GPER) au sein des tissus digestifs chez les patients atteints de la MC. (134) Également, nous soulevons l'hypothèse que l'utilisation des contraceptifs oraux (dont l'usage commence chez les filles pubères) pourrait être un facteur de risque pour les longs délais à la rémission. Une étude de cohorte rétrospective avait également démontré que les filles atteintes de la MC, en pédiatrie, avaient des formes plus sévères de la maladie que les garçons. (135) Toutefois, dans notre cohorte, les filles ne présentaient pas de formes plus sévères de la maladie au diagnostic, autant cliniquement, endoscopiquement que biochimiquement. Également, de façon plus générale, plusieurs études ont documenté l'association entre le sexe féminin et l'usage de contraceptif oraux avec un risque plus élevé de développer la MC. (136) (137) Plus d'études sont nécessaires afin de confirmer l'association entre l'augmentation des estrogènes circulants en post-ménarche et/ou l'usage de contraceptifs oraux et la réponse aux traitements de la MC. Nos résultats, conjoints à ceux des études existantes, pourraient possiblement permettre de recommander aux jeunes filles, surtout en pédiatrie, d'utiliser d'autres moyens de contraception pour s'assurer d'une meilleure évolution clinique de leur maladie. D'avantage d'évidences sont toutefois requises.

L'atteinte de l'intestin grêle dans la MC semble être un facteur de risque d'un allongement du délai d'obtention de la rémission. En effet, les patients L4b et L4ab selon la classification de Paris entrent en rémission plus tardivement. Ceci va dans le même sens que les résultats de plusieurs études préalables, autant chez l'enfant que chez l'adulte, qui ont démontré que les atteintes de l'intestin grêle étaient associées à davantage de complications au courant de leur suivi. (39-43)

Ces patients sont toutefois habituellement traités plus précocement par des anti TNF-alpha. Cependant, malgré l'ajustement sur les traitements d'induction, l'association avec les longs délais à la rémission demeurait significative. Nos résultats montrent l'importance d'évaluer rapidement l'atteinte de l'intestin grêle chez tous les enfants atteints de la MC par imagerie pour leur assurer une prise en charge optimale. Malgré les recommandations des lignes directrices pédiatriques, l'évaluation de l'intestin grêle dans les 3 mois après le diagnostic a été effectué pour seulement 73.70% des patients de la cohorte (IRM et transit du grêle) et

seulement 55.35% d'entre eux ont eu une IRM dans les 3 mois après le diagnostic. Cette proportion a toutefois augmenté dans la deuxième portion de la décennie (34.17% des patients diagnostiqués en 2009-2014 ont eu une IRM dans un intervalle de 3 mois après le diagnostic versus 75.52% chez les patients de la cohorte 2015-2019). Le délai avant l'IRM est encore trop long puisque 32.04% des patients l'obtiennent 1 mois après le diagnostic. L'évaluation plus rapide de l'atteinte de l'intestin grêle chez tous les enfants atteints de la MC permettrait de leur assurer une prise en charge adaptée et précoce, soit en traitant ces patients plus précocement par des anti TNF-alpha et par la NEE.

L'usage des 5ASA oraux ne fait pas consensus quant à son efficacité pour induire la rémission chez les patients atteints de la MC. (58) Ce traitement est actuellement parfois donné aux patients ayant des formes légères de la MC. (54) Nos résultats démontrent toutefois que l'usage des 5ASA oraux avant la rémission, ajusté sur le niveau de sévérité de la maladie, est fortement associé à de longs délais à la rémission comparé à l'usage des trois autres thérapies d'induction : corticoïdes, NEE et anti TNF-alpha. À la lumière de ces résultats, leur usage devrait être déconseillé pour le traitement de la MC luminale chez les enfants. Malgré la diminution de leur usage en clinique depuis les dernières années, 11.27% des patients diagnostiqués en 2019 ont été exposés aux 5ASA oraux pendant la phase d'induction. Chez ce groupe de patients exposés aux 5ASA oraux en 2019, 62.5% avaient des colites légères (dont la majorité étaient classés comme ayant des colites indéterminées au diagnostic) et 37.5% des patients avaient des iléites légères.

Une vaste littérature a démontré l'équivalence de la NEE et des corticoïdes pour induire la rémission chez les enfants atteints de la MC. (55, 56) Nos résultats tendent à démontrer que la NEE aurait un bénéfice sur le délai à la rémission, surtout chez les patients ayant eu recours à un traitement par anti TNF-alpha. En effet, chez les enfants traités par anti TNF-alpha en induction, la prise de NEE fait entrer les patients en rémission un mois et demi plus rapidement comparativement aux anti TNF-alpha seuls.

Tel que recommandé par plusieurs lignes directrices, la NEE devrait donc être la première thérapie suggérée pour traiter les patients pédiatriques atteints de la MC lors de la phase d'induction en comparaison aux corticoïdes, et la combo-thérapie avec les agents biologiques serait une option idéale. Toutefois, en 2019, seulement 21.13% des patients ont eu recours à

la NEE comme premier traitement d'induction tandis que 39.44% des patients ont reçus des corticoïdes comme premier traitement d'induction.

Les prises de corticoïdes et d'anti TNF-alpha avant la rémission dans les analyses de régression linéaires bivariées sont associées à des délais à la rémission plus longs, vu que ces thérapies sont utilisées chez les patients avec maladies plus sévères et persistantes. Toutefois, en ajustant sur le niveau de sévérité de la maladie, ces associations ont disparu dans les analyses de régression linéaires multivariées.

L'usage précoce des thérapies de maintenance permet de réduire le délai à la rémission. En effet, les patients ayant reçu du méthotrexate comme thérapie de maintenance précocément (moins d'un mois après le diagnostic) entraînent en rémission plus rapidement que les autres. La même constatation a été observée chez les patients qui ont reçus des anti TNF-alpha comme thérapie de maintenance.

L'usage des antibiotiques dans les traitements d'induction ne fait également pas l'unanimité au sein des experts quant à son efficacité pour induire la rémission chez les patients. (58) Nos résultats ont toutefois démontré qu'il y a un bénéfice à la prise d'antibiotiques pour raccourcir le délai à la rémission chez les enfants atteints de la MC luminale. L'usage des antibiotiques pourrait aider à diminuer la réponse immunitaire excessive visant les bactéries colonisant la muqueuse intestinale en réduisant leur nombre et en faisant disparaître certaines espèces particulière du microbiote.

La présence de fistules et d'abcès péri-anaux au diagnostic rallonge de façon significative le délai à la rémission chez les patients, et ce, ajusté sur la sévérité clinique et biochimique de la maladie au diagnostic et à la localisation des atteintes digestives. Ces patients reçoivent d'avantage d'antibiotiques et d'infliximab rapidement dans leur prise en charge et les niveaux sériques d'infliximab visés sont habituellement supérieurs à 10 ug/mL. (54) Malgré cela, ces patients atteignent plus tardivement la rémission. Le processus physio-pathologique de la formation des fistules demeure encore à ce jour mal compris, mais le remodelage de la matrice extra-cellulaire associé à l'inflammation transmurale profonde semble être l'explication qui est retenue. (138) Ces patients ont donc fort probablement des processus physio-pathologiques particuliers avec expression de certaines cytokines qui répondent

moins bien aux traitements conventionnels. Davantage d'études sont requises afin d'identifier les particularités physio-pathologiques des patients atteints de la MC luminale présentant des fistules et des abcès périanaux.

Nos résultats ont démontré que les patients avec de hauts niveaux d'inflammation (VS, CRP et CF) tendent à entrer en rémission plus rapidement que les patients moins inflammatoires. Nous soulevons donc l'hypothèse que les traitements anti-inflammatoires seraient plus rapidement efficaces dans ce contexte.

Également, il est possible que les patients très inflammatoires aient eu un développement de la maladie de façon plus aigu et fulgurant, et le délai au diagnostic a possiblement été plus court que chez les patients qui ont eu une évolution quiescente de la maladie. Plusieurs études ont démontré que le long délai au diagnostic était un facteur de risque pour les complications lors du suivi (21-24) Toutefois, il a été démontré que les enfants avec une MC très active au diagnostic avaient plus de complications futures dans leur prise en charge. (42) Plusieurs études ont démontré que la persistance de biomarqueurs inflammatoire (VS, CRP, CF) élevés lors du suivi clinique des patients était associé à plus de rechutes et d'hospitalisations. (81-83)

Nos résultats mettent en évidence qu'il y a une très mauvaise concordance entre la rémission clinique et la normalisation des biomarqueurs inflammatoires (VS, CRP, CF). Une méta-analyse récente a démontré que la normalisation des biomarqueurs inflammatoires sériques suivait de 1 à 3 semaines l'atteinte de la rémission clinique. Ce délai est encore plus long pour la normalisation de la CF et la guérison de la muqueuse intestinale. (33) Il est également important de constater que seulement 28.44% des patients ont eu un dosage de la CF à +/- 1 mois du diagnostic et que seulement 40.83% d'entre eux ont eu un dosage de la CF entre le diagnostic et la rémission clinique initiale. Compte tenu de la non-concordance entre les niveaux de CF et la disparition des symptômes cliniques, plus de dosages de CF au diagnostic devraient être effectués afin de permettre le suivi évolutif après l'instauration du traitement par des dosages subséquents réguliers et systématiques, même si la rémission clinique est obtenue.

Également, les patients ayant de faibles niveaux d'hémoglobine et d'albumine entrent en rémission plus rapidement. Ces découvertes sont expliquées par les mêmes hypothèses, et soulèvent l'importance de s'assurer du contrôle et de la normalisation de ces marqueurs sériques malgré l'atteinte rapide de la rémission clinique. Les hauts niveaux de vitamine D n'ont pas été démontré comme étant associé au délai à la rémission. On constate que les carences en vitamine D sont importantes chez les patients de la cohorte. Toutefois, moins de 30% de la cohorte ont eu un dosage de la vitamine D autour du diagnostic. Notre recommandation est que tous les enfants atteints de la MC devraient avoir un dosage de la vitamine D autour du diagnostic et recevoir les suppléments nécessaires, bien qu'il n'y ait pas de consensus actuel sur les cibles des niveaux sériques à viser chez les patients atteints de la MC quant aux éventuels effets immunologiques.

Enfin, l'hyper éosinophilie était associée à un délai à la rémission plus court, tandis que les patients avec signes d'activités aigus modérés à sévères (cryptites, abcès cryptiques et ulcérations) atteignaient la rémission plus tardivement. Nous soulevons l'hypothèse que cette distinction dans les caractéristiques histologiques découvertes au diagnostic chez les patients pourrait refléter deux profils particuliers de la MC répondant différemment aux traitements administrés. En effet, les patients présentant une hyper éosinophilie aux biopsies digestives lors du diagnostic auraient possiblement une expression de cytokines particulière engendrant une réponse rapide aux traitements d'induction.

Il est connu que les interleukines IL-5 et IL-13 jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'œsophagite éosinophilique. (121) Il serait intéressant de vérifier si ces cytokines sont davantage exprimées chez les patients atteints de la MC avec une augmentation des éosinophiles. Également, Lampinen et al. ont démontré que le nombre d'éosinophiles, leur viabilité et leur activité sont augmentés dans la muqueuse inflammatoire en MC active comparé aux sujets contrôles. (139) Il a également été démontré que l'absence d'éosinophiles aggrave la colite chez la souris, puisque ces leucocytes sécrètent le TGF- $\beta$ , une cytokine au rôle anti-inflammatoire. (140) Ces résultats pourraient expliquer que les patients avec hyper éosinophilie au diagnostic répondraient mieux aux traitements d'induction rapidement après le diagnostic.

D'avantage d'études sont requises afin d'identifier les distinctions entre les patients atteints de la MC présentant une riche éosinophilie à l'analyse des biopsies digestives et ceux ne présentant pas de tels stigmates histologiques.

Les revues de la littérature les plus récentes détaillent bien l'implication des lymphocytes T, plasmocytes, macrophages et cellules dendritiques dans la physiopathologie des maladies inflammatoires intestinales, mais l'implication des éosinophiles est complètement omise. (13) Nos résultats soulignent l'importance d'intégrer les résultats de pathologie aux décisions cliniques dans la prise en charge des patients.

### **5.3 Discussion générale relative à l'objectif spécifique 4**

L'objectif était de décrire les taux de rechute chez les enfants atteints de la MC luminale et l'évolution de ces taux au fil de la décennie, tout en déterminant les facteurs associés au risque de rechute.

Le taux de rechute a diminué au fil de la décennie. Chez les patients ayant eu leur diagnostic entre les années 2009 et 2014 inclusivement, le temps médian à la rechute était de 312.00 jours après la rémission initiale, tandis que pour les patients de la cohorte 2015-2019, le temps médian à la rechute était de 642.00 jours. Cette diminution peut être expliquée par l'usage plus précoce des anti TNF-alpha dans la deuxième moitié de la décennie (76) et aux dosages plus fréquents et sériés des biomarqueurs inflammatoires (CF) et le monitoring des thérapies (IFX, ATI). Comme mentionné précédemment, le temps médian d'initiation des anti TNF-alpha a beaucoup diminué au fil des années au courant de la dernière décennie. Aussi, près de deux fois plus de patients traités par anti TNF-alpha ont eu au moins un dosage résiduel avant la rechute dans la seconde portion de la décennie (42.74% chez les patients diagnostiqués entre 2009 et 2014 et 70.04% chez les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019).

En résumé, l'étude a démontré que le sexe féminin, les scores PCDAI et SES-CD élevés au diagnostic, l'atteinte du tube digestif supérieur, l'utilisation des 5-ASA oraux comme traitement d'induction ou de maintenance, l'utilisation de corticoïdes en induction, l'utilisation d'agents immunomodulateurs par rapport aux biologiques, le début des traitements de maintenance après la rémission initiale, la présence de granulomes et

l'augmentation des éosinophiles sur les biopsies, des niveaux élevés de protéine C-réactive et de calprotectine fécale pendant la rémission clinique et de faibles taux sériques d'infliximab étaient tous significativement associés à un risque élevé de rechute chez les patients.

Nos résultats ont permis de démontrer que le sexe féminin est un facteur de risque important pour la rechute clinique chez les patients. En stratifiant la cohorte en deux groupes : les moins de 13 ans et les 13 ans et plus, nous avons observé que l'association entre le sexe féminin et la rechute était robuste chez les adolescents, mais que l'association disparaissait chez les plus jeunes enfants. Ainsi, nous soulevons les mêmes hypothèses que celles qui ont été évoquées dans le cadre du délai à l'obtention de la rémission pour expliquer ce phénomène. De plus, une étude avait démontré chez les femmes adultes que l'utilisation des contraceptifs oraux était associée à un risque élevé de rechute chez les patientes. (141) Plus d'études sont nécessaires afin de confirmer l'association entre l'augmentation des estrogènes circulants en post ménarche et l'usage de contraceptifs oraux et le risque de rechute. Nos résultats, conjoints à ceux des études existantes, pourraient possiblement permettre de recommander aux jeunes filles, surtout en pédiatrie, d'utiliser d'autres moyens de contraception que les contraceptifs oraux pour s'assurer d'une meilleure évolution clinique de leur maladie.

L'atteinte colique au diagnostic (localisations L2 et L3) était associée au risque élevé de rechute. Il est possible que l'association montrée dans notre travail soit expliquée par le fait que les symptômes des patients avec des atteintes distales soient plus facilement détectables (diarrhées, rectorragies) lors du suivi que chez les patients ayant des atteintes de la maladie plus proximales (ayant plus de douleurs abdominales ou de symptômes plus discrets). D'ailleurs, les seuls symptômes au diagnostic associés à la rechute sont les rectorragies et la diarrhée, symptômes plus fréquents dans les atteintes coliques. Toutefois, nous soulevons l'hypothèse que les patients présentant des atteintes coliques ont un type de maladie particulier dû à l'implication potentiellement plus importante du microbiote colique dans la physio-pathologie de la maladie. Les traitements actuels sont peut-être moins efficaces pour contrôler de façon adéquate l'inflammation active de la MC colique. D'avantage d'études sont

nécessaires pour identifier les particularités du profil d'expression de cytokines et le rôle de la dysbiose dans la MC colique

L'atteinte de l'intestin grêle dans la MC semble être un facteur de risque de rechute. Ceci va dans le même sens des résultats de plusieurs études passées, autant chez l'enfant que chez l'adulte, qui ont démontré que les atteintes de l'intestin grêle étaient associées à d'avantage de complications lors du suivi. (39-43) Nos résultats confirment l'importance d'évaluer rapidement l'atteinte de l'intestin grêle chez tous les enfants atteints de la MC par imagerie. Tel que mentionné précédemment, malgré les recommandations dans les lignes directrices pédiatriques d'évaluer par imagerie dès le diagnostic l'atteinte de l'intestin grêle, son évaluation se fait encore trop tardivement. L'évaluation plus rapide de l'atteinte inflammatoire de l'intestin grêle chez tous les enfants atteints de la MC permettrait de leur assurer une prise en charge optimale.

Les modèles de régression multivariés démontrent clairement l'association entre l'augmentation de polynucléaires éosinophiles et la présence de granulomes et le risque de rechute. Comme mentionné précédemment, il existe peu de données sur le processus physiopathologique de la formation des granulomes, mais ceux-ci pourraient jouer un rôle en tant que sites de présentation d'antigènes aux lymphocytes-T mémoires. (118) Chez l'adulte, les études ont démontré que les patients adultes avec granulomes avaient plus d'hospitalisations et avaient des maladies plus sévères et étendues le long du tube digestif. (119) (120) Ceci renforce l'hypothèse que les patients atteints de la MC avec granulomes ont un phénotype de la maladie différent qui devraient être pris en compte dans les lignes directrices actuelles de prise en charge de la MC pédiatrique et est vraisemblablement à considérer comme un critère de sévérité de la MC.

Les patients présentant une éosinophilie aux biopsies digestives au moment du diagnostic auraient possiblement une expression de cytokines particulière qui engendrait un plus grand risque de rechute. Tel que mentionné précédemment, il serait intéressant de vérifier si les cytokines impliquées dans l'oesophagite éosinophilique sont davantage exprimées chez les patients atteints de la MC qui présentent un nombre élevé de polynucléaires éosinophiles à l'histologie. (121) Les revues de la littérature les plus récentes sur la physiopathologie omettent complètement l'implication particulière des éosinophiles. (13) Brennan et al. ont

démontré que la présence d'éosinophiles dans la muqueuse des patients en rémission est prédicteur de la rechute. (142) De plus, une étude a montré que les éosinophiles activés (avec forte expression de l'IL-5) étaient présents dans la muqueuse inflammatoire lors de rechutes précoces après résections chirurgicales de segments digestifs. (143) Nos résultats confirment l'importance d'intégrer les résultats de pathologie aux décisions dans la prise en charge des patients.

En conclusion, d'autres études pourraient être réalisées pour d'une part, identifier des différences phénotypiques et génotypiques entre les patients atteints de MC qui présentent une hyperéosinophilie et des granulomes à l'histologie par rapport aux patients qui n'en présentent pas, et d'autre part, pour évaluer si la résolution de ces atteintes inflammatoires à l'histologie est associée à de plus faibles taux de rechute par la suite.

Les patients en rémission clinique avec des taux sériques de CRP augmentés sont plus à risque de rechuter. Ceci souligne l'importance de monitorer les paramètres biochimiques sériques de l'inflammation en plus des symptômes dans le suivi clinique des patients. Ceci confirme donc les résultats de l'essai clinique CALM, qui avait démontré que l'utilisation des biomarqueurs avec le contrôle des symptômes, comparé au contrôle seul des symptômes, a amené de plus haut taux de rémission soutenue. (83) En plus de la CRP, des niveaux de CF anormalement hauts sont associés au risque de rechute. Les recommandations des sociétés savantes sont encore vagues quant à la place du dosage de la CF dans la prise en charge et le suivi de la MC pédiatrique.

Toutefois, nous jugeons que des évaluations de CF sériées permettraient d'anticiper la rechute clinique. Plusieurs études ont démontré que la CF est un marqueur prédictif fiable du niveau d'activité inflammatoire intestinal tant au niveau endoscopique qu'au niveau histologique. (29-33) En effet, les experts en MII pédiatrique ne s'entendent toujours pas à savoir si les enfants atteints de MC modérées à sévères ayant atteint la rémission clinique sans guérison de la muqueuse à l'endoscopie sous traitement par thiopurines ou méthotrexate devraient avoir un changement de leur traitement pour un agent biologique (anti TNF-alpha) pour induire et maintenir la guérison de la muqueuse. (58)

Turner et al. ont publié une méta-analyse en 2021 qui définit la rémission endoscopique comme étant la cible thérapeutique la plus appropriée à long terme, tout en précisant que la rémission clinique n'était qu'une cible thérapeutique intermédiaire. (33) Les patients avec de l'inflammation toujours active endoscopiquement (évaluée par de hauts taux de CF) bénéficieraient donc de changements dans leurs traitements afin de normaliser les taux de CF et d'induire la guérison de la muqueuse intestinale pour ainsi diminuer le risque de rechute. Toutefois, 56.72% de la cohorte ont eu un dosage de la CF lors de leur suivi, mais seulement 28.44% des patients ont eu un dosage de la CF au cours du premier mois après la date du diagnostic. Les dosages de la CF sont encore trop peu fréquents, et le contrôle serré de ce biomarqueur permettrait possiblement de diminuer le risque de rechute des patients. Les cliniciens devraient donc insister auprès de leurs jeunes patients sur l'importance d'évaluer la CF de façon régulière pour permettre de détecter l'inflammation avant la survenue des symptômes cliniques, adapter plus précocement les traitements et ainsi tenter d'éviter les rechutes et les complications.

Nous soulevons également l'hypothèse, à la lumière de ces résultats, que la rechute endoscopique précède la rechute clinique chez l'enfant, ce qui a été démontré dans les rechutes en post-opératoire chez l'adulte. (144) En effet, plus de 50 % des patients qui ont eu une rechute endoscopique ayant nécessité un changement dans leur prise en charge ont quand même rechutés cliniquement par la suite. Ce résultat vient, une fois de plus, insister sur le fait que la rémission endoscopique est une cible importante à viser et que cette rémission peut être extrapolée par des niveaux normaux de CF. Toutefois, bien que la CF soit jugée comme un biomarqueur prédictif fiable de l'inflammation de la muqueuse intestinale, la normalisation de son niveau n'est pas associée parfaitement avec la rémission endoscopique. (29-33) Ainsi, un contrôle endoscopique devrait être recommandé pour tout patient afin de s'assurer que les thérapies administrées ont pu induire la guérison de la muqueuse.

Également, dans ce travail, les hauts niveaux de VS et les bas niveaux d'hémoglobine et d'albumine sont tous des facteurs prédictifs indépendants de la rechute chez les enfants atteints de la MC. Il est donc important de monitorer ces paramètres et de s'assurer de leur normalisation lors du suivi clinique. Les hauts niveaux de vitamine D n'ont pas été démontré

comme étant protecteurs du risque de rechute. Toutefois, comme mentionné précédemment, il est important de constater que les carences en vitamine D sont importantes chez les patients, autant chez les patients qui ont présenté une rechute ou non. Tous les enfants atteints de la MC devraient donc avoir un dosage de la vitamine D au moment du diagnostic et recevoir les suppléments nécessaires.

Les résultats ont montré que l'utilisation de corticoïdes en mono ou combo-thérapie avec d'autres traitements en induction est associée à une rémission moins durable, tandis que l'utilisation d'antiTNF-alpha en induction en mono ou combo-thérapie avec d'autres traitements en induction est associée à une rémission durable. Ce résultat est important et renforce le fait que l'utilisation de corticoïdes doit être évitée autant que possible en pédiatrie et qu'il faudrait utiliser la stratégie « top-down », soit commencer avec des thérapies puissantes dès le diagnostic, tel les anti TNF-alpha, afin de maintenir à plus long terme l'état de rémission des patients. (145) Également, chez l'adulte, l'usage précoce des corticoïdes a été démontré comme étant associé à plus de rechutes et de chirurgies lors du suivi chez les patients. (40)

L'usage des 5ASA oraux, du méthotrexate et des thiopurines comme traitements de maintenance est associé à un risque de rechute plus grand que l'utilisation d'anti-TNF alpha, malgré le contrôle adéquat des symptômes et la normalisation des niveaux de CRP lors du suivi (et des autres biomarqueurs inflammatoires sériques). Toutefois, en ajustant sur les niveaux de CF, l'utilisation des thiopurines comme première thérapie de maintenance, comparé aux anti TNF-alpha, n'est pas associée au risque de rechute. Ceci vient alors confirmer l'importance prépondérante de la rémission endoscopique (normalisation du marqueur de la CF) dans le suivi des patients pour diminuer le risque de rechute. (86-89) Les patients sous thiopurines ayant de bas niveaux de CF ne sont donc pas plus à risque de rechuter que les patients sous anti TNF-alpha ayant normalisés leur CF.

Toutefois, ceci n'est pas le cas pour l'utilisation du méthotrexate et des 5 ASA oraux. Malgré la normalisation de la CF, les patients sous méthotrexate sont 1.65 fois plus à risque de rechuter et les patients sous 5ASA oraux sont 2.05 fois plus à risque de rechuter.

L'usage des 5ASA oraux dans les MC légères reste controversé. (54, 58) Toutefois, les patients ayant pris des 5 ASA oraux comme première thérapie de maintenance sont plus à risque de rechuter que les patients traités autrement et ceci avec ajustement sur le niveau de sévérité de la maladie (PCDAI) et sur la normalisation de la CRP et de la CF. En d'autres termes, même si les patients sous 5 ASA oraux ont des atteintes légères de la maladie et que leurs niveaux de CRP et CF sont normalisés, ceux-ci sont tout de même plus à risque de rechuter.

À la lumière de ces résultats, leur usage devrait être déconseillé pour le traitement de la MC luminale chez les enfants. Malgré la diminution de leur usage en clinique depuis les dernières années, comme mentionné précédemment, 11.27% des patients diagnostiqués en 2019 ont reçu des 5ASA oraux comme thérapie d'induction dans notre cohorte. Toutefois, plus de la moitié ont reçu des anti TNF-alpha comme première thérapie d'induction en 2019.

Également, le fait de commencer les traitements de maintenance avant la rémission avait un effet bénéfique sur la réduction du risque de rechute. En d'autres mots, comparés aux patients ayant commencé leur traitement de maintenance après l'atteinte de la rémission initiale, les patients ayant pris leur traitement de maintenance à base de méthotrexate, thiopurines, anti TNF-alpha ou 5ASA oraux avant la rémission avaient un risque de rechuter significativement inférieur. À notre connaissance, il y a peu d'évidences dans la littérature pédiatrique permettant de bien démontrer la pertinence de cette conduite clinique. Ainsi, nos résultats démontrent l'importance de commencer tôt les thérapies de maintenance chez les enfants atteints de la MC afin de réduire le risque de rechute.

Chez les patients ayant reçus des anti TNF-alpha avant la première rechute, il est l'important de viser des niveaux sériques adéquats. Trop peu de patients ont reçus de l'adalimumab avant la première rechute, puisque ce traitement était souvent donné en deuxième intention après l'échec des thérapies à base d'infliximab au sein de notre cohorte.

Les patients avec des niveaux moyens d'infliximab lors du suivi supérieur ou égal à 7.00 ug/mL avaient un risque de rechute nettement diminué. Ces résultats montrent donc l'importance d'obtenir de hauts niveaux d'infliximab pour éviter la rechute chez les patients. Il est intéressant d'observer que les patients ayant des atteintes péri-anales (abcès et fistules)

étaient moins à risque de rechuter. Ceci s'explique par le fait que ces patients reçoivent d'avantage d'infliximab rapidement dans leur prise en charge et que les niveaux sériques de la thérapie visés sont habituellement supérieurs à 10.00 ug/mL pour ces patients spécifiquement. (54) Les hauts niveaux d'infliximab consistent en l'élément protecteur le plus important pour la rechute chez les patients en pédiatrie traités par anti TNF-alpha. Toutefois, seulement 61.50% des patients qui ont reçus des anti TNF-alpha ont eu un dosage du médicament. Cette proportion devrait être optimisée pour éviter la rechute chez les patients.

Les hauts niveaux de 6-TGN ne se sont pas avérés être protecteurs du risque de rechute. Toutefois, il est important de constater que les niveaux de 6-TGN moyen lors du suivi des patients était à un seuil sous thérapeutique, autant chez les patients qui ont présenté une rechute ou non. Nos résultats démontrent donc que l'optimisation des thérapies à base de thiopurines n'est pas adéquate pour la très grande majorité des patients. Un meilleur monitoring du 6-TGN est donc important dans le suivi des patients.

Finalement, les résultats ont démontré que le délai à la rémission est inversement corrélé au risque de rechute. En d'autres mots, les patients avec les plus longs délais à la rémission avaient ensuite un plus faible risque de rechute. Un important biais doit être considéré, puisque les patients qui tardent à entrer en rémission sont suivis pendant une moins longue période de temps par la suite avant leur transfert en médecine adulte, période pendant laquelle ces derniers sont à risque de rechuter. Toutefois, nous formulons l'hypothèse que les patients qui tardent à entrer en rémission ont bénéficié de l'optimisation de traitements dans la phase d'induction et qu'ils sont suivis de façon plus serrée par la suite par leurs médecins, en ayant plus de suivis en cliniques externes et plus de dosages biologiques. Ainsi, les rechutes cliniques pourraient être anticipées chez ces patients et donc être évitées.

#### **5.4 Facteurs influençants à la fois le délai à la rémission et le risque de rechute de la maladie de Crohn**

Ajusté sur les traitements administrés et la sévérité clinique de la MC au diagnostic, les quatre facteurs suivants influencent à la fois le délai à la rémission et le risque de rechute chez les

patients : le sexe, l'atteinte de l'intestin grêle, le niveau d'inflammation biologique et l'hyper éosinophilie.

Le sexe féminin était associé à une rémission clinique plus tardive et à un risque de rechute plus élevé. Les filles ont donc globalement une histoire naturelle de la maladie moins favorable comparées aux garçons dans notre cohorte. Comme mentionné plus tôt dans le présent chapitre, certaines études ont démontré que les récepteurs à l'estrogène étaient surexprimés dans les tissus digestifs des patients atteints de la MC et plusieurs études épidémiologiques ont démontré l'association entre le sexe féminin et la maladie plus sévère au diagnostic. Un important élément à prendre en compte est également la compliance face aux traitements, qui pourrait, surtout à l'adolescence, être moins importante chez les filles que chez les garçons. Toutefois, Nahon et al. ont conduit une étude sur les facteurs psychologiques et sociaux-économiques sur l'adhérence aux traitements chez les patients atteints de MII, et le sexe n'était pas corrélé au niveau de compliance (146)

L'atteinte de l'intestin grêle était aussi associée à de plus longs délais à la rémission clinique et à un risque de rechute augmenté. Comme mentionné précédemment, ces résultats vont dans le même sens des résultats de plusieurs études passées qui ont démontré que les atteintes de l'intestin grêle étaient associées à davantage de complications lors du suivi. (39-43) Davantage d'études devraient être réalisées pour identifier les différences génotypiques entre les patients atteints de MC qui présentent une atteinte de l'intestin grêle par rapport aux patients qui n'en présentent pas, évaluer leur niveau de réponse aux différents traitements d'induction et de maintenance et déterminer si la résolution de ces atteintes inflammatoires à l'imagerie est associée à de plus faibles taux de rechute par la suite.

L'hyper éosinophilie aux biopsies digestives au moment du diagnostic était associée à un délai à la rémission clinique plus court et à un risque plus grand de rechute. Ces résultats reflètent bien le rôle double des éosinophiles dans l'intestin. En effet, d'une part, les éosinophiles ont été démontré comme ayant un rôle anti-inflammatoire puisque chez la souris, l'absence d'éosinophiles aggrave la colite et ces leucocytes sécrètent des cytokines anti-inflammatoires comme le TGF-bêta. (140) D'autre part, la présence d'éosinophiles aux biopsies a été associé à un risque de rechute plus accru (142) et ces leucocytes sont présents

rapidement à l'histopathologie lors des rechutes précoces après les chirurgies de résections d'anses digestives. (143)

Enfin, les patients très inflammatoires biologiquement (hauts niveaux de VS, CRP, CF) au diagnostic et pendant leur suivi entraînent en rémission clinique plus rapidement tout en présentant plus de rechute. Comme mentionné précédemment, la persistance de l'inflammation biochimique chez les patients est un facteur de risque de la rechute important qui est bien documenté dans la littérature scientifique. De plus, plusieurs études ont démontré l'importante non-concordance entre la rémission clinique et la normalisation des biomarqueurs inflammatoires. (83) L'histoire naturelle de la maladie diffère nettement dans le temps entre les patients, allant de cas récidivants à multiples reprises à une évolution quiescente pendant plusieurs années après le diagnostic. (110) Nous formulons l'hypothèse que les patients très inflammatoires aux analyses biologiques sont ceux qui présenteraient une histoire naturelle de la maladie avec plusieurs récurrences. D'avantage d'évidence sont toutefois requises pour identifier les différences phénotypiques et génotypiques chez les patients atteints de MC très actives biologiquement.

## **5.5 Limites du travail**

Les limites du travail ont pour origine la nature rétrospective de l'étude. En effet, il ne s'agit pas d'une étude protocolisée. Ce ne sont pas tous les patients qui ont eu des dosages de tous les biomarqueurs inflammatoires au diagnostic, surtout pour la CF durant la première moitié de la décennie (parce que cette technique n'était pas disponible de façon routinière à l'époque).

Les patients avaient différentes fréquences de suivis cliniques et de dosages des biomarqueurs inflammatoires sériques, tout comme des différentes fréquences de dosage de CF et des niveaux d'infliximab.

Les rapports d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne contenaient pas assez de détails pour calculer rétrospectivement les scores d'activité radiologique de la MC au diagnostic (score MARIA, « magnetic resonance index of activity ») Ce score n'a été établi que récemment. (147) De plus, la plupart des scores d'activité de la maladie (PCDAI, SES-CD) ont été calculés rétrospectivement.

Le manque d'uniformité dans le suivi clinique nous a d'ailleurs empêché d'analyser les rémissions endoscopique et histologique chez les patients directement comme facteur protecteur de la rechute, puisque trop peu de patients avaient des endoscopies de contrôle au courant de leur suivi en pédiatrie. Cet élément vient potentiellement soulever le fait que trop peu d'endoscopies de contrôle sont effectuées encore actuellement pour vérifier la rémission endoscopique chez les patients.

Également, la grande majorité des scores d'activité de la maladie (PCDAI, SES-CD) ont été calculés rétrospectivement. Les résultats d'histopathologie ont eux-aussi été recueillis rétrospectivement à partir des rapports de pathologie. Même si l'équipe de trois pathologistes est demeurée la même au courant de la décennie, il y a un risque de variabilité inter-observateur qui n'a pas pu être quantifiée. Également, les rapports de pathologie ne contenaient pas le décompte d'éosinophiles dans chacun des segments digestifs, et l'augmentation du nombre d'éosinophiles au-dessus des valeurs normales était interprétée de façon subjective par le pathologiste. Aussi, la prise d'une seule biopsie par segment digestif limite l'étendue des trouvailles histologiques possibles aux évaluations en pathologie.

Une multitude d'autres facteurs, comme le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, certains marqueurs génétiques et la composition du microbiome des patients, seraient potentiellement associés au délai à la rémission et au risque de rechute chez les patients. D'autres études sont alors nécessaires pour évaluer l'effet de ces facteurs sur le risque de rechute. Également, d'autres études devraient être conduites chez les patients avec MC oro-faciales ou péri-anales isolées pour identifier les particularités de ces formes de la maladie.

## **5.6 Points forts du travail**

Notre étude porte sur l'analyse d'une très grande cohorte d'enfants atteints de la MC. L'importante taille de notre échantillon a amené une puissance qui nous a permis d'identifier plusieurs associations temporelles significatives. L'importante taille de l'échantillon a également permis d'identifier plusieurs coefficients de corrélation bêta ( $\beta$ ) associés de façon importante avec le délai à la rémission et plusieurs rapports de taux de risque (HR) associés avec la rechute. Ces résultats ont amené de nouvelles connaissances tout en confirmant des

associations déjà documentées dans des études pédiatriques et chez l'adulte. Plusieurs des éléments démontrés dans cette étude fournissent des pistes de réflexion intéressantes pour les projets de recherche futurs, comme évaluer l'impact des granulomes, des éosinophiles, des carences en vitamine D et de la dysbiose sur l'activité de la maladie. Également, plusieurs des éléments démontrés dans cette étude pourraient être intégrés aux lignes directrices de la prise en charge de la MC pédiatrique en aidant les cliniciens à mieux choisir les options thérapeutiques pour leurs patients.

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION GÉNÉRALE

654 patients ont été inclus dans cette étude de cohorte rétrospective. Le nombre de nouveaux diagnostics annuels de MC a augmenté au fil des ans et les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019 avaient un âge au diagnostic plus bas (OR 2.53, IC à 95% [1.29; 4.98]), plus de maladies périanales (OR: 2.30, IC à 95% [1.52; 3.48]), plus de granulomes (OR: 1.61, IC à 95% [1.17; 2.22]), mais moins d'éosinophiles (OR: 0.35, IC à 95% [0.25; 0.48]) et moins d'infiltrat lympho-plasmocytaire chronique (OR: 0.56, IC à 95% [0.36; 0.86]) comparé aux patients diagnostiqués entre 2009 et 2014. Il y avait moins de diagnostics de MC chez les enfants en hiver. Les patients diagnostiqués à l'automne avaient une activité de la maladie plus faible (score PCDAI), moins de retard de croissance et des maladies digestives moins diffuses. Les MC diagnostiquées au printemps et à l'été avaient des taux d'hémoglobine plus faibles et des taux de vitesse de sédimentation plus élevés associées à plus d'atteintes articulaires et plus d'érythème noueux. La localisation colique était significativement plus fréquente l'été et l'automne.

Il n'y a pas eu de changement dans le délai à la rémission au cours de la dernière décennie. Le sexe féminin chez les adolescents (coefficient de regression bêta ajusté ( $a\beta$ ) = 31.8 jours,  $p=0.02$ ), l'atteinte du tube digestif supérieur ( $a\beta= 46.4$  jours,  $p=0.04$ ), la maladie périanale ( $a\beta= 32.2$  jours,  $p=0.04$ ), les signes d'inflammation active sur les biopsies ( $a\beta= 46.7$  jours,  $p=0.01$ ) et l'exposition aux 5-ASA oraux lors de la phase d'induction ( $a\beta= 56.6$  jours,  $p=0.002$ ) étaient associés à un délai à la rémission plus long. À l'inverse, l'utilisation d'antibiotiques ( $a\beta= -29.3$  jours,  $p=0.04$ ), l'augmentation des éosinophiles sur les biopsies ( $a\beta= -29.6$  jours,  $p=0.008$ ) et l'utilisation de la nutrition entérale exclusive comme traitement d'induction avec les anti TNF-alpha ( $a\beta= -36.8$  jours,  $p=0.04$ ) étaient associés à un délai à la rémission plus court.

Il y a eu une diminution du taux de rechute au cours de la dernière décennie : 69.59% chez les patients diagnostiqués entre 2009 et 2014 et 47.76% chez les patients diagnostiqués entre 2015 et 2019 ( $p<0.0001$ ). Le sexe féminin (hazard ratio ajusté ( $aHR$ ) = 1.51,  $p=0.0009$ ), les scores PCDAI ( $aHR= 1.02$ ,  $p=0.04$ ) et SES-CD élevés ( $aHR= 1.03$ ,  $p=0.03$ ) au diagnostic,

l'atteinte du tube digestif supérieur (aHR= 1.59, p=0.0003), l'utilisation des 5-ASA oraux (aHR= 1.91, p=0.0003), l'usage d'agents immunomodulateurs par rapport aux biologiques (methotrexate aHR= 1.91, p=0.0006; thiopurines aHR= 2.06, p<0.0001), la présence de granulomes (aHR= 1.27, p=0.04) et l'augmentation des éosinophiles sur les biopsies (aHR= 1.34, p=0.02), des niveaux élevés de protéine C-réactive (aHR= 1.01, p<0.0001) et de calprotectine fécale (aHR=1.09, p<0.0001) pendant la rémission clinique et de faibles taux sériques d'infliximab en post-induction (aHR pour les niveau moyen d'infliximab inférieur à 7ug/mL = 2.48, p=0.005) étaient indépendamment associés à la rechute.

Le phénotype de la maladie a changé au fil des ans et des tendances saisonnières dans la fréquence et la sévérité des diagnostics existent selon la période du diagnostic dans l'année, suggérant des hypothèses étiologiques telles que la carence en vitamine D en hiver, les colites bactériennes saisonnières, les processus de réactivation virale et le stress académique. Plusieurs des éléments démontrés dans cette étude fournissent des pistes de réflexion intéressantes pour les projets de recherche futurs, comme évaluer l'impact des granulomes, des éosinophiles, des carences en vitamine D et de la dysbiose sur l'activité de la maladie. Également, plusieurs des éléments démontrés dans cette étude pourraient être intégrés aux lignes directrices de la prise en charge de la MC pédiatrique en aidant les cliniciens à mieux choisir les options thérapeutiques pour leurs patients.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 – PCDAI (148)

HISTOIRE (RAPPEL, 1 semaine)		Score	Sous total	
<b>Douleur abdominale</b>	Aucun	0		
	Léger (brefs épisodes, n'interfèrent pas avec les activités)	5		
	Modérée / sévère (fréquente ou persistante, affectant les activités)	10		
<b>Selles / jour</b>	0-1 selles liquides, pas de sang	0		
	2-5 liquides ou jusque deux semi-formé avec un peu de sang	5		
	Saignement important, ou ≥ 6 selles liquides ou diarrhée nocturne	10		
<b>État général</b>	Bon état général ; Pas de limitation des activités	0		
	Difficultés occasionnelles dans le maintien des activités appropriées pour l'âge	5		
	Très mauvais état général, limitation fréquente des activités	10		
<b>EXAMEN</b>				
<b>Poids</b>	Gain de poids ou perte de poids volontaire	0		
	Poids stable involontaire ou perte de poids 1-9%	5		
	Perte de poids ≥10%	10		
<b>Taille au diagnostic</b>	Diminution du rang centile < 1	0		
	1 < Diminution du rang centile < 2	5		
	Diminution du rang centile > 2	10		
<b>Vitesse de croissance</b>	Vitesse de croissance ≥ -1 d'écart type de la normal	0		
	-1 d'écart type ≥ vitesse de croissance ≥ -2 d'écart type	5		
	vitesse de croissance ≤ -2 d'écart type	10		
<b>Masse abdominale</b>	Pas de masse ni de sensibilité abdominale	0		
	Sensibilité abdominale ou masse seulement	5		
	Sensibilité abdominale avec masse définie et défense involontaire	10		
<b>Maladie péri-rectal</b>	Aucun, marisques asymptomatiques	0		
	1-2 fistule ou fissures indolentes, drainage limité, pas de sensibilité	5		
	Fistule active, drainage, sensibilité ou abcès	10		
<b>Manifestations Extra intestinales</b>	Fièvre> 38,5 x 3 jours dans la semaine, aphtes, arthrite, uvéite, érythème noueux, ou pyoderma gangrenosum			
	Aucun			0
	Un			5
	Deux ou plus			10
<b>LABORATOIRE</b>				
<b>Hématocrite (%)</b>	M/F	M	F	M
	6 à 10 ans	11 à 14 ans	11 à 19 ans	15 à 19 ans
	≥ 33	≥ 35	≥ 34	≥ 37
	28-32	30-34	29-33	32-36
< 28	< 30	< 29	< 32	
<b>ESR (mm/h)</b>	< 20			0
	20-50			2,5
	>50			5
<b>Albumine (g/L)</b>	≥35			0
	31-34			5
	≤30			10
<b>TOTAL</b>				

## ANNEXE 2 – SES-CD (149)

Presence and size of ulcers	Extent of ulcerated surface	Extent of affected surface	Presence and type of narrowings
none: 0 pts	0%; 0 pts	0%; 0 pts	none: 0 pts
aphthous, <0.5 cm: 1 pt	<10%; 1 pt	<50%; 1 pts	single, can be passed: 1 pt
large, 0.5–2 cm: 2 pts	10%–30%; 2 pts	50%–75%; 2 pts	multiple, can be passed: 2 pts
large, >2 cm: 3 pts	>30%; 3 pts	>75%; 3 pts	cannot be passed: 3 pts

Chacune des quatre variables est calculée pour chaque zones digestives explorées à l'iléo-coloscopie (iléon, colon ascendant, colon transverse, colon descendant et rectum) et le SES-CD total est le résultat de l'addition des pointages des 5 régions anatomiques.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amirkaveh Mojtahed RK, William J. Sandborn, Geert R. D'Haens, PhD, Brian G. Feagan, Lisa M. Shackelton, Kenneth A. Baker, Elena Dubcenco, Mark A. Valasek, Karel Geboes, Barrett G. Levesque. Assessment of Histologic Disease Activity in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(11):2092-103.
2. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021;325(1):69-80.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-21.
4. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(11):811-7.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-78.
6. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
7. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-31.
8. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, Blanchard JF. Direct medical cost of managing IBD patients: a Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1498-508.
9. McGovern DP KS, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-76.e2.
10. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
11. Liu JZ vSS, Huang H, et al ; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979-86.
12. Khanna S RL. The microbiome in Crohn's disease: role in pathogenesis and role of microbiome replacement therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):481-92.
13. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652-64.
14. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-92.

15. Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. High Sun Exposure is Associated With a Decreased Risk of Incident Crohn's Disease in the E3N Cohort Study. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-113.
16. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-9.
17. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687-92.
18. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2133-42.
19. Emily K Wright MAK, Shu Mei Teo, Michael Inouye, Josef Wagner, Carl D Kirkwood. Recent Advances in Characterizing the Gastrointestinal Microbiome in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1219-28.
20. A Aratari CP, B Galletti, E Angelucci, A Viscido, V D'Ovidio, A Ciaco, M Abdullahi, R Caprilli. Seasonal variations in onset of symptoms in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2006;38(5):319-23.
21. Banerjee R PP, Girish BG, Reddy DN. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do Aliment Pharmacol Therthey differ in a tuberculosis endemic region? *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(10):1367-74.
22. Li Y RJ, Wang G, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: a retrospective study in Chinese patients. *Dig Liver Dis*. 2015;47(7):544-8.
23. Nguyen VQ JD, Hoffman SN, et al. Impact of diagnostic delay and associated factors on clinical outcomes in a U.S. inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1825-31.
24. Ricciuto A, Mack DR, Huynh HQ, Jacobson K, Otley AR, deBruyn J, et al. Diagnostic Delay Is Associated with Complicated Disease and Growth Impairment in Paediatric Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;15(3):419-31.
25. Allmen DV. Pediatric Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(2):80-8.
26. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12(4):439-47.
27. Solem CA LJE, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;8(707-12).
28. Mosli MH ZG, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-19.
29. Theede K HS, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015.
30. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with ulcerative colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2015.

31. D'Haens G FM, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2218-24.
32. Parambir S, Dulai LP-B, Silvio Danese, Bruce E. Sands, Axel Dignass, Dan Turner, Gerassimos Mantzaris, Juergen Scholmerich, Jean-Yves Mary, Walter Reinisch, William J. Sandborn. Approaches to Integrating Biomarkers Into Clinical Trials and Care Pathways as Targets for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2019;157:1032-43.
33. Turner D RA, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
34. Labaere D SA, Van Olmen A, Christiaens P, D'Haens G, Moons V, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *U Eur Gastroenterol J.* 2014;2(1):30-7.
35. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-12.
36. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. . Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* 2014;63(1):88-95.
37. Af Björkesten CG NU, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Farkkila M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):528-37.
38. Dhaliwal J, Walters TD, Mack DR, Huynh HQ, Jacobson K, Otley AR, et al. Phenotypic variation in paediatric IBD by age: a multi-centre prospective inception cohort study of the Canadian Children IBD Network. *J Crohns Colitis.* 2019.
39. Thia KT S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1147-55.
40. Zallot C P-BL. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis* 2012;30(3):67-72.
41. Subra Kugathasan LAD, Thomas D Walters, Mi-Ok Kim, Urko M Marigorta, Melanie Schirmer, Kajari Mondal, Chunyan Liu, Anne Griffiths, Joshua D Noe, Wallace V Crandall, Scott Snapper, Shervin Rabizadeh, Joel R Rosh, Jason M Shapiro, Stephen Guthery, David R Mack, Richard Kellermayer, Michael D Kappelman, Steven Steiner, Dedrick E Moulton, David Keljo, Stanley Cohen, Maria Oliva-Hemker, Melvin B Heyman, Anthony R Otley, Susan S Baker, Jonathan S Evans, Barbara S Kirschner, Ashish S Patel, David Ziring, Bruce C Trapnell, Francisco A Sylvester, Michael C Stephens, Robert N Baldassano, James F Markowitz, Judy Cho, Ramnik J Xavier, Curtis Huttenhower, Bruce J Aronow, Greg Gibson, Jeffrey S Hyams, Marla C Dubinsky. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet.* 2017;389(10080):1710-8.

42. Ricciuto A, Aardoom M, Meyer EO, Navon D, Carman N, Aloï M, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements from PIBD-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2020.
43. Mathurin Fumery BP, Helene Sarter, Guillaume Savoye, Claire Spyckerelle, Djamal Djeddi, Olivier Mouterde, Guillaume Bouguen, Delphine Ley, Anais Peneau, Jean-Louis Dupas, Dominique Turck, Corinne Gower-Rousseau, Epimad Group. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(4):496-502.
44. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13.
45. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):125-34.
46. Karreman MC LJ, Hazes JMW, Weel, AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-42.
47. Harbord M AV, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
48. Larsen S BK, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42(2):97-114.
49. Vavricka SR BL, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-9.
50. Abhinav Vasudevan PRG, Daniel R van Langenberg. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: what should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6385-402.
51. Sidoroff M, Kolho K-L. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(7):745-50.
52. Tung J, Loftus EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1093-100.
53. Feld LD RD, Feld AD. Legal risks and considerations associated with inflammatory bowel disease: a primer. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1577-9.
54. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
55. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):298-305.
56. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55(3):356-61.
57. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870.

58. Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(2):320-48.
59. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(4):269-93.
60. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2020.
61. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(2):430-8 e2.
62. Feagan BG RJ, Fedorak RN, et al ; The North American Crohn's Study Group Investigators. . Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1995;332(5):292-7.
63. Feagan BG FR, Irvine EJ, et al; North American Crohn's Study Group Investigators. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342(22):1627-32.
64. Chande N PP, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015(10):CD000067.
65. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early Azathioprine Therapy Is No More Effective Than Placebo for Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2013.
66. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145(4):758-65.e2; quiz e14-5.
67. Sedillot-Daniel E, Désilets A, Verreault A, Gervais F, Deslandres C, Jantchou P. Thiopurines Treatment in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Survival Analysis of the Long Term Efficacy. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S391.
68. Colombel JF S, Reinisch W, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
69. Colombel JF SW, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
70. Armstrong D, Barkun A, Bridges R, Carter R, de Gara C, Dube C, et al. Canadian Association of Gastroenterology consensus guidelines on safety and quality indicators in endoscopy. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(1):17-31.
71. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
72. Chavannes M, Gervais F, Robitaille R, Marchand V, Deslandres C, Jantchou P. A146 ASSESSMENT OF THE USE OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF INFLIXIMAB DURING MAINTENANCE IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl\_1):250-1.

73. Feagan BG S, Gasink C, et al; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
74. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.
75. Paulina Nuñez F UM, Rodrigo Quera, Constanza Bay, Patricio Ibañez Treat-to-target approach in the management of inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;44(4):312-9.
76. Ryma Iratni FK, Prevost Jantchou, Colette Deslandres. Trends in TNF-Alpha Inhibitor Utilization in Children with IBD During the Last 10 Years: 2009-2018. *Gastroenterology.* 2019;156(6):S-390-S-1.
77. Peter Bossuyt SV. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease.* 2016;14:61-72.
78. Hindryckx P, Baert F, Hart A, Armuzzi A, Peyrin-Biroulet L, et al. Clinical trials in luminal Crohn's disease : a historical perspective. *J Crohns Colitis.* 2014;11(5):1339-50.
79. Lichtenstein GR LE, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517.
80. Lara Hart MC, Omar Kherad, Chelsea Maedler, Nathalie Mourad, Victoria Marcus, Waqqas Afif, Alasin Bitton, Peter L. Lakatos, Paul Brassard, Talat Bessissow. Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020:46-52.
81. De Vos M LE, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2111-7.
82. Click B VE, Anderson AM, Proksell S, Koutroubakis IE, Ramos Rivers C, et al. Silent Crohn's disease : asymptomatic patients with elevated C-reactive protein are at risk for subsequent hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(10):2254-61.
83. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;390(10114):2779-89.
84. Khanna R BB, Levesque BG, et al; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1825-34.
85. Colombel J-F DhG, LeeW-J, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):254-66.
86. Frosli KF JJ, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease : results form a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
87. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8.
88. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.

89. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;159(1):139-47.
90. Anne B. Hu WT, Vikram Deshpande, and Ashwin N. Ananthakrishnan. Ileal or Colonic Histologic Activity Is Not Associated With Clinical Relapse in Patients With Crohn's Disease in Endoscopic Remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020.
91. Ordas I RJ, Rodriguez S, Paredes JM, Martinez-Perez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):374-82.
92. Sauer CG MJ, McCracken C, Loewen J, Braithwaite K, Alazraki A, et al. Magnetic Resonance enterography (MRE) healing and MRE remission predicts improved outcome in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015.
93. Lemaitre M KJ, Rudnichi A, et al Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-86.
94. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):36-41.e1.
95. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased Risk of Pneumonia Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(2):240-8.
96. LongMD FF, Okafor PN, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumocystis jiroveci pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):1018-24.
97. Khan N PD, Trivedi C, et al. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1919-27.
98. Khanna S SA, Kelly CP. Management of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):166-74.
99. French H MDA, Srinivasan R, El-MataryW. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: ameta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):1929-36.
100. Gisbert JP MA, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632-47.
101. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.
102. Peter Bossuyt ED, Jordi Rimola, Sofie Devuysere, Yves De Bruecker, Ragna Vanslebrouck, Valérie Laurent, Magaly Zappa, Celine Savoye-Collet, Benjamin Pariente, Jérôme Filippi, Filip Baert, Geert D'Haens, David Laharie, Laurent Peyrin-Biroulet, Séverine Vermeire. Infliximab Exposure Associates With Radiologic Evidence of Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20):30597-8.

103. Roblin X MH, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):80-4.
104. Mazor Y AR, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):620-8.
105. Raffaella Franca DC, Marianna Lucafò, Giuliana Decorti, Gabriele Stocco. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019;15(7):527-39.
106. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3.
107. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-68 e3.
108. Cuffari C. A Physician's Guide to Azathioprine Metabolite Testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(1):58-63.
109. Ren Mao JG, Raphael Lubert, Bai-Li Chen, Yao He, Zhi-Rong Zeng, Shomron Ben-Horin, Miles P Sparrow, Xavier Roblin, Min-Hu Chen. 6-Thioguanine Nucleotide Levels Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(12):2621-7.
110. P Munkholm EL, M Davidsen, V Binder. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699-706.
111. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581-9.
112. Jantchou P. Building a Clinical and Research Database for Children with Inflammatory Bowel Disease (PediData): A Step-by-step Process. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016. 2016;63: S81.
113. Branski D, Dhawan A, Guandalini S, SpringerLink (Service en ligne). *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition A Comprehensive Guide to Practice*. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer,; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-17169-2> Accès réservé UdeM.
114. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(9):1-13.
115. Kiss Z TB, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, Sarlós P, Márta K, Erős A, Mikó A, Szakács Z, Pécsi D, Mátrai P, Hegyi P, Veres G. Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease: A Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):6-12.
116. DeBrosse CW CJ, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9(3):210-8.
117. MH C. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(1):109-17.
118. Matsumoto T. NS, Jin-no Y., Sawa Y., Hara J., Oshitani N., Arakawa T., Otani H., Nagura H. . Role of Granuloma in the Immunopathogenesis of Crohn's Disease. *Karger*. 2001;63(suppl 1):43-7.

119. Kevin Turner RMG, Giovanni Lujan, Cristian Robiou, Amnon Sonnenberg. Significance of the epithelioid granuloma in biopsies of Crohn's colitis *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2271-5.
120. Seung Wook Hong HY, Cheol Min Shin, Young Soo Park, Nayoung Kim, Dong Ho Lee, Joo Sung Kim Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):364-73.
121. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333-45.
122. Barbara M. Schultz CAP, Geraldine A. Salazar, Francisco J. Salazar-Echegarai, Valentina P. Sebastián, Claudia A. Riedel, Alexis M. Kalergis, Manuel Alvarez-Lobos, and Susan M. Bueno. A Potential Role of Salmonella Infection in the Onset of Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:191.
123. Si Ming Man LZ, Andrew S. Day, Steven T. Leach, Daniel A. Lemberg, Hazel Mitchell. *Campylobacter concisus* and other *Campylobacter* species in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2010;16(1):1008-16.
124. Khalid Z. Matalaka AS, Suzanne M. Abdul-Malik, Abdul-Jalil Thewaini. Academic Stress—Influence on Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Reactivation, Cortisol, and Prolactin. *Laboratory Medicine.* 2000;31(3):163-8.
125. Kacper Toczyłowski MW, Ewa Bojkiewicz, Magdalena Wietlicka-Piszcz, Beata Gad, Artur Sulik. Pediatric Enteroviral Central Nervous System Infections in Białystok, Poland: Epidemiology, Viral Types, and Drivers of Seasonal Variation *Viruses.* 2020;12(8):893.
126. Herbert J Van Kruiningen MP, Antonio E Garmendia, Pierre Desreumaux, Jean-Frédéric Colombel, Gert De Hertogh, Karel Geboes, Severine Vermeire, Gregory J Tsongalis. Search for evidence of recurring or persistent viruses in Crohn's disease. *APMIS.* 2007;115(8):962-8.
127. Niklas Nyström TB, Elin Lundin, Oskar Skog, Inga Hansson, Gun Frisk, Ivana Juko-Pecirep, Mats Nilsson, Ulf Gyllensten, Yigael Finkel, Jonas Fuxe, Alkwin Wanders. Human enterovirus species B in ileocecal Crohn's disease *Clin Transl Gastroenterol.* 2013;4(6):e38.
128. R E Tarter JS, J Carra, K L Edwards, D H Van Thiel. Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset *1987;17(2):173-81.*
129. Eric Lerebours CG-R, Veronique Merle, Franck Brazier, Stephane Debeugny, Raymond Marti, Jean Louis Salomez, Marie France Hellot, Jean Louis Dupas, Jean Frederic Colombel, Antoine Cortot, Jacques Benichou. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(1):122-31.
130. Harries AD, Brown R, Heatley RV, Williams LA, Woodhead S, Rhodes J. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut.* 1985;26(11):1197-203.
131. Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis.* 2012;6(2):182-8.
132. Driscoll RHJ, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1982;83(6):1252-8.
133. Alexander Koliada VM, Mariana Romanenko, Liubov Piven, Oleh Lushchak, Nadiia Kryzhanovska, Vitaly Guryanov & Alexander Vaiserman. Seasonal variation in gut microbiota

composition: cross-sectional evidence from Ukrainian population. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):100.

134. Damian Jacenik AIC, Anna Mokrowiecka, Ewa Małeczka-Panas, Jakub Fichna, and Wanda M. Krajewska. Sex- and Age-Related Estrogen Signaling Alteration in Inflammatory Bowel Diseases: Modulatory Role of Estrogen Receptors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3175.

135. Neera Gupta AGB, Barbara S Kirschner, George D Ferry, Harland S Winter, Robert N Baldassano, Benjamin D Gold, Oren Abramson, Terry Smith, Stanley A Cohen, Melvin B Heyman. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1418-25.

136. Hamed Khalili LMH, Ashwin N Ananthakrishnan, James M Richter, Diane Feskanich, Charles S Fuchs, Andrew T Chan. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62:1153-9.

137. Alic M. Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease. *Gut*. 2000;46(1):140.

138. J H Mortensen ML, L L Langholm, J Kjeldsen, A C Bay-Jensen, M A Karsdal, T Manon-Jensen. The intestinal tissue homeostasis – the role of extracellular matrix remodeling in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(10):977-93.

139. Lampinen M, Backman M, Winqvist O, Rorsman F, Rönnblom A, Sangfelt P, et al. Different regulation of eosinophil activity in Crohn's disease compared with ulcerative colitis. *J Leukoc Biol*. 2008;84(6):1392-9.

140. Woodruff SA, Masterson JC, Fillon S, Robinson ZD, Furuta GT. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):650-61.

141. Antje Timmer LRS, Francois Martin, Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1998;114(6):1143-50.

142. Gregory T Brennan SDM, Stuart J Spechler, Linda A Feagins. Clinical Implications of Histologic Abnormalities in Ileocolonic Biopsies of Patients With Crohn's Disease in Remission. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):43-8.

143. S Dubucquoi AJ, O Klein, P Desreumaux, P Quandalle, A Cortot, M Capron, J F Colombel. Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37(2):242-6.

144. P Rutgeerts KG, G Vantrappen, J Beyls, R Kerremans, M Hiele. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.

145. Bas Oldenburg DH. Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):395-99.

146. Stéphane Nahon PL, Catherine Saas, Christelle Durance, Alain Olympie, Bruno Lesgourgues, Jean-Pierre Gendre. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1270-6.

147. Roseira J, Ventosa AR, de Sousa HT, Brito J. The new simplified MARIA score applies beyond clinical trials: A suitable clinical practice tool for Crohn's disease that parallels a simple endoscopic index and fecal calprotectin. *United European Gastroenterol J*. 2020:2050640620943089.

148. Chennou F, Zarour E, Teolis G, Jantchou P. P-222 Development and Validation of an IBD-scores Application. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23:S73-S4.

149. Piotr Eder KK, Liliana Łykowska-Szuber, Kamila Stawczyk-Eder, Iwona Krela-Kaźmierczak, Krzysztof Linke. Simple Enterographic Activity Score for Crohn's Disease: comparison with endoscopic, biochemical, and clinical findings. Polish Archives of Internal Medicine.123:7-8.