

MICI en population pédiatrique : quelles spécificités ?

 **Olivier COURBETTE**

 Service de médecine spécialisée, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57 avenue de la Californie - 06200 NICE (France)
 olivier.courbette@hpu.lenval.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les présentations cliniques des MICI en population pédiatrique
- Savoir quand utiliser les examens biologiques, endoscopiques et radiologiques
- Connaître l'intérêt de la consultation de transition enfant/adulte
- Connaître les spécifications de la prise en charge thérapeutique

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn; Rectocolite hémorragique; Pédiatrie

ABRÉVIATIONS

5-ASA : acide 5-aminosalicylique	IRM : imagerie par résonance magnétique
6-MMP : 6-méthyl mercaptopurine	LM : libération modifiée
6-TGN : 6-thioguanine	MC : maladie de Crohn
ADA : adalimumab	MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
AMM : autorisation de mise sur le marché	MTX : méthotrexate
CAG : colite aiguë grave	NFS : numération formule sanguine
ASCA : anticorps anti-saccharomyces cerevisiae	p-ANCA : anticorps dirigés contre la région périnucléaire du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AZA : azathioprine	PCDAI : pediatric Crohn disease activity index
CRP : C reactive protein	PO : per os
CSP : cholangite sclérosante primitive	PUCAI : pediatric ulcerative colitis activity index
EBV : Epstein Barr virus	RCH : rectocolite hémorragique
NEE : nutrition entérale exclusive	SES-CD : simple endoscopic score for Crohn disease
EO-IBD : early onset inflammatory bowel disease	TNF : tumor necrosis factor
IBD : inflammatory bowel disease	TPMT : thiopurine methyltransferase
IMC : indice de masse corporelle	VEO-IBD : very early onset inflammatory bowel disease
IFX : infliximab	

Introduction

Les MICI peuvent être diagnostiquées tout au long de la vie. Cependant, il existe des spécificités propres à la forme pédiatrique. Par exemple, la maladie de Crohn est plus souvent diagnostiquée au stade inflammatoire, avant l'apparition de complications sténosantes ou fistulisantes. La rectocolite hémorragique se caractérise fréquemment par une atteinte

colique étendue dès le diagnostic. En pédiatrie, les MICI sont associées à un retard staturo-pondéral et pubertaire mais aussi à une altération de l'estime de soi, une dégradation de l'image corporelle et un taux élevé d'absentéisme scolaire, compromettant ainsi la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle future. Le coût de la prise en charge de ces pathologies à l'âge pédiatrique dépasse celui des adultes (1). Une meilleure connaissance des spécificités des formes pédiatriques est indispensable à l'ensemble des acteurs de la prise en charge médicale et paramédicale.

Épidémiologie des MICI pédiatriques

Les MICI atteignent surtout l'enfant après l'âge de 10 ans, en période péri-pubertaire. Elles sont rares avant 5 ans et exceptionnelles avant l'âge de 1 an (moins de 1 % des cas pédiatriques). On distingue les « pediatric-onset » IBD qui débutent après 10 ans, les « EO (early onset – IBD) », qui débutent avant 10 ans et les « VEO (very early onset) – IBD », qui débutent avant 6 ans.

Bien que la génétique intervienne dans la pathogénie des MICI à tout âge, les étiologies monogéniques sont davantage représentées chez les patients présentant une VEO-IBD comparativement aux formes diagnostiquées plus tardivement. Un nombre croissant de variants monogéniques causaux ont été identifiés (et continuent de l'être) chez les patients atteints de VEO-IBD, en particulier dans les formes à début infantile (avant l'âge de 2 ans) (2-4). Une proportion significative des étiologies monogéniques observées dans la VEO-IBD relève de déficits immunitaires primitifs (2,5,6). À ce jour, les étiologies monogéniques identifiées dans la VEO-IBD peuvent être classées en six grandes catégories (parfois chevauchantes) : dérégulation immunitaire générale, déficits des lymphocytes T et B, anomalies de la fonction phagocytaire, syndromes hyper-inflammatoires et auto-inflammatoires, dysfonction de la barrière épithéliale et autres conditions (2,5,6). Bien qu'une proportion de patients atteints de VEO-IBD présente une étiologie monogénique sous-jacente, la majorité d'entre eux (> 70-80 %) ne présentent pas de cause génétique spécifique identifiée (7).

Dans le monde, l'incidence des MICI pédiatriques est la plus importante au Canada, en Europe du Nord, et en Nouvelle-Zélande. Elle est la plus basse en Europe du Sud, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud (8). Parmi les 37 études évaluant l'incidence au fil du temps, 31 montraient une augmentation de cette incidence. On retrouve également une émergence des MICI pédiatriques dans des régions où cela n'avait pas été rapporté dans le passé (8).

En France, selon les études les MICI débutent dans 7 à 25 % des cas dans l'enfance, avec un ratio de 3 cas de MC pour 1 cas de RCH (9). La distribution des MICI pédiatriques selon le sexe est l'inverse de ce qu'elle est chez l'adulte, avec une prédominance de garçons pour la MC et de filles pour la RCH (9). L'âge médian au diagnostic des MICI pédiatriques est de l'ordre de 14 ans. L'incidence des MICI pédiatriques en France a considérablement augmenté depuis plus de 20 ans (10,11).

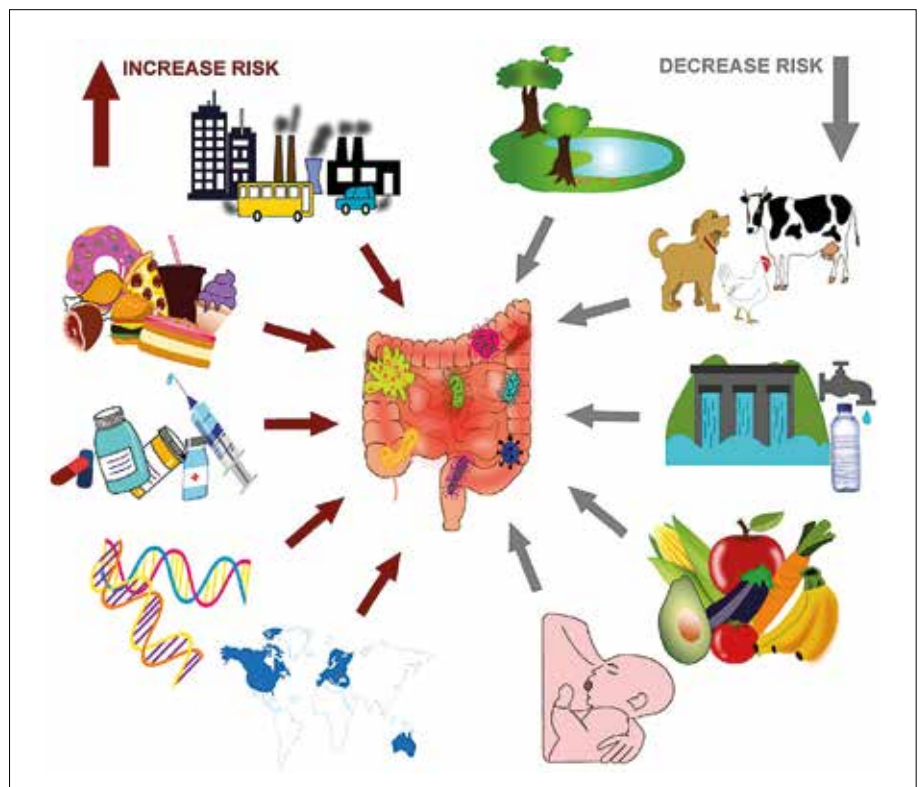
Facteurs de risque des MICI pédiatriques

Le principal facteur de risque de MICI est l'existence d'antécédents familiaux de MICI chez un parent du 1^{er} degré. Cette association est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, d'autant plus que l'enfant est plus jeune au moment du diagnostic de MICI (12).

Le microbiote intestinal est différent chez les enfants atteints de MICI comparés à des enfants sains. Plusieurs des facteurs environnementaux associés au risque de développer une MICI interviendraient *via* leur impact sur le microbiote intestinal.

La **méthode d'accouchement** influence le développement du microbiote intestinal. Cependant, les méta-analyses n'ont pas confirmé de lien significatif entre la césarienne et un risque accru de développer une MICI (14,15). En revanche, Les revues systématiques montrent que l'**allaitement** protège contre les MICI pédiatriques, avec un effet dose-dépendant (16). Vivre dans un **environnement urbain** et une **forte pollution de l'air** environnant est associé à un risque augmenté de développer une MICI de manière variable selon l'âge. Les enfants qui résident proches d'un parc ou dans un environnement boisé ont un risque diminué de développer une MICI (13). Malgré le fait que le **tabagisme** soit un facteur de risque établi chez l'adulte, aucune association n'a été rapportée entre le tabagisme passif ou l'exposition prénatale au tabac et la survenue d'une MICI pédiatrique (17). Plusieurs études ont révélé une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles. (Figure 1)

Figure 1 : illustration des facteurs environnementaux qui contribuent à augmenter le risque (à gauche) ou à diminuer le risque (à droite) de développer une MICI. D'après Khan R et al (13)



L'utilisation d'**antibiotiques** dans les premières années de vie augmente le risque de développer ultérieurement une maladie de Crohn (18). Une méta-analyse incluant 11 études n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'un lien entre MICI et **vaccinations**, en particulier la vaccination contre la rougeole et le BCG (19). L'occidentalisation des **régimes alimentaires**, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire, semble contribuer à l'augmentation de l'incidence des MICI, bien que les études d'observation soient souvent limitées par des facteurs de confusion. Une large étude prospective européenne a révélé une association entre la consommation de viande rouge et le risque de rectocolite hémorragique (HR 1,40) (20). Les résultats concernant l'apport lipidique restent hétérogènes. Dans l'étude EPIC, une consommation plus élevée de graisses animales était associée à un risque accru de RCH (21). À l'inverse, une consommation accrue d'acides gras polyinsaturés oméga-3 montrait un effet protecteur contre la RCH (22). Une méta-analyse a montré une association protectrice entre la consommation de légumes et le risque de RCH (OR 0,71) (23). Une étude de cohorte menée dans 21 pays a montré que la consommation d'aliments ultra-transformés était associée à un risque accru de MICI (24). Une méta-analyse a montré que les patients atteints de MICI présentaient plus fréquemment une carence en vitamine D (25).

pique est primordiale (27), la présence de lésions périnéales telles que : ulcère, fistule ou abcès peut être un signe suffisant pour réaliser un bilan endoscopique indépendamment des autres marqueurs inflammatoires (28). D'autres critères mineurs peuvent être présents : douleurs abdominales chroniques (> 4 semaines), diarrhée, MICI confirmée chez un apparenté au premier degré, perte de poids involontaire, présence de manifestations extra digestives (29-31). L'évaluation des courbes de croissance et de la puberté est essentielle pour évoquer le diagnostic, particulièrement dans la MC (32,33). (Figure 2)

Les manifestations extra-digestives peuvent précéder les symptômes intestinaux et sont présentes au moment du diagnostic dans environ 5 à 25 % des cas (34). Elles sont dominées par les atteintes articulaires, suivies des atteintes dermatologiques. Les atteintes oculaires sont plus rares, mais doivent également être prises en compte dans l'évaluation clinique initiale. Finalement les atteintes hépatiques peuvent également être présentes (CSP et hépatite auto-immune) (34). Souvent discrètes, un examen clinique minutieux et un bilan sanguin incluant un bilan hépatique complet sont requis. Un examen ophtalmologique et un examen dermatologique sont recommandés lors du diagnostic de MICI pédiatrique.

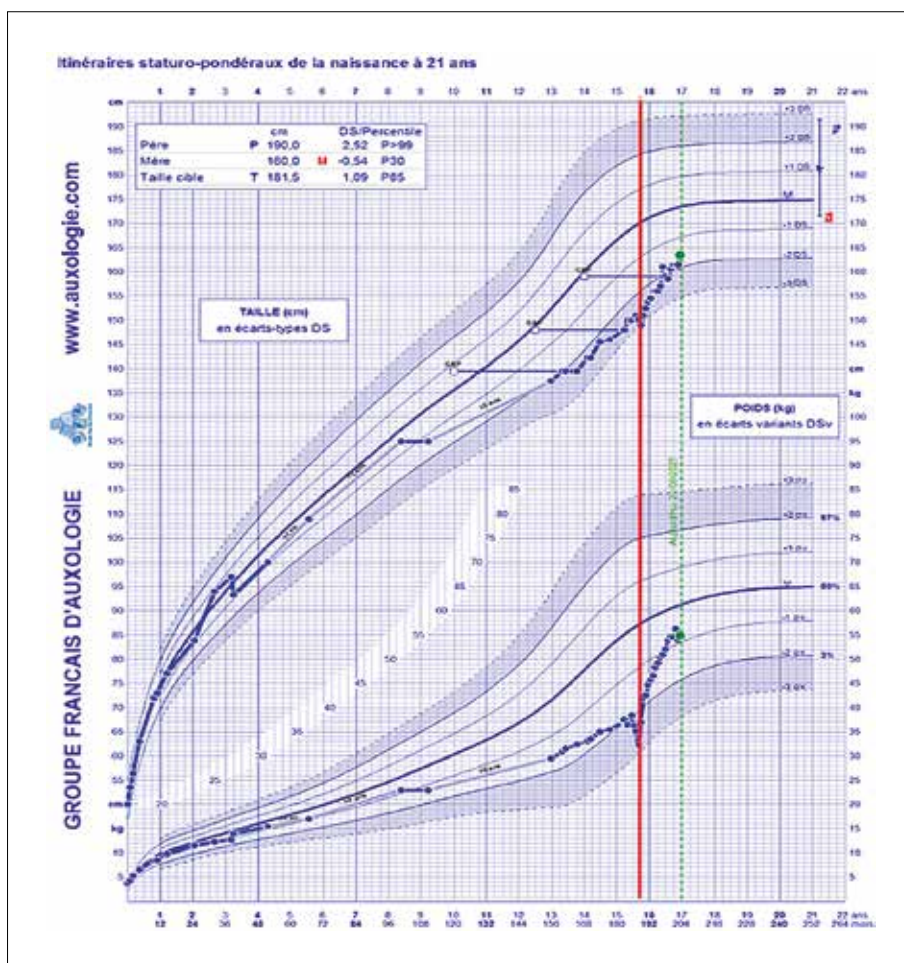
Clinique, biologie, endoscopie et imagerie

Clinique

Dans la MC pédiatrique, seulement 25 % des patients présentent la triade classique : douleurs abdominales, diarrhée et perte de poids (9). La MC peut se manifester par des douleurs abdominales vagues, une anémie inexpliquée, de la fièvre récidivante, une perte de poids ou un retard de croissance. La RCH pédiatrique se présente souvent avec des symptômes importants : diarrhée profuse et nocturne, volontiers glairo-sanglante et une perte de poids. Dans plus de 10 % des cas pédiatriques, la distinction entre MC et RCH est difficile. On identifie alors la maladie comme une colite indéterminée. Au cours de la progression de la maladie, certains cas de colite indéterminée peuvent évoluer vers une MC ou une RCH (26).

Les lésions ano-périnéales de MC sont fréquentes chez l'enfant. L'examen de la marge anale doit faire partie de l'examen clinique. Une reconnaissance rapide des patients avec forte suspicion de MICI pour recours rapide à un bilan endosco-

Figure 2 : Courbe de croissance d'un enfant suivi pour MC, la ligne en rouge symbolise la date du diagnostic et le début de la prise en charge thérapeutique



Biologie

Le bilan biologique initial doit inclure une NFS complète, au moins deux marqueurs inflammatoires ainsi que l'albumine, les transaminases et la gamma-GT. Les données des registres pédiatriques des MICI indiquent qu'au moment du diagnostic, 54 % des enfants atteints de RCH légère et 21 % des enfants atteints de MC légère présentent des résultats normaux pour les valeurs d'hémoglobine, d'albumine, de CRP et de VS (35). Les ASCA et les p-ANCA ont une bonne spécificité chez l'enfant (85 à 95 % selon les études) mais une faible sensibilité (20 à 60 %) (36). Ils ne sont pas systématiquement réalisés en routine. La calprotectine fécale est supérieure à tout autre marqueur sanguin pour la détection de l'inflammation intestinale. Une méta-analyse de 8 études pédiatriques a montré une sensibilité excellente (98 %) du dosage de la calprotectine fécale pour le diagnostic de MICI et une spécificité plus modeste (68 %) (37). Les normes de l'adulte peuvent être utilisées chez l'enfant de plus de 4 ans. Un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 µg/g de selles chez un enfant suivi pour une MICI est un argument fort en faveur d'une inflammation muqueuse résiduelle (37). Chez l'enfant comme chez l'adulte, il convient de réaliser un bilan pré-thérapeutique qui comprend le dépistage d'infection en cours notamment la tuberculose, ou d'évaluer le statut d'immunisation à l'EBV. En pédiatrie, l'évaluation de l'immunité contre le VZV est particulièrement importante. Dans le cas des MICI d'apparition très précoce dans la vie, un bilan immunitaire et un avis immunologique doivent être réalisés.

Imagerie

L'échographie abdominale et l'entéro-IRM constituent le meilleur protocole d'imagerie chez l'enfant. L'échographie

permet de rechercher en particulier un épaississement des parois digestives, ainsi qu'une lipomatose mésentérique et/ou des adénopathies (38,39). L'entéro-IRM a l'intérêt d'éviter l'utilisation des radiations ionisantes auxquelles les enfants sont beaucoup plus sensibles. Cette imagerie peut être différée en cas de RCH typique, sur la base de l'endoscopie et de l'histologie. Elle reste particulièrement importante en cas de suspicion de maladie de Crohn, chez les patients dont l'iléon n'a pas pu être visualisé, chez les patients présentant une rectocolite hémorragique apparente avec une présentation atypique et chez les patients atteints de colite indéterminée. Comme chez l'adulte, la vidéo-capsule endoscopique trouve une indication élective en cas d'atteinte préférentielle ou isolée de l'intestin grêle, et pour faciliter le diagnostic différentiel entre MC et RCH (40). Les enfants sont le plus souvent capables d'avaler la vidéo-capsule à partir de l'âge de 8-10 ans. Elle peut être larguée par voie endoscopique à partir de 10 kg.

Endoscopie et lésions primaires

Il est recommandé de réaliser systématiquement une endoscopie œso-gastro-duodénale et une iléo coloscopie. Même en l'absence de lésions macroscopiques du tractus digestif supérieur, la réalisation de biopsies multiples étagées (2 par segments) permet de mettre en évidence en anatomopathologie la présence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire dans 10 à 20 % des cas (40).

Les critères diagnostiques des MICI pédiatriques sont analogues à ceux de l'adulte. Des recommandations pour le diagnostic des MICI pédiatriques, appelées « critères de Porto », ont été publiées par l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) (41).

(Tableaux 1 et 2)

Tableau 1 : formes pédiatriques de RCH au diagnostic (41)

Présentation	Caractéristiques macroscopiques	Caractéristiques microscopiques
Typique		
	Maladie continue à partir du rectum	Distorsion architecturale, lymphoplasmocytose basale, maladie plus sévère dans la partie distale, pas de granulomes
Atypique		
1. Épargne rectale	Absence de maladie macroscopique au niveau du rectum ou du rectosigmoïde	Identique au type typique, surtout dans le segment touché au-dessus de la zone épargnée
2. Forme fugace	Maladie continue à partir du rectum, pouvant également présenter une épargne rectale	Biopsies parfois focales, signes de chronicité ou distorsion architecturale peuvent être absents. Habituellement chez les jeunes enfants avec courte durée des symptômes.
3. Atteinte cœcale	Maladie du côté gauche à partir du rectum avec inflammation au cœcum et segment sain entre les deux zones	Typique ; les biopsies de la zone atteinte peuvent montrer une inflammation non spécifique
4. Atteinte du TD supérieur	Érosions ou petites ulcérations dans l'estomac, ni serpigneuses ni linéaires	Gastrite diffuse ou focale, sans granulome (sauf péri cryptique)
5. Colite aiguë grave	Maladie continue à partir du rectum	Peut présenter une inflammation transmurale ou des ulcères profonds ; autres caractéristiques typiques. Absence d'agrégats lymphoïdes, ulcères en fissures en V.

Tableau 2 : formes pédiatriques de MC au diagnostic (41)

Catégorie	Caractéristiques typiques	Caractéristiques non spécifiques
Macroscopiques	<ul style="list-style-type: none"> - Ulcérations aphteuses de la muqueuse - Ulcérations linéaires ou serpiginieuses - Aspect en pavés - Sténose ou rétrécissement intestinal avec dilatation pré-sténotique - Épaississement pariétal intestinal avec rétrécissement luminal (imagerie ou chirurgie) - Lésions périanales : fistules, abcès, sténoses anales, ulcères du canal anal, grosse marisque inflammatoire - Lésions en «sauts» (skip lesions) - Ulcères jéjunaux ou iléaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Œdème - Érythème - Friabilité - Granularité - Exsudat - Perte du dessin vasculaire - Ulcérations aphteuses isolées - Lésions périanales : fissures anales médianes, petite marisque
Microscopiques	<ul style="list-style-type: none"> - Granulomes non caséux (éloignés des cryptes rompues) - Inflammation chronique focale, infiltrat inflammatoire trans-mural, fibrose sous-muqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Granulomes adjacents à une crypte rompue - Infiltrat inflammatoire léger non spécifique dans la lamina propria - Ulcération/érosion de la muqueuse - Signes de chronicité : altérations architecturales des cryptes, métaplasie à cellules de Paneth dans le côlon, déplétion en cellules caliciformes

Classifications (localisation et phénotype évolutif)

Maladie de Crohn

Dans la MC pédiatrique, la localisation iléo-colique est la plus fréquente (42).

Le score d'activité PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index) est une modification du CDAI (Crohn Disease Activity Index), qui intègre des données spécifiques sur la croissance et des paramètres biologiques (tableau 4).

Chez l'enfant, la MC évolue généralement de manière plus rapide et agressive que chez l'adulte. Une étude américaine portant sur 276 patients pédiatriques a révélé qu'une extension des atteintes était observée chez près de 40 % des enfants dans les deux premières années suivant le diagnostic. De plus, les phénotypes compliqués (B2 : sténosant, B3 : fistulisant) concernaient 24 % des cas après quatre ans, contre seulement 9 % au moment du diagnostic (9). Ces évolutions phénotypiques se produisent majoritairement dans les cinq années suivant le début de la maladie.

Tableau 3 : Classification de Paris pour la maladie de Crohn pédiatrique (4)

Âge au diagnostic	A1a : 0-10 ans A1b : 10-17 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans
Localisation (L= «location»)	L1 : tiers distal de l'iléon ± atteinte cœcale limitée L2 : côlon seul L3 : iléo-colique L4a : atteinte digestive haute avant le ligament de Treitz L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon
Comportement (B= «behavior»)	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : fistulisant B2B3 : à la fois sténosant et fistulisant, soit en même temps, soit à des périodes différentes p : malade péri-anale
Croissance (G= «growth»)	G0 : pas de retard de croissance G1 : retard de croissance

Tableau 4 : Score d'activité de la maladie de Crohn pédiatrique (PCDAI) (44)

Selles par jour	
- aucune	0
- < 5 ± sang	5
- ≥ 5 et sang abondant	10
Douleurs abdominales	
- absentes	0
- modérées	5
- sévères	10
État général	
- bon	0
- moyen (activité limitée)	5
- mauvais (arrêt de scolarité ou alitement)	10
Poids	
- gain normal	0
- stagnation (involontaire)	5
- perte de poids ≥ 10 %	10
Taille/Vitesse de croissance	
- ≥ - 1 DS (déviat ion standard)	0
- < - 1 DS et > - 2 DS	5
- ≤ - 2 DS	10
Masse abdominale	
- absente	0
- douteuse	5
- certaine	10
Lésions anales	
- absentes	0
- fissures	5
- fistules/abcès	10
Manifestations extra-intestinales, articulaires, cutanées, fièvre > 38°C, uvéite	
- absente	0
- 1	5
- ≥ 2	10
Hématocrite (%) (11-19 ans)	
- ≥ 34	0
- 29-33	2.5
- < 29	5
Vitesse de sédimentation (mm à la 1re heure)	
- < 20	0
- 20-50	2.5
- > 50	5
Albumine (g/L)	
- ≥ 35	0
- 31-34	2.5
- ≤ 30	5

Total : Rémission < 20 ;
 Poussée moyenne : 30-50 ;
 Poussée sévère : >50

La recto-colite hémorragique

Dans la RCH, la topographie des lésions est différente de celle de l'adulte : les rectites isolées sont plus rares et les atteintes pancoliques plus fréquentes.

Tableau 5 : Classification de Paris pour la rectocolite hémorragique pédiatrique (43)

Extension	E1 : proctite E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique) E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique) E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : jamais sévère S1 : au moins une poussée sévère (PUCAI > 65)

Le score d'activité PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) est utilisé pour évaluer l'activité de la maladie au diagnostic et lors du suivi (figure 3).

Dans la RCH pédiatrique, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés par un consensus d'experts (45) : le risque de colectomie est plus élevé en présence d'antécédents familiaux de RCH, d'une atteinte étendue au moment du diagnostic ou d'une progression des lésions au fil du temps. À l'inverse, la présence d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) semble être associée à un moindre recours à la chirurgie.

Le risque de développement d'un cancer colorectal augmente en cas de CSP, d'évolution prolongée de la maladie (au-delà de 10 ans), de sexe masculin, et de diagnostic à un âge précoce. Il est important de noter qu'une localisation initialement limitée au rectum ne garantit pas une évolution bénigne, une extension rapide des lésions peut survenir et conduire à une colectomie ultérieure (46,47).

Retentissement nutritionnel, croissance staturale, développement pubertaire, taille définitive et cancer

Retentissement nutritionnel

L'amaigrissement constitue un signe quasi constant au moment du diagnostic des MICI chez l'enfant, avec un poids inférieur au 3^e percentile ou à -2 déviations standard (DS) dans environ 50 % des cas. Une étude nord-américaine portant sur 783 enfants a rapporté un indice de masse corporelle (IMC) situé sous le 5^e percentile chez 23 % des patients atteints de MC, contre 8 % chez ceux présentant une RCH (9).

Croissance staturale et développement pubertaire

Le retard statural, défini par une taille en dessous du 3^e percentile ou -2 DS, est plus fréquent lorsque la maladie débute tôt dans la vie, sans lien avec la localisation ou l'étendue des atteintes inflammatoires. Dans la cohorte EPIMAD de 261 enfants, 10 % présentaient une taille < -2 DS au diagnostic, contre 7 % au suivi (49). Le ralentissement de croissance est détectable chez près de 90 % des enfants dès le diagnostic, et précède les signes digestifs dans la moitié des cas.

Figure 3 : Score d'activité de la recto-colite hémorragique pédiatrique (PUCAI) (48)

Les réponses doivent refléter une moyenne quotidienne des 2 derniers jours. Si les conditions cliniques viennent de changer (par ex. pendant une thérapie intravéneuse intense), les dernières 24 heures doivent être prises en compte. Les patients avec un score de PUCAI de 35 ou plus ont une maladie d'activité modérée à sévère et peuvent être non contrôlés.

Score PUCAI =
 Douleurs abdominales
 + Saignement rectal
 + Consistance des selles
 + Nombre de selles par 24h
 + Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)
 + Niveau d'activité
 = Total

Douleurs abdominales		Entourer une seule réponse
Pas de douleur	0	
La douleur peut être ignorée	5	
La douleur ne peut pas être ignorée	10	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
Saignement rectal		
Pas de sang observé	0	
Faible quantité (moins de 50% des selles)	10	
Faible quantité (dans les selles molles)	20	
Quantité importante (dans plus de 50% du contenu des selles)	30	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
Consistance des selles		
Formées/Normales/Solides	0	
Partiellement formées/Molles	5	
Liquide	10	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
Nombre de selles par 24h		
0-2	0	
3-5	5	
6-8	10	
>8	15	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)		
Non	0	
Oui	10	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
Niveau d'activité		
Pas de limitation de l'activité	0	
Limitation occasionnelle de l'activité	5	
Restriction sévère de l'activité	10	
		Inscrire le résultat dans la case + <input type="checkbox"/>
		Additionner les résultats inscrits ci-dessus = <input type="checkbox"/>
		TOTAL

← Rémission 10 Légère 35 Modérée 65 Sévère 85 →
 Le score PUCAI va de 0 à 85

Le dépistage repose sur des critères dynamiques : une croissance annuelle inférieure à 4-5 cm dès 3 ans et jusqu'à la puberté, ou une chute d'une DS sur la courbe staturale. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une taille finale proche de la cible génétique, calculée ainsi : Fille : [Taille père + Taille mère - 13]/2, Garçon : [Taille père + Taille mère + 13]/2. La taille adulte attendue se situe idéalement à ±6 cm de cette cible.

Une radiographie du poignet gauche permet d'évaluer l'âge osseux, indispensable en cas de retard de croissance. Si la croissance est sévèrement impactée par une MC non contrôlée, un traitement par hormone de croissance peut être envisagé. L'inflammation peut altérer la minéralisation osseuse dès le diagnostic. Celle-ci sera évaluée par une ostéodensitométrie.

Le développement pubertaire est évalué selon les stades de Tanner (I à V). L'absence de signes à 13 ans chez les filles (développement mammaire) ou à 14 ans chez les garçons (augmentation du volume testiculaire) définit un retard pubertaire.

Cancer

Les patients atteints de MICI débutant dans l'enfance présentent un risque accru de cancer par rapport à la population générale. Une méta-analyse de 66 études regroupant plus de 38 000 enfants avec MICI a rapporté un ratio standardisé d'incidence de 2,39 (p< 0,0001 ; IC 95 % : 2,00-2,86)⁵⁰, principalement en lien avec des cancers colorectaux et des hémopathies. Une autre méta-analyse a estimé le risque relatif à 2,46 (IC 95 % : 2,06-2,93), avec un risque de 2,03 pour la MC (IC 95 % : 1,67-2,46) et de 2,61 pour la RCH (IC 95 % : 2,00-3,40) (51). En raison de ce risque accru, une surveillance spécifique est recommandée à partir de 10 ans d'évolution de la maladie.

Transition

Le transfert de soins se produit lorsqu'un patient, ainsi que son dossier médical, passe d'un professionnel de santé à un autre à un moment précis. En revanche, la transition de soins est un processus évolutif. Elle implique le « passage intentionnel et planifié d'adolescents et de jeunes adultes atteints de maladies chroniques physiques et médicales, d'un système de soins centré sur l'enfant vers un système de soins orienté vers l'adulte » (52). Au cours de ce processus, les adolescents apprennent à prendre en charge eux-mêmes tous les aspects de leur santé, deviennent des usagers informés du système de

soins pour adultes, et acquièrent des compétences pour une vie autonome et l'autogestion de leur maladie (53,54). Ces compétences incluent notamment la communication efficace, la prise de décision, le soin de soi, l'affirmation de soi et l'autodétermination (55,56).

Pendant cette transition, la responsabilité se déplace progressivement des parents vers le patient. Ainsi, la transition de soins implique un changement progressif des connaissances, des attitudes et des comportements (57). Le transfert de soins, du gastro-entérologue pédiatrique vers le gastro-entérologue adulte, représente souvent l'étape finale du processus de transition. Le succès global de la transition de soins et la réussite du transfert final sont étroitement liés (58). L'implication du médecin traitant dans ce processus est aussi un facteur de transition réussie. La transition implique une préparation graduelle afin de développer chez les jeunes la connaissance de leur maladie, des compétences d'autonomie et de communication, ainsi qu'une responsabilisation face à leur prise en charge (59). Lorsqu'elle est mal conduite, elle entraîne une augmentation des hospitalisations, une

perte de suivi, une faible adhésion thérapeutique et davantage de complications chirurgicales (60).

En 2022, un consensus canadien a formulé quinze recommandations, dont neuf fortes, pour encadrer ce passage. Il est recommandé que tous les jeunes atteints de MICI intègrent un programme de transition structuré, multidisciplinaire et personnalisé, élaboré avec la participation des patients, des parents et des soignants. Ces programmes doivent inclure des objectifs clairs, une flexibilité dans le calendrier du transfert et un suivi post-transition. L'éducation joue un rôle central, portant sur la compréhension de la maladie, l'usage des traitements, les risques liés aux substances et la navigation dans le système de santé (61). Cependant, il a été démontré que les adolescents connaissent mal leur histoire médicale, leurs traitements ou leurs effets secondaires, et délèguent encore fréquemment aux parents la gestion des rendez-vous, le renouvellement des prescriptions, la dispensation des médicaments ou la communication avec les médecins et les équipes soignantes (59,61). Des outils tels que le *Transition Readiness Assessment Questionnaire* (TRAQ) ou le *Transition Care Index* permettent d'évaluer et d'améliorer cette préparation. Les soins pédiatriques se distinguent par l'attention portée à la croissance, à la puberté et à la nutrition, alors que les soins adultes incluent des problématiques de fertilité, de grossesse, de surveillance des cancers et de gestion des comorbidités (59).

Les obstacles identifiés à une transition réussie sont multiples : attachement au pédiatre et crainte d'abandon, faible estime de soi, manque de compétences d'auto-gestion, difficultés organisationnelles et, dans certains contextes, barrières économiques. Le moment du transfert doit rester flexible, idéalement en période de rémission clinique, afin de

limiter les risques de rupture de suivi. Les parents doivent être accompagnés dans le processus pour soutenir l'autonomie croissante de leur enfant, tandis qu'un coordinateur de transition, s'il est existant, facilite la continuité et évite la perte de contact avec les équipes médicales (60).

Il est fortement recommandé que les équipes pédiatriques préparent des documents de transfert complets résumant l'histoire médicale, les traitements reçus et les objectifs futurs. Les modèles de consultation conjointe, réunissant pédiatres et gastroentérologues adultes, favorisent la confiance et l'échange d'information (59,60). Les données disponibles restent limitées, mais montrent que les programmes structurés améliorent l'adhésion médicamenteuse, réduisent les hospitalisations et augmentent la satisfaction des patients (59,60).

Traitement de la maladie de Crohn pédiatrique

Principes généraux de prise en charge

(Tableau 6)

Les recommandations de l'ESPGHAN et de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) sur la prise en charge médicale de la MC pédiatrique ont été actualisées en 2021 (62).

La stratégie thérapeutique doit être individualisée en tenant compte de l'âge, du phénotype (classification de Paris), de la localisation, du comportement évolutif, de l'existence d'un

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de mauvais pronostic dans la maladie de Crohn pédiatrique et thérapie d'induction suggérée (62)

Classification de Paris [au diagnostic]	Facteurs de risque additionnels	Stratification du risque	Thérapie d'induction suggérée
B1 (inflammatoire : non sténosant, non pénétrant)	Aucun	Bas	Nutrition entérale exclusive ; corticostéroïdes
B1	Absence de rémission clinique et biochimique 12 semaines après le début de l'induction	Moyen	Considérer une escalade accélérée vers l'anti-TNF
B1 + G1 (retard de croissance)	—	Moyen	Nutrition entérale exclusive ; envisager l'anti-TNF en première ligne
B1 [L3 + L4] (maladie extensive*)	—	Élevé	Anti-TNF en première ligne
B1 + p (atteinte périanale)	—	Élevé	Anti-TNF en première ligne en association avec antibiotiques, chirurgie, ou les deux
B2 (sténosante**)	Dilatation pré-sténotique, signes/symptômes obstructifs (ou les deux)	Élevé	Anti-TNF en première ligne
B3 (pénétrante***)	—	Élevé	Résection intestinale associée à un traitement postopératoire par anti-TNF
B3̄ (pénétrante***)	—	Élevé	Chirurgie associée à un traitement postopératoire par anti-TNF

Abréviations : TNF= facteur de nécrose tumorale

* Maladie extensive : inflammation pan-entérique (intestin grêle proximal, iléon terminal et côlon).

** Sténosante : rétrécissement luminal constant démontré par examen radiologique ou endoscopique.

*** Pénétrante : perforation intestinale, fistules intra-abdominales, masses inflammatoires et/ou abcès au cours de la maladie (hors complications chirurgicales).

retard de croissance, mais aussi de la qualité de vie et du risque de complications. L'identification précoce des patients à haut risque de progression sévère est essentielle.

Traitement d'induction

Nutrition entérale exclusive (NEE)

La NEE, consistant en une alimentation exclusive par formule liquide de nutrition pendant 6 à 8 semaines, est recommandée en première intention chez l'enfant atteint de MC luminale active à faible ou moyen risque. Les méta-analyses ont montré une efficacité similaire aux corticoïdes pour obtenir une rémission clinique (63,64). Toutefois, deux essais randomisés pédiatriques ont démontré un avantage supérieur sur la cicatrisation muqueuse (89 % avec NEE versus 17 % avec corticoïdes, $p < 0,01$) (65,66). Les principales limites résident dans l'acceptabilité (gout de la formule et/ou tolérance de la sonde nasogastrique) et le risque d'abandon. Sur le plan pratique, l'efficacité est indépendante du type de formule (élémentaire vs. polymérique) ou de la voie d'administration (orale vs. sonde nasogastrique) (63,67). Sur le plan pratique, un support psychologique et diététique est fortement conseillé (68).

Corticostéroïdes

Lorsque la NEE n'est pas envisageable ou après un échec d'utilisation de cette dernière (2 à 4 semaines), les corticoïdes systémiques constituent une alternative de choix. La dose initiale de prednisolone dépend du poids corporel (1 mg/kg, maximum 40 mg) et doit être réduite progressivement dès que la rémission clinique est atteinte, au plus tard 4 semaines après le début du traitement. Dans le cas d'une atteinte iléo-cæcale légère [L1], si la NEE est insuffisamment efficace, le traitement par budésonide à libération iléale est préférable à la prednisolone. Chez les patients de plus de 40 kg, la dose initiale de budésonide est de 9 mg une fois par jour pendant 6 semaines, puis réduite comme suit : 6 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 3 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Le budésonide est recommandé pour les atteintes iléo-caecales localisées (69,70). L'usage des corticostéroïdes doit rester limité, compte tenu des effets indésirables (syndrome de cushing, retard de croissance, risque infectieux) (71-73).

Biothérapies anti-TNF

Les anti-TNF (infliximab, adalimumab) constituent le traitement d'induction de choix chez les patients à haut risque. Ils sont également indiqués après échec des immunomodulateurs. Les données pédiatriques proviennent notamment des essais REACH (infliximab) (74) et IMAGINE (adalimumab) (75). L'étude prospective RISK a montré qu'un traitement anti-TNF précoce réduisait la progression vers le phénotype pénétrant (B3) (76). L'essai TISKIDS a confirmé la supériorité d'une stratégie «top-down» par infliximab : 41 % de rémission clinique à 52 semaines versus 12 % avec traitement conservateur ($p = 0,002$) (77,78).

Infliximab : L'induction se fait à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis entretien toutes les 8 semaines. Les enfants < 30 kg, avec hypoalbuminémie ou avec maladie étendue nécessitent souvent des doses plus élevées ou des intervalles plus courts (79).

Adalimumab : > 40 kg : 160 mg S0, 80 mg S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines ; < 40 kg : 80/40/20 mg toutes les

2 semaines. Compte tenu des données sur le sous-dosage chez les jeunes enfants, des doses plus élevées peuvent être nécessaires dans certains cas.

Autres options

Un traitement par thalidomide peut induire une rémission chez des enfants réfractaires, avec des taux élevés de cicatrisation muqueuse à 12 mois (80,81). Toutefois, ses effets indésirables (sédation, neuropathie périphérique, tératogénicité) limitent son usage à des situations complexes (82).

Thérapeutiques d'entretien de la rémission

Méthotrexate (MTX)

Le MTX est recommandé comme immunosuppresseur d'entretien de première intention ou en cas d'échec/intolérance aux thiopurines. Administré par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou orale de manière hebdomadaire à la dose de 15 mg/m² (max 25 mg), il permet une rémission clinique dans 25-53 % des cas à 12 mois (83,84). L'administration orale de folates [5 mg, 24 à 72 heures après le méthotrexate une fois par semaine, ou 1 mg une fois par jour pendant 5 jours par semaine] est recommandée afin de réduire l'hépatotoxicité et les effets indésirables gastro-intestinaux (85). Sur le plan de la sécurité, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient les nausées et vomissements, l'élévation des tests hépatiques, les céphalées, les infections et la toxicité hématologique (84,86). Chez 226 enfants atteints de MC, aucune différence n'a été observée entre la prise orale et la voie sous-cutanée du méthotrexate, que ce soit pour la rémission sans corticoïdes, l'escalade thérapeutique ou les effets indésirables (87).

Thiopurines (AZA, 6-MP)

Les thiopurines peuvent maintenir la rémission (88). Les doses recommandées sont de 2,0-2,5 mg/kg/j pour l'azathioprine et de 1,0-1,5 mg/kg/j pour son précurseur, la 6-mercaptopurine. La posologie complète peut être instaurée d'emblée, sans augmentation progressive. Le risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique (HSTCL) chez les jeunes hommes, bien que rare, doit être explicitement discuté (89,94). Une vigilance particulière est nécessaire vis-à-vis des infections EBV primaires sous thiopurines, associées à un risque de lymphoprolifération (95-97).

Nutrition entérale en traitement d'entretien

La nutrition entérale d'entretien peut prolonger la rémission après induction réussie, en particulier après EEN. L'efficacité à long terme n'a pas pu être démontrée plus par manque d'observance à ce traitement à moyen terme que par inefficacité du traitement. Son utilisation en attendant la mise en place d'une autre thérapeutique est à privilégier. Les alternatives plus récentes, telles que le *Crohn's Disease Exclusion Diet* associée à une nutrition partielle, ont montré des résultats prometteurs en termes de tolérance et de maintien de la rémission à 12 semaines (98). Les régimes alimentaires partiels ou adaptés sont encore considérés comme expérimentaux.

Post-chirurgie

Après résection iléo-cæcale, une coloscopie est recommandée dans les 6-12 mois suivants la chirurgie. Les patients à haut risque inflammatoire doivent recevoir une prophylaxie

par anti-TNF (99-102). L'évaluation endoscopique (score de Rutgeerts) (103,104) au moment de la première coloscopie post-opératoire permet d'anticiper les récurrences. Le score de Rutgeerts est simple à réaliser, mais n'a pas été validé chez l'enfant.

Stratégies d'utilisation des biothérapies

Les schémas thérapeutiques, les recommandations d'optimisation et de monitoring sont identiques aux recommandations de l'adulte. Chez les patients débutant un traitement par infliximab, il est recommandé d'utiliser une thérapie combinée avec un immunosuppresseur. L'association infliximab + immunosuppresseur réduit le risque de développer des anticorps anti-infliximab et augmente les taux résiduels (105). La gestion thérapeutique de la perte de réponse est identique à chez l'adulte.

Biosimilaires de l'infliximab et de l'adalimumab

L'apparition des biosimilaires de l'IFX et de l'ADA a permis de réduire le coût de ces thérapeutiques, avec une efficacité et un profil de sécurité chez l'enfant analogues à ceux des molécules *princeps* (106). Il n'y a pas de restriction à leur utilisation chez l'enfant, que ce soit en 1^{re} ou en 2^e intention chez un patient déjà traité par IFX ou ADA (107).

Utilisation de l'infliximab SC

L'infliximab SC n'a pas l'AMM en France chez le patient de moins de 18 ans. Cependant, deux études évaluent le passage de l'infliximab intraveineux à la forme sous-cutanée chez des enfants. Dans la première, menée sur sept patients, tous sont restés en rémission 40 semaines sans effets indésirables ni nouveaux anticorps, avec des taux sériques stables (108). La seconde, incluant 21 adolescents, montre une rémission maintenue à six mois, avec une tolérance excellente. Ces études suggèrent que la transition vers l'infliximab sous-cutané est sûre, efficace et bien acceptée, tout en nécessitant des études supplémentaires pour ajuster la dose chez les enfants de moins de 50 kg (109).

Autres biothérapies

Chez les patients qui ne parviennent pas à obtenir ou à maintenir une rémission clinique sous anti-TNF, malgré l'optimisation de la dose d'anti-TNF et l'utilisation d'immunomodulateurs, l'ustekinumab ou le vedolizumab peuvent être envisagés. Cependant, ces autres biothérapies n'ont pour la plupart pas l'AMM en France pour cette indication. Leur expérience en pédiatrie se limite à des situations de MC sévère, résistantes aux traitements habituels, dont l'IFX ou l'ADA (110,111). L'ustekinumab a l'AMM uniquement dans la maladie de Crohn et pour l'enfant de plus de 40 kg. Le risankizumab n'a pas l'AMM en pédiatrie.

Pour l'ustekinumab, la première dose est généralement administrée par voie intraveineuse et est de 6 mg/kg. L'administration sous-cutanée commence à la semaine 8 ; les patients adultes reçoivent une injection de 90 mg. Les enfants doivent recevoir une dose ajustée en fonction de la surface corporelle [calculée sur la base d'un adulte de référence ayant une surface corporelle de 1.73m²] toutes les 8 semaines.

Pour le vedolizumab, l'étude de deux cohortes pédiatriques multicentriques de 44 et 65 enfants ayant une MICI a montré que respectivement 41 % et 32 % d'entre eux étaient en

rémission à la semaine 14 du traitement par vedolizumab (112,113). Aucun des effets indésirables observés n'était considéré comme sévère. Chez les patients \geq 40 kg, le vedolizumab doit être administré par voie intraveineuse à 300 mg, en trois doses d'induction sur 6 semaines [semaines 0-2-6], suivies d'un traitement d'entretien de 300 mg toutes les 8 semaines. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la posologie pédiatrique. Les patients pédiatriques plus jeunes peuvent nécessiter une dose individualisée de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg, ou une dose basée sur la surface corporelle [calculée sur la base d'un adulte de référence ayant une surface corporelle de 1.73m²]. La réponse au vedolizumab peut prendre du temps [\geq 16 semaines]. Certains centres prescrivent des corticoïdes oraux comme « traitement de transition » en attendant que les effets du vedolizumab se manifestent (114,115).

Combiothérapie

L'utilisation en première intention ou en cas d'échec thérapeutique de la combiothérapie n'est pas recommandée chez l'enfant. Une revue récente de la littérature et une étude multicentrique menée sous l'égide de l'ESPGHAN ne permettent pas de conclure sur son utilisation (116,117). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Inhibiteur de Janus Kinase

Les inhibiteurs de Janus Kinase oraux n'ont pas l'AMM dans la MC pédiatrique. Cependant une étude clinique récente démontre que l'upadacitinib est efficace, sans nouveaux signaux de sécurité, chez un petit sous-groupe de patients atteints de MICI (âgés de 9 à 20 ans) (118). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Arbre décisionnel de stratégie thérapeutique (62)

(Figure 4)

Traitement chirurgical (119)

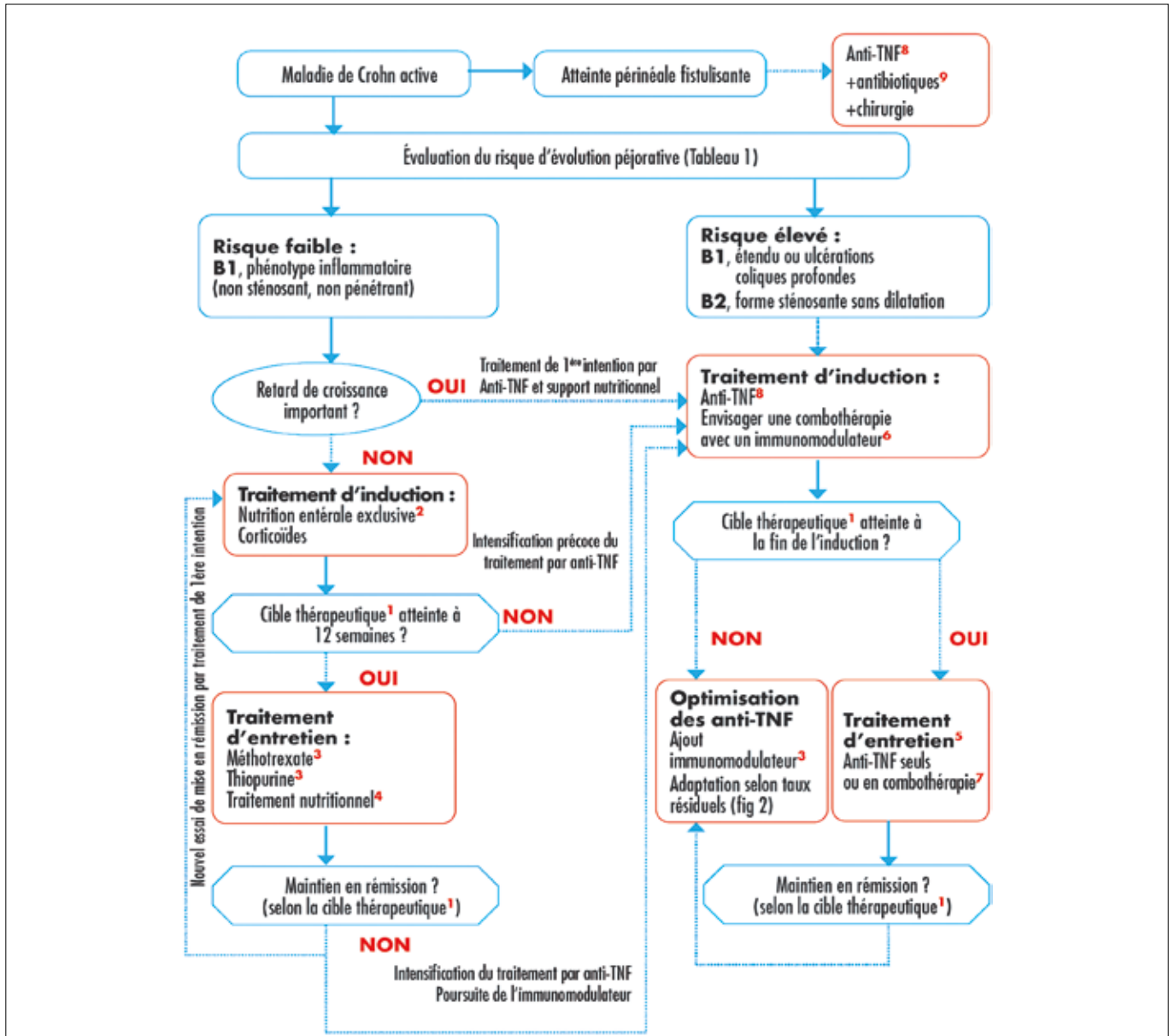
La chirurgie est indiquée uniquement en cas de complications telles que sténoses, abcès, fistules ou perforations, en cherchant toujours à limiter la longueur des segments retirés (120). L'incidence des interventions chirurgicales est plus élevée chez l'enfant. L'optimisation nutritionnelle préopératoire, qu'elle soit entérale exclusive ou parentérale est primordiale et réduit le risque de complications, favorise une meilleure récupération et peut retarder ou alléger le geste chirurgical. La NEE a montré une réduction de la durée de séjour postopératoire.

Traitement de la recto-colite hémorragique

En pédiatrie, La RCH se distingue de la MC par un phénotype globalement moins hétérogène. La forme pédiatrique représente environ 15 à 20 % de l'ensemble des cas (9). Des recommandations sur la prise en charge médicale de la RCH pédiatrique et de la colite aiguë sévère ont été publiées par l'ESPGHAN et l'ECCO (121,122).

(Figure 5 et Tableau 7)

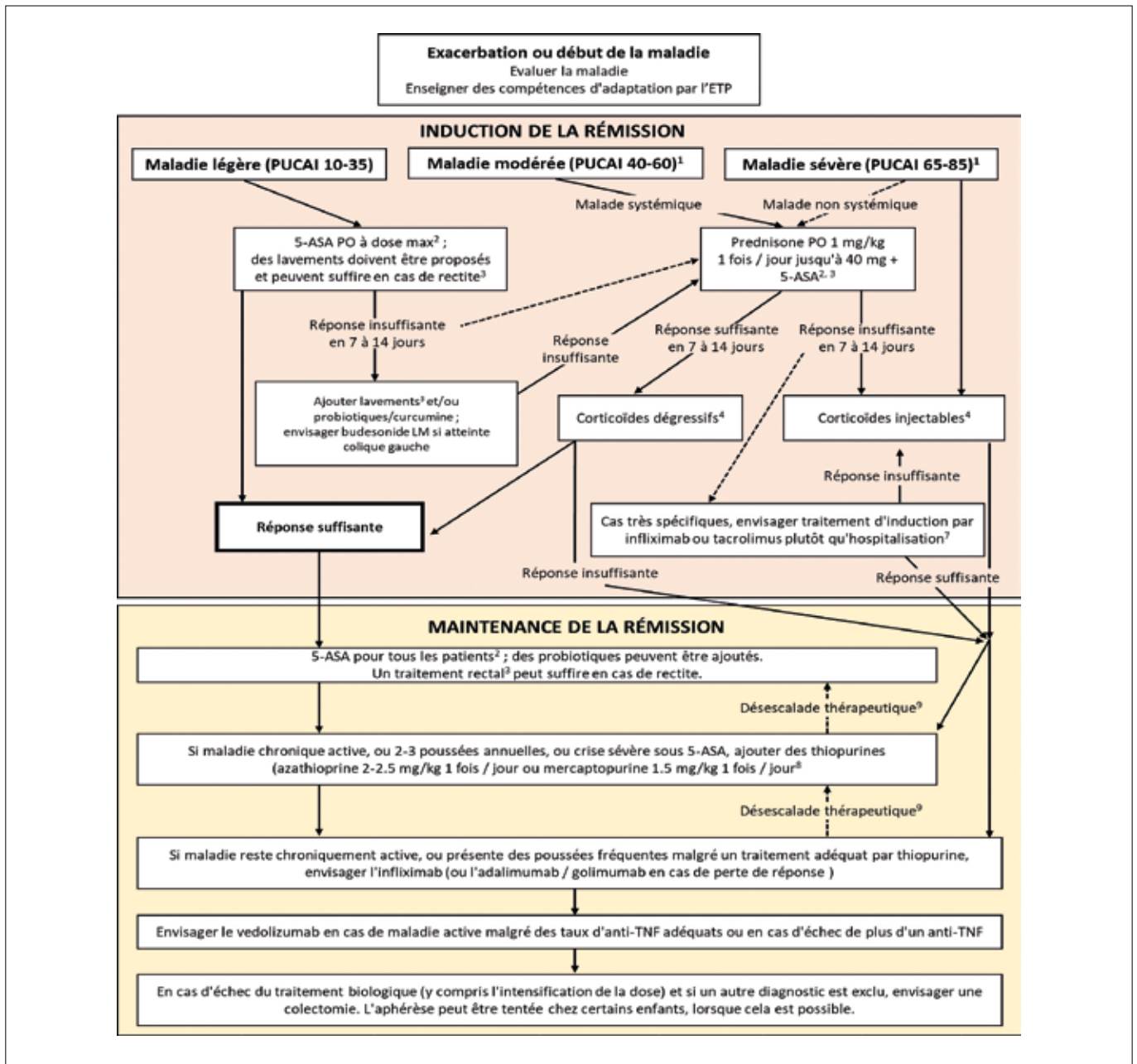
Figure 4 : Arbre décisionnel de stratégie thérapeutique



LÉGENDES :

- 1 **Cible thérapeutique :**
Le moment optimal pour réévaluer l'activité de la maladie après l'induction n'est pas clairement défini. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait sur un faisceau d'argument clinique, biologique, radiologique et endoscopique.
- 2 **Nutrition entérale exclusive (NEE) :**
Une formule polymérique est préférable en NEE. Voir le chapitre dédié.
Traitement d'entretien.
- 3 **Immunosuppresseurs :**
Le méthotrexate peut être utilisé en première intention pour maintenir la rémission ou après échec ou intolérance aux thiopurines.
- 4 **Traitement nutritionnel d'entretien :**
Chez les patients en rémission avec une MC à faible risque, un traitement nutritionnel d'entretien (au moins 50 % des besoins énergétiques journaliers) peut prolonger la rémission.
- 5 **Poursuite de l'anti-TNF en traitement d'entretien :**
En monothérapie ou combothérapie, avec surveillance proactive du taux résiduel pour guider l'optimisation du traitement.
Combothérapie par anti-TNF et immunomodulateur
- 6 **Un arrêt de l'immunosuppresseur doit être discuté** après 6 à 12 mois de combothérapie si l'infliximabémie résiduelle est dans la fourchette cible et les cibles thérapeutiques sont atteintes. Chez les patients naïfs d'anti-TNF recevant l'adalimumab, une monothérapie est une alternative à la combothérapie.
- 7 **Chez des patients préalablement immunisés** contre l'IFX ou chez des patients à haut risque, la combothérapie paraît plus prudente. Chez les patients avec une maladie active sous anti-TNF, il est recommandé de surveiller de façon pro-active le taux résiduel d'IFX ou d'ADA pour guider les changements thérapeutiques : optimisation du traitement ou « switch ».
- 8 **Chez les patients sous anti-TNF** chez lesquels la rémission n'est pas obtenue ou non maintenue malgré une optimisation du traitement et l'association à un immunomodulateur, un traitement par ustekinumab ou vedolizumab peut être envisagé. Antibiothérapie adjuvante dans la maladie de Crohn fistulisante périnéale
- 9 **Métronidazole 30 mg/kg/j, per os** en 2 à 3 prises + **ciprofloxacine 20 mg/kg/j, per os**, en 2 prises.

Figure 5 : Organigramme récapitulatif de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH) pédiatrique



Commentaires : Les traitements médicaux de la RCH doivent être répartis entre ceux qui induisent une rémission (5-ASA, corticoïdes, traitement anti-TNF, inhibiteurs de la calcineurine et, probablement, probiotiques) et ceux qui maintiennent la rémission (5-ASA, thiopurines, traitement anti-TNF, vedolizumab et certains probiotiques).

- 1 Les éléments suivants doivent être pris en compte en cas de maladie active : colite infectieuse (y compris à CMV et à C. difficile), colite liée au 5-ASA, intolérance au lactose, syndrome du côlon irritable, maladie cœliaque. En cas de discordance entre le score PUCAI et la classification endoscopique de la colite, l'endoscopie doit prévaloir.
- 2 Le 5-ASA est dosé à 60-80 mg/kg/jour jusqu'à 4,8 grammes par jour. Une dose quotidienne unique peut être aussi efficace qu'une dose biquotidienne.
- 3 Les lavements au 5-ASA (1 g par jour est aussi efficace que des doses plus élevées) sont plus efficaces que les lavements aux stéroïdes. Les lavements doivent être administrés en décubitus gauche. Les lavements liquides sont plus difficiles à tolérer que les mousses et les suppositoires, mais conviennent mieux aux colites étendues.
- 4 En l'absence d'amélioration (diminution du PUCAI inférieure à 20 points) après 7 à 10 jours, ou en cas d'augmentation du PUCAI de 20 points à tout moment, envisager une intensification du traitement. La dépendance aux stéroïdes doit être évitée.
- 5 Voir la partie 2 des présentes recommandations.
- 6 La réponse est définie par une baisse du score PUCAI d'au moins 20 points. Cependant, l'objectif du traitement d'induction est une rémission complète à terme.
- 7 Par exemple, en cas d'intolérance ou de résistance antérieure aux stéroïdes, ou lorsque l'infliximab est indiqué de toute façon en traitement d'entretien après échec des thiopurines.
- 8 La mesure du TPMT (génotypage ou activité enzymatique) à l'inclusion, ainsi que des taux de 6-TG et de 6-MMP après 2 à 3 mois, peut contribuer à optimiser la posologie des thiopurines.
- 9 Si l'infliximab a été utilisé dans une maladie naïve aux thiopurines, des thiopurines peuvent être ajoutées et l'infliximab arrêté après 4 à 8 mois en cas de rémission complète. Le passage au 5-ASA peut être envisagé dans certains cas, si le 5-ASA n'a pas échoué auparavant et après une période de rémission profonde soutenue.

Tableau 7 : récapitulatif des différentes molécules utilisées en pédiatrie (121,122)

Nom de la molécule	Classe pharmacologique	Posologie (enfant)	Effets indésirables principaux	Surveillance recommandée
Mesalazine (5-ASA)	Anti-inflammatoire local	60-80 mg/kg/j (max 100 mg/kg/j ou 4,8 g/j) per os ; rectal : 25 mg/kg (max 1 g/j)	Céphalées, nausées, douleurs abdominales, intolérance mimant une poussée, rares néphrotoxicité ou pancréatite	NFS, créatinine, urines périodiquement ; surveillance clinique tolérance
Sulfasalazine	5-ASA lié à sulfapyridine	40-70 mg/kg/j (max 4 g/j)	Troubles digestifs, céphalées, rash, oligospermie, réactions allergiques	NFS, bilan hépatique et rénal ; surveillance effets digestifs
Corticostéroïdes (Prednisone)	Corticoïde systémique	1 mg/kg/j (max 40 mg/j) p.o. pendant 2-3 sem, puis décroissance progressive	Hyperglycémie, prise de poids, HTA, ostéoporose, troubles de l'humeur, retard de croissance	Surveillance clinique, tension, poids, glycémie, DMO si traitement prolongé
Budésonide LM	Corticoïde topique colique	Selon schéma adulte (colite gauche uniquement)	Moins d'effets systémiques que prednisone, possibles céphalées, dyspepsie	Surveillance clinique
Azathioprine (AZA)	Immunomodulateur (thiopurines)	2-2,5 mg/kg/j	Myelosuppression, hépatite, pancréatite, nausées, risque rare de lymphome	TPMT avant traitement, NFS + ALAT/ASAT toutes les 1-2 sem puis tous les 3 mois, protection solaire
6-Mercaptopurine (6-MP)	Immunomodulateur (thiopurines)	1-1,5 mg/kg/j	Idem azathioprine	Idem AZA, dosage 6-TGN/6-MMP si inefficacité ou toxicité
Méthotrexate	Antimétabolite (rarement utilisé)	Selon protocole, voie s/c hebdomadaire	Nausées, hépatotoxicité, cytopénies	NFS, ALAT/ASAT réguliers
Tacrolimus (FK-506)	Inhibiteur de la calcineurine	Cible : 10-15 ng/mL puis 5-10 ng/mL	Néphrotoxicité, céphalées, tremblements, HTA	Dosages sanguins, créatinine, PA
Infliximab	Anti-TNF- α (biologique)	5 mg/kg IV aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 sem	Réactions d'infusion, infections, psoriasis, anticorps anti-médicament	Surveillance clinique, dépistage TB/VHB, dosage taux résiduels
Adalimumab / Golimumab	Anti-TNF- α (biologique SC)	Selon protocole pédiatrique (poids-dépendant)	Réactions locales, infections, rashes, formation d'anticorps	Idem infliximab
Vedolizumab	Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	300 mg IV (adultes ; données pédiatriques limitées)	Céphalées, fatigue, infections ORL, réactions perfusionnelles	Surveillance tolérance, infections
Probiotiques (VSL#3)	Adjuvants	VSL#3 : doses selon étude.	Ballonnements, inconfort digestif	Surveillance clinique
Curcumin	Complément anti-inflammatoire	2-4 g/j induction, 1-2 g/j maintenance	Très bien toléré, rares troubles digestifs	Aucun suivi spécifique requis

Inhibiteur de Janus Kinase

Les données concernant le tofacitinib sont limitées, et ne portent que sur quelques dizaines de cas (123). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Colite aiguë grave (CAG) et place de la chirurgie

L'ASC survient chez 10 à 15 % des enfants avec RCH et représente une urgence médicale. Elle est définie par un PUCAI \geq 65. La mortalité a considérablement diminué (<1 % aujourd'hui), mais le risque de colectomie reste élevé. La gestion médicale de la CAG en pédiatre est identique à celle de l'adulte.

Comme chez l'adulte, Lorsque la colite est diffuse et résiste aux traitements médicaux, qu'elle met en jeu le pronostic vital,

ou encore lors de la survenue de dysplasie, de colite aiguë sévère réfractaire ou de méga-côlon toxique, une colectomie s'impose. Les taux pédiatriques rapportés atteignant 30 à 40 % après 10 ans de suivi (10). Néanmoins, certaines études décrivent des fréquences plus basses, suggérant une variabilité selon les cohortes étudiées et les stratégies thérapeutiques employées (8,11,12).

Surveillance et suivi

Un suivi étroit est indispensable, incluant un suivi clinique (croissance staturo-pondérale, puberté, activité de la maladie), un suivi biologique (hémogramme, transaminases, CRP, calprotectine fécale) et un suivi endoscopique. À long terme, le risque accru de cancer colorectal impose une surveillance endoscopique régulière après 8-10 ans d'évolution, en particulier en cas de pancolite.

Conclusion

De façon globale, les buts et moyens thérapeutiques restent comparables entre l'enfant et l'adulte. Néanmoins, il convient de souligner dans la maladie de Crohn pédiatrique son impact délétère sur la croissance staturale, la prise pondérale et la maturation pubertaire, paramètres essentiels pour le suivi de l'activité inflammatoire et l'évaluation thérapeutique. La stratégie diagnostique prend donc en compte plus volontiers le facteur invasif ou cumulatif des examens complémentaires. D'un point de vue thérapeutique, la nutrition entérale exclusive est un traitement de choix en pédiatrie. On constate également que les travaux pédiatriques en matière de traitement sont nettement moins nombreux que ceux menés sur des populations adultes. De ce fait, certaines molécules ne sont pas accessibles par manque d'autorisation de mise sur le marché dans les indications pédiatriques. La transition en médecine adulte est une étape majeure du parcours médical de ces patients. Elle doit être préparée et réalisée avec rigueur.

Remerciements : Je remercie vivement le Dr NGWANOU (*) pour la relecture attentive de ce travail et pour ses conseils avisés.

* Service de Pédiatrie. CHU de Rennes-Hôpital Sud

Références

1. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, *et al.* The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2:S49-S67.
2. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, *et al.* COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:990-1007.e3.
3. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, *et al.* Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033-2045.
4. Hsieh KH, Chang MH, Lee CY, *et al.* Wiskott-Aldrich syndrome and inflammatory bowel disease. *Ann Allergy*. 1988;60:429-431.
5. Kelsen JR, Baldassano RN, Artis D, *et al.* Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1:462-476.
6. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, *et al.* Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev*. 2019;287:162-185.
7. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, *et al.* Diagnostic yield of next generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: a multicenter study. *J Crohns Colitis* 2018;12:1104-1112.
8. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, *et al.* Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology* 2022;162: 1147-1159.
9. Turck D, Gower-Rousseau C, Dabadie A. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In: F Gottrand, D Turck, éd. *Gastroentérologie pédiatrique. Progrès en pédiatrie* 40, Doin, Rueil-Malmaison, 2016:151-178.
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390:2769-2778.
11. Ghione S, Sarter H, Armengol-Debeir L, *et al.* Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): A population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:265-272.
12. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis. *Front Pediatr*. 2023;10:1103713.
13. Khan R, Kuenzig ME, Benchimol EI. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52:483-496.
14. Li Y, Tian Y, Zhu W, *et al.* Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:834-44.
15. Bruce A, Black M, Bhattacharya S. Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1217-26.
16. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, *et al.* Systematic review: the role of breast feeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155:421-6.
17. Jones DT, Ostermani MT, Bewtra M, *et al.* Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2382-93.
18. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, *et al.* Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1728-38.
19. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, *et al.* Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1405-1415.
20. Dong C, Chan SSM, Jantchou P, *et al.* Meat Intake Is Associated with a Higher Risk of Ulcerative Colitis in a Large European Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2022;16:1187-96.
21. De Silva PS, Olsen A, Christensen J, *et al.* An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;139:1912-7.
22. John S, Luben R, Shrestha SS, *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:602-6.
23. Li F, Liu X, Wang W, *et al.* Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:623-30.
24. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, *et al.* Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2021;374:n1554.
25. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, *et al.* Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2708-17.
26. Ledder O, Sonnino M, Birimberger-Schwartz L, *et al.* Appraisal of the PIBD-classes criteria: a multicenter validation. *J Crohn's colitis*. 2020;14:1672-1679.
27. Ricciuto A, Mack DR, Huynh HQ, *et al.* Diagnostic delay is associated with complicated disease and growth impairment in paediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2021;15:419-431.
28. Franke M, Geiss A, Greiner P, *et al.* The role of endoscopy in pediatric gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open*. 2016;4:E1011-E1016.
29. Van de Vijver E, Heida A, Ioannou S, *et al.* CACATU Consortium. Test strategies to predict inflammatory bowel disease among children with nonbloody diarrhea. *Pediatrics* 2020;146:e20192235.
30. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, *et al.* CACATU Consortium. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child*. 2018;565-571.

31. Fiorino G, Bonovas S, Gilardi D, *et al.* Validation of the red flags index for early diagnosis of Crohn's disease: a prospective observational IG-IBD study among general practitioners. *J Crohn's Colitis.* 2020;14:1777-1779.
32. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* 2017;357:j2083.
33. Amaro F, Chiarelli F. Growth and puberty in children with inflammatory bowel diseases. *Biomedicines.* 2020;8:458.
34. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr.* 2019;8:4-15.
35. Mack DR, Langton C, Markowitz J, *et al.* Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119:1113-9.
36. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, *et al.* pANCA and ASCA in children with IBD-Unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis-A longitudinal report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:1908-1914.
37. Koninckx CR, Donat E, Benninga M, *et al.* The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72:617-640.
38. Kellar A, Dolinger M, Novak KL, *et al.* Intestinal ultrasound for the pediatric gastroenterologist: a guide for inflammatory bowel disease monitoring in children. Expert Consensus on behalf of the International Bowel Ultrasound Group (IBUS) Pediatric Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;176:142-148.
39. Hoerning A, Jüngert J, Siebenlist G, *et al.* Ultrasound in pediatric inflammatory bowel disease – A review of the state of the art and future perspectives. *Children.* 2024;11:156.
40. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, *et al.* Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A Position Paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67:414-430.
41. Levine A, Koletzko S, Turner D, *et al.* ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:795-806.
42. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, *et al.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5 years analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19: 378-385.
43. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-1321.
44. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-47.
45. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, *et al.* Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: Systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease - Ahead Program. *Gastroenterology.* 2021;160: 378-402.
46. Hochart A, Gower-Rousseau C, Sarter H, *et al.* Ulcerative proctitis is a frequent location of paediatric-onset UC and not a minor disease: a population-based study. *Gut* 2017;66: 1912-1917.
47. Tal N, Tzivnikos C, Gasparetto M, *et al.* Clinical features and natural history of paediatric patients with ulcerative proctitis: a multicentre study from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2023;17:1939-1948.
48. Turner D, Hyams J, Markowitz J, *et al.* Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1218-23.
49. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, *et al.* Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1893-1900.
50. Komaki Y, Komaki F, Yamada A, *et al.* Risk of cancers in patients with pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2021;229: 102-117.
51. Elmahdi R, Lemser CE, Thomsen SB, *et al.* Development of cancer among patients with pediatric-onset inflammatory bowel disease: a meta-analysis of population-based studies. *JAMA Netw Open* 2022;5:e220595.
52. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, *et al.* Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J. Adolesc. Health* 1993;14: 570-576.
53. Rosen DS. Transition of young people with respiratory diseases to adult health care. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004;5:124-131.
54. Wallis C. Transition of care in children with chronic disease. *BMJ.* 2007;334:1231-1232.
55. Bennett DL, Towns SJ, Steinbeck KS. Smoothing the transition to adult care. *Med. J. Aust.* 2005;182:373-374.
56. McDonagh JE. Growing up and moving on: transition from pediatric to adult care. *Pediatr. Transplant.* 2005;9:364-372.
57. Giarelli E, Bernhardt BA, Mack R, *et al.* Adolescents' transition to self management of a chronic genetic disorder. *Qual. Health Res.* 2008;18:441-457.
58. Philpott JR. Transitional care in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)* 2011;7:26-32.
59. Zeisler B, Hyams JS. Transition of management in adolescents with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:109-15.
60. Fu N, Bollegala N, Jacobson K, *et al.* Canadian Consensus Statements on the Transition of Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease from Pediatric to Adult Care: A Collaborative Initiative Between the Canadian IBD Transition Network and Crohn's and Colitis Canada. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2022;5:105-15.
61. Hait EJ, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:70-3.
62. van Rheenen PF, Aloji M, Assa A, *et al.* The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis* 2021;15:171-194.
63. Narula N, Dhillon A, Zhang D, *et al.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4:CD000542.
64. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan A, *et al.* Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:645-56.
65. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, *et al.* Polymeric diet alone versus cortico steroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.
66. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, *et al.* Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy-a randomised prospective clinical trial in children with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019;13:846-55.
67. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, *et al.* The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1332-9.
68. Catto S, Dugelay E, Viala J, *et al.* Exclusive enteral nutrition for induction of remission in pediatric Crohn's disease: Short- and long-term tolerance and acceptance. *JPGN Rep.* 2024;6:11-18.
69. Levine A, Kori M, Dinari G, *et al.* Israeli Pediatric Budesonide Study Group. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1055-61.

70. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, *et al.* Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn's Disease: systematic review and meta-analysis for the Cochrane Collaboration. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018;1:159-73.
71. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1215-20.
72. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, *et al.* Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:69-81.
73. Costello R, Patel R, Humphreys J, *et al.* Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open* 2017;7:e014603.
74. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, *et al.* REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
75. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365-74.
76. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, *et al.* Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017;389:1710-8.
77. Cozijnsen MA, van Pieterse M, Samsom JN, *et al.* Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease [TISKids]: an international multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3:e000123.
78. Jongsma MA, Aardoom M, Cozijnsen M, *et al.* Top-down infliximab superior to step-up in children with moderate-to-severe Crohn's disease: A multicentre randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2020;14:S039.
79. Winter DA, Joesse ME, de Wildt SN, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and revised dosing considerations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:763-76.
80. Lazzarini M, Martelossi S, Magazzù G, *et al.* Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2164-73.
81. Lazzarini M, Villanacci V, Pellegrin MC, *et al.* Endoscopic and histologic healing in children with inflammatory bowel diseases treated with thalidomide. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1382-9.
82. Yang C, Singh P, Singh H, *et al.* Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1079-93.
83. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the treatment of pediatric Crohn's disease: a systematic review and meta analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2135-41.
84. Scherckenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's disease in children. *Ann Pharmacother.* 2016;50:60-9.
85. Liu L, Liu S, Wang C, *et al.* Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:197-202.
86. Valentino PL, Church PC, Shah PS, *et al.* Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:47-59.
87. Turner D, Doveh E, Cohen A, *et al.* Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. *Gut* 2015;64:1898-904.
88. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4: CD000067.
89. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al.* CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
90. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, *et al.* Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:847-58.
91. Lemaitre M, Kirchgesner J, 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;318:1679-86.
92. Joesse ME, Aardoom MA, Kemos P, *et al.*; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:523-37.
93. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, *et al.* Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152:1901-14.
94. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, *et al.* A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:36-41.
95. de Francisco R, Castaño-García A, Martínez-González S, *et al.* Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:723-30.
96. Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
97. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, *et al.* Vaccinations and immunization status in pediatric inflammatory bowel disease: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:1407-1414.
98. Levine A, Wine E, Assa A, *et al.* Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-50.
99. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, *et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.
100. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* PREVENT Study Group. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568-78.
101. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:867-79.
102. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17.
103. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
104. Hukkinen M, Pakarinen MP, Merras-Salmio L, *et al.* Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1467-72.
105. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, *et al.* combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1525-32.
106. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, *et al.* Biosimilars in pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review and real life-based experience. *Front Pharmacol* 2022;13: 846151.

107. de Ridder L, Waterman M, Turner D, *et al.* Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:503-508.
108. Gianolio L, Armstrong K, Swann E, *et al.* Effectiveness of Switching to Subcutaneous Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients on Intravenous Maintenance Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77:235-239.
109. Duquerois AS, Martinez-Vinson C, Loppinet T, *et al.* A series of pediatric patients with inflammatory bowel disease switching from intravenous to subcutaneous infliximab maintenance therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol;* 2025;49:102680.
110. Ledder O, Assa A, Levine A, *et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2017;11:1230-1237.
111. Dayan JR, Dolinger M, Benkov B, *et al.* Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69:61-67.
112. Hyams JS, Turner D, Cohen SA, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of intravenous vedolizumab in paediatric patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: results from the phase 2 HUBBLE study. *J Crohn's Colitis* 2022;16:1243-1254.
113. Attia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, *et al.* Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:31-42.
114. Klomberg RCW, de Ridder L. Vedolizumab in paediatric IBD: a huge step forward but not there yet. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8:3-4.
115. Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, *et al.* Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:31-42.
116. Wlazlo M, Kierkus J. Dual biological therapy for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease: a review of the literature. *J Clin Med.* 2022;11:2004.
117. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, *et al.* Dual biologic or small molecule therapy in refractory pediatric inflammatory bowel disease (DOUBLE-PIBD): a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30:159-166.
118. Runde J, Ryan K, Hirst J, *et al.* Upadacitinib is associated with clinical response and steroid-free remission for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;80:133-140.
119. Pasternak B, Patel A, Tran P, *et al.* Perioperative Management of Pediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:137-141.
120. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, *et al.* Surgical management of Crohn disease in children: guidelines from the paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64: 818-835.
121. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care - an evidence based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:257-291.
122. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis - An evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:292-310.
123. Moore H, Dubes L, Fusillo S, *et al.* Tofacitinib therapy in children and young adults with pediatric-onset medically refractory inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73:e57-e62.

5

Les cinq points forts

- L'évaluation de la croissance staturo-pondérale et pubertaire fait partie intégrante du processus diagnostique et de la surveillance de la réponse thérapeutique.
- Les MICI très précoces apparaissant avant l'âge de 6 ans impliquent le dépistage d'un déficit immunitaire et la recherche d'une cause monogénique.
- La demande d'examens complémentaires, notamment radiologiques, implique une réflexion sur l'invasivité des examens et leur répétition dans le temps.
- La nutrition entérale exclusive est un traitement d'induction privilégié dans la maladie de Crohn pédiatrique. De nombreuses alternatives thérapeutiques des MICI n'ont pas l'AMM en pédiatrie. Chaque molécule doit être utilisée de manière optimale et dans l'indication adéquate avant d'envisager un switch thérapeutique.
- La transition pédiatre-adulte est une étape majeure du parcours médical des patients, aboutissement d'une préparation anticipée et rigoureuse.