

Particularités des MICI chez l'enfant

Objectifs pédagogiques

- Connaître les particularités épidémiologiques des MICI chez l'enfant
- Connaître les indications des examens morphologiques
- Connaître les spécificités thérapeutiques

Introduction

Les MICI sont des maladies pouvant survenir chez l'enfant comme chez l'adulte. Ces maladies vont durer toute la vie et pour les formes pédiatriques, elles vont nécessiter un relais du pédiatre au gastro-entérologue adulte. Cela justifie de connaître les différences et les ressemblances entre formes pédiatriques et adultes de la maladie. L'objectif de ce texte est de proposer un panorama des particularités pédiatriques des MICI, en renvoyant le lecteur à des références récentes pour approfondir des points plus spécifiques.

Incidence des MICI pédiatriques

La courbe d'incidence en fonction de l'âge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est marquée par une augmentation exponentielle jusque vers la troisième décennie de la vie, un plateau plus ou moins marqué puis une diminution lente (Fig. 1 d'après réf. 1). Les MICI de l'enfant représentent le début de

cette courbe. Du fait du caractère exponentiel de la courbe au passage de l'adolescence, la proportion des cas pédiatriques est très sensible à la définition de l'âge limite considéré comme fixant la fin de l'enfance. Ainsi, on peut trouver dans la littérature des valeurs allant de 7 à 25 % des MICI définies comme pédiatriques, pour des âges limites fixés entre 15 et 20 ans. Dans le registre EPIMAD du Nord de la France, l'incidence annuelle de maladie de Crohn (MC) survenant avant l'âge de 17 ans était de 2,6/100,000 dans les années 1990 (2). L'incidence de la rectocolite hémorragique (RCH) était 3 fois moindre (2).

Avant l'âge de 8 ans, les MICI sont très rares chez l'enfant puis la courbe s'infléchit et la plupart des malades déclarent leur affection à l'adolescence (Fig. 2, d'après 3). Les MICI pédiatriques sont donc, dans la grande majorité des cas, des maladies de l'adolescent et l'âge de découverte moyen est de 14 ans (2).

Causes des MICI pédiatriques

La notion d'une spécificité étiologique des MICI de l'enfant est un sujet de débat ancien. Il est admis que pour les MICI survenant au début de la vie, en particulier chez le nourrisson, il est indispensable d'évoquer et d'éliminer un déficit immunitaire dont l'expression digestive serait prédominante. Ainsi, une inflammation intestinale peut être observée en cas de maladies

Jean-Pierre Hugot,
Christine Martinez-Vinson,
Jérôme Viala, Jean-Pierre Cézard

touchant le polynucléaire (granulomatose septique, glycogénose de type 1b) ou des cellules T-régulatrices (syndrome IPEX caractérisé par un déficit de foxp3) (4). Récemment, des mutations du récepteur de l'interleukine 10 ont été rapportées chez quelques malades présentant une maladie colique et périanale débutant avant l'âge de 1 an (5). La reconnaissance de tels déficits immunitaires est importante car elle permet de réorienter la prise en charge de la maladie.

En dehors de ces exceptionnelles formes monogéniques de déficits immunitaires, les MICI sont habituellement considérées comme des maladies multigéniques. Il a été suggéré que certains gènes pourraient être spécifiques de l'enfant et des études génétiques focalisées sur les MICI de l'enfant ont été rapportées (6, 7). On ne peut cependant pas retenir à ce jour que les MICI de l'enfant ont une origine génétique différente de celle de l'adulte (8). Certains gènes de susceptibilité tels que NOD2 sont plus souvent mutés dans les formes à début précoce (9) mais cela n'est pas la règle pour la plupart des gènes (Jung *et al.* soumis). Il existe donc une parenté génétique très forte entre MICI pédiatriques et MICI adultes.

D'après certains auteurs, les MICI de l'enfant sont volontiers plus familiales que les MICI de l'adulte. Ainsi, jusqu'à 20 % ou 30 % des enfants malades

■ Jean-Pierre Hugot (✉), Christine Martinez-Vinson, Jérôme Viala, Jean-Pierre Cézard,
Service de gastro-entérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris.
E-mail : Jean-Pierre.Hugot@rdb.aphp.fr

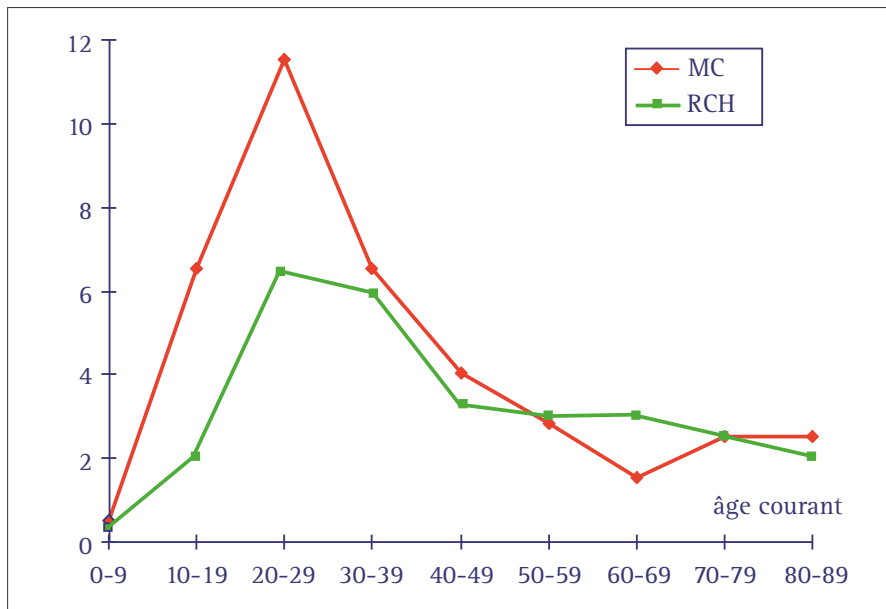


Figure 1. Incidence en fonction de l'âge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. D'après Gower-Rousseau et al. (réf. 1)

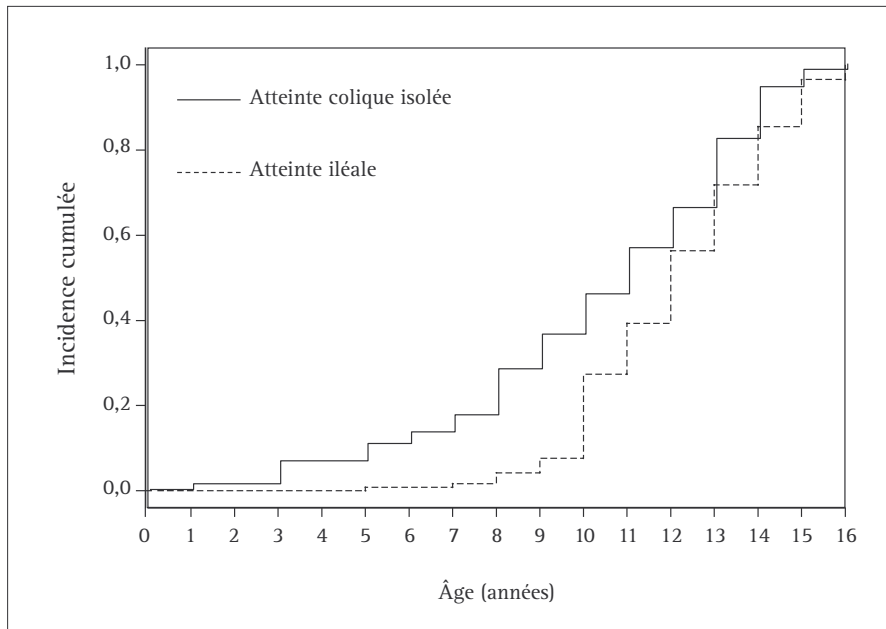


Figure 2. Incidence cumulée de la maladie de Crohn iléale (isolée ou associée à l'atteinte colique : L1+L3) et colique seule (L2) en fonction de l'âge. D'après Meinzer U. et al (réf. 3)

auraient un ou plusieurs apparentés malades (10, 11), contre 6 % à 10 % dans la plupart des études adultes. On pourrait donc estimer que la composante génétique des MICI de l'enfant serait plus forte que chez l'adulte. Nous avons récemment comparé une

cohorte de 800 MC adultes et enfants pour 53 polymorphismes génétiques associés aux MICI. Le nombre de facteurs de risques génétiques n'est pas dépendant de l'âge de début de la maladie (Jung *et al.* soumis). Ainsi, en

n'est pas possible de retenir l'idée que les MICI de l'enfant sont plus « génétiques » que les MICI de l'adulte.

En l'absence de différence génétique, l'hypothèse d'un environnement partagé participant au caractère familial de la maladie est plausible. Nous avons pu montrer que les malades ne se répartissent pas complètement au hasard dans les fratries avec plusieurs enfants atteints (12). Au contraire, ils semblent plus souvent regroupés selon l'ordre de naissance. Il pourrait donc y avoir des facteurs de risques environnementaux partagés dans l'enfance qui contribuent au développement des MICI.

L'idée qu'une exposition à des facteurs de risques environnementaux dans l'enfance ait un rôle causal est une déduction logique compte tenu du pic d'incidence des MICI au début de l'âge adulte. Les formes pédiatriques sont donc un sujet d'étude privilégié pour explorer les causes environnementales des MICI. Plusieurs études ont été réalisées sans que des facteurs spécifiques aient pu être retenus définitivement (13). Selon l'hypothèse hygiéniste, il a été proposé que les malades atteints d'allergie, de maladies auto-immunes ou de MICI vivent dans un environnement surprotégé dans l'enfance (14). Cela n'a cependant pas été clairement démontré pour les MICI (13, 15) même si certains auteurs ont rapporté un meilleur niveau d'hygiène et de confort dans l'enfance (16, 17). Au contraire, d'autres auteurs rapportent un excès d'infections ou d'usage d'antibiotiques dans la petite enfance (13, 15, 18). L'effet de l'allaitement maternel est débattu (13). Le tabagisme passif dans l'enfance n'est pas retenu comme facteur de risque important de MICI contrairement au tabagisme actif de l'adulte.

Si les causes environnementales des MICI de l'enfant restent mal connues, les cas pédiatriques restent pour beaucoup un objet de recherche essentiel. Beaucoup d'auteurs ont rapporté une augmentation de l'incidence des MC

de l'enfant depuis les années 1990, y compris dans les pays développés (pour revue voir 19). Au Canada, dans une région à forte incidence de MICI, une augmentation d'incidence a été observée à partir des années 2000 chez les enfants de moins de 10 ans (20). En Finlande, les incidences de la RCH et de la MC ont été multipliées par 3 entre 1987 et 2002 (sans classe d'âge particulière) (21). Cette augmentation était parallèle à l'augmentation du diabète de type 1 en particulier chez le jeune enfant. Les causes environnementales expliquant ces phénomènes devraient être accessibles à des études épidémiologiques dans les pays développés.

Présentation clinique

Contrairement à l'adulte, il existe une prépondérance de garçons pour la MC (environ 60 % dans la plupart des études, réf. 10) et un *sex ratio* proche de 1 pour la RCH (10).

Dans 80 % des cas, les MICI de l'enfant se déclarent par une diarrhée chronique, des douleurs abdominales et/ou des rectorragies. La fréquence des douleurs abdominales bénignes et la rareté des MICI pédiatriques expliquent probablement le retard diagnostique habituel, en moyenne de quelques mois pour la MC alors que la RCH, révélée le plus souvent par des rectorragies, est moins sujette à un retard diagnostique. Plus rarement, la MC s'exprime par des signes prédominants au niveau extradiigestif (11 % des cas), périnéal (4 %) ou sur la croissance (5 %) (10). Dans quelques cas, la MC est révélée par une exploration chirurgicale pour syndrome appendiculaire aigu.

Les MICI pédiatriques et plus particulièrement la MC s'associent volontiers à un retard de croissance (Fig. 3). Ce retard affecte le poids, la taille, le développement pubertaire et la minéralisation osseuse. Plusieurs facteurs conjoints semblent participer à ce phénomène : cytokines pro-inflam-

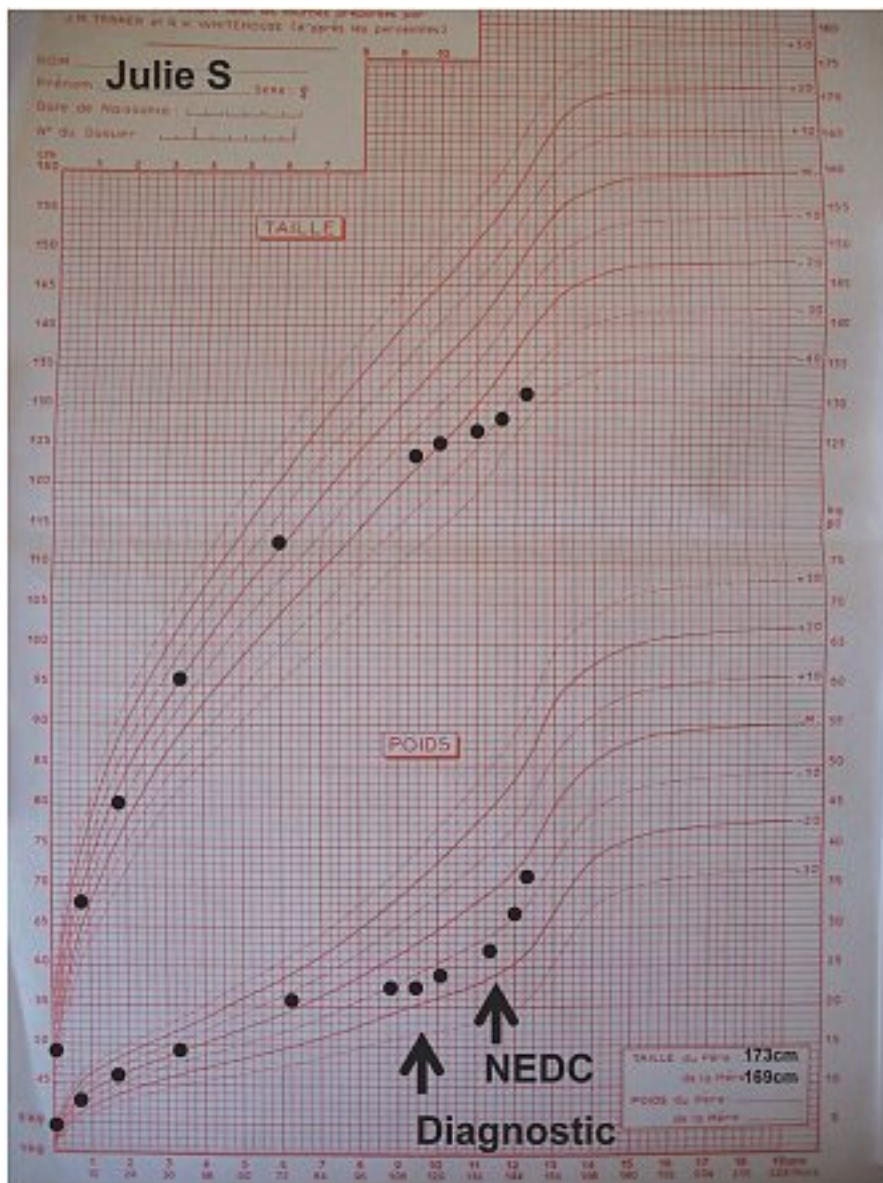


Figure 3. Courbe de croissance d'une patiente suivie pour maladie de Crohn. La courbe montre une croissance staturale et pondérale normale jusque vers l'âge de six ans puis une cassure des deux courbes entre 6 et 9 ans, date du diagnostic. Un contrôle de la maladie par la mise en route d'une nutrition entérale a permis une reprise de la croissance pondérale puis staturale

matoires circulantes, anorexie, malabsorption, pertes digestives, corticothérapie, etc. Le retard de développement précède souvent les signes digestifs et peut donc révéler la maladie. Il est donc essentiel de penser à une MICI devant un retard de croissance isolé de l'adolescent. Au moment du diagnostic, 10 % à 40 % des enfants ont une taille inférieure au 3^e percentile et près de 90 % ont une vitesse de croissance diminuée.

Avant l'âge de 8 ans, l'atteinte iléale de la MC est rare (Fig. 2, réf. 3). Le défaut d'atteinte iléale avant l'âge de 8 à 10 ans (tout comme après l'âge de 60 ans) a été rapproché de la relative paucité en plaques de Peyer de l'iléon terminal aux extrêmes de la vie (22). D'un point de vue pratique, cette observation incite à la prudence lorsque l'on classe une colite inflammatoire chez les plus jeunes enfants. Ainsi, le groupe des colites inclassées

est relativement plus important chez l'enfant, allant jusqu'à 30 % des cas (23). Au-delà de cet âge, la classification des MICI repose sur les mêmes éléments que chez l'adulte. Pour la RCH comme pour les colites inclassées, la maladie est le plus souvent étendue (2, 24). Ainsi, les pancolites représentent environ les 2/3 des cas de RCH pédiatrique alors que les proctites sont rares (moins de 20 % des cas). De la même façon, les lésions de la MC sont, elles aussi, plus étendues avec une atteinte iléocolique (L3 de la classification de Montréal) dans 69 % et 82 % des cas respectivement au moment du diagnostic ou après un suivi moyen de 7 ans (2, 24).

L'atteinte du tube digestif haut est aussi plus fréquente dans la MC de l'enfant. Ainsi, 36 % et 47 % des cas ont une classification L4 respectivement au diagnostic et en atteinte cumulée. Ceci est expliqué par la plus grande fréquence des atteintes jéjunales chez l'enfant (25) mais aussi par une procédure diagnostique qui comporte une exploration pandigestive avec une fibroscopie haute, une imagerie du grêle et une iléocolonoscopie systématiques dans la plupart des centres pédiatriques (26). Il existe dans environ 50 % des cas des lésions macroscopiques ou microscopiques de l'estomac et/ou du duodénum avec assez souvent des images de granulomes épithélioïdes et gégantocellulaires ou de gastrite focale active évocatrices de MC. L'impact de ces résultats en terme de valeur diagnostique reste cependant débattu (27).

Les lésions ano-périnéales de la MC de l'enfant sont présentes dans environ 25 % des cas. Elles ne sont pas différentes de celles de l'adulte. Il existe toutefois chez l'enfant quelques formes rares de MC avec une présentation bipolaire touchant à la fois le périnée et la cavité buccale avec des perlèches et/ou une gingivostomatite. Les MICI de l'enfant sont en général considérées comme plus évolutives que celles de l'adulte. Cette observation est en accord avec le fait qu'un

âge de début inférieur à 40 ans est un critère de gravité de la MC dans les cohortes d'adultes (28). Les MICI de l'enfant sont caractérisées par une grande probabilité d'extension des lésions inaugurales observée dans 30 % des cas de MC et 50 % des cas de RCH au cours des premières années d'évolution (2, 29). Chez les plus jeunes enfants, l'évolutivité de la maladie est particulièrement marquée avec fréquemment des pancolites rebelles aux traitements médicamenteux et justifiant souvent un recours à la colectomie.

Dans la MC, Ann Griffiths rapporte trois classes équiprobables d'évolutivité (jugée sur les cinq premières années) pour les MC pédiatriques de Toronto : i) poussées modérées ou rares ; ii) poussées plus sévères mais avec rémissions franches ; iii) maladie sévère et chronique (10). Pour Pigneur *et al.*, la MC est plus active chez l'enfant que chez l'adulte, à durée d'évolution comparable, bien que les adolescents fument moins que les adultes (30). Pour la RCH, le taux de maladies chroniques actives est plus faible que pour la MC, chiffrée à environ 10 % (10). Le taux de colectomies à 5 ans est toutefois plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, estimé à 20 % dans le registre EPIMAD (29).

En ce qui concerne les complications sténosantes et fistulisantes de la MC, les résultats sont moins contrastés. Au moment du diagnostic, les formes inflammatoires de MC (B1) représentent 70 % des cas contre seulement 50 % et 41 % respectivement après 5 ans et 10 ans d'évolution. Ces données sont en fait assez comparables à celles observées chez l'adulte (30, 31). Le risque cumulé d'intervention chirurgicale est de 34 % à 5 ans (2). Ce risque semble lui aussi comparable aux adultes (30). Ces résultats contrastent avec l'activité plus forte de la maladie chez l'enfant. Il est possible que le taux identique de complications à activité plus grande de la maladie soit à rapporter à un usage plus important des médicaments dans les

cohortes pédiatriques (30). L'impact des médicaments sur les complications à moyen et long terme n'est cependant pas définitivement démontré. Ces résultats peuvent donc aussi témoigner d'une dissociation entre activité inflammatoire et évolution vers les complications inflammatoires et sténosantes.

Les particularités des MICI de l'enfant ont amené les pédiatres à proposer des outils spécifiques de travail dont des index d'activité pour la MC (PCDAI, réf. 32-35) et la RCH (PUCAI, réf. 36). Les pédiatres ont aussi proposé des critères diagnostiques (26) et des modifications de la classification de Montréal pour mieux tenir compte des spécificités de l'enfant (tableaux 1 et 2 d'après 37).

Prise en charge thérapeutique

De manière très générale, les objectifs et les outils thérapeutiques sont peu différents chez l'adulte et l'enfant. Rappelons cependant les objectifs de croissance et de développement pubertaire spécifiques à l'adolescent mais qui passent essentiellement par le contrôle de la maladie. Plusieurs différences dans les pratiques peuvent cependant être remarquées.

Le nombre d'études thérapeutiques pédiatriques est très inférieur au nombre d'études réalisées sur les cohortes adultes. Les pédiatres utilisent donc le plus souvent des médicaments et des posologies non validés chez l'enfant avec des formes galéniques parfois mal adaptées. Cet état de fait, assez général à la pédiatrie, a été relevé par la communauté européenne qui a mis en place des dispositifs réglementaires visant à favoriser les études chez l'enfant. Cela a pu favoriser par exemple le développement d'essais cliniques récents sur l'infliximab dans la MC de l'enfant par l'étude REACH (38, 39); des études évaluant l'efficacité de l'adalimumab au cours de la RCH pédiatrique sont

Tableau 1. Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn
(d'après Levine A. et al. (réf. 37))

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

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Tableau 2. Classifications de Montréal et Paris pour la rectocolite hémorragique
(d'après Levine A. et al. (réf. 37))

	Montréal	Paris
Extension	E1 : proctite	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : Rémission	S0 : jamais sévère*
	S1 : légère	S1 : au moins une poussée sévère*
	S2 : modérée	
	S3 : sévère	

* La sévérité est définie par un PUCAI > 65

en cours. Les essais cliniques pédiatriques restent cependant en règle des validations secondaires de résultats obtenus chez l'adulte. Cette position n'est peut-être pas la meilleure pour l'ensemble de la communauté des malades (pour une discussion plus approfondie voir la référence 40).

Une autre spécificité pédiatrique est l'utilisation de l'assistance nutritionnelle, principalement sous forme de nutrition entérale cyclique. Chez l'enfant, plusieurs études et une métaanalyse ont démontré l'efficacité de l'assistance nutritionnelle au même titre que les corticoïdes (la référence 41 est une excellente revue sur le sujet).

Ces résultats contrastent avec les études réalisées chez l'adulte où l'assistance nutritionnelle est jugée moins efficace. Cette discordance pourrait être expliquée par le fait que les premières poussées de la maladie seraient plus sensibles à ce traitement. Il pourrait aussi s'agir d'une meilleure observance au traitement des enfants que des adultes.

Les mécanismes par lesquels l'assistance nutritionnelle induit une rémission clinique et endoscopique restent sujets à débat. L'amélioration de l'état nutritionnel des patients ne semble pas suffisamment explicative. Il pourrait s'agir d'un effet de « mise au

repos » de l'intestin par un régime liquide et sans résidus. Il pourrait aussi s'agir d'une modification de la flore intestinale comme en témoignent certaines études (42). Il a aussi été avancé que les nutriments utilisés possèderaient des qualités anti-inflammatoires. L'efficacité comparable de plusieurs types de régimes élémentaires, semi-élémentaires ou faits de protéines entières n'est cependant pas en faveur de cette hypothèse. Finalement, il n'est pas exclu que la substitution d'une alimentation diversifiée au profit d'un régime contrôlé puisse réduire l'exposition à des facteurs de risque alimentaires méconnus. Ainsi, pour la plupart des équipes, l'assistance nutritionnelle doit-elle être exclusive pour être efficace. Dans tous les cas, il faut noter que l'assistance nutritionnelle entraîne une rémission clinique avec cicatrisation muqueuse dans près de 80 % des cas (41).

Les protocoles d'assistance nutritionnelle varient d'un centre à l'autre et l'utilisation de cette technique n'est pas universellement populaire avec en particulier une moindre utilisation par les pédiatres aux États-Unis (43). Plusieurs produits peuvent être proposés dont le plus courant en France est le Modulen^R. Les volumes prescrits doivent couvrir les apports recommandés pour l'âge additionnés des besoins liés à une éventuelle renutrition. Les apports peuvent se faire par voie orale ou par nutrition entérale continue sur 24 heures ou cyclique sur 12 heures selon les équipes. La durée du traitement est le plus souvent de 6 à 8 semaines avec un retour progressif à une alimentation normale en une à deux semaines. Des traitements plus prolongés, voire des traitements d'entretien, ont été proposés mais sans validation formelle de leur intérêt. Le traitement nutritionnel n'est en effet que suspensif et il existe un taux de rechutes élevé au moment ou après l'arrêt du traitement avec une dépendance parfois aussi marquée que pour les corticoïdes.

L'extension des lésions au début de la maladie et au cours des premières années d'évolution, la fréquence des colites sévères chez le jeune enfant, la fréquence des complications, l'impact des poussées sur la croissance et le souhait de réduire les cures de corticoïdes sont autant d'arguments pour mettre en place un traitement immunosuppresseur chez beaucoup d'enfants. Le risque de lymphomes liés à l'EBV est par ailleurs très faible chez l'enfant (44). Ainsi, les deux tiers des enfants sont traités par immunosuppresseurs dans l'étude de Vernier-Massouille (2). Comme chez l'adulte, l'impact des immunosuppresseurs sur l'évolutivité à moyen et long terme de la maladie reste toutefois à démontrer.

Les anti-TNF sont eux aussi utilisés chez l'enfant avec des indications et des posologies comparables à celles des adultes (38). Il a été décrit ces dernières années la survenue de lymphomes hépatospléniques, dans la grande majorité des cas chez des patients recevant de façon combinée un traitement par infliximab et azathioprine, en particulier chez le garçon. Cette complication, bien que rare (une trentaine de cas rapportés), est le plus souvent mortelle, et a fait réviser la pratique habituelle de l'association médicamenteuse. Ainsi, beaucoup de centres pédiatriques proposent aujourd'hui une monothérapie par anti-TNF lorsque ce traitement est indispensable.

La prise en charge des RCH sévères est en de nombreux points comparable à celle de l'adulte (45). Comme chez l'adulte, la chirurgie est proposée devant la survenue de colites graves, de complications sténosantes et/ou fistulisantes de la MC, de lésions anopérinéales invalidantes et de maladies rebelles au traitement médical. De manière générale, en cas de colectomie, l'anastomose iléorectale est souvent préférée à l'anastomose iléoanale avec réservoir. Cette attitude est liée à la difficulté fréquente de classer les colites du plus jeune enfant, aux infertilités secondaires associées à l'anastomose iléoanale et à une modeste

expérience de cette technique pour beaucoup de chirurgiens pédiatres.

La stratégie thérapeutique globale est particulièrement d'actualité en pédiatrie. L'évolutivité importante de la MC pédiatrique incite à vouloir traiter fort d'emblée. Ainsi, à notre connaissance, la première étude portant sur la stratégie top-down ou step-up a été réalisée par un pédiatre (46). Cette étude montrait un taux de rechutes à un an de l'ordre de 50 % chez les malades traités par corticoïdes seuls contre moins de 10 % chez les patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs d'emblée. La stratégie top-down paraît donc alléchante pour beaucoup de pédiatres espérant réduire l'évolutivité de la maladie dès les premières poussées. Cette stratégie top-down se heurte toutefois à l'augmentation du risque iatrogène, dont le lymphome hépatosplénique. Par ailleurs, les données manquent sur l'impact de cette stratégie à long terme. En effet, si elle paraît plus efficace à court ou moyen terme, il n'est pas clairement montré qu'elle infléchisse l'évolution naturelle de la maladie à plus long terme. On peut aussi se poser légitimement la question de savoir si l'utilisation d'emblée de la plupart des armes thérapeutiques ne réduit pas les options nécessaires ultérieurement à la prise en charge pendant des décennies des enfants devenus adultes. Ceci est d'autant plus vrai que pour certains, les poussées de MICI semblent plus faciles à juguler au début de la maladie, et donc *a fortiori* chez l'enfant.

Prise en charge globale

Les MICI de l'enfant relèvent d'une prise en charge globale qui doit être réalisée au mieux en milieu pédiatrique. L'expertise des personnels soignants en terme de prise en charge de l'enfant malade, la prise en compte de la scolarité en hôpital pédiatrique, la socialisation des adolescents entre eux sont autant d'arguments qui plaident en faveur de cette attitude générale.

Croissance

Une taille finale adaptée à la taille cible est un objectif essentiel du traitement des MICI de l'enfant. Cet objectif nécessite le monitoring constant de la croissance et du développement pubertaire lors du traitement. Ainsi, l'index d'activité pédiatrique de la MC (PCDAI) comporte un item sur la vitesse de croissance (47). Le contrôle de l'évolutivité de la maladie semble être le meilleur gage d'une croissance normale comme en témoigne une normalisation de la vitesse de croissance rapportée après assistance nutritionnelle, chirurgie, anti-TNF voire même après corticothérapie (48). Dans de rares cas, un traitement par hormone de croissance avant le déclenchement de la puberté peut être discuté avec les endocrinologues pédiatres.

Dans la plupart des études, le pourcentage de patients pédiatriques avec une taille finale inférieure à $-2DS$ est faible témoignant de la fréquente efficacité des stratégies thérapeutiques mises en œuvre (7 % et 8 % dans l'étude de Vasseur *et al.* et Pigneur *et al.* (48, 30). En comparant des cohortes adultes et pédiatriques, Pigneur *et al.* ont rapporté que la taille finale des MC pédiatriques est en moyenne inférieure de 1cm pour les filles et de 3 cm pour les garçons ayant débuté leur maladie dans l'enfance (30). Cette différence entre sexes est aussi retrouvée par Vasseur *et al.* (48). L'explication de ce moins bon résultat chez les garçons semble être dû au fait que la durée de la croissance avant la puberté et l'ampleur de la poussée de croissance pubertaire sont plus importantes chez le garçon que chez la fille. Ainsi, l'impact potentiel de la maladie sur la croissance serait plus marqué.

Minéralisation osseuse

Le maximum d'accrétion osseuse survient au moment de la prépuberté, vers 13 ans pour les filles et 15 ans pour les garçons pour aboutir à un maximum de capital osseux au début

de l'âge adulte. Les MICI pédiatriques surviennent donc à un âge critique pour l'os et peuvent participer à la fragilisation osseuse par l'inflammation elle-même, la corticothérapie, les carences nutritionnelles, la diminution de l'activité physique et le retard pubertaire. Le monitoring de la densité minérale osseuse est donc largement pratiqué chez l'enfant et l'adolescent même si les normes pour l'âge sont moins bien définies que chez l'adulte. Une supplémentation en calcium et vitamine D est très largement proposée pour tenter de réduire les complications osseuses des MICI tandis que le recours aux biphosphonates reste l'exception. Surtout, la préservation du capital osseux relève d'une prise en charge globale de la maladie avec la correction des troubles nutritionnels, le traitement des retards pubertaires, l'épargne cortisonique, le maintien d'une activité physique et le contrôle de l'évolutivité de la maladie.

Puberté

Il existe souvent un retard pubertaire, en particulier dans la MC. Celui-ci est associé à un décalage de la poussée de croissance pubertaire parfois mal vécu par les adolescents. Ce retard pubertaire permet cependant de prolonger d'autant la période de croissance avec, à terme, le gain de précieux centimètres supplémentaires. Cela doit être expliqué aux adolescents qui sont légitimement préoccupés de leur taille et de leur image corporelle. Dans les cas les plus extrêmes, le monitoring de la puberté peut faire appel à des endocrinologues et requérir des traitements hormonaux transitoires.

Adolescence et entourage familial

Les problématiques liées à l'adolescence telles que les problèmes de puberté et d'image du corps impliquent parfois une prise en charge psychologique spécialisée. Certaines réactions sont fréquentes à l'adolescence telles que le déni, le sentiment de toute puissance, les conduites à risque, les conflits fami-

liaux, autant de phénomènes qui peuvent impacter sur le suivi médical et l'observance aux traitements médicamenteux. Il faut aussi parler à cet âge de sexualité, du risque iatrogène des médicaments et de l'importance de l'abstinence tabagique.

Les MICI de l'enfant et de l'adolescent ne touchent pas que le malade mais l'ensemble de la famille dans laquelle il vit. La compréhension de la structure familiale et le dialogue avec les parents sont ainsi essentiels, en particulier pour lever les sentiments de culpabilité. La prise en compte de la fratrie peut aussi s'avérer utile dans certains cas.

Scolarité et orientation professionnelle

La maladie peut amener à proposer un aménagement de la scolarité. Parmi les mesures les plus fréquemment proposées, on peut citer le projet d'accueil individualisé (PAI), indispensable en cas de traitement pendant le temps scolaire. Le PAI est aussi souhaitable en cas de besoins spécifiques (accès aux toilettes). Un tiers temps supplémentaire pendant les examens ou une aide pédagogique à domicile peuvent aussi être demandés. Dans tous les cas, une collaboration entre gastro-entérologue et médecin scolaire est le plus souvent souhaitable. L'école à l'hôpital peut aussi être une ressource utile pour les malades les plus graves lors du passage des examens par exemple.

Les MICI ne contraindissent que peu de voies professionnelles. Cependant, la moitié des malades parvenus à l'âge adulte considèrent que leur maladie a représenté un handicap pour leurs études et leur carrière professionnelle. Cette impression contraste avec le fait que les malades pédiatriques ont un statut professionnel identique à celui des malades adultes (30). Les MICI n'entravent donc pas la réussite personnelle dans la plupart des cas et la maladie révèle souvent une grande capacité d'adaptation de la plupart des

enfants. Il faut toutefois nuancer cette bonne impression par la constatation que les MICI de l'enfant entraînent des séquelles en moyenne 20 ans plus tôt que chez l'adulte (30). Ainsi, le handicap éventuel lié à la maladie (stomie, chirurgie d'exérèse majeure, etc.) sera plus précoce et plus durable que chez l'adulte.

Passage enfant-adulte

Finalement, tout patient pédiatrique deviendra un jour un patient adulte et le relai en milieu gastro-entérologique adulte est une étape importante de la prise en charge. Il n'existe pas de consensus sur la date optimum de la transition. Il est souvent préférable d'attendre la fin de la croissance, une période de relative stabilité et un moment opportun dans la vie de l'adolescent. Dans notre expérience, la transition se fait le plus souvent vers 17 ans. Cette transition est une période complexe avec de multiples freins liés au malade, à sa famille et à l'équipe médicale. Ces freins doivent être anticipés et levés (49). Il existe des différences importantes entre milieu pédiatrique et adulte. Le premier est plus centré sur la famille et plus protecteur. Le second est moins multidisciplinaire et fait appel à plus de responsabilité personnelle vis-à-vis de la maladie. Des étapes vers l'autonomisation et des protocoles de transition ont ainsi été proposés par plusieurs équipes (49, 50). Dans tous les cas, un travail concerté entre gastro-entérologues pédiatres et adultes est certainement un gage de bon accompagnement du malade d'un âge à l'autre.

Références

1. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*. 1994 Oct;35(10):1433-8.

2. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13.
3. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:639-44.
4. Hait E, Bousvaros A, Grand R. Pediatric inflammatory bowel disease: what children can teach adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):519-27.
5. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-45.
6. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, Russell RK, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1335-40.
7. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, Sleiman PM, Imielinski M, Guthery SL, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2008 Oct;40(10):1211-5.
8. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1118-25.
9. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet*. 2002 Apr;70(4):845-57.
10. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Jun;18(3):509-23.
11. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmele FM, Cosnes J. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):953-61.
12. Hugot JP, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, et al. Clustering of Crohn's disease within affected sibships. *Eur J Hum Genet*. 2003 Feb;11(2):179-84.
13. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005 Mar;54(3):357-63.
14. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010 Apr;160(1):1-9.
15. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Oct;22(8):1009-24.
16. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):766-7.
17. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, Nasseri-Moghaddam S, Sotoudehmanesh R, Momenzadeh S, Khaleghnejad R, Rashtak S, Olfati G, Malekzadeh R, Hugot JP. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS One*. 2009;4(1):e4288.
18. 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 Dec;105(12):2687-92.
19. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:423-39.
20. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58:1490-7.
21. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Nov 15. [Epub ahead of print]
22. Van Kruiningen HJ, West AB, Freda BJ, Holmes KA. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 May;8(3):180-5.
23. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr;12(4):258-62.
24. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1114-22.
25. Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A, Sena L, Baldassano R. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jul;11(7):696-704.
26. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41:1-7.
27. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:234-7.
28. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6.
29. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, Dupas JL, Savoye G, Baldé M, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Salomez JL, Turck D, Colombel JF. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Aug;104(8):2080-8.
30. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmele FM, Cosnes J. Natural history of Crohn's disease: comparison between child-

- hood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):953-61.
31. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244-50.
 32. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47.
 33. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Otley A, Leleiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):2085-92.
 34. Kappelman MD, Crandall WV, Colletti RB, Goudie A, Leibowitz IH, Duffy L, Milov DE, Kim SC, Schoen BT, Patel AS, Grunow J, Larry E, Fairbrother G, Margolis P. Short pediatric Crohn's disease activity index for quality improvement and observational research. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):112-7. doi: 10.1002/ibd.21452.
 35. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jan;36(1):90-5.
 36. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133:423-32.
 37. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]
 38. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanss J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73.
 39. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jun;15(6):816-22.
 40. Murphy MS. New Drugs: Kids Come First; Con: First Adults, Then Children. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sept; 9(13):1170-5.
 41. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 15;27(4):293-307.
 42. Lionetti P, Callegari M, Cavicchi M, et al. Enteral nutrition-induced remission is associated with profound modification of the intestinal microflora in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(Suppl. 1): S106.
 43. Stewart M, Day AS, Otley A. Physician attitudes and practices of enteral nutrition as primary treatment of paediatric crohn disease in north america. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):38-42.
 44. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1617-25.
 45. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):440-9.
 46. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):895-902.
 47. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14(6):839-49.
 48. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1893-900.
 49. Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jan;12(1):70-3.
 50. Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U. Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: Guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec 16. [Epub ahead of print]

Les 5 points forts

- ❶ Les MICI pédiatriques (en particulier la MC) sont volontiers associées à un retard de croissance, une malnutrition et un retard pubertaire.
- ❷ Les MICI de l'enfant sont plus étendues et ont une activité plus importante par comparaison aux MICI de l'adulte. Les lésions ont une forte tendance à l'extension au cours des premières années.
- ❸ La nutrition entérale est un élément majeur du traitement de la MC pédiatrique.
- ❹ Le débat entre les stratégies Step up et top down n'est pas tranché chez l'enfant.
- ❺ Une taille finale normale est un objectif important de la prise en charge.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les propositions suivantes sur la présentation clinique des MICI de l'enfant, lesquelles sont justes ?

- A. Il s'agit de maladies souvent étendues au diagnostic
- B. Elles entraînent volontiers un retard de croissance et de puberté
- C. Elles s'étendent souvent dans les premières années
- D. L'atteinte périnéale est exceptionnelle
- E. L'atteinte jéjunale est plus rare que chez l'adulte

Question 2

Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes ?

- A. Les MICI du nourrisson doivent faire éliminer un déficit immunitaire
- B. Les causes génétiques des MICI de l'enfant sont fondamentalement différentes de celles de l'adulte
- C. L'incidence des MICI de l'enfant augmente dans plusieurs pays y compris les pays développés
- D. Les facteurs d'environnement ne sont pas importants dans les MICI de l'enfant
- E. La MC est trois fois plus fréquente que la RCH chez l'enfant en France

Question 3

Parmi les propositions suivantes sur le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique, quelles sont les propositions justes ?

- A. Une taille finale normale est un objectif important de la prise en charge
- B. Le traitement nutritionnel est souvent utilisé chez l'enfant
- C. Le contrôle de la maladie permet une bonne croissance et un développement pubertaire normal
- D. La prévention de l'ostéopénie fait partie du traitement
- E. L'adoption d'une stratégie « top-down » est prônée par plusieurs équipes pédiatriques