

Les spécificités pédiatriques dans les MICI

Introduction

Le principal facteur de gravité de la maladie de Crohn (MC) chez l'enfant est son retentissement sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire, dont la surveillance est indispensable pour apprécier l'activité de la maladie et l'efficacité des traitements. La recto-colite hémorragique (RCH) se caractérise chez l'enfant par l'extension des lésions dès le diagnostic.

Epidémiologie de la maladie de Crohn et de la recto-colite hémorragique

Le registre EPIMAD, qui recense tous les nouveaux cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) diagnostiquées dans le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime, a colligé en 12 ans (1988-1999) tous les cas pédiatriques (limite supérieure d'âge d'inclusion fixée à 17 ans au diagnostic), soit 7,2% de l'ensemble des MICI [1]. Ce chiffre est plus faible que les 15 à 25% de cas pédiatriques classiquement rapportés dans la littérature. Cette différence tient probablement au fait que la plupart des études publiées ne rendent compte que de cas hospitaliers, à l'inverse du registre EPIMAD, qui est une étude en population.

Ces cas pédiatriques de MICI se répartissaient en MC (72%), RCH (24%) et colite chronique indéterminée (4%). L'incidence annuelle des MICI à début pédiatrique dans le Nord-Ouest de la France est de $3,1/10^5$, dont $2,3/10^5$ pour la MC et $0,8/10^5$ pour la RCH [1]. L'incidence de la MC est analogue à celle rapportée en Grande-Bretagne et dans les pays scandinaves, où l'incidence de la RCH est par contre 2 à 3 fois plus élevée que dans le Nord-Ouest de la France [2, 3]. L'âge médian au diagnostic est de 14 ans, tant pour la MC que pour la RCH.

Chez l'enfant et l'adolescent, à l'inverse de ce qui est observé chez l'adulte, la MC affecte plus souvent les garçons que les filles avec un sexe ratio F/H de 0,9 (1,3 chez l'adulte). Cette inversion du sexe ratio chez l'enfant par rapport à l'adulte est également retrouvée pour la RCH qui, dans la population pédiatrique, touche plus souvent les filles, avec un sexe ratio F/H de 1,4 (0,8 chez l'adulte).

La localisation de la MC et de la RCH est légèrement différente chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, la localisation initiale de la MC est le plus souvent iléo-colique : 71% des cas contre 60% chez l'adulte. En revanche, les atteintes limitées au côlon ou au grêle sont moins fréquentes : respectivement 10% et 19% des cas, contre 20% et 21% chez l'adulte. Chez l'enfant, la localisation pancolique de la



D. TURCK
(Lille)

RCH est plus fréquente : 32% contre 18% chez l'adulte, alors que l'atteinte rectale isolée est plus rare : 11% contre 31% chez l'adulte.

La grande majorité des cas de MC pédiatriques (75%) est diagnostiquée dans la première année suivant le début de la symptomatologie, dont 50% dans les deux mois. Du fait de la fréquence élevée des rectorragies, le délai diagnostique médian est plus court dans la RCH (2 mois) que dans la MC (4 mois).

En 12 ans de registre EPIMAD, l'incidence des MICI a augmenté significativement de 26% pour l'ensemble de la population, enfants et adultes confondus, passant de $5,2/10^5$ pour la période 1988-90 à $6,4/10^5$ pour la période 1997-1999 [4]. Chez les enfants, l'incidence de la MC est passée de 2,1 à $2,6/10^5$, soit une progression de 20%, à la limite de la significativité. L'incidence de la RCH chez l'enfant au cours de ces 12 années a diminué parallèlement de 17%, là encore de façon non significative, probablement en raison d'une population réduite [1].

Une recherche des facteurs environnementaux actifs dans l'enfance a été récemment réalisée dans le cadre d'une étude cas-témoins pédiatriques [5]. L'analyse multivariée retrouvait comme facteurs de risque de MC : 1) antécédent familial de MICI : OR = 4,3 (2,25-8,1) ; 2) allaitement maternel :

Tirés à part : Dominique Turck, Unité de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition, Clinique de Pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandre et Faculté de Médecine, Université de Lille 2, Lille.

OR = 2,5 (1,5-4,2); 3) vaccination par le BCG : OR = 2,8 (1,1-7,2); 4) eczéma : OR = 2,9 (1,5-5,9); elle ne confirmait pas le rôle d'autres facteurs de risque préalablement incriminés comme le tabagisme passif, que ce soit pendant la grossesse, la période péri-natale et l'enfance, ou la rougeole (maladie et vaccination). Le rôle de l'allaitement maternel est controversé car une méta-analyse récente a conclu à son effet protecteur, tant vis-à-vis de la MC que de la RCH [6, 7]. L'analyse multivariée retrouvait comme facteurs de risque de la RCH : 1) antécédent familial de MICI : OR = 12,5 (2,2-71,4); 2) existence d'une grossesse pathologique : OR = 8,9 (1,5-52); 3) partage de la chambre avec un autre membre de la famille pendant l'enfance : OR = 7,1 (1,9-27,2); l'appendicectomie constituait un important facteur protecteur : OR = 0,06 (0,01-0,36). D'autres études ont également montré que l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans était protectrice vis-à-vis de la RCH [8]. Le fait de vivre dans de bonnes conditions d'hygiène pendant l'enfance pourrait majorer le risque d'apparition de la MC, mais ceci est controversé.

Maladie de Crohn (MC)

Symptomatologie clinique de la MC

Plusieurs types de symptômes peuvent être révélateurs de la MC chez l'enfant : les troubles digestifs, les signes extra-digestifs et les anomalies de la croissance staturo-pondérale et du développement pubertaire.

Les douleurs abdominales sont observées selon les séries pédiatriques dans 60 à 85 % des cas au diagnostic. Certains symptômes initiaux de la MC sont plus fréquemment présents chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte : la perte de poids, la fièvre et les lésions anales (Tableau I). Les signes extra-digestifs les plus fréquents sont les arthralgies, et les signes cutanés, en particulier l'érythème noueux.

Un amaigrissement est observé chez 80-90% des enfants et des adolescents au moment du diagnostic, et dans 50-60% des cas, le poids au diagnostic est inférieur au 3^e percentile [9]. Un retard statural, défini par une taille inférieure au 3^e percentile, est observé dans environ un quart des cas, souvent associé à un retard harmonieux de la maturation osseuse et du développement pubertaire. Il est d'autant plus fréquent que la maladie a débuté tôt dans l'enfance mais ne dépend ni de la topographie ni de l'étendue des lésions. Il n'est pas rare que le retard de croissance staturo-pondérale soit pendant plusieurs mois voire plusieurs années la seule expression clinique de la MC. Il faut donc évoquer le diagnostic de MC en présence d'un retard staturo-pondéral ou pubertaire apparemment isolé. En phase pré-pubertaire ou pubertaire précoce (stades I et II de Tanner), un ralentissement de la croissance staturale précède le diagnostic de MC dans près de 90% des cas et l'apparition des autres symptômes dans près de 50% des cas [10]. Le retard pubertaire se définit par l'absence de tout caractère sexuel secondaire chez la fille à l'âge de 13 ans (le 1^{er} signe

est le développement des mamelons) et chez le garçon à l'âge de 14 ans (le 1^{er} signe est l'augmentation du volume testiculaire). Il justifie la réalisation d'une radiographie du poignet gauche pour évaluation de l'âge osseux. Le pronostic statural définitif est d'autant meilleur que l'âge osseux est retardé par rapport à l'âge chronologique, témoignant alors d'importantes capacités résiduelles de croissance.

Le dépistage précoce du retentissement statural de la maladie est donc essentiel. Il repose sur des critères dynamiques simples : vitesse de croissance staturale inférieure à 4-5 cm/an (de l'âge de 3 ans jusqu'au début de la puberté) quel que soit le sexe; infléchissement de plus d'une déviation standard de la courbe de taille.

Les facteurs impliqués dans le retard de croissance de la MC sont divers. L'anorexie joue un rôle très important. En effet, les *ingesta* ne couvrent habituellement que 50 à 80% des apports énergétiques conseillés pour l'âge. Cette anorexie a aussi une part psychologique chez ces enfants qui ont souvent une image corporelle très dégradée.

Lorsqu'elle est prolongée avec une dose de predniso (lo) ne supérieure à 0,2-0,3 mg/kg/jour, la corticothérapie entraîne chez l'enfant et l'adolescent un ralentissement de la vitesse de croissance staturale secondaire à des altérations du métabolisme protéique. L'importance du retard de croissance semble directement reliée à la sévérité de la MC et à la dose cumulée de corticoïdes. La surveillance de la vitesse de croissance staturale est donc

TABLEAU I
SYMPTÔMES (%) AU DIAGNOSTIC DE MALADIE DE CROHN (MC) ET DE RECTO-COLITE HÉMORRAGIQUE (RCH)
CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS (< 17 ANS) ET LES ADULTES

Symptômes (%)	MC				RCH			
	≤ 10 ans (n = 97)	11-16 ans (n = 437)	Adultes (n = 5 125)	P	≤ 10 ans (n = 33)	11-16 ans (n = 120)	Adultes (n = 3 347)	P
Douleurs abdominales	75,3	86,1	81,2	< 0,05	46,9	67,9	52,6	< 10 ⁻²
Diarrhée	65,6	72,5	76	< 0,05	69,7	67,8	60,1	NS
Perte de poids	63,1	70,6	66,2	NS	48,3	70,3	65	NS
Fièvre	46,4	33,0	26,6	< 10 ⁻⁴	19,4	12,8	74	< 0,05
Rectorragies	43,3	25,3	34,4	< 10 ⁻³	93,4	93,3	91,7	NS
Symptômes extra-intestinaux	25,0	19,6	12,1	< 10 ⁻⁴	12,5	3,5	3,2	< 0,05
Masse abdominale	2,2	3,8	4,7	NS	0	0,9	0,6	NS
Lésions périnéales	33	28,0	16,6	< 10 ⁻⁴				
- Abcès	7,6	2,8	2,7	< 0,05				
- Fissure	23,9	21,2	10	< 10 ⁻⁴				
- Fistule	7,6	4,9	4	NS				

essentielle au cours du suivi d'une MC traitée [9]. La diminution de la vitesse de croissance staturale peut être un des premiers signes du contrôle insuffisant ou de rechute de la maladie, ou être secondaire à une corticothérapie prolongée et/ou inadaptée. De telles modifications doivent à elles seules, conduire à modifier la prise en charge thérapeutique pour permettre à l'enfant ou à l'adolescent d'atteindre à l'âge adulte une taille la plus proche possible de sa taille cible, qui dépend de la taille de ses deux parents. Chez la fille, la taille cible (cm) est obtenue par la formule : $[Taille\ du\ père\ (cm) + Taille\ de\ la\ mère\ (cm) - 13]/2$; chez le garçon, la taille cible (cm) est obtenue par la formule : $[Taille\ du\ père\ (cm) + Taille\ de\ la\ mère\ (cm) + 13]/2$.

Explorations complémentaires

Une suspicion de MC chez un enfant ou un adolescent justifie la réalisation des mêmes examens biologiques (recherche d'un syndrome inflammatoire, bilan nutritionnel, recherche de p-ANCA et d'ASCA) et des mêmes bilans morphologiques (imagerie, endoscopie) que chez l'adulte. On réalise systématiquement une fibroscopie haute lors de la coloscopie à la recherche d'un granulome épithélioïde. Il a en effet été démontré chez l'enfant et l'adolescent que même en l'absence de lésions macroscopiques du tractus digestif supérieur, la réalisation de biopsies multiples permettait de mettre en évidence un granulome épithélioïde dans 10 à 20% des cas [11]. Une étude prospective des examens morphologiques au diagnostic initial de MC chez l'enfant et l'adolescent a montré que la réalisation d'une échographie abdominale et d'un scanner digestif avec injection constituait le protocole le plus adéquat en association avec le bilan endoscopique [12]. Le transit du grêle avec entéroclyse et l'IRM étaient beaucoup moins performants, mais utiles respectivement en cas de suspicion de sténose du grêle et d'abcès périnéal ou de fistule. Sur le plan morphologique, il faut explorer complètement la première poussée, surtout en cas de colite isolée, mais être économe en examens complémentaires mor-

phologiques dans les poussées ultérieures, surtout si leur sémiologie est analogue à celle de la poussée inaugurale de la MC. La place de la vidéocapsule endoscopique n'est pas encore bien établie dans l'exploration morphologique de la MC de l'enfant et l'adolescent, mais elle pourrait, tout comme chez l'adulte, trouver une indication élective en cas d'atteinte préférentielle ou isolée du grêle [13].

Traitement médicamenteux de la MC

Le choix du traitement dépend de l'état nutritionnel de l'enfant, de son âge, de la nature et de l'extension des lésions inflammatoires digestives, et de la durée et du mode d'évolution de la maladie. En pédiatrie, les données « basées sur des preuves » sont peu nombreuses et l'extrapolation des études réalisées chez des patients adultes est souvent la seule attitude possible, tout en gardant soigneusement à l'esprit les éventuels effets indésirables des différents traitements sur un organisme en croissance et en développement.

LES MÉDICAMENTS

L'efficacité des aminosalicyles les fait réserver aux poussées de faible intensité. Tout comme chez l'adulte, leur intérêt dans la prévention des rechutes n'est pas établi chez l'enfant et l'adolescent. Le métronidazole peut induire après un mois de traitement une neuropathie périphérique le plus souvent réversible à l'arrêt du médicament. La ciprofloxacine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant en dehors de la mucoviscidose. Ces 2 médicaments sont donc très peu prescrits chez l'enfant.

Les corticostéroïdes systémiques [predniso(lo)ne 1 mg/kg/j sans dépasser 40 mg] permettent d'obtenir une rémission clinique des poussées dans 80-90% des cas chez l'enfant [14]. Les corticoïdes sont largement utilisés par voie orale dans les poussées d'intensité moyenne à sévère, sous réserve de l'absence de dénutrition sévère ou de retard staturo-pondéral ou pubertaire. Le traitement doit être le plus court possible avec décroissance progressive sur 1 à 2 mois dès la rémission obtenue,

en moyenne après 4 à 6 semaines. La décroissance est habituellement effectuée de la façon suivante : diminution chaque semaine de la dose quotidienne de corticoïdes de 5 mg (par exemple 40, puis 35 puis 30 mg/j, etc.), puis à partir d'une dose quotidienne de 10 mg/j, diminution de cette dose de 2,5 mg chaque semaine (c'est-à-dire 7,5 puis 5 puis 2,5 mg/j, puis arrêt).

Les effets secondaires des corticoïdes (en particulier déminéralisation osseuse et retentissement sur la croissance) sont bien connus et en limitent l'utilisation au long cours. En fait, c'est la durée prolongée du traitement et l'impossibilité de diminuer les doses de corticoïdes qui entraînent des complications iatrogènes.

L'efficacité du budésonide a été validée chez l'enfant pour le traitement des poussées de MC à localisation iléo-colique droite, à la posologie de 9 mg/jour pendant 8 semaines [15].

Les traitements immuno-modulateurs ont une place croissante au cours de la MC chez l'enfant et l'adolescent [16]. L'azathioprine est utilisée en cas de cortico-dépendance. Un délai d'action de 3 à 6 mois est le plus souvent observé. Un sevrage de la corticothérapie est obtenu dans 70-75% des cas chez l'enfant. Leur utilisation précoce dès la première poussée afin de modifier l'évolution de la maladie sur le long terme est actuellement débattue, mais est préconisée par certains auteurs, notamment en cas d'atteinte extensive d'emblée, en particulier pancolique [17]. L'azathioprine est utilisée initialement à la posologie de 2,5 mg/kg/jour. Le méthotrexate à faible dose est utilisé en cas de cortico-dépendance ou d'échec de l'azathioprine ou encore de complications [18]. Administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, le méthotrexate permet un sevrage des stéroïdes dans environ 1 cas sur 2 chez l'enfant et l'adolescent. On note très souvent un épuisement de l'effet thérapeutique avec survenue de rechutes dans 50% des cas à 3 ans. La dose recommandée est de l'ordre de 15 mg/m² avec une seule injection hebdomadaire. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du méthotrexate par voie orale chez l'enfant au cours de la MC. Les effets secondaires et la surveillance

sont analogues à ce qui est décrit chez l'adulte. La cyclosporine n'a pas de place dans la prise en charge de la MC. L'infliximab est utilisé chez l'enfant selon les mêmes modalités que chez l'adulte, et le recul par rapport à son utilisation devient actuellement plus important [19]. Les résultats sont analogues à ceux décrits chez l'adulte et la plupart des équipes utilisent un traitement d'entretien systématique toutes les 8 semaines, une fois la rémission obtenue après les 3 perfusions initiales du traitement d'attaque [20]. La posologie est identique à celle de l'adulte (5 mg/kg/perfusion), et les effets indésirables ont une fréquence analogue à celle de l'adulte. Il faut néanmoins signaler la description récente de quelques cas de lymphome T hépatosplénique chez des enfants et de jeunes adultes traités par infliximab, qui recevaient de façon concomitante de l'azathioprine [21]. L'infliximab est d'autant plus efficace de façon prolongée qu'il a été débuté plus tôt dans l'histoire de la MC [22]. Il n'a pas d'effet négatif spécifique sur la croissance. Au contraire, la disparition de la cortico-dépendance et du syndrome inflammatoire s'accompagne le plus souvent d'une reprise de la croissance et du développement pubertaire. L'expérience pédiatrique de la thalidomide et de l'adalimumab dans la MC de l'enfant est extrêmement limitée [23, 24].

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les médicaments peuvent être prescrits en association avec une thérapie nutritionnelle. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en première intention dans les formes peu ou modérément actives. Les corticostéroïdes sont prescrits *per os* dans les poussées d'intensité moyenne à sévère dans toutes les localisations de la MC, sous réserve de l'absence de retentissement staturo-pondéral ou pubertaire de la MC. Dans les formes résistantes, on peut recourir temporairement à la voie intra-veineuse. L'azathioprine est utilisée en cas de cortico-dépendance ou après une intervention chirurgicale. De plus en plus d'auteurs préconisent son utilisation dès la première poussée en cas d'atteinte pancolique ou diffuse à l'ensemble du tube digestif, dont on connaît

la propension à des récurrences fréquentes. Le méthotrexate est prescrit en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine. L'infliximab est réservé aux formes rebelles et aux fistules réfractaires. Tout comme chez l'adulte, il reste à préciser si une utilisation plus précoce et/ou plus large des immunomodulateurs chez l'enfant et l'adolescent permettrait ou non de modifier l'histoire naturelle de la maladie [25].

Prise en charge nutritionnelle de la MC

La prise en charge nutritionnelle de la MC a un double objectif chez l'enfant et l'adolescent : 1) prévenir ou, si nécessaire, corriger le déficit énergétique et les carences nutritionnelles spécifiques, dans le but d'assurer une croissance staturo-pondérale et un développement pubertaire normaux ; 2) être une alternative efficace au traitement médicamenteux, en particulier à la corticothérapie, pour le contrôle des poussées de la maladie.

Le choix du mode d'assistance nutritive dépend de la localisation de la maladie, de son ancienneté et de son évolutivité, de l'existence ou non de complications, des traitements antérieurs et de leur efficacité, et surtout des résultats de l'évaluation de l'état nutritionnel et du développement staturo-pondéral et pubertaire.

Outre les critères anthropométriques habituels, cette évaluation repose sur les éléments suivants : évaluation diététique à la recherche d'un déficit énergétique ; appréciation soigneuse du développement pubertaire selon la classification de Tanner et mesure de l'âge osseux ; recherche d'une malabsorption et de carences nutritionnelles spécifiques. On utilise surtout comme indice d'activité le Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), qui tient compte de la croissance staturo-pondérale [26].

Au cours d'une poussée de MC peu étendue et sans retentissement nutritionnel, l'approche nutritionnelle repose sur l'alimentation orale fractionnée, associée au traitement médicamenteux anti-inflammatoire. Il est primordial d'assurer la couverture des besoins énergétiques des patients, en

estimant *a priori* qu'ils sont supérieurs de 20 à 50% aux apports conseillés pour l'âge. En cas de traitement de la poussée par les corticoïdes, l'alimentation doit être limitée en sodium et en glucides simples, et enrichie en protéines, calcium (500-1 000 mg/j) et vitamine D (1 000-2 000 UI/j). Les carences spécifiques en vitamines, minéraux et oligoéléments nécessitent une supplémentation dont l'efficacité doit être vérifiée par des contrôles biologiques.

Chez l'enfant et l'adolescent, la nutrition élémentaire ou semi-élémentaire par voie orale peut assurer à elle seule, en l'absence de tout traitement anti-inflammatoire concomitant, le contrôle des poussées de la MC. Les qualités organoleptiques médiocres de ces nutriments ont longtemps rendu illusoire leur utilisation exclusive et prolongée par voie orale pendant plusieurs semaines. Dans une étude ouverte non contrôlée, Beattie *et al.* ont cependant rapporté chez des enfants britanniques ayant une MC active du grêle, l'efficacité d'une nutrition orale polymérique exclusive pendant 8 semaines, en utilisant un soluté à base de caséine (Modulen IBD®), avec un taux de rémission comparable à celui classiquement observé après corticothérapie orale [27]. La présence en quantité importante de TGF- β 2, cytokine anti-inflammatoire naturellement présente dans ce soluté, pourrait jouer un rôle déterminant dans l'efficacité thérapeutique. Ce produit polymérique a un goût et une texture assez bien tolérés par les enfants.

Les techniques d'assistance nutritive par voie entérale ou parentérale sont de toute évidence plus contraignantes. Les principales indications de la nutrition artificielle sont les suivantes, en privilégiant chaque fois que cela est possible la nutrition entérale : dénutrition sévère, souvent secondaire à une atteinte étendue du grêle ; forme cortico-dépendante ou cortico-résistante ; fistule et/ou sténose digestive ; préparation à une chirurgie d'exérèse ; impossibilité pour le patient de s'alimenter par voie orale ; anorexie tenace [9].

Une méta-analyse a conclu en 1995 à une efficacité de la corticothérapie

supérieure à celle de la NEDC exclusive pour le traitement des poussées aiguës de la MC, quel que soit l'âge des patients. Cependant, la méthodologie utilisée pour cette étude a été critiquée en raison de l'exclusion de plusieurs travaux concernant spécifiquement l'enfant et l'adolescent [28]. La méta-analyse des travaux purement pédiatriques comparant corticothérapie et NEDC exclusive a en fait montré une efficacité identique des 2 types de traitement avec un taux de rémission de 85 % [14].

La fréquence des récurrences à distance de la poussée initiale n'est pas différente selon que la rémission a été obtenue après NEDC ou corticothérapie. Il n'y a pas d'argument décisif en faveur de la supériorité des solutés polymériques par rapport aux solutés élémentaires ou semi-élémentaires. En pratique, la plupart des équipes utilisent en 1^{re} intention un soluté polymérique. Au-delà du type de NEDC, l'intérêt de certains nutriments spécifiques (glutamine, nucléotides, arginine, acides gras polyinsaturés à longue chaîne, acides gras à courte chaîne, ...) reste à l'heure actuelle tout à fait spéculatif.

La NEDC présente également un grand intérêt pour le traitement du retard staturo-pondéral et/ou pubertaire, et dans les formes cortico-dépendantes. Cependant, l'utilisation croissante des traitements immuno-modulateurs (azathioprine, méthotrexate, infliximab) réduit considérablement les indications de la NEDC de longue durée pour cortico-dépendance chez les enfants et les adolescents qui ne présentent pas de malnutrition ou de retard staturo-pondéral et/ou pubertaire.

Lorsqu'elle est décidée dans le cadre d'un retard staturo-pondéral et/ou pubertaire, la NEDC doit être débutée le plus précocement possible, au mieux avant que le développement pubertaire n'atteigne le stade III de Tanner (le stade I correspond au statut pré-pubertaire et le stade V au développement pubertaire de type adulte ; le stade III correspond au milieu de la puberté). La NEDC peut être poursuivie à domicile et uniquement pendant la nuit (1 000-1 500 kcal/nuit). Il faut souligner la nécessité fréquente d'un

soutien psychologique pour améliorer la tolérance au long cours de la NEDC. En cas de NEDC d'une durée supérieure à 3 mois, il est possible de proposer la mise en place perendoscopique d'une sonde de gastrostomie, sous réserve de l'absence de localisation gastrique de la maladie.

Pour être peu nombreuses, les indications préférentielles de la nutrition parentérale n'en sont pas moins indiscutables : forme suraiguë, résistante au traitement médicamenteux et/ou à la nutrition entérale, et inaccessible à la chirurgie d'exérèse en raison de l'étendue des lésions ; sténose intestinale serrée avec syndrome subocclusif ; fistule du grêle ; prise en charge nutritionnelle péri-opératoire en cas de dénutrition sévère ; résection intestinale étendue.

Chirurgie

Il n'existe pas de consensus sur le traitement chirurgical de la MC pédiatrique, et certaines équipes recourent plus volontiers au traitement chirurgical que d'autres. L'indication chirurgicale la plus fréquente est la sténose iléale distale isolée. Dans une série récente, les facteurs de risque de la première intervention chirurgicale étaient les suivants : sexe féminin, retard de croissance au diagnostic, abcès, fistule et sténose. Par contre, un traitement par aminosalicyles ou infliximab était associé à un moindre risque d'intervention [29]. L'incidence cumulée d'intervention chirurgicale était respectivement de 17 % et 28 %, 5 et 10 ans après le diagnostic de MC [29]. La fréquence des complications postopératoires n'est pas plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Aucun facteur prédictif des récurrences post-chirurgicales n'a été identifié chez l'enfant. En revanche, les résultats concernant l'épargne des corticoïdes, l'acquisition de la puberté et surtout la croissance, sont tout à fait bénéfiques. Un rattrapage post-opératoire de la vitesse de croissance est possible si la chirurgie intervient à un stade pubertaire précoce. L'azathioprine est d'autant plus utilisée en post-opératoire que la MC a été évolutive avant l'intervention [30].

Recto-colite hémorragique (RCH)

La sémiologie clinique et endoscopique de la RCH est identique à celles de l'adulte, tout comme le bilan biologique (recherche de pANCA et d'ASCA) (Tableau I). Les conséquences nutritionnelles de la RCH sont le plus souvent au second plan [31]. Si un amaigrissement est présent chez 2/3 des enfants au moment du diagnostic, un retard statural n'est noté que dans 5 % des cas environ ; il est habituellement dû à des apports caloriques insuffisants.

Les anomalies nutritionnelles sont d'autant plus marquées que la maladie est plus évolutive et atteint la totalité du cadre colique, ce qui est plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. Elles sont représentées par :

- une anémie hypochrome, microcytaire, hyposidérémique, due aux pertes sanguines d'origine digestive et, à un degré moindre, au syndrome inflammatoire ;
- une hypoalbuminémie et une créatorrhée massive – pouvant atteindre 3 à 4 grammes par jour, qui sont dues respectivement à l'entéropathie exsudative et à la perte des cellules épithéliales du côlon dans la lumière intestinale ;
- des troubles hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie), provoqués par les pertes fécales d'eau et d'électrolytes.

Les principes du traitement sont similaires à ceux de l'adulte, avec une tendance récente à utiliser plus volontiers l'azathioprine en cas de forme localisée cortico-dépendante ou avec des rechutes fréquentes. Il faut néanmoins garder à l'esprit le risque non exceptionnel de cancérisation colique après 10 ans d'évolution, qui, à l'évidence, touche plus volontiers les sujets dont la RCH a débuté tôt dans l'enfance. L'utilisation croissante des immuno-modulateurs au cours de la RCH ne doit pas faire oublier les effets indésirables parfois graves liés à ces traitements, d'autant que la RCH est une maladie chirurgicalement curable. Une série récente a confirmé l'efficacité de

la corticothérapie en cas de poussée de RCH chez l'enfant, mais une cortico-dépendance était observée dans 45% des cas à 1 an, en dépit de l'utilisation des immunomodulateurs dans 61% des cas [32]. L'efficacité de l'infliximab dans les formes sévères ou cortico-dépendantes de RCH a été démontrée chez l'enfant, ainsi que celle de la cyclosporine dans les cas de colite sévère [33]. Tout comme chez l'adulte, l'utilisation concomitante de l'azathioprine permet de maintenir au long cours la rémission induite initialement par la cyclosporine, dont la fréquence et la gravité des effets indésirables ne permet pas l'utilisation prolongée au-delà des quelques mois de délai nécessaires pour observer l'efficacité de l'azathioprine [34].

En cas de pancolite menaçant le pronostic vital, d'échec de l'infliximab ou de la cyclosporine, d'inefficacité de l'azathioprine en relais de la cyclosporine, d'apparition de lésions précancéreuses, il est alors nécessaire de réaliser une colectomie totale, avec conservation du rectum et anastomose iléo-rectale en un ou deux temps. L'anastomose iléo-anale est peu utilisée en Europe par les équipes de chirurgie pédiatrique [31], d'autant qu'elle est associée chez la femme à une multiplication par 3 du risque d'infertilité [35]. Dans une série de 113 enfants et adolescents (44 garçons et 69 filles), colligés de 1988 à 2002 dans le registre EPIMAD, d'un âge médian de 14 ans au diagnostic et suivis pendant une durée médiane de 76 mois, le risque cumulé de colectomie était respectivement de 9%, 15% et 20% un, trois et cinq ans après le diagnostic et ne dépendait pas de l'extension initiale de la maladie.

Devenir à l'âge adulte des MICI

Les études concernant la taille définitive à l'âge adulte des patients atteints de MC dans l'enfance et l'adolescence donnent des résultats divers selon le mode de recrutement (population générale ou centre de référence), et surtout selon la définition de la taille

de référence. Les études les plus récentes ne montrent aucune différence entre la taille adulte des patients et leur taille cible calculée à partir de la taille des 2 parents [36]. Le déficit statural n'est pas fonction de l'âge au diagnostic ou de la localisation de la MC ni de l'âge à l'arrêt de la croissance. Il dépend par contre de la durée de la corticothérapie, surtout si elle est prescrite pendant la puberté. On observe également chez environ 10% des adultes dont la maladie s'est déclarée dans l'enfance, un poids et un indice de corpulence inférieurs à ceux de la population générale [37]. Le développement sexuel est par contre tout à fait comparable ; seules les filles qui ont débuté la MC avant la puberté présentent parfois un retard de menstruation important [38].

Le risque de cancer du côlon au cours des pancolites de MC dépend, comme dans la RCH, de l'ancienneté et de l'étendue de la maladie ; l'âge de début précoce (inférieur à 15 ans) est, comme dans la RCH, un facteur de risque indépendant [39].

L'évolution au cours du temps des MICI est relativement peu documentée. Un travail portant sur 23 cas de MC ayant débuté avant l'âge de 15 ans retrouve un taux de rémission de 50% après 2 ans d'évolution, contre 60 à 70% pour les 80 cas de RCH [37]. Dans une série écossaise, 50% des adultes dont la MC s'était développée dans l'enfance considéraient que celle-ci avait constitué un handicap pour leur éducation et leur carrière professionnelle. Pourtant, leur niveau d'éducation et leur taux de succès aux examens étaient identiques à ceux de la population générale [40]. La mortalité au cours des MICI de l'enfant est, comme chez l'adulte, très faible.

Les données sur le devenir à l'âge adulte des MICI développées dans l'enfance sont globalement rassurantes [41]. La prise en charge doit toutefois s'attacher à prévenir certains risques liés à la maladie ou à son traitement, en particulier le retentissement des corticoïdes sur la croissance et le risque de cancer qui justifie une surveillance renforcée après 10 ans d'évolution.

Conclusion

La principale complication de la MC chez l'enfant et l'adolescent est représentée par le retard de croissance staturale et de développement pubertaire qui peut obérer de façon définitive la vie personnelle, familiale, sociale et professionnelle du patient lorsqu'il atteint l'âge adulte. La prise en charge de la MC et de la RCH chez l'enfant et l'adolescent relève dans ses aspects thérapeutiques de la collaboration entre les équipes de gastro-entérologie pédiatrique spécialisées et les gastro-entérologues libéraux et hospitaliers.

RÉFÉRENCES

1. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in Northern France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 49-55.
2. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093-4.
3. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 259-64.
4. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004; 53: 843-8.
5. 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; 54: 357-63.

6. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342-52.
7. Jantchou P, Turck D, Balde M, Gower-Rousseau C. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: results of a pediatric, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 485-6.
8. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-14.
9. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Frelut ML, Ghisolfi J, Girardet JP, Goulet O, Putet G, Rieu D, Rigo J, Turck D, Vidailhet M. Prise en charge nutritionnelle de la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent: bases physiopathologiques et mise en pratique. *Arch Pédiatr* 2005; 12: 1255-66.
10. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1523-7.
11. Lenaerts C, Roy CC, Vaillancourt M, Weber AM, Morin CL, Seidman E. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn disease. *Pediatrics* 1989; 83: 777-81.
12. Errera S, Mestdagh P, Hurtevent X, Michaud L, Gottrand F, Turck D, Robert Y. Bilan radiologique initial des maladies inflammatoires du tube digestif de l'enfant. Quelle imagerie? Résultats préliminaires d'une étude prospective. *Journées Francophones de Pathologie Digestive*, Paris, 3-7 avril 2004. *Gastroentérol Clin Biol* 2004; 28: A75 (Résumé).
13. Guillhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 264-70.
14. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
15. Escher JC and the European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone in the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 47-54.
16. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 928-32.
17. 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; 119: 895-902.
18. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard JP, Turck D, Ruemmele FM. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1053-7.
19. Lamireau T, Cézard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, Maurage C, Morali A, Sokal E, Belli D, Stoller J, Cadranet S, Ginies JL, Viola S, Huet F, Languépin J, Lenaerts C, Bury F, Sarles J and French-Speaking Group for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 745-50.
20. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (Remicade) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833-8.
21. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 220-2.
22. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-94.
23. Facchini S, Candusso M, Martelossi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 178-81.
24. Mian S, Baron H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 357-9.
25. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 262-72.
26. 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; 12: 439-47.
27. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, Walker-Smith JA. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 609-15.
28. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056-67.
29. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, Ferry GD, Smith T, Abramson O, Gold BD, Heyman MB. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1069-77.
30. Kader HA, Raynor SC, Young R, Kaufman SS, Vanderhoof J, Ruby EI, Mack DR. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 93-7.
31. Lacaille F, Saint-Raymond A, Mougnot JF, Schmitz J. Rectocolite hémorragique. In: J Navarro, J Schmitz, eds. *Gastro-entérologie Pédiatrique*, 2^e édition, Paris, Flammarion, 2000: 338-54.
32. Hyams JS, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezzoff A, Wyllie R, Tolia V, Delrosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N, for the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1118-23.
33. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 994-7.

34. Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 296-302.
35. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80.
36. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 26-9.
37. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 139-47.
38. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 165-73.
39. Ahnen DJ. Gastrointestinal malignancies in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Saunders; 2000, p. 379-96.
40. Barton JR, Ferguson A. Clinical features, morbidity and mortality of Scottish children with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1990; 75: 423-39.
41. Seddik M, Turck D, Gottrand F, Colombel JF. Devenir à l'âge adulte des enfants et des adolescents atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Arch Pédiatr* 2001; 8 (Suppl 2): 221-3.

RÉSUMÉ

LES SPÉCIFICITÉS PÉDIATRIQUES DES MICI

- En France, les MICI débutent chez l'enfant dans environ 10 % des cas, avec un *ratio* de 3 cas de MC pour 1 cas de RCH
- Le retentissement sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire est la principale complication de la MC chez l'enfant
- Chez l'enfant, la nutrition entérale est aussi efficace que la corticothérapie pour le traitement des poussées de la MC
- Les immunomodulateurs sont de plus en plus utilisés au cours de la MC et de la RCH chez l'enfant
- Chez l'enfant, la RCH n'a pas de spécificité majeure par rapport à l'adulte, en dehors d'une atteinte plus étendue au diagnostic