

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin vues par le pédiatre

Marc A Sidler¹, Dominique C Belli², Christian P Braegger³

¹ Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel

² Service de gastroentérologie pédiatrique et transplantation, Hôpital des Enfants, Genève

³ Abteilung Gastroenterologie und Ernährung, Kinderspital Zürich

Traduction: Harold Gaze, Neuchâtel

Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) sont des maladies chroniques idiopathiques affectant le tube digestif; elles font partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Près de 25% des patients souffrant d'une MICI sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans¹. Au cours des dix dernières années, l'incidence et la prévalence de ces maladies ont nettement augmenté au niveau mondial². Chez l'enfant et l'adolescent il en a été de même, ceci particulièrement pour la MC.

Pathogénèse

Au cours des dernières années, de gros progrès ont été faits dans la compréhension des MICI, leur étiologie reste cependant peu

claire. On pense aujourd'hui que, si les conditions génétiques sont remplies, il peut se produire une dérégulation immunologique dont l'origine reste méconnue. Celle-ci va entraîner une réponse immunologique anormale à des stimuli antigéniques qui sont normalement bien tolérés (flore bactérienne intestinale) (fig. 1).

Des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement d'une MICI. Une anamnèse familiale positive pourrait être le facteur de risque le plus important dans le déclenchement d'une MICI⁵. Le risque de contracter la maladie est de 1.6% dans la MC et de 5.2% dans la CU. Dans certaines familles juives (ashkénaze), ce risque, pour un descendant peut même atteindre 10 à 12.6%⁶. Avec la découverte du gène NOD2/CARD15 sur le chromosome 16 (NOD: nucleotide oligomerization domain; CARD: caspase activation and recruitment domain) les premières mutations génétiques liées à la MC ont pu être décrites⁷. Différentes études mettent en évidence une relation étroite entre ce gène et des phénotypes précis de la MC. Une association entre des variantes de NOD2/CARD15 et la gravité d'une MC a été décrite chez l'enfant. Elle peut influencer l'indication à un traitement chirurgical.

Clinique

Les symptômes classiques de la MC à tout âge sont les maux de ventre, les diarrhées, l'inappétence et la perte de poids³. Dans la MC, les lésions inflammatoires peuvent se manifester à tous les niveaux du tube digestif («des lèvres à l'anus»). Une aphtose buccale récidivante peut être un symptôme d'appel d'une MC. Il convient toujours de rechercher des manifestations extra-intestinales de la maladie telles que des températures subfébriles, des douleurs articulaires (arthrite), des lésions cutanées (érythème noueux) ainsi qu'une uvéite. La CU, dont par

définition l'inflammation ne s'étend qu'au niveau du colon, se manifeste essentiellement par des diarrhées hémorragiques.

En plus de la symptomatologie classique, les enfants et adolescents présentent des manifestations spécifiquement liées à l'âge: retard de croissance, retard de la puberté mais aussi certaines altérations psychologiques⁹. Le retard de croissance s'observe dans 35% des cas dans la MC et dans 6 à 10% dans la CU. Ce symptôme précède fréquemment de plusieurs années l'établissement du diagnostic¹. Le monitoring de la taille, du poids corporel et du BMI est indispensable dans l'appréciation du taux d'activité de la maladie et de la réponse thérapeutique. Le retard de croissance est moins fréquent dans la CU, ceci est probablement dû à l'apparition plus précoce des symptômes classiques ce qui facilite l'établissement du diagnostic.

Le retard de croissance prolongé est généralement accompagné d'un retard de puberté et d'un retard du développement général. La déminéralisation osseuse constitue une complication fréquente, elle est due à la malnutrition, à l'état inflammatoire chronique et, le cas échéant, à la corticothérapie. Il convient donc de veiller à un apport suffisant en vitamine D et en calcium surtout dans la MC. Comme dans toutes les affections chroniques de l'enfant et de l'adolescent, les facteurs psychologiques et sociaux jouent un rôle important, ils peuvent influencer de façon très profonde la qualité de vie individuelle. On observe fréquemment une mauvaise image de soi, une isolation sociale et un manque de compliance⁹.

Diagnostic

L'anamnèse (symptômes clés, manifestations extra-intestinales, croissance et développement) et l'examen clinique constituent les piliers essentiels de l'établissement du diagnostic d'une MICI. Au cours des dernières années, de nouvelles technologies ont permis d'améliorer l'approche diagnostique (IRM, capsule vidéo endoscopique, marqueurs inflammatoires dans les selles). En laboratoire, les marqueurs inflammatoires non spécifiques sont essentiellement la CRP, la vitesse de sédimentation ainsi que la formule sanguine avec hémoglobine et plaquettes. Un taux anormal de ces marqueurs ainsi qu'une thrombocytose peuvent parler

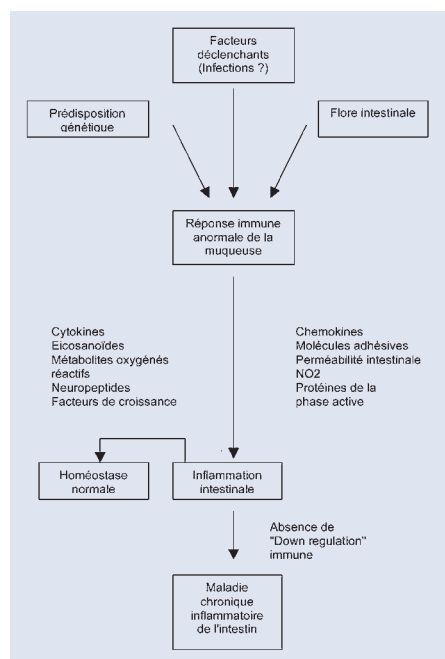


Figure 1: Pathogénèse de la MICI

(d'après Griffith A M, Hugot J-P, Inflammatory Bowel Disease. In: Walker A W, Goulet O J, Kleinmann R E, Sherman P M, Sanderson I R, Shneider B L, Eds. Pediatric Gastrointestinal Disease, 4th edn. BC Decker Inc, 2004: 791

en faveur d'une MICI. La détermination des marqueurs inflammatoires fécaux semble prometteuse. La calprotectine fécale montre une excellente spécificité et sensibilité chez les patients souffrant d'une MICI. Il s'agit d'une protéine qui constitue jusqu'à 60% des protéines cytosoliques des neutrophiles et des macrophages^{[10], [11], [12]}. Le rôle de la calprotectine dans le diagnostic et le suivi des MICI n'est pas encore clairement défini.

Des marqueurs sérologiques des anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (pANCA) ainsi que les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont peu spécifiques et peu sensibles. Ils n'ont donc pas leur place dans le diagnostic de routine.

Les techniques d'imagerie telles que l'échographie et la résonance magnétique (IRM) sont utiles autant pour l'établissement du diagnostic que pour le suivi. Le transit baryté a par contre nettement perdu de son importance dans ce contexte^[13].

L'échographie, en tant que technique non invasive et non irradiante, permet une estimation fiable de l'épaisseur de la paroi intestinale, donc de l'importance du processus inflammatoire^[14]. Il en est de même pour l'IRM qui permet de voir l'épaisseur de la paroi intestinale ainsi que les complications telles que des fistules et des sténoses. Cet examen demande une préparation, par exemple l'administration orale de Mannitol ou de polyéthylène glycol pour le remplissage de l'intestin^{[15], [16]}. Chez l'enfant cet examen se fait généralement sous anesthésie générale. L'endoscopie par capsule vidéo est un examen nouveau. Des petites études effectuées chez l'enfant ont montré que cette technique était parfaitement applicable dans ce groupe d'âge. Son avantage consiste en la visualisation du grêle sur toute sa longueur, avec possibilité de détecter des lésions mineures qui pourraient échapper à l'IRM. Le rôle futur de cette technique dans le diagnostic de routine n'est pas encore clair.

L'endoscopie avec biopsie reste le «gold standard» et le pilier principal du bilan d'une MICI. Le diagnostic initial demande une colonoscopie avec iléoscopie et en même temps une oesophago-gastro-duodénoscopie, car dans la MC on trouve fréquemment des lésions dans les voies digestives hautes^[18]. Ces examens permettent

une visualisation directe de la muqueuse et la prise de biopsie par étages. L'examen histologique est indispensable dans le diagnostic d'une MICI et permet en particulier de différencier une MC d'une CU.

Malgré tous ces examens, le diagnostic différentiel entre une MC et une CU n'est pas toujours possible. Dans ce cas on parlera d'une colite indéterminée (CI). Les critères de classification d'une CI diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui entraîne de grandes différences de prévalence selon les études épidémiologiques. Dans certaines études pédiatriques, cette prévalence peut aller jusqu'à 30%. Chez l'adulte, on trouve en général une prévalence de 5 à 10%. La différenciation entre MC et CU est cependant décisive dans l'établissement d'un plan thérapeutique optimal. Un rapport clinique récemment publié par la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) tente de résoudre ce dilemme en établissant des recommandations pour différencier une CU d'une MC.^[13]

Thérapie

La prise en charge optimale des patients souffrant d'une MICI demande une approche multidisciplinaire par laquelle les gastro-entérologues pédiatres collaborent avec les pédiatres praticiens, les chirurgiens pédiatres, les nutritionnistes, les soignants et les psychologues. Le traitement visant à l'induction d'une rémission est différent de celui visant au maintien de la rémission. Les options thérapeutiques varient selon l'évolution clinique d'une MC et celle d'une CU^{[19], [9]}.

Traitement de la maladie de Crohn

Les formes légères de MC peuvent répondre au seul traitement par les aminosalicylates. Les glucocorticostéroïdes restent l'option thérapeutique la plus utilisée dans les formes moyennement et sévèrement actives de la maladie. Le traitement par alimentation entérale à débit constant est une alternative attractive. Les patients reçoivent durant six à huit semaines exclusivement une alimentation élémentaire ou semi-élémentaire. Une méta-analyse montre que cette forme thérapeutique est tout aussi efficace chez l'enfant pour induire une rémission par rapport aux stéroïdes^{[20], [21]}. Son

avantage consiste en l'évitement des effets secondaires stéroïdiens et en l'amélioration de l'état nutritionnel et de la croissance^[22]. On peut par conséquent choisir cette forme de traitement en première intention.

L'azathioprine est surtout utilisée dans les traitements d'entretien de la rémission de la MC. Comme alternative, on peut également utiliser le methotrexate, bien que jusqu'à ce jour on ne dispose que d'une seule étude contrôlée chez l'enfant et l'adolescent^[23].

Les dernières années ont vu apparaître différentes thérapies biologiques pour la MC. L'infliximab, un anticorps anti-TNF- α monoclonal et chimérique est actuellement la substance la mieux étudiée. Chez l'adulte, le traitement par infliximab est devenu un traitement standard bien établi. Plusieurs études pédiatriques ont montré une réponse thérapeutique rapide et significative sur l'inflammation, ceci surtout dans les formes cortico-résistantes ou cortico-dépendantes ainsi que dans les formes avec fistules^{[24], [25]}. Une question reste ouverte, celle des effets à long terme d'un traitement à l'infliximab, particulièrement l'apparition d'affections malignes telles que les lymphomes dans les traitements combinés avec d'autres immuno-modulateurs. L'adalimumab et la certolizumab sont des bloqueurs de TNF- α plus récents. Ils sont également de plus en plus souvent administrés en pédiatrie. Le traitement chirurgical d'une MC reste réservé aux patients avec des complications locales (sténoses et fistules) ainsi qu'aux patients réfractaires au traitement conservateur présentant un segment atteint court et bien localisé.

Traitement de la colite ulcéreuse

Depuis des décennies, les patients avec une colite ulcéreuse reçoivent en première intention un traitement par des aminosalicylates (formes légères) et des stéroïdes (formes plus sévères). Pour maintenir la rémission, on ajoute l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Des études plus récentes semblent montrer que l'infliximab peut aussi se révéler utile dans les formes modérées à sévères^[26]. Une colectomie totale doit être envisagée dans les formes sévères et résistantes au traitement conservateur.

Au cours des dernières années, une meilleure compréhension de la pathogenèse des

MICI a permis de développer des stratégies thérapeutiques mieux ciblées. Elles permettent d'obtenir une meilleure qualité de vie et un meilleur pronostic à long terme pour ces patients souffrant d'une maladie chronique qui, aujourd'hui encore, reste inguérissable. Ces traitements basés sur des modulateurs immunologiques doivent être suivis attentivement et de façon critique surtout en ce qui concerne l'apparition de complications tardives.

Correspondance:

Dr. Marc A. Sidler
Abteilung für pädiatrische
Gastroenterologie
Universitäts-Kinderspital
beider Basel (UKBB)
Postfach
4005 Basel
Tel. 061 685 65 65
Fax 061 685 60 09
marc.sidler@ukbb.ch

Références

- Kim S C, Ferry G D. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1550–60.
- Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 463–79.
- Griffiths A M. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 509–23.
- Kugathasan S J R, Hoffmann R G, Heikenen J, Telega G, Khan F. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population study. *J Pediatr* 2003; 143: 525–31.
- Bonen D K, Cho J H. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521–36.
- Yang H, McElree C, Roth M P, Shanahan F, Targan S R, Rotter J I. Familial empiric risks for inflammatory bowel disease: differences between Jew and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517–24.
- Hogot J P, Puig P L, Goer-Rousseau C, Olson J M, Lee J C, Beaugerie L. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821–3.
- Russell R K, Drummond H E, Nimmo E E, Anderson N, Smith L, Wilson D C, Gillett P M, McGrogan P, Hassan K, Weaver L T, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 955–64.
- Dubinsky M C. New patients: should children be treated differently? *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 1: 15–9.
- Bunn S K, Bisset W M, Main M J, Golden B E. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2001; 32: 171–7.
- Bunn S K, Bisset M, Main M J C, Golden B E. Faecal calprotectin as a marker of gastrointestinal inflammation during the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2000; 31: 43.
- Canani R B, De Horatio L T, Terrin G, Romano M R, Miele E, Staiano A, Rapacciuolo L, Polito P, Bisesti V, Manguso F, Vallone G, Sodano A, Troncone R. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2006; 42: 9–15.
- Bousvaros A, Antonioli D A, Colletti R B, Dubinsky M C, Glickman J N, Gold B D, Griffiths A M, Jenvon G P, Higuchi L M, Hyams J S, Kirschner B S, Kugathasan S, Baldassano R N, Russo P A. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653–74.
- Bremner A R G M, Argent J D, Fairhurst J J, Beattie R M. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 947–53.
- Magnano G, Granata C, Barabino A, Magnaguagno F, Rossi U, G C M, Toma P. Polyethylene glycol and contrast-enhanced MRI of Crohn's disease in children: preliminary experience. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 385–91.
- Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugougeat-Pilleul F, Lachaux A, Valette P J. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 803–8.
- Albert J G, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel C M, Lotterer E, Nietsch H H, Behrmann C, Fleig W E. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enterolysis. *Gut* 2005; 54: 1721–7.
- Castellaneta S P, Afzal N A, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch S H, Walker-Smith J A, Thomson M, Srivastava A. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 257–61.
- Rufo P A, Bousvaros A. Current therapy of inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 279–302.
- Heuschkel R B, Menache C C, Megerian J T, Baird A E. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8–15.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001.
- O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 561–73.
- Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard J P, Turck D, Ruemmele F M. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1053–7.
- Baldassano R N, Braegger C P, Escher J C. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833–8.
- Kugathasan S, Werlin S L, Martinez A, Rivera M T, Heikenen J B, Binion D G. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189–94.
- Rutgeerts P, Sandborn W J, Feagan B G, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanner S B, Lichtenstein G R, de Villiers W J, Present D, Sands B E, Colombel J F. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2462–76.