

La maladie de Crohn de l'enfant

Objectifs pédagogiques

- Connaître les particularités de la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- Savoir quelles informations transmettre à l'hépatogastroentérologue adulte et comment

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) touchent environ 100 000 à 150 000 personnes en France, le plus souvent les jeunes adultes. Environ 15-20 % des patients débutent une MICI en âge pédiatrique. Globalement, le début d'une MICI à un âge très jeune reflète une gravité particulière de la maladie qui a été confirmée par plusieurs études cliniques comparant les formes pédiatriques à celles des adultes [1-3]. Deux présentations distinctes de MICI ont été décrites, la maladie de Crohn (MC) qui peut toucher toutes les parties du tube digestif de la bouche au rectum, et la recto-colite hémorragique (RCH) qui, comme son nom l'indique, est restreinte au colon et au rectum. L'incidence des MICI de l'enfant est en augmentation très nette. Elles touchent des enfants de tout âge, même si les pré-adolescents et adolescents sont les plus affectés. Elles posent par conséquent des problèmes de prise en charge diagnostique et thérapeutique différents en fonction de l'âge qu'il s'agisse des indications thérapeutiques, de la surveillance du traitement et de son observance, en particulier chez l'adolescent [4-6].

Objectif pédagogique

Nous aborderons les aspects diagnostiques et thérapeutiques distinguant enfants et adolescents atteints d'une Maladie de Crohn (MC) des patients adultes avec un regard particulier sur la croissance et le développement pubertaire des patients.

La maladie de Crohn

Le début d'une MC chez l'enfant et l'adolescent est très souvent insidieux, progressif et trompeur. Ceci explique le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic qui peut atteindre plusieurs années. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients sont les douleurs abdominales et la diarrhée, souvent non-sanglante, deux symptômes très fréquents chez l'enfant et peu spécifiques. Les douleurs abdominales sont de nature paroxystique ou quasi constantes, parfois de localisation diffuse, mais souvent localisées en fosse iliaque droite (FID) pouvant ainsi mimer une appendicite aiguë. La diarrhée est plus inconstante, d'intensité variable en fonction de la localisation de la maladie, glaireuse avec du pus ou du sang en cas d'atteinte colique ou iléale sévère. Ces deux signes, parfois interprétés comme banals, doivent attirer l'attention des médecins d'une part par leur chronicité et d'autre part par leur association à des signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie), des

Frank M. Ruemmele

antécédents d'aphtose (buccale ou génitale) ou des lésions anales ou péri-anales (fissure, fistules, abcès). Les formes touchant de jeunes enfants (premières années de vie) sont fréquemment associées à une pathologie ano-périnéale. Elles reflètent probablement des formes particulières des MICI, comme nous l'avons démontré récemment pour les défauts de l'axe IL10 [7]. Enfin, la maladie de Crohn s'accompagne le plus souvent d'un retard de croissance staturo-pondérale et parfois un ralentissement de la vitesse de croissance peut être le premier signe de la maladie inflammatoire, restant isolé pendant plusieurs mois.

Contrairement à la MC, la RCH chez l'enfant se présente quasiment toujours par une diarrhée, de plus en plus importante avec du pus et du mucus et rapidement du sang qui alerte patients et parents motivant rapidement une consultation auprès d'un généraliste ou pédiatre. C'est pourquoi le délai diagnostique des patients avec RCH est souvent assez court (quelques semaines) contrairement à la MC. Les symptômes classiques de la RCH sont la diarrhée glairo-sanglante, des impériosités avec ou sans douleurs. Typiquement, les douleurs abdominales sont localisées en fosse iliaque gauche. Une atteinte périnéale avec des fissurations est assez fréquente, par contre la présence d'abcès ou de fistule n'est pas compatible avec une RCH et plaide en faveur d'une MC.

■ Frank M. Ruemmele (✉) Service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.
E-mail : frank.ruemmele@nck.aphp.fr

Parfois la présentation clinique peut être proche de la MC, c'est pourquoi le diagnostic définitif doit être fondé sur une exploration complète (voir ci-dessous). Les patients atteints de RCH ont moins de retard de croissance staturo-pondérale, qui reflète à la fois le délai court entre le début des symptômes et la prise en charge, et une activité inflammatoire moindre.

Diagnostic

Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques endoscopiques et anatomopathologiques. Les examens biologiques ne sont pas spécifiques et mettent en évidence généralement un syndrome inflammatoire (augmentation de la CRP, de la vitesse de sédimentation, du fibrinogène, anémie plus ou moins profonde), parfois une hypoalbuminémie traduisant une entéropathie exsudative ou une dénutrition chronique, mais sont essentiels pour apprécier la sévérité de la maladie et indispensables au cours de l'évolution. Contrairement à la MC, les patients avec une RCH, même étendue, n'ont pas toujours une activité inflammatoire systémique, malgré une inflammation marquée au niveau d'une partie du colon. C'est pourquoi une analyse des marqueurs d'inflammation dans les selles, comme le dosage de la calprotectine peut être très important à la recherche de signes inflammatoires [8, 9].

Le diagnostic de colite indéterminée est parfois retenu en l'absence de granulome et/ou en cas de colite hémorragique. Utilisé depuis quelques années, le dosage des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) et surtout des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont d'une aide importante surtout en cas de doute diagnostique (diagnostic différentiel entre rectocolite hémorragique, colite indéterminée et maladie de Crohn) : la positivité des ASCA associée à la négativité des pANCA est très évocatrice de MC, la

combinaison de ces deux tests a une spécificité et une sensibilité de 95 % [10, 11].

L'évaluation endoscopique est l'étape-clé du diagnostic. Elle doit être réalisée dans un milieu pédiatrique entraîné et sous anesthésie générale. Elle permet de faire un bilan lésionnel précis (étendue et sévérité) et des biopsies multiples étagées y compris en zone macroscopiquement saine à la recherche de lésions spécifiques. Les endoscopies ont aussi un intérêt dans le suivi de la maladie : efficacité des traitements, dépistage des rechutes, extension des lésions initiales, etc.

L'iléocoloscopie met en évidence les lésions caractéristiques : ulcérations aphthoïdes, ulcérations profondes linéaires, aspect pseudo-polypoïde, rétrécissements ou sténoses ; de plus elle précise la localisation de la maladie : atteinte de l'iléon terminal (quasi pathognomonique), du colon droit ou pancolique, lésions segmentaires ou focales avec intervalles de muqueuse saine.

Une œsogastroduodénoscopie est réalisée dans le même temps à la recherche de localisations hautes de la maladie pouvant être asymptomatiques.

L'examen anatomopathologique des biopsies digestives montre une atteinte des différentes tuniques de la paroi, avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. On observe dans environ 60 % des cas un ou plusieurs granulomes de type épithélio-gigantocellulaire. L'absence de granulome n'élimine en rien le diagnostic.

Rectocolite hémorragique

L'exploration par iléocoloscopie montre des lésions inflammatoires continues dès le rectum jusqu'au bas fond cæcal (pancolite) chez plus que 50 % des patients au moment du diagnostic initial. Contrairement à la MC, il n'existe pas d'intervalle de muqueuse saine. Les lésions vont d'une simple perte de la trame vasculaire à des ulcérations profondes avec pseudopolypes

sur les bords. L'iléon terminal n'est jamais atteint, mais il existe des rares présentations avec une « iléite de reflux (backwash ileitis) » identique à l'aspect dans le colon avec des lésions inflammatoires sur 1-3 cm. L'œsogastroduodénoscopie confirme l'absence de lésion spécifique ; mais surtout, la présence d'ulcérations profondes ou aphthoïdes n'est pas compatible avec un diagnostic de RCH.

À l'examen anatomopathologique, on observe une muqueuse colique inflammatoire avec un infiltrat polymorphe, également riche en éosinophiles et en plasmocytes. L'absence de granulome, une inflammation confinée à la lamina propria et la présence d'abcès cryptiques sont des arguments histologiques en faveur d'une RCH.

Imagerie

Chaque bilan initial, ainsi que lors d'une décision de modification importante doit comporter une exploration complète qui inclut un bilan par entéro-IRM, qui a remplacé l'entéro-scanner et le transit du grêle à la baryte, car il n'y a aucune irradiation en IRM. L'analyse par entéro-IRM nécessite un apprentissage assez long de la part du radiologue, car c'est une technique assez spécialisée, c'est pourquoi, il n'y a pas beaucoup de centres pédiatriques expérimentés. L'entéro-IRM permet d'apprécier l'étendue de la maladie (surtout au niveau du grêle autrement inaccessible à une évaluation endoscopique classique), l'atteinte de la paroi digestive (épaississement pariétal). Il peut aussi objectiver une hypervascularisation du mésentère témoignant d'une inflammation (lipomatose mésentérique) en faveur d'une maladie de Crohn. En cas d'imagerie d'urgence, l'entéro-scanner garde sa place.

Localisation

La MC intéresse n'importe quelle partie du tube digestif depuis la cavité buccale jusqu'à la marge anale.

L'atteinte est segmentaire et focale. Chez environ 1/3 des patients, seul l'intestin grêle est atteint, alors que chez au moins 50 % la maladie intéresse l'iléon terminal et tout ou partie du colon. Environ 20 % des patients présentent une maladie limitée au colon qui pose parfois des problèmes de diagnostic différentiel entre RCH et MC. La suspicion de MC implique de pratiquer une intradermo-réaction à la tuberculine et tout autre test diagnostique à la recherche d'une tuberculose. Plusieurs observations récemment publiées rappellent cette absolue nécessité, *a fortiori* chez les migrants. Il est classique d'éliminer le diagnostic de yersiniose ou de lymphome devant un syndrome de la fosse iliaque droite. En âge pédiatrique, plus de la moitié des patients atteints d'une RCH présentent une pancolite au diagnostic initial, environ un tiers des patients ont une colite gauche ; une rectosigmoïdite est rarement observée chez l'enfant.

Évolution

Comme chez l'adulte, les MICI évoluent par poussées suivies, en fonction de la réponse thérapeutique, de rémissions plus ou moins complètes et prolongées. Les poussées successives, souvent extensives, peuvent être marquées dans les formes les plus graves par des sténoses digestives (iléale, iléo-caecale ou colique) et/ou des complications ano-périnéales sévères, le plus souvent très invalidantes pour les patients avec MC. Comme chez l'adulte, deux types de MC s'individualisent schématiquement : les maladies sténosantes et les maladies fistulisantes. Il est clair qu'une maladie se révélant tôt dans la vie, avec le potentiel de récurrence bien connu, mais imprévisible, de la MC, est *a priori* grave et doit faire l'objet d'une prise en charge en milieu hautement spécialisé. Les patients avec RCH peuvent développer des crises de colite aiguë très grave, amenant parfois à des colectomies d'urgence.

Retentissement nutritionnel Évaluation de la croissance staturο-pondérale

Le retentissement nutritionnel des MICI s'exprime essentiellement par un retard de croissance staturο-pondérale (RCSP) indépendant de la topographie et de l'extension des lésions mais d'autant plus marqué que la maladie débute tôt dans la vie. La surveillance très régulière de la croissance, la notification des points dans le Carnet de Santé et leur report sur des courbes de croissance staturale et pondérale garantissent le dépistage précoce d'un retard de croissance.

En effet, il est assez classique que le RCSP soit pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, l'unique manifestation de la MC de l'enfant. L'amaigrissement peut être important, s'accompagnant alors d'un arrêt de croissance et d'un retard pubertaire. Le retard de la croissance staturale peut, au contraire, être prédominant rendant alors la dénutrition trompeuse avec un excès relatif, et faussement rassurant, du poids par rapport à la taille. La prévalence du retard de croissance au moment du diagnostic est difficile à estimer en raison de critères mal définis. Elle se situe entre 23 et 36 %. La définition la plus largement admise est une taille inférieure au 3^e percentile au moment du diagnostic. Une telle définition ne prend pas en compte les facteurs génétiques déterminant la taille. Il est donc plus pertinent d'avoir une appréciation dynamique de la croissance par la mesure de la vitesse de croissance rapportée à l'âge. L'analyse des courbes de croissance staturο-pondérale met en évidence des « cassures » (inflexion de la courbe de croissance de plus d'une déviation standard) permettant d'apprécier la chronologie du retard. La vitesse de croissance staturale (VCS) peut être étudiée, en fonction de l'âge, en utilisant des courbes. Une réduction de 50 % de la VCS chez un garçon de 10 ans conduit à la perte d'une déviation standard de taille en

18 mois. Dans une étude chez 50 enfants et adolescents atteints de MC, on note un ralentissement de la VCS chez 46 % des sujets avant l'apparition des symptômes et chez 88 % au moment du diagnostic [12]. Un tiers de ces enfants avait un ralentissement de la VCS en dehors de toute perte de poids. Le retard de croissance, qu'il soit ou non isolé, s'accompagne habituellement d'un retard de maturation osseuse et de la survenue de la puberté pouvant parfois orienter ces enfants vers des explorations endocrinologiques. Lors d'un bilan réalisé par les endocrinologues pédiatres comportant la mesure de la VS et du taux de CRP, il est classique de suspecter le diagnostic au terme d'un bilan écartant une cause endocrinienne. La surveillance de la VCS est essentielle au cours de l'évolution d'une MICI traitée.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des enfants/adolescents atteints de maladie de Crohn diffère clairement de celle des patients adultes. En général, l'utilisation de corticoïdes comme traitement d'attaque est évitée, à cause de ses effets inhibiteurs sur la croissance, souvent ralentie chez les enfants/adolescents, comme discuté dans le chapitre précédent. La nutrition entérale (NE) est le traitement de premier choix pour une poussée de la maladie en milieu pédiatrique. Sur les dernières années, plusieurs études ont confirmé l'efficacité de la NE comme traitement d'induction d'une maladie de Crohn, aussi bien pour les lésions inflammatoires du grêle que du colon. La NE peut être administrée par sonde nasogastrique à débit constant ou par bolus, ou prise *per os* (évitant la pose d'une SNG, souvent refusée par les enfants/adolescents). Pour garantir son efficacité, le caractère exclusif de la NE doit être respecté, c'est-à-dire le patient n'est pas autorisé à prendre une autre alimentation que la NE (produit laitier, par exemple MODULEN IBD®,

Elemental 028). Tandis que l'efficacité de la NE en exclusif est comparable à une corticothérapie (sans partager ses effets secondaires) pour les patients atteints de maladie de Crohn, la NE n'est pas efficace pour le traitement d'une RCH.

Vu l'activité inflammatoire très importante chez la très grande majorité d'enfants/adolescents atteints de MC, un traitement immunosuppresseur est le plus souvent associé au traitement d'induction initiale ou au plus tard à la première rechute de la maladie. Le traitement anti-inflammatoire à base de 5-ASA n'est plus retenu comme traitement d'entretien pour des formes pédiatriques de MC, sauf cas particulier (CD guidelines de l'ECCO en phase de rédaction). Ceci indique que plus que trois quarts des patients sont sous traitement immunosuppresseur dans les centres pédiatriques prenant en charge les MICI. Avec l'introduction des biothérapies, il y a un peu plus que dix ans maintenant, de plus en plus d'enfants et adolescents atteints de MC sont traités par des anticorps anti-TNF, car soit la maladie n'a pas pu être contrôlée par un traitement immunomodulateur, soit la maladie se présente d'office avec une forme particulièrement agressive, comme des lésions fistulisantes périnéales. Il est intéressant de souligner que la réponse aux biothérapies est excellente chez les patients en âge pédiatrique, probablement due à l'évolution courte de la maladie. Aujourd'hui entre 15 et 30 % des enfants/adolescents atteints de MC reçoivent ou ont reçu une biothérapie. En contrepartie, ces patients sont plus sujets à des complications (surtout de nature infectieuse) à cause d'un traitement immunosuppresseur de plus en plus lourd. Des connaissances particulières de prévention (vaccinations) et de surveillance/traitement des infections sont indispensables pour la prise en charge de patients atteints de MICI. Malheureusement, il existe également des complications très rares qui touchent surtout les jeunes patients de sexe masculin : le risque de lymphome

dans une forme particulière (lymphome T hépatosplénique) est augmenté chez les garçons et jeunes hommes sous biothérapie anti-TNF plus thiopurine. Cette forme de lymphome très agressif a souvent une évolution létale.

Conclusion

La présentation clinique des MICI, particulièrement de la MC en âge pédiatrique, est plus souvent insidieuse et nécessite des connaissances particulières du développement de l'enfant et de l'adolescent ainsi que des signes spécifiques des MICI.

- 1) L'évolution est souvent marquée par une maladie plus sévère chez l'enfant par rapport aux patients adultes, c'est pourquoi la prise en charge doit être assurée dans des centres spécialisés et expérimentés.
- 2) Le suivi des patients est caractérisé à la fois par la nature de la maladie inflammatoire chronique, à la fois par les particularités de l'enfance et l'adolescence avec ses comportements à risque et le processus de la formation d'une identité personnelle.
- 3) Par la suite, se pose la difficulté de transférer un patient, habitué à un milieu de gastroentérologie pédiatrique spécialisé, dans un milieu adulte. Bien entendu la constellation de la prise en charge change avec l'âge du patient. Initialement, les parents occupent la place centrale de la prise en charge qui au fur et à mesure doit être centrée autour du jeune déjà bien avant le transfert en milieu adulte.
- 4) Des programmes de transition se sont mis en place, facilitant cette étape-clé dans la vie d'un patient atteint d'une maladie chronique. Il est très important de planifier ce transfert bien avant la date réelle du transfert, le plus souvent un an plus tôt.
- 5) Habituellement, les centres prenant en charge des patients atteints de MICI collaborent étroitement permettant une meilleure transmission des données sur un patient, par exemple par des discussions et staffs communs.

Références

6. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:953-61.
7. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1114-22.
8. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008;135:1106-13.
9. Ruemmele FM. Pediatric Crohn's disease -coming of age ? *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:332-6.
10. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:611-28.
11. Carvalho R, Hyams JS. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16:164-71.
12. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, Goulet O, Morali A, Canioni D, et al. Defective IL10 signalling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1544-55.
13. Shaoul R, Sladek M, Turner D, Paeregaard A, Veres G, Wauters GV, et al. Limitations of fecal calprotectin at diagnosis in untreated pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1493-7.
14. Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:325-31.
15. Ruemmele F.M., Targan S.R., Levy G., Dubinsky M., Braun J, Seidman E.G. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1006-9.

16. Rutgeerts P, Vermeire S. Serological diagnosis of inflammatory bowel disease. Lancet. 2000; 356:2117-8.

17. 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.

Les 5 points forts

- ❶ La maladie de Crohn chez l'enfant ou l'adolescent a un début souvent insidieux, pouvant retarder le diagnostic. Elles sont souvent associées à un retard de croissance et de puberté.
- ❷ Les formes pédiatriques sont généralement plus sévères et plus évolutives que celles de l'adulte.
- ❸ La nutrition entérale est le traitement d'induction de premier choix.
- ❹ 75 % des patients reçoivent à terme un traitement immunosuppresseur ; cependant plusieurs dizaines de cas de lymphome T ont été rapportés chez le jeune garçon traité par thiopurines seules ou associées aux anti TNF.
- ❺ La maîtrise du risque infectieux repose sur une bonne application des schémas de vaccination et la reconnaissance des infections atypiques.

Question à choix multiple

Question 1

Les spécificités de la prise en charge de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent sont (*indiquer les propositions vraies*) :

- A. Un comportement à risque de l'adolescent
- B. Une maladie globalement plus active (sévère) que chez les patients MICI adultes
- C. Des parents/grands-parents omniprésents
- D. Une absence de tabagisme
- E. Une meilleure observance que chez les adultes

Question 2

La transition d'un patient atteint d'une MC de milieu pédiatrique à un milieu adulte (*indiquer les propositions vraies*) :

- A. Se prépare au moins un an avant
- B. Nécessite la rencontre entre gastroentérologue pédiatre et adulte
- C. Peut se faire par simple envoi de compte rendu
- D. Nécessite un circuit spécialisé et adapté

Question 3

Le traitement d'induction d'une maladie de Crohn chez l'enfant ou l'adolescent (*indiquer les propositions vraies*) :

- A. Repose sur une corticothérapie (comme chez l'adulte)
- B. Repose sur une nutrition entérale
- C. Les corticoïdes sont *a priori* contre-indiqués chez l'enfant ou l'adolescent atteint de MC
- D. Repose de plus en plus sur les thiopurines