

Les MICI de l'enfant

Frank M. Ruemmele

Programme d'Immunopathologies digestives

Service de Gastroentérologie pédiatrique

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Insitute IMAGINE-INSERM U1163

Université Sorbonne Paris Cité

Présentation clinique typique

**Maladie de Crohn = inflammation
intestinale chronique
avec des rechutes fréquentes**

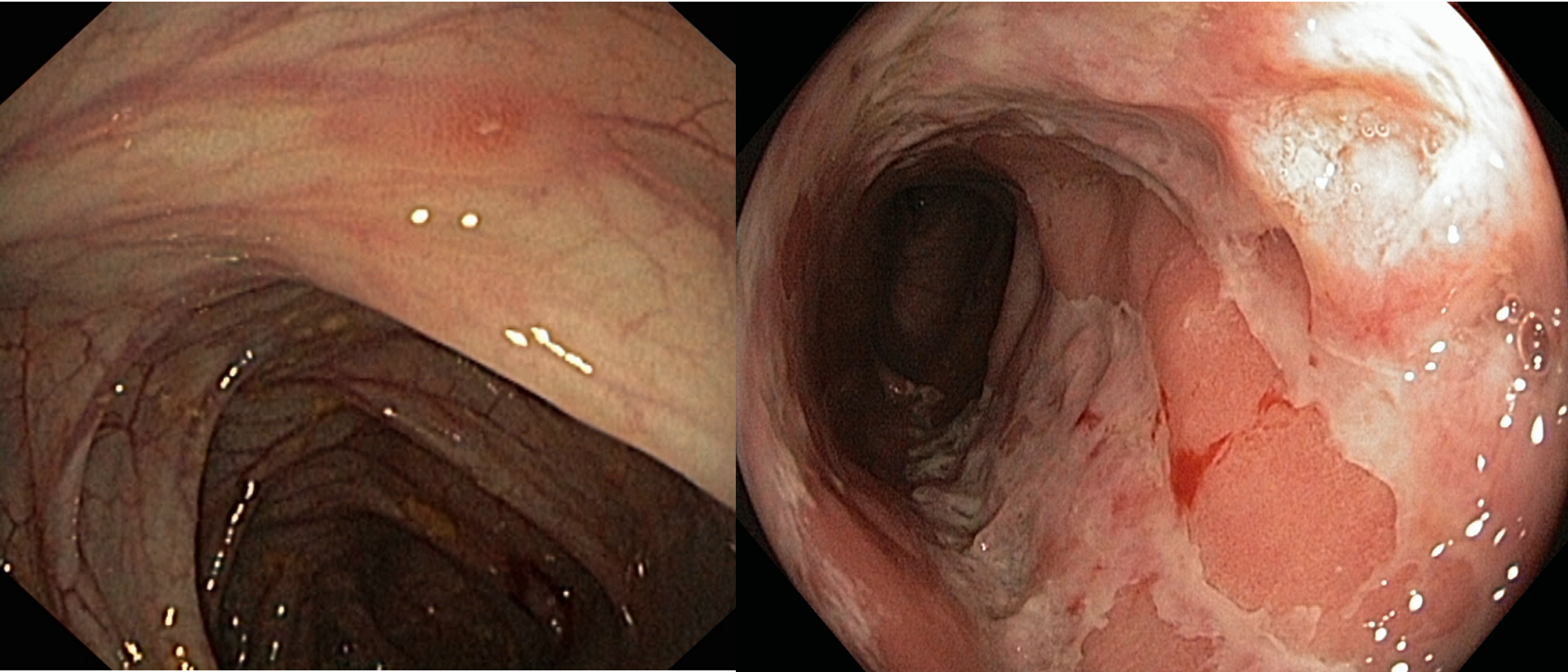
Triade

- Douleur abdominale
 - Diarrhée **(+/-sanglante)**
 - Retard de croissance
-
- Atteinte périnéale

Comment diagnostiquer ?

- Histoire clinique
- Copro – C diff. Toxinogène
- Bilan inflammatoire
NFS-CRP-VS
- Calprotectine fécale
- Imagerie
- Endoscopie

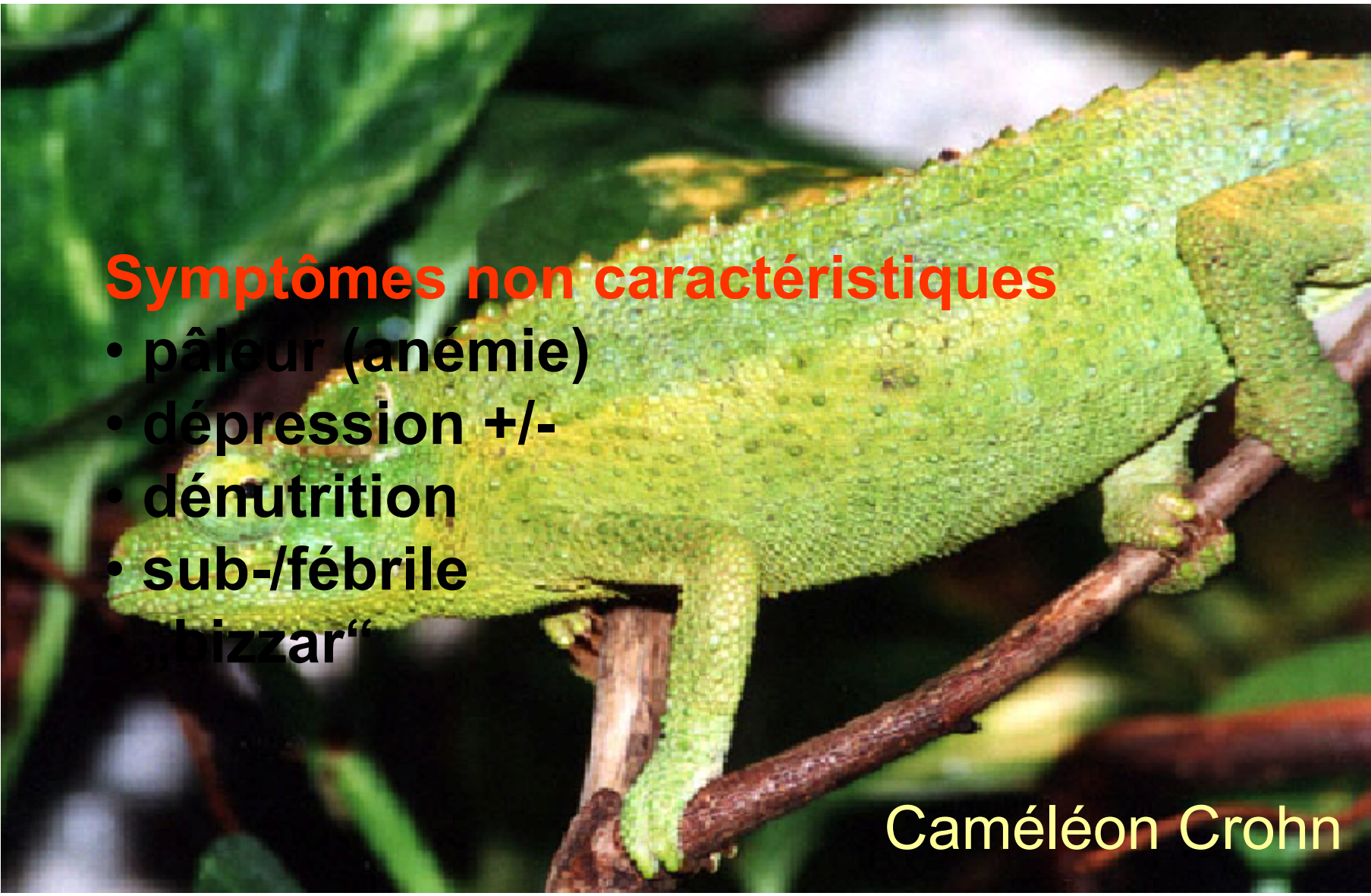
La Maladie de Crohn



Présentation clinique typique

Symptômes digestifs/ Symptômes systémiques

Symptôme	MC	RCH
Diarrhée sanglante	quasi toujours occasionnelle	quasi toujours quasi toujours
Douleur abdom.	quasi toujours	fréquente
Sympt. périnéales	fréquentes	rare/absentes
Retard de croissance	fréquent	rare
Malnutrition	fréquent	rare



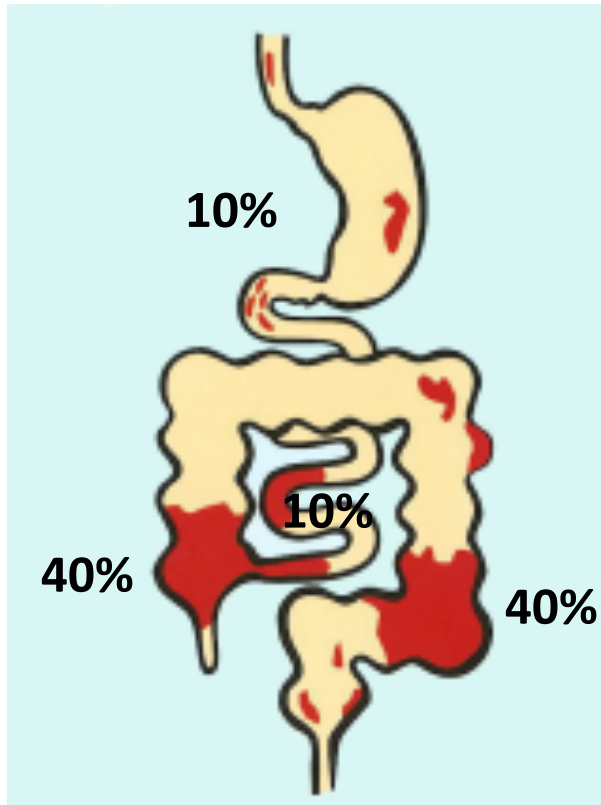
Symptômes non caractéristiques

- pâleur (anémie)
- dépression +/-
- dénutrition
- sub-/fébrile
- „bizzar“

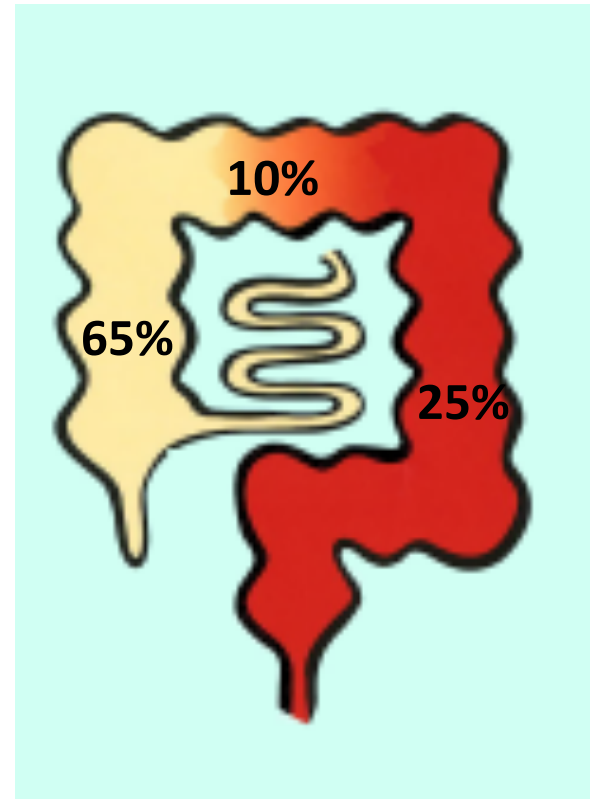
Caméléon Crohn

Les MICI de l'enfant

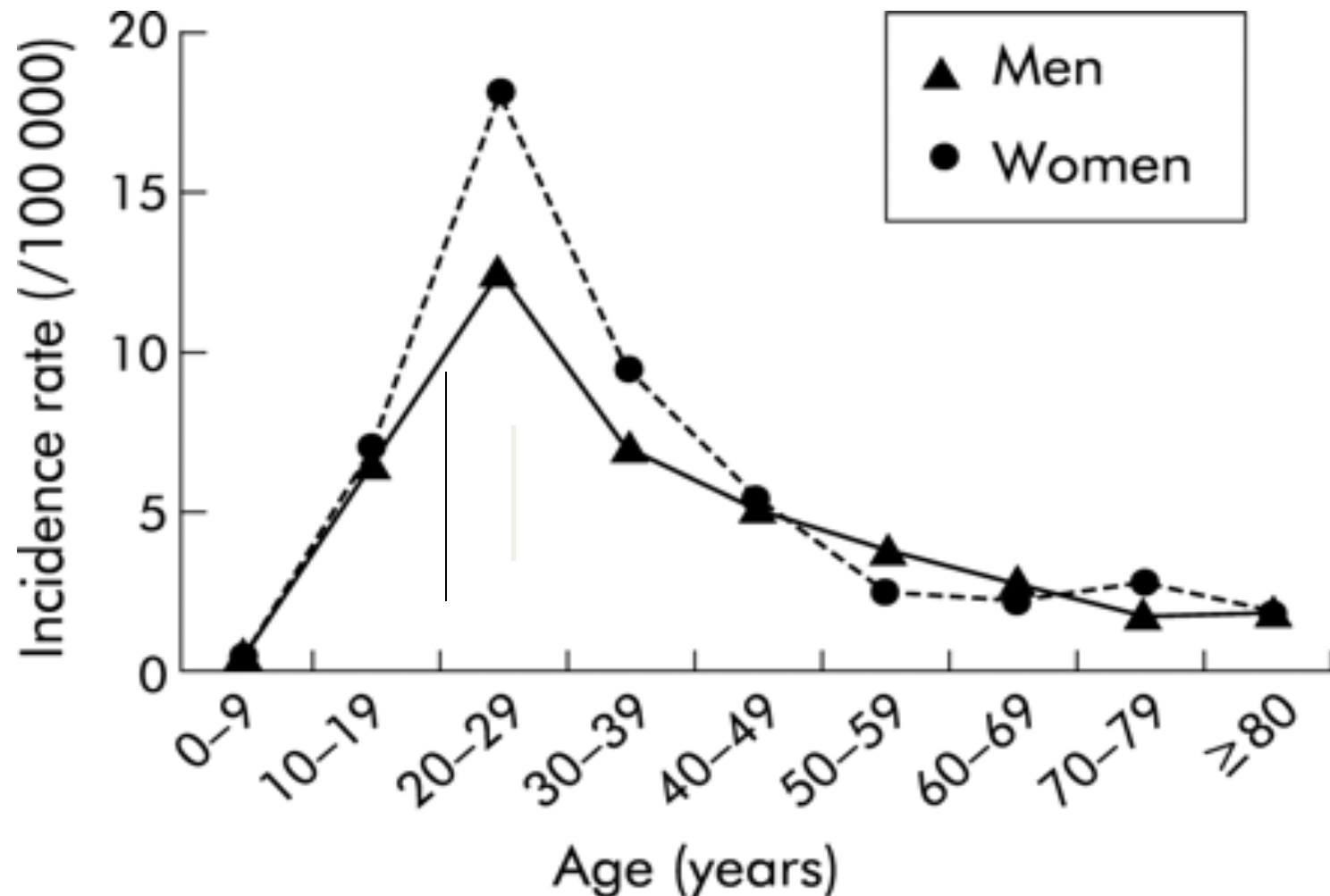
Maladie de Crohn



RCH

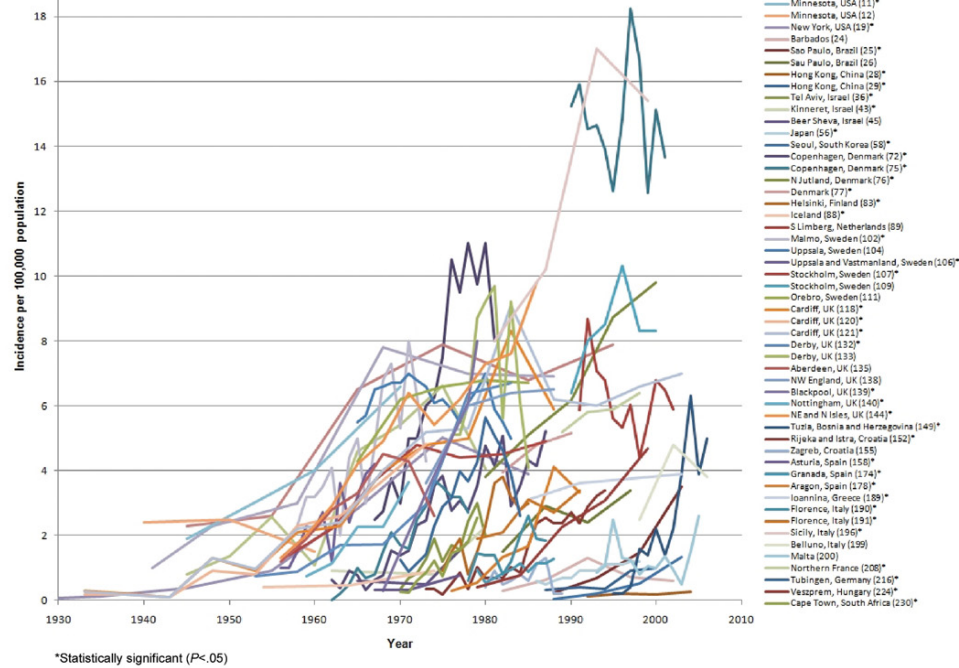


La Maladie de Crohn

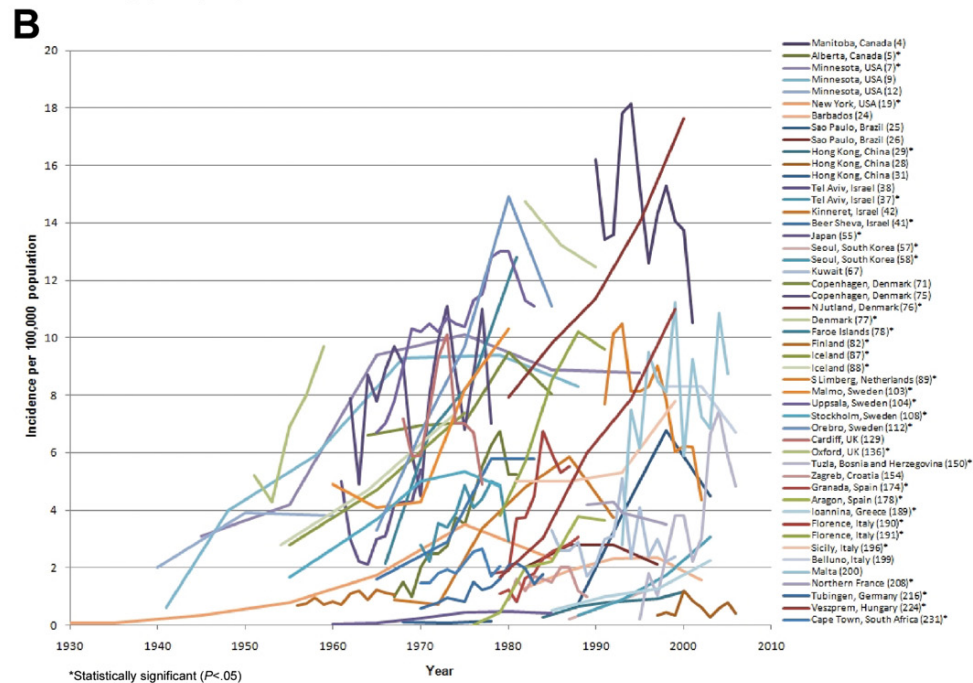


Incidence rate of CD (Northern France 1988-99) Molinié et al, Gut 2004

CD

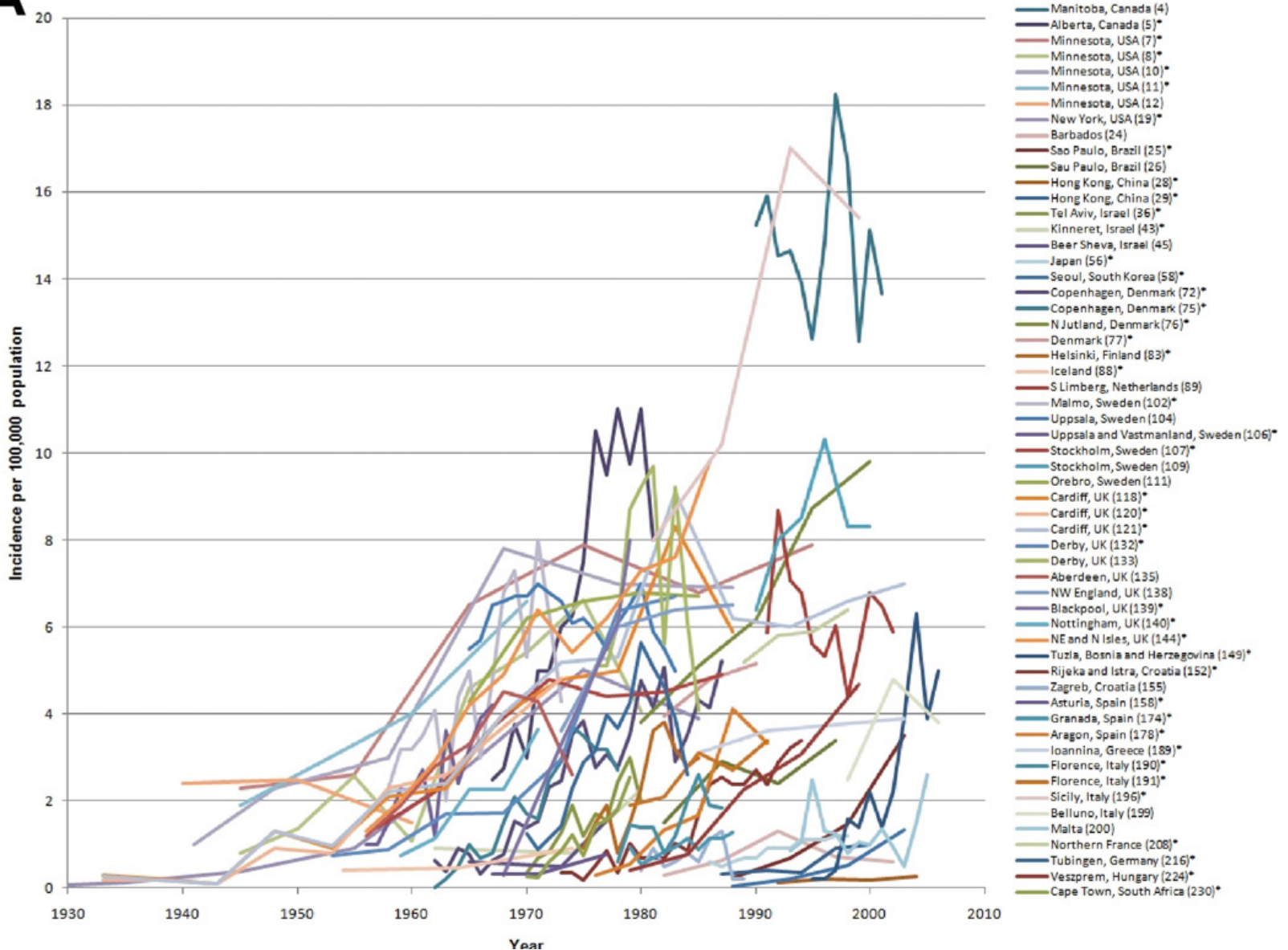


UC



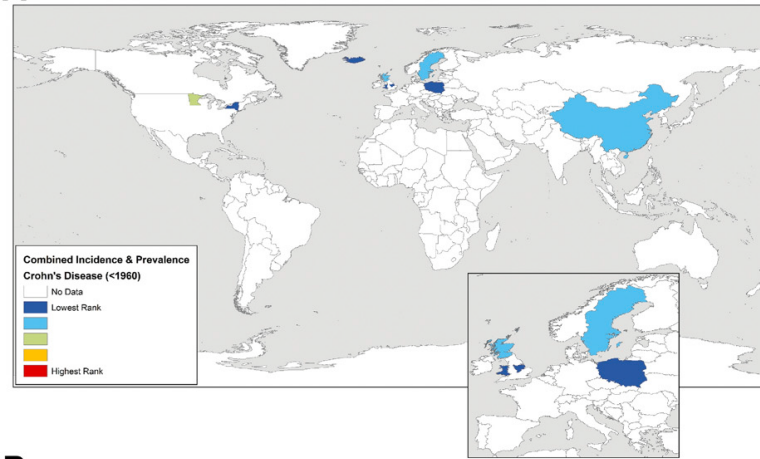
CD

A



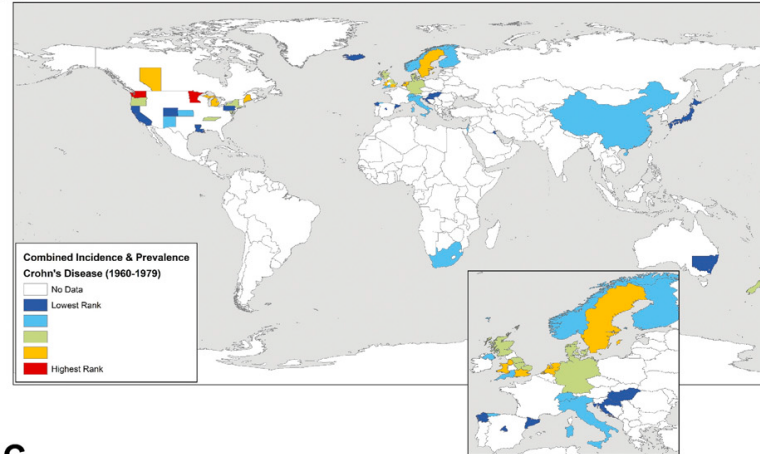
CD Incidence/Prevalence

A



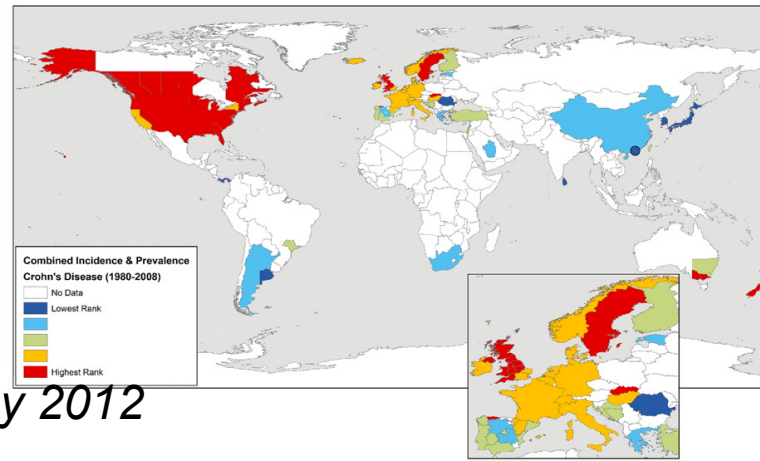
<1960

B



1960-79

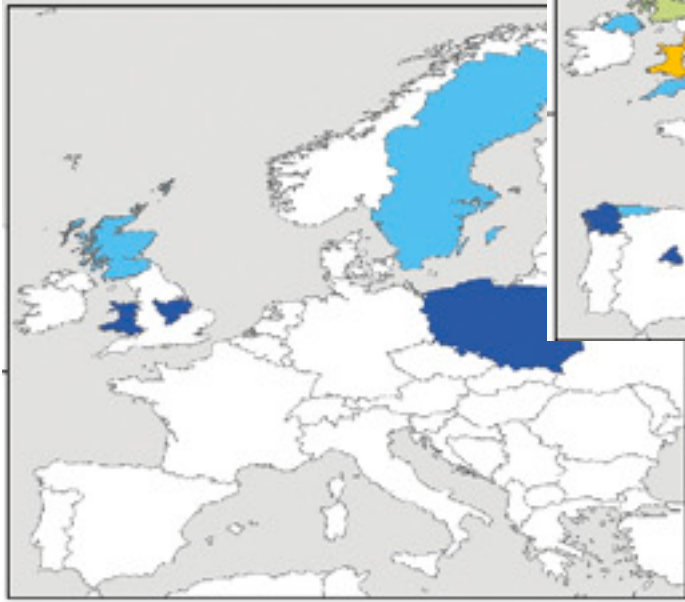
C



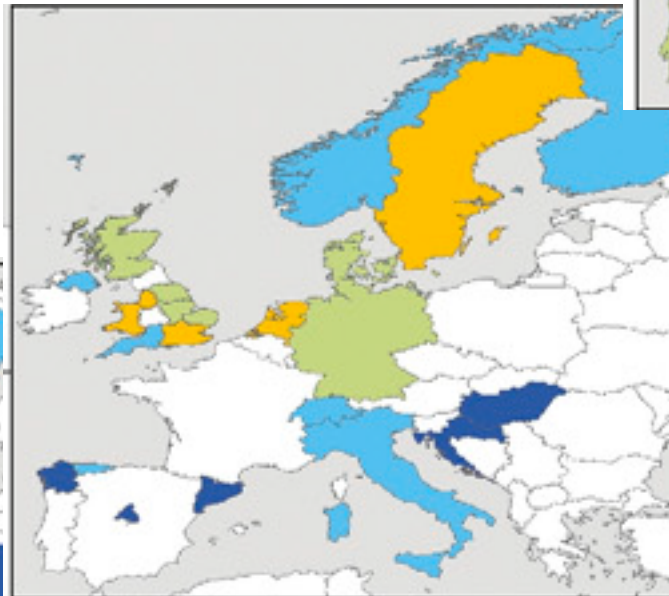
1980-2008

CD Incidence/Prevalence

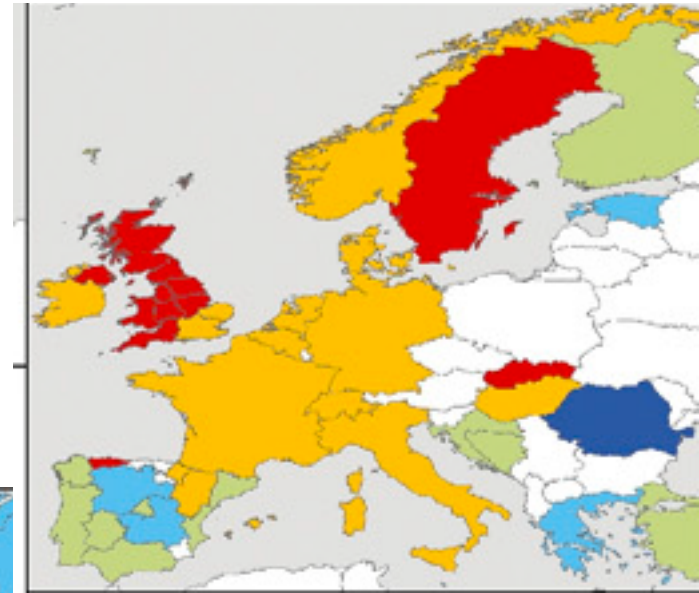
<1960



1960-79



1980-2008



Incidence des MICI pédiatrique par tranche d'âge

Incidence max. en Europe 7-13/100.000

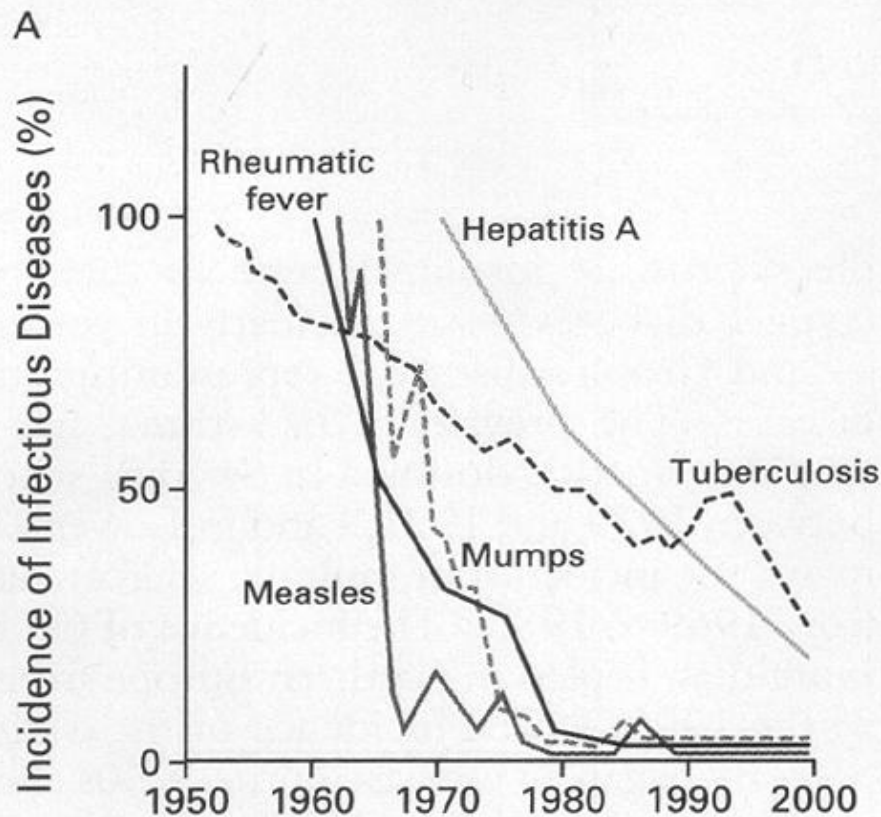
AGE	Change in Incidence Rate	95% CI	P-value*
0-4	+5.0% / year	0.5% - 10.5%	0.032
5-9	+7.6% / year	4.4% - 10.8%	<0.0001
10-14	+0.63% / year	-0.9% – 2%	0.41
15-17	-0.21% / year	-1.3% – 0.9%	0.72

Benchimol E Gut 2009

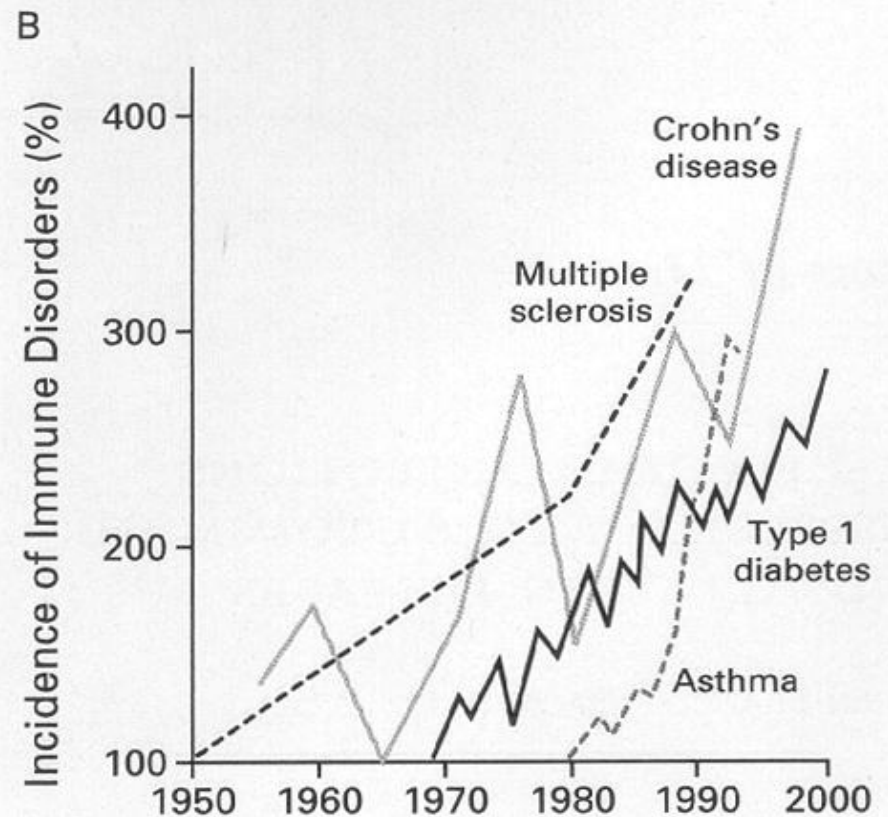
Pourquoi ?

Lien entre maladies infectieuses et maladies immunitaires entre 1950 et 2000

A. Infections



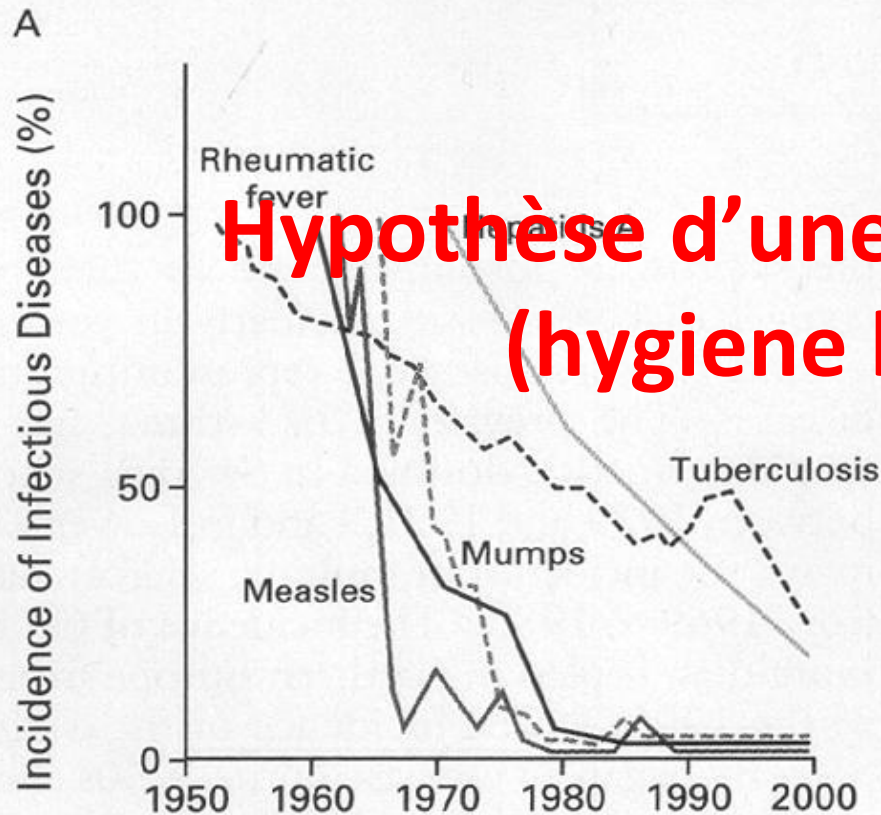
B. Maladies immunitaires



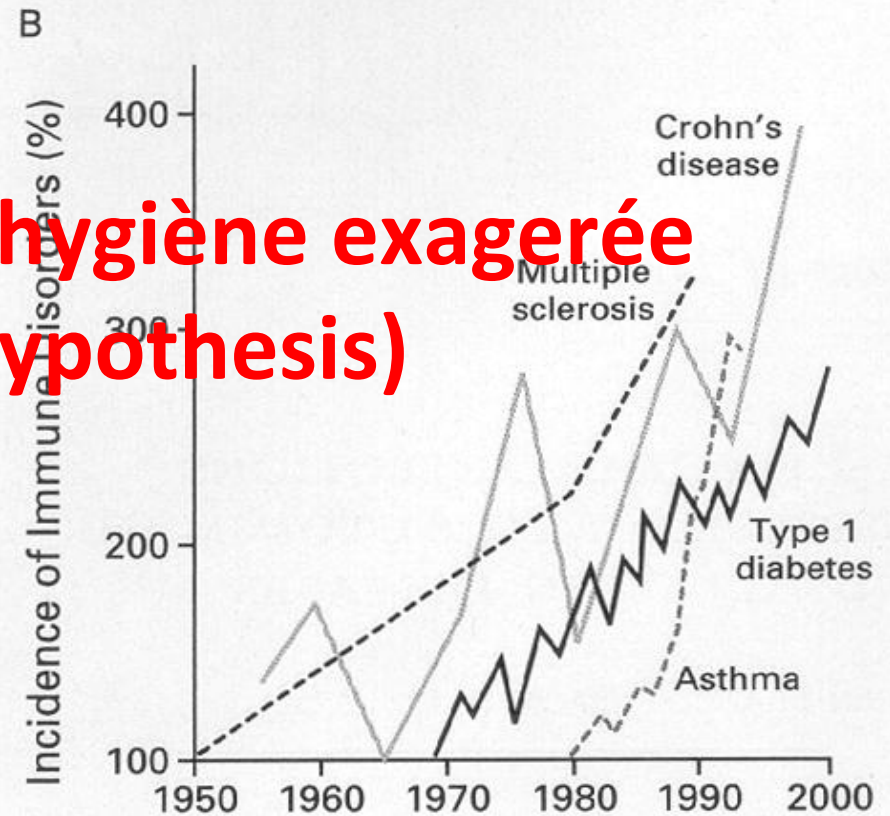
Bach JF New Engl J Med 2002; 347: 911-920

Lien entre maladies infectieuses et maladies immunitaires entre 1950 et 2000

A. Infections



B. Maladies immunitaires

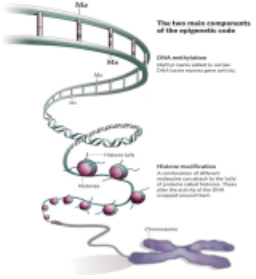


**Hypothèse d'une hygiène exagérée
(hygiene hypothesis)**

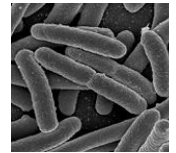
Bach JF New Engl J Med 2002; 347: 911-920

Pathophysiologie des MICI

endogenous factors
genetics



exogenous factors
environnement
microbial flora



immune responses
intestinal mucosa



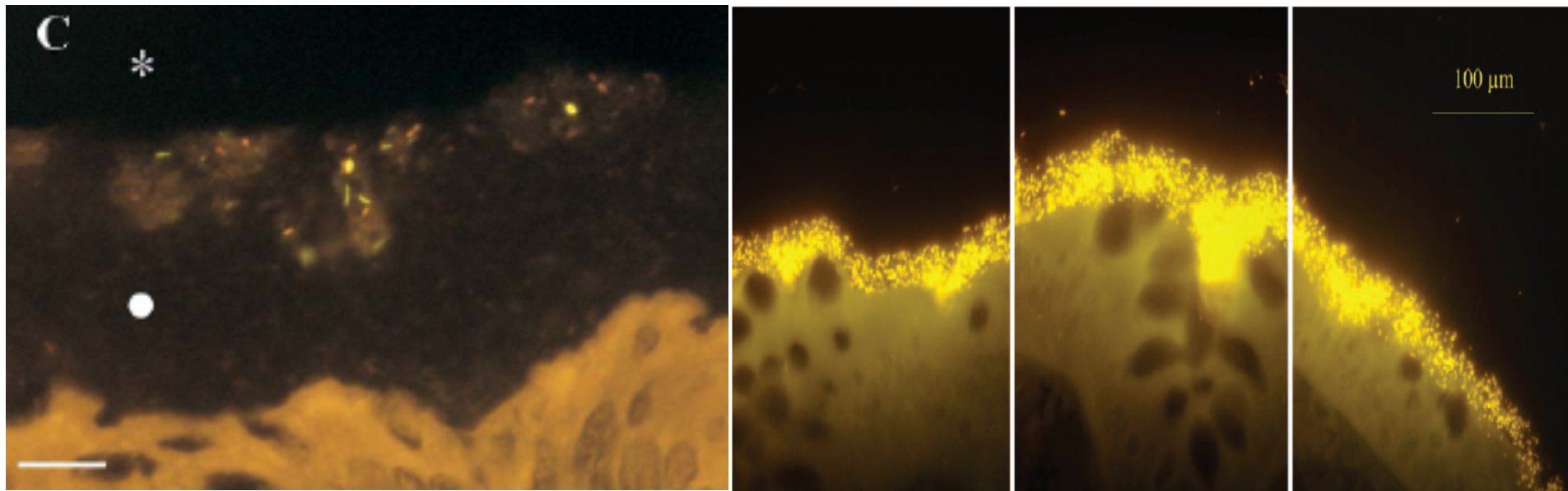
down-regulation
homeostasis

intestinal
inflammation

no down-regulation

IBD

Défaut de la clairance antibactérienne



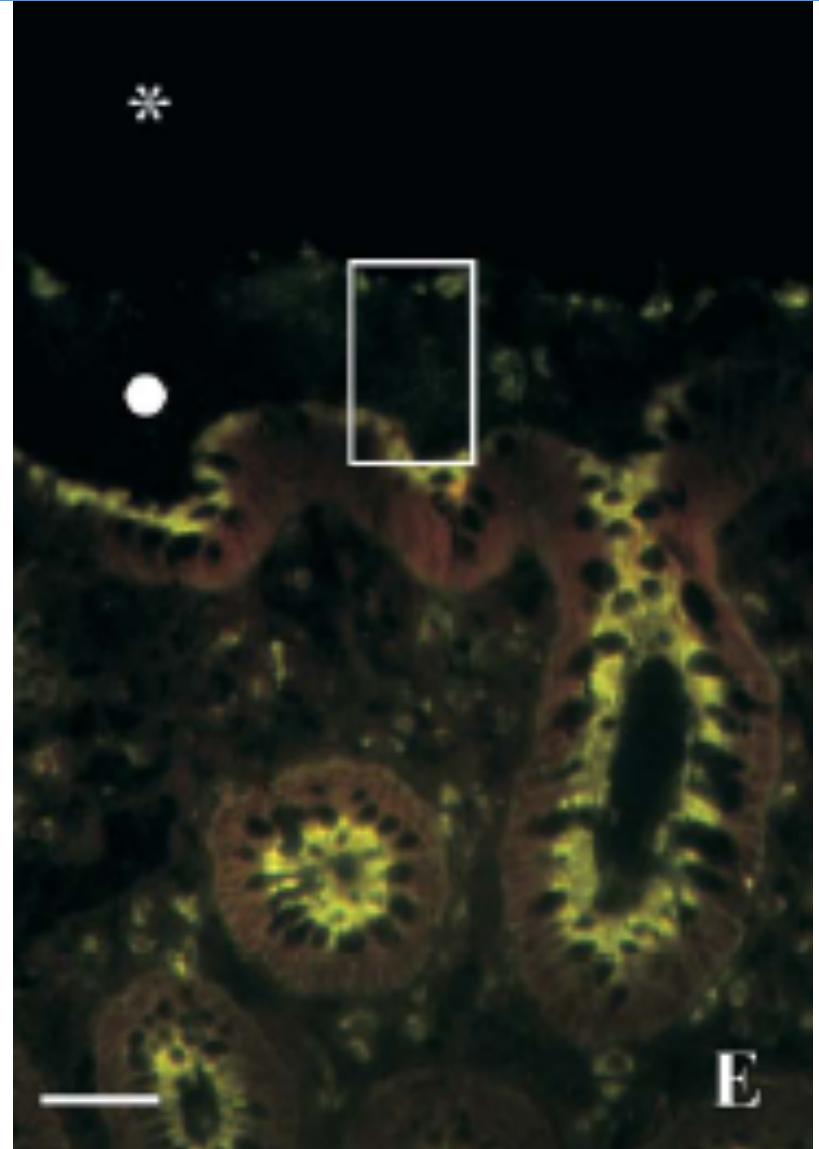
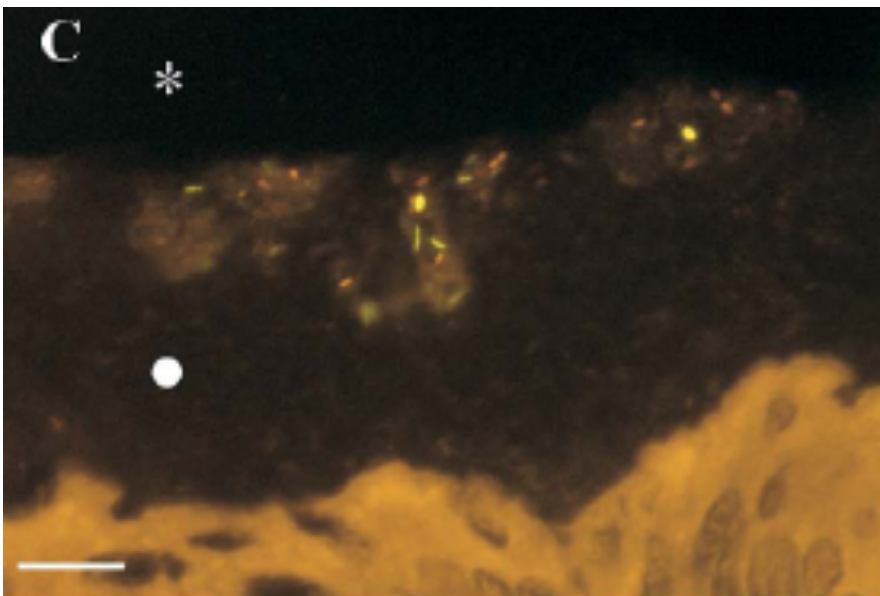
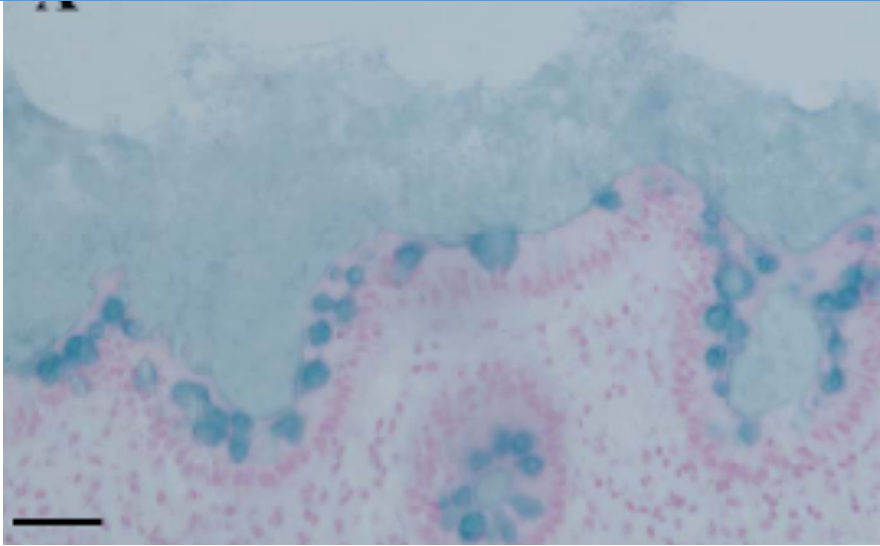
Normal

Maladie de Crohn

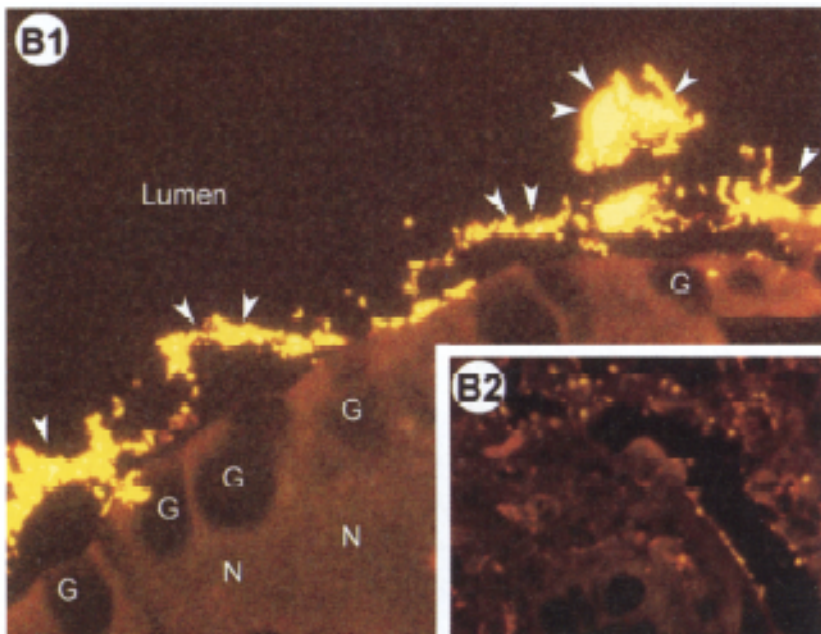
Van der Waaij IBD 2005

Swidsinski Gastro 2002;122:44

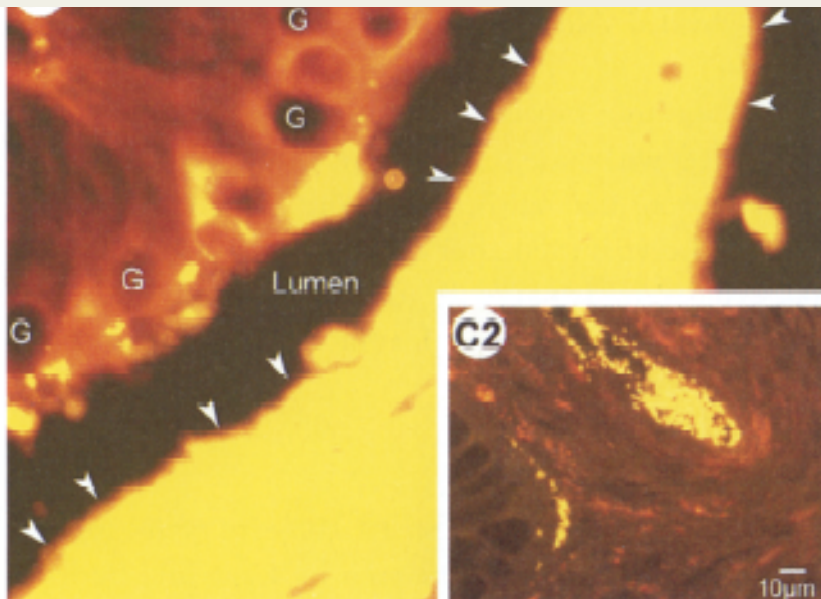
Défense antibactérienne



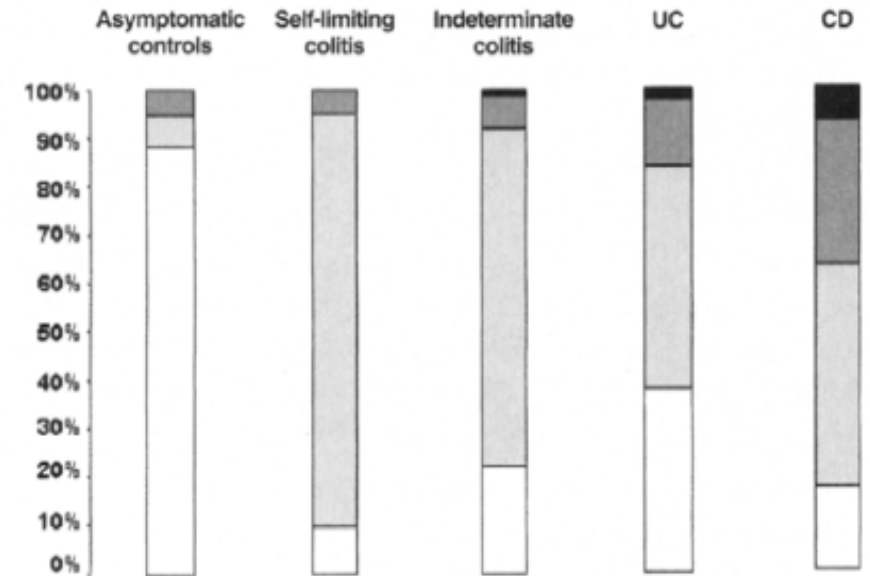
Charge bactérienne de la muqueuse



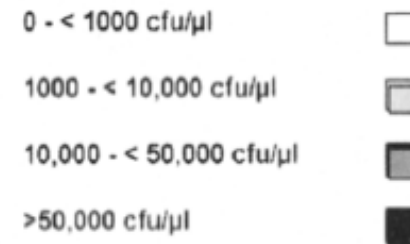
UC mucosal bacterial load 300cfu/μL



CD mucosal bacterial load 72.000cfu/μL



Percent of patients with concentrations of mucosal bacteria:



Swidsinski Gastro 2002;122:44

Différences Maladie de Crohn pédiatrique – adulte

- **Pédiatrique**

- Atteinte colique
 - 80% à 8 ans d'âge
 - Diminution avec l'âge
- Atteinte iléale isolée
 - Rarissime <8 ans
- ATCD fam. >30%
- Sténose 46%
- Chirurgie 71%
- Activité inflammatoire +++

- **Adulte**

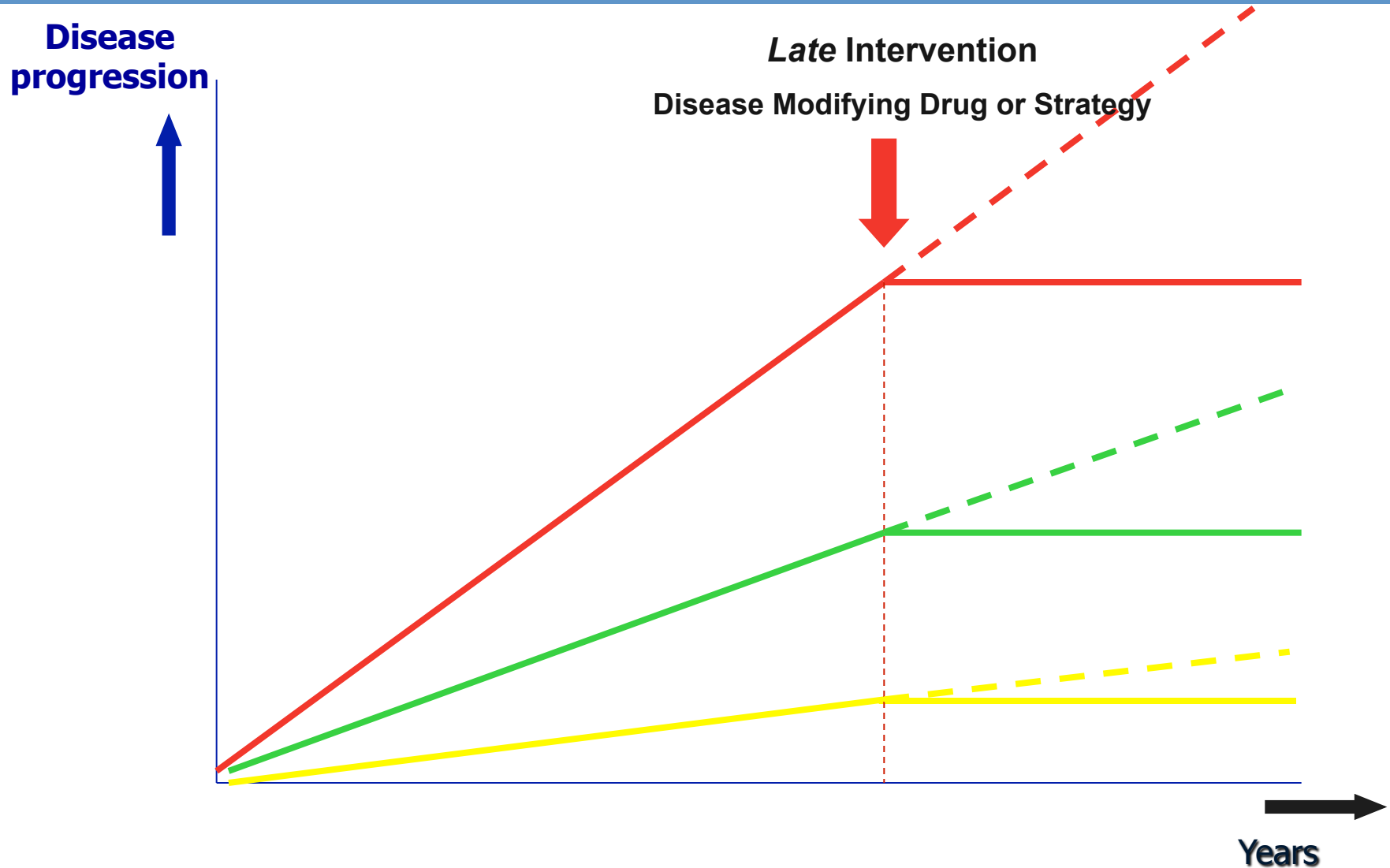
- Atteinte colique <20%
- Atteinte iléale 80%
- ATCD fam. 14%
- Sténose 29%
- Chirurgie 55%
- Activité inflammatoire +

Enjeu développement pubertaire et croissance

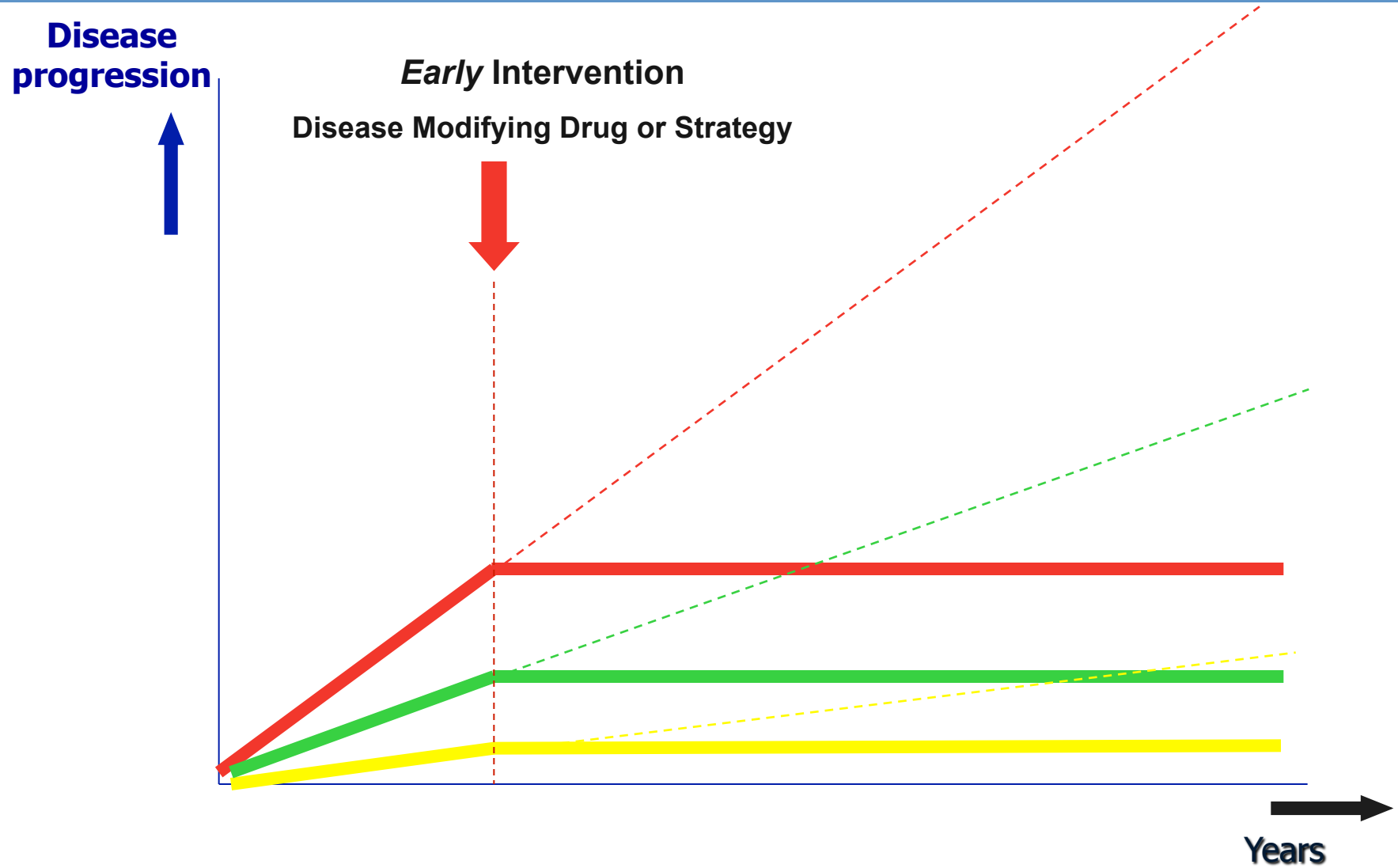
Prise en charge adaptée aux formes pédiatriques des MICI

- Contrôler les symptômes
- Traiter les poussées, éviter les rechutes
- Prévenir, détecter et traiter précocement les complications de l'histoire naturelle de la maladie et des traitements
- Assurer la prise en charge psychologique
- Améliorer la qualité de vie
- Veiller à maintenir un état nutritionnel correct et **permettre une croissance satisfaisante**
- **Rapport Bénéfice-Risque >>>1**

Evolution de la maladie



Evolution de la maladie



Principes du traitement

- **Evolution marquée par des poussées**
 - Traitement des poussées: mises en rémission
traitement d'attaque
 - Traitement d'entretien
- **Indications:**
 - Sévérité des poussées
 - Localisation de la maladie
 - Traitements antérieurs
 - Age et stade pubertaire
 - Croissance staturo-pondérale

Prise en charge adaptée aux formes pédiatriques des MICI

Arsenal thérapeutique

Traitement anti-inflammatoires:

Aminosalicylés

Corticoides

Traitement immunosuppresseur

Azathiopurine, 6-mercaptopurine (hors AMM),

Methotrexate (hors AMM)

Traitement biologique

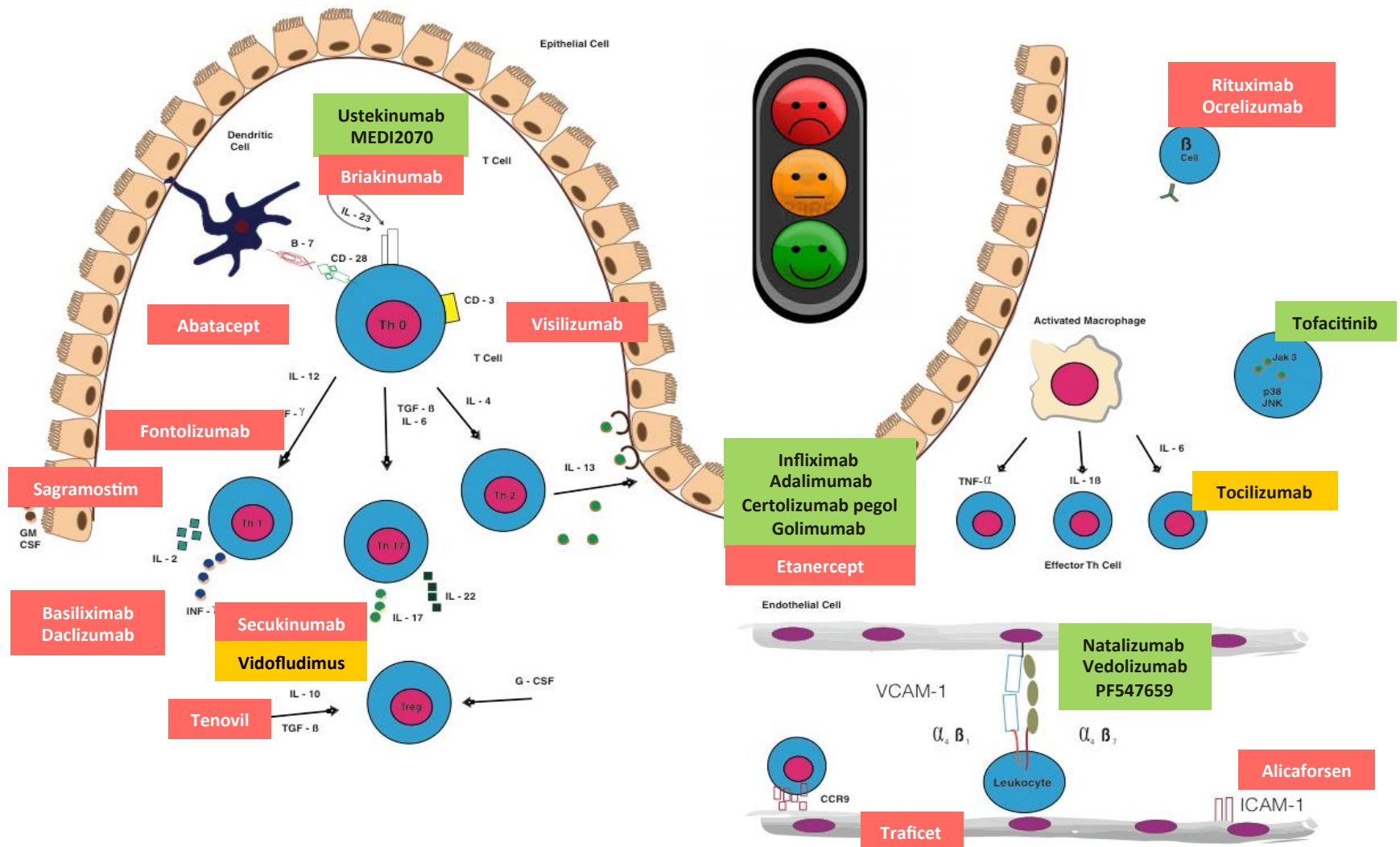
Infliximab, Adalimumab, Golimumab (hors AMM)

Vedolizumab

Autres

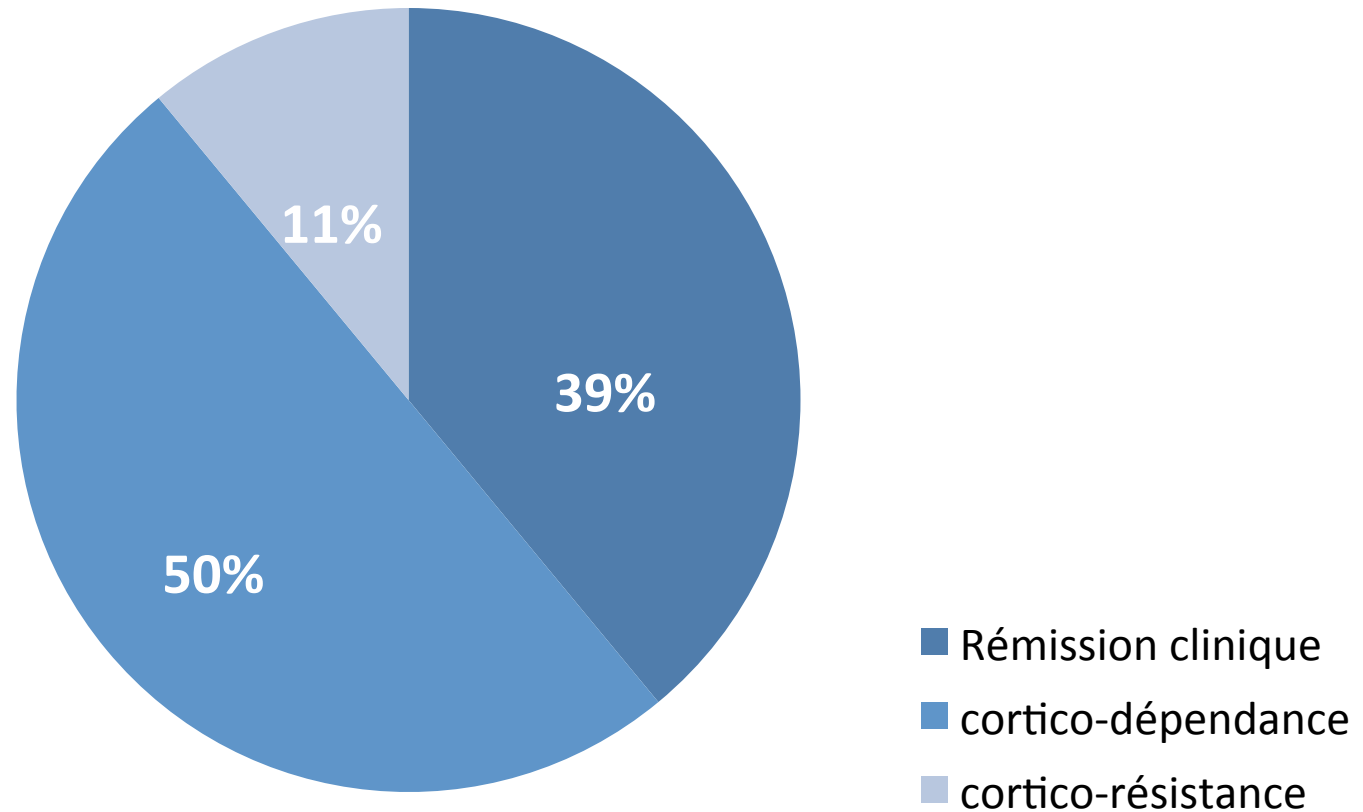
Chirurgie (résection, stomie)

Traitement des MICI



Adapted from Danese S et al. *Gut* **2012**;61:918–932.

Corticoides et Maladie de Crohn de l'enfant



Effet néfaste des corticoïdes sur la croissance !

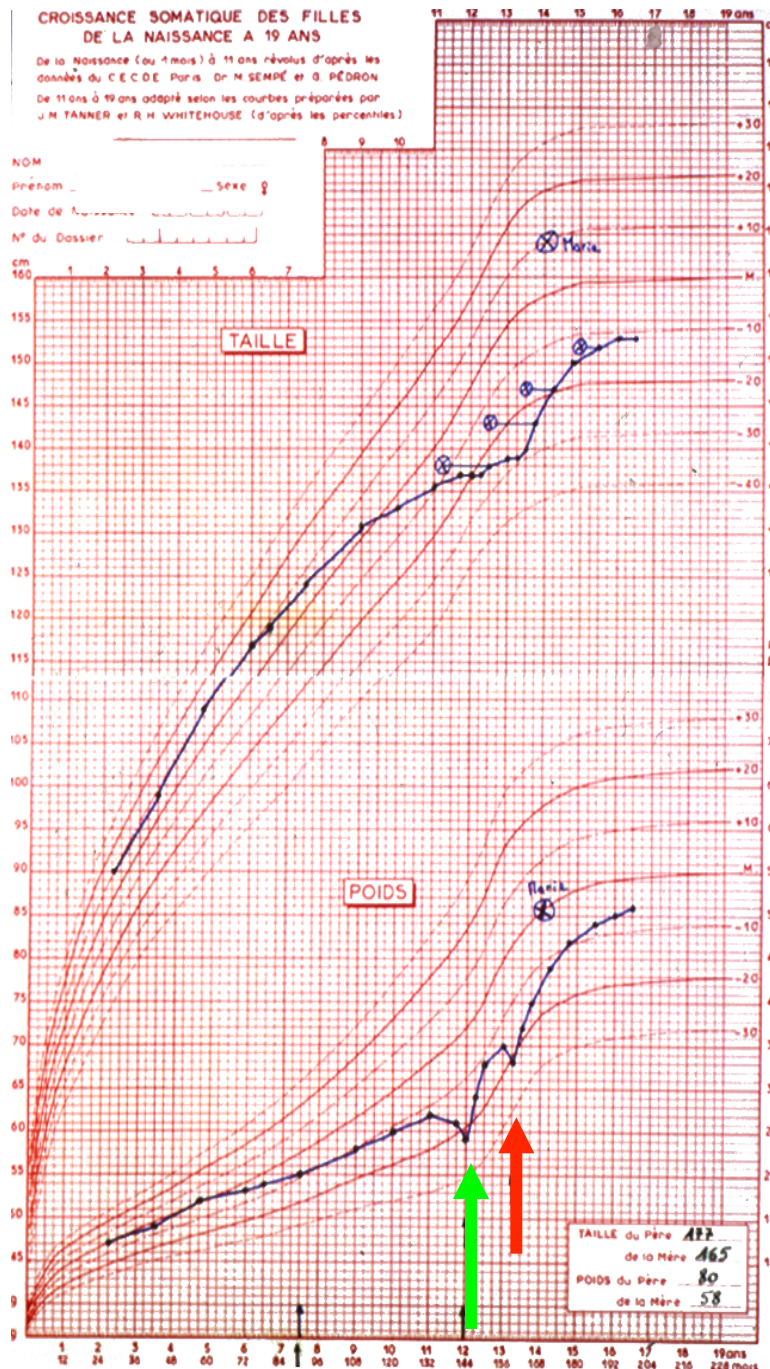
Markowitz et al. Gastroenterology 2000;119:895-902.

Risque de chirurgie et Maladie de Crohn de l'enfant

- Cohorte française de 394 enfants atteints de maladie de Crohn
- (registre EPIMAD)

	HR	95% IC
Corticostéroïde	3.09	1.74-5.50
Azathioprine	0.72	0.48-1.09 (p<0,01)
Infliximab	0.61	0.31-1.21

Vernier-Massouille G et al. Gastroenterology 2008;135:1106–1113.



Maladie de Crohn

Croissance staturopondérale

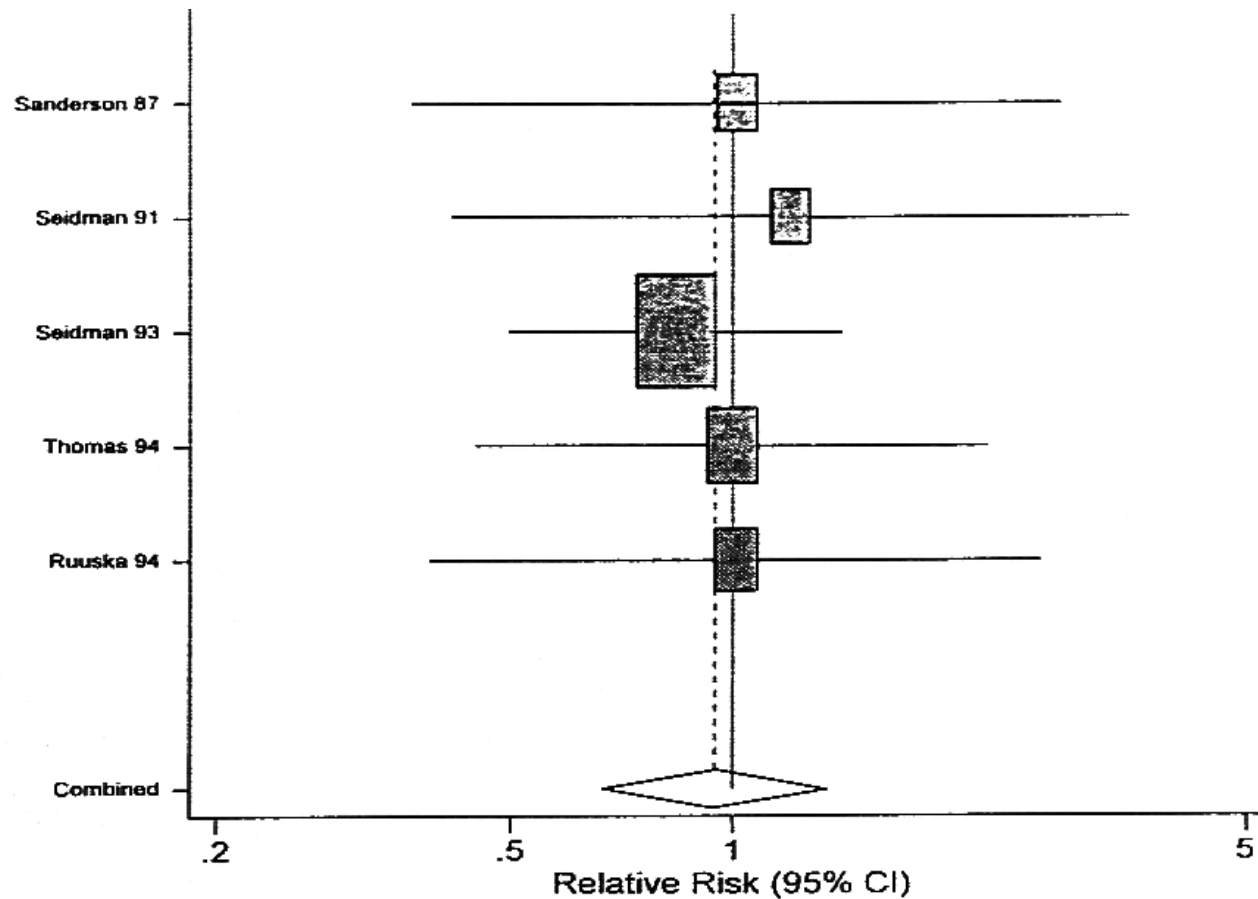
Corticothérapie

Nutrition entérale



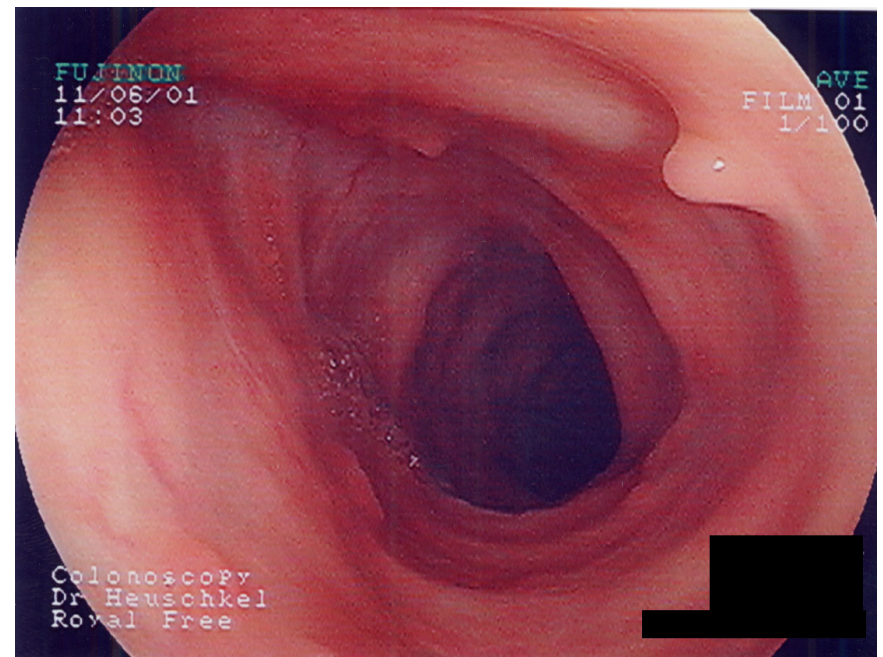
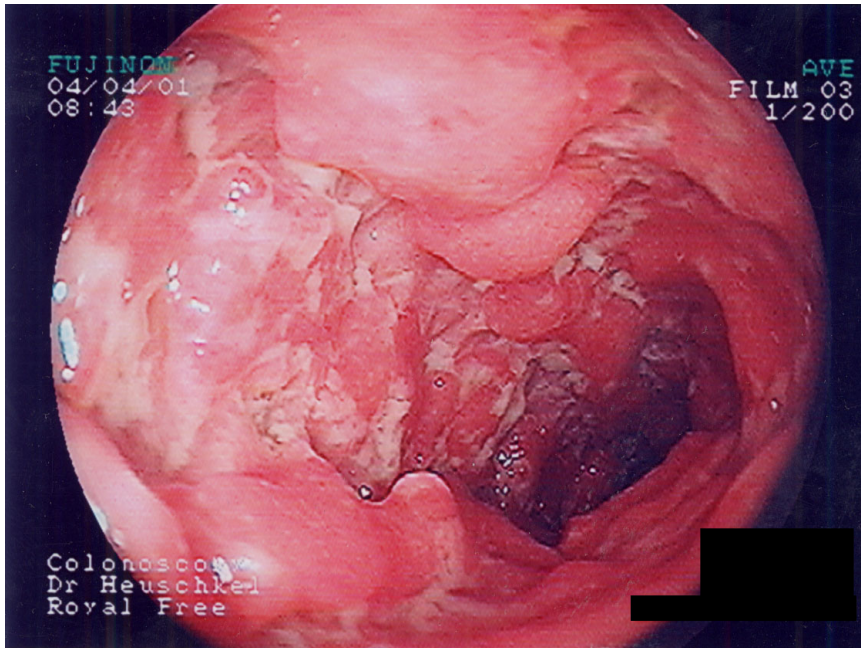
**Eviter les corticoïdes pour les
patients pédiatriques (surtout
prépubertaires/ pubertaires)**

Comparaison: Corticoides et Nutrition entérale



R. Heusckel JPGN 2000

Nutrition enterrage Maladie de Crohn



**2 mois de
Nutrition entérale + AZA**

Heuschkel, Beattie, Ruemmele JPGN 2007

Nutrition entérale

- Par SNG
- Débit constant (repos digestif)
- Po
- Bolus (repas)

En exclusif (rien à manger!)

Johnson T et al. Gut 2006

Modulen IBD, Elemental 028, Peptamen etc. etc.

Mode d' action ?

Nutrition entérale

Nutrition entérale exclusive
Pas d'aliments po
Po ou par SNG
6 semaines ou plus



Place des traitements immunosuppresseurs

- 70% des patients MICI reçoivent un IM
 - IMUREL > Methotrexate
 - Reaction d'intolérance
 - Lymphopenie (risque de myelotoxicité)
 - Hépatite, pancréatite
 - Risque d'infections (zona, herpes, ...)
 - Risque de cancer (cutané, lymphome)

Place des traitements biologiques

- 30% des patients MICI reçoivent un traitement anti-TNF alpha
 - Remicade (Infliximab), Humira (Adalimumab)...
 - Réactions locales, allergiques
 - Atteinte cutanée: furonculose, psoriasis, eczéma
 - Maladies démyélinisantes
 - Maladies « LUPUS like »
 - Infections opportunistes sévères
 - Tumeurs, lymphomes

Evaluation risque-bénéfice

Contrôle de la maladie
Protection de complications
Qualité de vie (performance
Scolaire)

?

Infections
Tumeurs
Coût



Les enjeux pour nos patients

- Contrôler la maladie/éviter les complications
 - Fatigue
 - Diarrhée
 - Douleurs abdominales
- Risque d'infections
 - Vaccinations
 - Traitement ATB en cas de fièvres
- Risque tumorale
 - Cancer du colon si maladie évolutive
 - Cancer hepatobiliaire (en cas de CSP)
 - Cancer cutané/lymphome (effet secondaires)

Conclusions

- Les MICI de plus en plus fréquent
- Les patients de plus en plus jeune
- Maladies plus sévères
- Traitement immunosuppresseur
- Traitement anti-TNF, combothérapie
- Balance bénéfice-risque
- Suivi régulier des patients MICI
- Prévention des infections (vaccinations)
- Prévention de tumeurs (protection solaire etc)

Merci de votre attention



frank.ruemmele@aphp.fr