

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'enfant - MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont de plus en plus fréquentes, précoces et sévères. Les traitements médicamenteux sont efficaces, permettant aux patients de retrouver une qualité de vie pratiquement normale, mais leurs effets indésirables potentiels nécessitent de peser les bénéfices-risques au cas par cas. La nutrition entérale, bien que contraignante, permet une rémission des poussées sans risque pour la croissance. Dans tous les cas, une surveillance spécialisée est indispensable.

Deux grandes MICI

On distingue essentiellement deux grandes maladies inflammatoires de l'intestin, la *maladie de Crohn* et la rectocolite hémorragique (RCH).

La **maladie de Crohn** évolue par poussées. Elles se manifestent par une douleur abdominale, souvent localisée à la fosse iliaque droite, associée à une diarrhée parfois sanglante, qui dure et se répète. Cette chronicité entraîne fréquemment un retard de croissance. Les lésions anales (fissures, fistules, abcès) sont fréquentes mais inconstantes. Lorsqu'elles sont présentes, ces lésions orientent le diagnostic. En leur absence, les douleurs abdominales chez l'enfant étant fréquentes et volontiers banalisées, il s'écoule en moyenne un an entre le début de la maladie de Crohn et son diagnostic. Certains enfants posent un problème diagnostique, du fait d'une symptomatologie atypique alliant pâleur, tendance à la dépression et anorexie sans signes digestifs clairs.

La **RCH** évolue également par poussées mais celles-ci ne sont pas toujours douloureuses, la diarrhée en revanche est constante et presque toujours sanglante. Ce saignement alarme les parents, ce qui explique que le diagnostic soit plus rapidement posé que celui de maladie de Crohn. Dans la RCH, les lésions périnéales sont absentes et les répercussions sur la croissance sont rares.

Une épidémiologie en évolution

La majorité des patients atteints de la maladie de Crohn sont de jeunes adultes de 20 à 25 ans mais la fréquence des MICI augmente chez les jeunes enfants et les adolescents.

On en diagnostique même chez des enfants de 2 ans¹.

1 En dessous de deux ans, une symptomatologie évocatrice de maladie de Crohn peut en fait masquer une maladie génétique qu'il faut rechercher parce qu'il est possible de leur

Elle demeure cependant rarissime à cet âge-là et augmente en fréquence à partir de l'âge de 7 à 8 ans jusqu'à l'adolescence.

Dans tous les pays où des enquêtes épidémiologiques ont été menées, l'incidence et la prévalence des MICI augmentent en continu depuis une vingtaine d'années. L'important gradient de prévalence Nord-Sud des MICI, qui existait en Europe et à l'intérieur même de la France, est en train de s'estomper. L'augmentation de l'incidence est plus forte chez les jeunes enfants.

On dénombre actuellement 10 à 12 nouveaux cas de MICI par an pour 100 000 habitants en moyenne en Europe. On ne connaît pas encore la cause de cette augmentation, qui fait l'objet de recherches. Deux hypothèses physiopathologiques émergent. La première hypothèse évoque un lien entre la baisse de survenue des infections, secondaire à l'augmentation du niveau d'hygiène, à la vaccination et à l'antibiothérapie, et la hausse de l'incidence des maladies auto-immunes. Mais actuellement, les recherches s'orientent plutôt vers une seconde hypothèse (ou un mélange des deux hypothèses) qui établit un lien entre les MICI et le mode de vie, en particulier les nouveaux modes d'alimentation.

La réponse immunitaire de la muqueuse intestinale est liée à des facteurs génétiques, et est influencée par des facteurs exogènes environnementaux, en particulier l'alimentation et le microbiote. Il existe, de façon normale au niveau du tube digestif, des réactions inflammatoires de protection. La régulation de ces réactions est défaillante chez les patients atteints de MICI. Plus de 150 gènes de susceptibilité (vulnérabilité) aux maladies inflammatoires ont été identifiés. Dans certaines situations, les porteurs de ces gènes développent davantage de réactions inflammatoires.

À l'état normal, la paroi intestinale est tapissée d'un mucus chargé de tenir les bactéries à distance de l'épithélium. *Les patients atteints de maladie de*

proposer une stratégie thérapeutique différente (comme une greffe de moelle).

D'après une communication du Pr Frank Ruemmele, programme d'immunopathologies digestives. Service de gastroentérologie pédiatrique, CH Necker-enfants malades, Paris. Réunions mensuelles de l'Arepege Association pour la recherche et l'enseignement en pédiatrie générale

*Crohn et de RCH ne possèdent plus ce mucus épais et la charge bactérienne de leur muqueuse intestinale est trop importante. Les bactéries pénètrent dans les cryptes de la muqueuse intestinale qui sont normalement stériles et contiennent les cellules souches indispensables à la régénération épithéliale. D'autre part, chez ces malades, la composition bactérienne du microbiote est perturbée, on parle de *dysbioses* (dérèglements de l'équilibre du microbiote).*

La maladie n'est pas le fait d'un type particulier de bactéries pathogènes mais d'une rupture d'équilibre entre le fonctionnement des différents types de bactéries. L'implication des antibiotiques n'a pas été démontrée au niveau individuel mais ils jouent probablement un rôle au niveau collectif. L'utilisation massive d'antibiotiques est un des facteurs de modification de l'écosystème des bactéries. Ces modifications bénéficient d'une transmission transgénérationnelle. Les autres facteurs : hygiène, vaccinations et l'alimentation, interfèrent également avec l'écosystème bactérien.

Notre mode d'alimentation, riche en graisses et en protéines et pauvre en vitamines et en fibres, ainsi que la présence d'additifs et de stabilisateurs potentiellement très pro-inflammatoires, contenus dans l'alimentation industrielle, joueraient un rôle prépondérant dans le déclenchement des phénomènes inflammatoires à l'origine des MICI. Il a malheureusement été démontré que l'allaitement n'exerce pas de rôle protecteur contre les MICI.

La recherche² s'oriente en priorité vers le dépistage des profils à risque et l'identification des profils bactériens en cause, afin d'adapter les traitements et de surveiller l'évolution.

Un bilan de diarrhée chronique

Une diarrhée récurrente fait donc suspecter une MICI. Il est cependant nécessaire de demander une **coproculture** pour éliminer le diagnostic différentiel de colite infectieuse à clostridium difficile toxigène dont la symptomatologie peut être identique à celle d'une poussée de maladie de Crohn. Il est nécessaire de *préciser sur l'ordonnance la recherche de*

toxines, car un clostridium difficile non toxigène n'est pas pathogène.

Toute symptomatologie de colite chronique doit faire pratiquer un **bilan inflammatoire** comprenant une numération formule sanguine, un dosage de CRP et une VS. La CRP est positive dans environ 70-80 % des cas maladie de Crohn.

La chute de l'**albuminémie** est un signe de gravité qui traduit la présence d'une entéropathie exsudative, d'ulcérations profondes et/ou d'une malnutrition.

Le dosage de la **calprotectine fécale** est assez sensible mais onéreux et pour l'instant non remboursé. De plus, il ne permet pas de distinguer une MICI d'une inflammation d'origine infectieuse. La calprotectine fécale permet de distinguer les causes inflammatoires des troubles fonctionnels. Elle est donc très utile au diagnostic différentiel des douleurs abdominales, et peut, par ailleurs, apporter une aide au suivi des patients atteints de MICI.

Devant une suspicion clinique et biologique de MICI, une **échographie** est demandée en précisant la recherche de lésions inflammatoires de l'intestin grêle et/ou du colon. Lorsque c'est possible on demande une **entéro-IRM**, mais la bonne préparation et l'interprétation de l'entéro-IRM requiert un radiologue expérimenté. À noter que le **scanner abdominal** est réservé aux situations d'urgence et n'est plus pratiqué en routine diagnostique.

Avant de débuter un traitement, une **endoscopie** doit être réalisée. Elle seule pourra préciser l'étendue de la maladie et le type de lésions.

La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation de la totalité de la muqueuse qui peut « creuser en profondeur », entraînant le développement de fistules, contrairement à la rectocolite hémorragique dont les lésions demeurent superficielles.

Les MICI de l'enfant sont plus sévères que celles de l'adulte

Les signes d'alerte d'une MICI sont la récurrence de diarrhées et de douleurs abdominales ainsi que la répercussion sur la courbe de croissance. 70 à 80 % des enfants porteurs de maladies de Crohn nécessitent un traitement de fond par immunosuppresseurs, ce qui n'est pas le cas pour la grande majorité des patients adultes qui répondent souvent à un traitement anti-inflammatoire (premier palier thérapeutique). Pour la RCH les enfants présentent souvent une atteinte colique étendue (pancolite dans 80 % des cas), contrairement aux patients adultes. Comme dans la maladie de Crohn, les lésions iléales isolées sont très rares chez l'enfant, mais fréquentes chez l'adulte. La forme iléo-caecale est

² La France est en pointe concernant la recherche sur les MICI.

Plusieurs projets sont actuellement menés par des équipes cliniques spécialisées, notamment par le GETAID (pour les patients adultes) et GETAID pédiatrique. L'équipe de Necker Enfants Malades pilote actuellement deux études cliniques subventionnées par des fonds de recherche de la commission Européenne (projet Horizon 2020).

Le registre EPIMAD : qui concerne cinq départements du Nord de la France depuis 25 ans regroupe tous les nouveaux cas de maladie inflammatoires dans la région apportant des données très précises.

très fréquente chez les grands enfants et les adolescents. Plus l'enfant est jeune, et plus le risque d'atteinte colique pure est élevé. On retrouve des antécédents familiaux pour plus de 30 % des enfants atteints contre 14 % seulement chez l'adulte. L'activité inflammatoire est très souvent beaucoup plus intense chez les enfants. 46 % des maladies de Crohn de l'enfant se compliquent de sténose (29 % chez les adultes) et le recours à la chirurgie est nécessaire pour 71 % des enfants malades (55 % chez les adultes).

Une prise en charge adaptée aux MICI pédiatriques

Les MICI sont des maladies chroniques d'évolution imprévisible. Il est cependant possible de vivre avec une MICI d'une manière satisfaisante en traitant énergiquement les poussées et en maintenant un traitement de fond pour éviter les rechutes. La stratégie de prise en charge de la maladie dépend de l'évolution et évalue le rapport bénéfice-risque/maladie-traitements. La principale difficulté résidant dans le fait d'éviter tout à la fois les complications de la maladie et celles des traitements. Certains patients évoluent très rapidement et d'autres plutôt lentement. L'idéal serait de traiter fort, efficacement et rapidement les patients dont l'évolution est rapide et moins fort ceux qui évoluent lentement pour leur éviter les effets indésirables, rares mais toujours possibles, des médicaments. Hélas, les marqueurs prédictifs permettant de savoir exactement comment et quand traiter manquent encore.

La chronicité de la maladie incite à proposer une prise en charge psychologique et nécessite de s'appliquer à améliorer la qualité de vie de l'enfant.

Il est fréquent que les adolescents se plaignent d'une grande fatigue, y compris lorsqu'ils sont en rémission complète. Dans ce cas, il faut penser à rechercher la dépression, plus fréquente en cas de maladie chronique.

Dans tous les cas il est impératif de prévenir, détecter et traiter précocement les complications de la maladie et des traitements, en particulier le retentissement sur la croissance.

Aujourd'hui, si le traitement d'induction (d'attaque) est assez bien codifié, en l'absence de ces marqueurs, trouver le bon traitement d'entretien demeure difficile.

Un arsenal thérapeutique assez large

Un arsenal thérapeutique assez large permet d'envisager des traitements à la carte tenant compte des risques, des bénéfices et des contraintes. Tous ces

traitements sont d'effet purement symptomatique car on n'a pas aujourd'hui d'approche thérapeutique susceptible de modifier le microbiote.

• Les anti-inflammatoires

Les *aminosalicylés* sont efficaces. La corticothérapie utilisée à plus forte dose pour son effet immunosuppresseur est un excellent traitement d'attaque pour tous les patients souffrant de maladie de Crohn et de RCH, mais elle peut entraîner beaucoup d'effets secondaires (retentissement sur la croissance, hypertension, risque d'infections).

Comme il existe une alternative d'efficacité similaire pour les patients atteints de maladie de Crohn (la nutrition entérale, ci-dessous), la corticothérapie est à éviter chez les enfants surtout en période prépubertaire et pubertaire en raison de son retentissement sur la courbe de croissance.

• Les immunosuppresseurs

Seul l'*azathiopurine* (Imurel®) possède l'AMM pédiatrique. Les autres immunosuppresseurs (6-mercaptopurine, méthotrexate) sont hors AMM, mais pourtant souvent utilisés dans le traitement des MICI.

• Les biothérapies

L'arsenal des biothérapies ne cesse de s'enrichir de nouvelles molécules utilisant des voies d'action différentes : anti-TNFs, infliximab, adalimumab, golimumab (hors AMM), anti-intégrines : vedolizumab... Ces traitements sont efficaces mais encore très onéreux. Ils présentent néanmoins un grand intérêt pour les patients qui ne répondent pas aux immunosuppresseurs.

• Des tentatives de modification du microbiote

Les *probiotiques* semblaient offrir une solution séduisante mais ils se sont avérés inefficaces à ce jour. La *greffe fécale* (transplantation de microbiote fécal) s'est révélée efficace sur un petit nombre de patients mais de façon temporaire.

• Le recours à la chirurgie de résection

est parfois proposé pour les patients porteurs d'une maladie de Crohn (avec ou sans stomie), chez les patients qui sont réfractaires à un traitement médicamenteux et qui présentent une sténose localisée, facile à réséquer. Globalement, les résultats des traitements chirurgicaux sont très bons, mais sans traitement d'entretien (souvent à base d'immunosuppresseur) la maladie récidive au bout de quelques mois. Les patients atteints de RCH qui ne répondent pas à un traitement médical peuvent être candidats à un traitement par colectomie.

• La nutrition entérale

La nutrition entérale est extrêmement efficace en traitement d'attaque pour induire la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn. Elle est parfois plus efficace que la corticothérapie et n'a pas ses effets secondaires. C'est en revanche une thérapie contraignante, car il s'agit de demander à l'enfant ou l'adolescent de se nourrir exclusivement de lait, à raison de 2 à 2,5 l/jour en moyenne (en fonction de l'âge et du déficit nutritionnel) pendant 8 semaines. Il n'absorbe aucun autre aliment solide ou liquide durant toute la durée du protocole. Parfois il est plus simple de nourrir les jeunes enfants par sonde mais les adolescents préfèrent toujours la solution buvable. La cicatrisation des lésions intestinales est bonne dans la grande majorité des cas. Sous ce traitement, le profil des bactéries se modifie complètement, probablement dans un sens anti-inflammatoire.

Une fois la rémission de la poussée obtenue, la grande majorité des patients est placée sous traitement immunosuppresseur, le plus souvent Imurel® (pour 70 % des patients porteurs de MICI). La survenue d'effets secondaires, en particulier d'infections, bien que rare, impose la mise à jour des vaccinations avant le début du traitement, et une consultation rapide en cas de fièvre. L'infection bactérienne

bénéficiera d'une antibiothérapie adaptée, éventuellement couplée à l'interruption du traitement immunosuppresseur le temps de l'infection.

Le risque de cancer cutané et de lymphome à long terme est réel mais très rare. Il est à mettre en balance avec le fait qu'un patient en rémission vit normalement alors qu'un patient dont la maladie n'est pas contrôlée souffre au quotidien et sa qualité de vie est très réduite. D'autre part le risque de cancer du côlon chez un patient porteur d'une RCH ancienne, mal traitée, est élevé (plus de 10 % de risque de cancer colique à 30 ans d'évolution). 30 % des patients porteurs de MICI reçoivent une biothérapie anti-TNF alpha³, Remicab® (infilixab) ou biosimilaires (Inflexa®) en perfusion IV à l'hôpital, ou Humira® (adalimumab) en sous cutané, à domicile. Les patients qui ont les maladies les plus sévères sont plus exposés aux effets secondaires du fait de l'association de plusieurs traitements. Cependant, grâce à cet arsenal thérapeutique, il est rare que l'on n'arrive pas à stabiliser une MICI.

3 La tuberculose intestinale isolée (sans signes pulmonaires) est un diagnostic différentiel rarissime mais il est médico-légal de la rechercher avant d'initier un traitement immunosuppresseur anti-TNF (le TNF-Alpha est nécessaire pour se défendre contre les mycobactéries).

disparition

Hommage à Jean Feigelson

Nous avons appris le décès de Jean Ika Feigelson, pédiatre, rédacteur en chef de la revue *le pédiatre* de 1964 à 1993, survenu le 1^{er} février 2017, à Paris, dans sa quatre-vingt-treizième année. Ancien combattant, ancien Résistant, officier de la Légion d'honneur, Médaille militaire, Croix de Guerre 1939-1945. Né à Saint Pétersbourg le 3 février 1924, Ika Feigelson vient en France avec sa famille à 5 ans, il s'appellera Jean. En 1943-1944, il s'engage dans les Forces françaises de l'intérieur, les FFI, sous le pseudonyme de Georges Bertheaud. Ses faits de guerre lui valent une citation à l'ordre du corps d'armée pour «services exceptionnels au cours des opérations de libération de la France», la Croix de Guerre avec étoile de vermeil et les remerciements du Gouvernement américain pour services rendus aux aviateurs américains. Après-guerre, il poursuit ses études de médecine (thèse en 1951) et obtient en 1956 son certificat d'études spéciales de pédiatrie. Sa carrière sera diversifiée : médecin libéral, médecin de l'Office d'hygiène sociale en Seine St Denis, médecin inspecteur des crèches en Hauts de Seine et attaché à l'hôpital Bretonneau (Pr Navarro, gastroentérologie

pédiatrique). À son actif, 75 publications sur la mucoviscidose (dont : 1^{er} cas de paternité, 1^{er} cas radiologique de microvésicules biliaires, 1^{er} étude scintigraphique du foie, 1^{er} description de RGO et de ses conséquences). Membre fondateur de l'Association française de lutte contre la mucoviscidose et membre de son conseil médical, membre fondateur du SNPF en 1956 et membre du bureau, membre fondateur en 1967 du Cercle d'études pédiatriques et président de 1973 à 1994 ; vice-président de l'AFPA et rédacteur en chef de la revue *le pédiatre**.

* *Le pédiatre, 1964-2017. Le pédiatre parisien* paraissait en 1964 avec pour objet : la publication d'articles médicaux, la documentation scientifique et professionnelle la publication de compte rendus. En 1967, le titre devient *le pédiatre*. Dans les années 1990, l'AFPA intègre le comité de rédaction puis assume la direction de la publication. La diffusion est nationale. Le cahier FMC apparaît en 1998, collaboration entre experts libéraux et hospitaliers. En 2003, l'AFPA, majoritaire dans la Sarl de presse, reprend l'édition de la revue. En 2006, l'AFPA, société savante est agréée pour dispenser la formation médicale continue dans sa spécialité, *le pédiatre* en est l'un des supports.