

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 juin 2017
Par Mme Cécile PAMART - BERA**

**La maladie de Crohn pédiatrique :
Spécificités et prise en charge**

Membres du jury :

Président : Madame Monique Capron, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie de l'Université Lille 2

Assesseur : Monsieur Benjamin Bertin, Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de l'Université Lille 2

Membres extérieurs :

- Monsieur le Professeur Dominique Turck, Service de Gastroentérologie pédiatrique du CHRU de Lille
- Monsieur Olivier Parent, Docteur en Pharmacie



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Madame le Professeur Monique Capron, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Ce fut un réel plaisir d'avoir pu bénéficier de votre prestigieux enseignement au sein de la Faculté de Pharmacie de Lille 2. Je vous remercie également de votre bienveillance à mon égard alors que nous avons eu à travailler ensemble au sein du Conseil d'Administration de l'Université Lille 2.

À Monsieur le Docteur Benjamin Bertin, pour vos conseils avisés pour la rédaction de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et l'attention que vous avez portée à mon travail qui permettent aujourd'hui sa conclusion. Je vous remercie également pour vos enseignements et encadrements pour toute ma formation en immunologie, discipline qui m'a au cours de mes études passionnée entre toutes. Merci également pour la sympathie et la sollicitude que vous m'avez toujours témoignées.

À Monsieur le Professeur Turck, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service hospitalier au cours de mes études. Ce sont ce stage et la rencontre des enfants malades, qui, associés à mon intérêt pour l'immunologie, sont à l'origine de cette thèse.

À Monsieur le Docteur Olivier Parent, vous avez été le premier à me faire découvrir le monde de la pharmacie. Merci d'avoir accepté de juger l'aboutissement de ces années d'études. Merci également pour votre patience, pour votre sens inné de la pédagogie et du métier de pharmacien ainsi que pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de ces années. Je dois à votre exemple et à votre enseignement le pharmacien que je suis aujourd'hui devenu.

À Rémy, mon époux, tu as été un soutien sans faille dans la rédaction de cette thèse. Merci pour ton aide précieuse, ta patience et ton abnégation. Ta faculté de remise en question permanente et ton regard aiguisé sur le monde qui nous entoure ont éveillé mon esprit critique et fait de moi, je le pense, un meilleur pharmacien.

À Jeanne, ma fille, tu es ma source d'inspiration et ma motivation quotidienne. Toi et tes possibles futurs frères et sœurs êtes le but de tout ce travail.

À mes parents, Nathalie et Didier, merci de m'avoir soutenue pendant ces longues années d'études. Je vous dois la femme que je suis devenue aujourd'hui ; recevez ici le témoignage de ma reconnaissance. Merci pour votre patience, votre attention et pour les valeurs que vous m'avez transmises.

À mes petits frères, Antoine et Mathieu, voici une page qui se tourne pour moi, bientôt il en sera de même pour vous ! Je suis déjà si fière de vous...Continuons ensemble d'écrire l'histoire que nous avons commencée avec nos parents.

À ma famille et ma belle-famille, c'est grâce à vous que je m'édifie et que je grandis chaque jour.

À mes amies les Cout' Cout', merci pour ces moments passés sur les bancs de la fac, tant avec nos stylos que nos machines à coudre ! Ces souvenirs sur scène et en répétition ne sont pas prêts d'être oubliés !

À mes amis et confrères, Marie, Julien, Bérenger, Bérangère, Christophe, Marie-Charlotte, les discussions et échanges à bâtons rompus que nous avons régulièrement m'apportent et me forment, tant sur le plan personnel que professionnel.

À mes bureaux associatifs et à l'AAEPL (la grande !) ; diriger et manager une équipe sont des qualités essentielles au pharmacien d'officine. C'est à votre école que j'ai appris cette rigueur et cette organisation dans le travail, j'en demeure votre débitrice.

Un grand merci au Docteur Pauline Parent et tous les collègues avec qui j'ai pu exercer, en tant que stagiaire, puis en tant que pharmacien. Merci pour vos encouragements et la transmission de notre art. Vous avez tous contribué à faire de moi la professionnelle que je suis aujourd'hui.

Un merci tout particulier à mes relecteurs, Madame Nathalie Bera, Monsieur le Docteur Rémy Pamart et Madame Mary Déplanque.

Sommaire

Introduction.....	4
Partie 1 : La maladie de Crohn : Généralités.....	5
I - Définition.....	5
II - Épidémiologie	5
1 - Le registre EPIMAD.....	5
2 - Incidence et Prévalence	6
3 - Répartition géographique	7
4 - Facteurs ethniques.....	8
5 - Répartition de la maladie selon l'âge et le sexe	9
III - Facteurs de risques	9
1 - Facteurs génétiques.....	10
2 - Facteurs environnementaux.....	13
IV - Anatomopathologie.....	17
1 - Topographie	17
2 - Aspects Macroscopiques	18
3 - Aspects Microscopiques.....	20
V - Aspect immunologique de la Maladie de Crohn	21
1 - Système immunitaire du tube digestif	21
2 - Situation pathologique au cours de la maladie de Crohn	26
VI - Signes cliniques.....	28
1 - Manifestations digestives	28
2 - Signes généraux	33
3 - Manifestations extradiigestives	33
4 - Évolution de la pathologie	40
VII - Diagnostic.....	40
1 - Anamnèse et signes cliniques.....	41
2 - Examens biologiques	41
3 - Examens morphologiques.....	42
4 - Critères diagnostics et classification	47
5 - Diagnostic différentiel	48

Partie 2 : Spécificités Pédiatriques	52
I - Épidémiologie et facteurs de risques	52
1 - Épidémiologie.....	52
2 - Facteurs de risques.....	53
II - Symptômes et diagnostic.....	54
1 - Présentation clinique	54
2 - Explorations	56
3 - Critères diagnostiques.....	57
4 - Diagnostic différentiel.....	57
III - Retentissement staturopondéral et pubertaire	58
1 - La croissance normale	58
2 - Le retard de croissance staturo-pondéral et pubertaire au cours de la maladie de Crohn.....	60
IV - Évolution de la pathologie	63
1 - Histoire naturelle	63
2 - Évolution à l'âge adulte	64
Partie 3 : Prise en charge de la Maladie de Crohn pédiatrique.....	65
I - Traitements nutritionnels.....	65
1 - Nutrition entérale.....	66
2 - Nutrition parentérale.....	70
II - Traitements médicamenteux.....	71
1 - Molécules utilisées	71
2 - Stratégies thérapeutiques	85
III - Traitement chirurgical	88
1 - Indications	88
2 - Épidémiologie.....	89
3 - Préparation à l'intervention et chirurgie	89
4 - Suites opératoires	90
IV - Prise en charge globale et éducation thérapeutique.....	90
1 - Programme d'éducation thérapeutique	91
2 - Thèmes abordés	91
Conclusion.....	96
Bibliographie.....	97

ANNEXES	103
ANNEXE 1 : Indice de Best ou CDAI	104
ANNEXE 2 : Courbes de croissance (issues du carnet de santé mis à jour de 2006)	105
ANNEXE 3 : Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI).....	108
ANNEXE 4 : Composition nutritionnelle du MODULEN IBD®.....	110
Glossaire	111

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est, avec la Rectocolite Hémorragique, une des deux principales formes cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI ou IBD pour *Inflammatory Bowel Diseases*). Elle a été décrite pour la première fois en 1932 par les Docteurs Crohn, Ginsburg et Oppenheimer sous le nom « d'iléite terminale », localisation la plus fréquente. Sa symptomatologie s'est affinée au fil du temps.

Les étiologies exactes de la Maladie de Crohn sont encore aujourd'hui inconnues mais plusieurs facteurs de risques, notamment génétiques, environnementaux et bactériologiques semblent être dominants.

Les traitements disponibles, nutritionnels, médicamenteux et parfois chirurgicaux, permettent d'atténuer les poussées et de retarder leur réapparition mais on ne dispose d'aucun traitement curatif à ce jour.

Touchant surtout l'adulte jeune, cette maladie peut atteindre l'enfant avant 10 ans, ayant des répercussions notamment sur sa croissance staturo-pondérale et pubertaire ainsi que sur son mode de vie. Une prise en charge spécifique de ces jeunes patients doit être mise en œuvre pour leur permettre de retrouver un état général, une qualité de vie et une scolarité satisfaisants et minimiser l'impact de la pathologie sur leur croissance.

Nous étudierons en premier lieu la maladie de Crohn de façon générale, puis nous aborderons les spécificités propres à la pathologie pédiatrique et nous terminerons notre propos en exposant sa prise en charge.

Partie 1 : La maladie de Crohn : Généralités

I - Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Ces MICI sont des pathologies de causes indéterminées évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues (pouvant aller de quelques mois à plusieurs années). Il est possible, dans de rares cas, d'observer des formes chroniques actives où la maladie s'exprime de façon quasi-continue. On distingue les différentes MICI sur les aspects topographiques et les types de lésions inflammatoires rencontrées:

- La Maladie de Crohn (MC) : pouvant affecter tout le tube digestif.
- La Rectocolite hémorragique (RCH) : affecte le rectum et le côlon.
- Les colites indéterminées : en cas de poussée initiale de MICI colique pure, les lésions sont parfois peu significatives et le diagnostic différentiel entre la MC et la RCH est alors impossible. Un nouveau diagnostic pourra être posé par la suite selon l'évolution (nouvelles poussées, lésions caractéristiques et de topographie différente).

II - Épidémiologie

Les MICI, et donc la Maladie de Crohn, sont un réel problème de santé publique. On estime à 1 million le nombre de malades en Europe pour la MC, dont environ 60 000 en France.(1) Depuis la seconde guerre mondiale, le nombre de ces malades ne fait qu'augmenter. La progression technique et l'amélioration du diagnostic et de sa rapidité n'expliquent qu'en partie cette augmentation. Pour des raisons inconnues, le Nord de l'Europe et notamment le Nord de la France sont particulièrement touchés par les MICI. Un système d'enregistrement des MICI a été créé dans le Nord de la France pour permettre d'essayer de mieux comprendre ces pathologies.

1 - Le registre EPIMAD

Le registre EPIMAD est un système d'enregistrement des cas de MICI qui a été créé en 1988 dans la région Nord-Ouest de la France. Il a été reconnu registre par la Commission Nationale des Registres en 1992. Il permet l'enregistrement et le recensement des cas de MICI dans le Nord, le Pas-de Calais, la Picardie et la Seine Maritime (depuis 1990). Ce registre de population générale couvre 9.3% de la

population française, il est unique en France, mais est également le plus grand registre des MICI au monde.(2,3)

Ce registre a pour objectif d'établir l'incidence de ces pathologies sur la population générale, d'étudier son évolution temporelle et spatiale, son histoire naturelle, de mettre en évidence les facteurs de risques de ces maladies dont l'étiologie reste aujourd'hui inconnue.(3)

Trois équipes basées aux CHRU de Lille, Amiens et Rouen travaillent à la collecte et l'exploitation des données. Elles sont composées d'enquêteurs, de médecins experts et de statisticiens/épidémiologistes. Les enquêteurs contactent régulièrement les gastro-entérologues à l'hôpital et en ville de la zone d'étude pour collecter de nouvelles données. Pour chaque nouveau cas, un questionnaire est rempli et permet de poser ou non le diagnostic de MICI. Les informations demandées sont : l'âge, le sexe, la date et le délai entre le début des symptômes et le diagnostic ainsi que les données cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques ayant permis de poser le diagnostic. Les questionnaires sont revus par les médecins experts qui poseront, suivant des critères précis, le diagnostic de Maladie de Crohn, de Rectocolite Hémorragique ou de Proctite Ulcérée sous forme de « certaine », « probable » ou « possible ». Ces informations sont ensuite saisies dans un logiciel, analysées et validées par le Comité Scientifique.(2,3)

Entre 1988 et 2008, 18170 patients ont été enregistrés.

2 - Incidence et Prévalence

L'incidence (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) en Europe varie selon les études entre 0.7 et 10.7 habitants/an (figure 1). En extrapolant ces chiffres à la population Européenne (400 millions d'habitants), on obtient 2 800 à 42 800 nouveaux cas de MC par an. Dans le Nord de la France, elle a augmenté de 5.3 à 7.6 habitants/an de 1988 à 2008. Cette augmentation, tend à se stabiliser sauf pour la population pédiatrique (10-19 ans) dont l'incidence a augmenté de 71% de 1988 à 2007.(2,4,5)

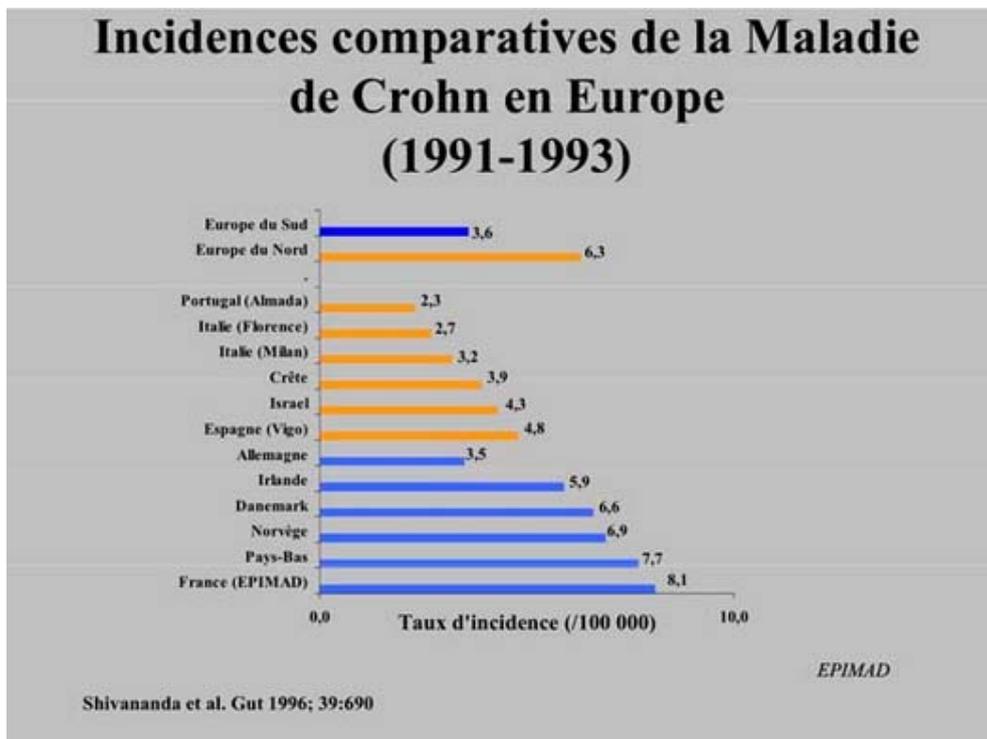


Figure 1 : Incidence de la Maladie de Crohn en Europe (EPIMAD)

La prévalence (nombre total de cas dans une zone géographique définie) de la MC en France est estimée à $110 / 10^5$ habitants. Dans le monde, elle varie entre 10 et $100 / 10^5$ habitants.(6)

3 - Répartition géographique

La répartition mondiale des cas de MC est hétérogène. Un gradient Nord-Sud est observé aussi bien en France, où l'incidence dans le tiers nord est plus élevée (figure 2), qu'en Europe et dans le monde entier (figure 3). Le nombre de cas en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord est plus important qu'en Amérique du Sud et en Asie (incluant la Chine) où les incidences ont longtemps été notées comme faibles. Cette disparité semble être liée au développement socio-économique des populations, l'urbanisation ou l'industrialisation, le nombre de malades étant plus élevé dans les zones les plus industrialisées.(2,6) Dans les pays récemment industrialisés comme la Croatie, l'incidence a été multipliée par 10 entre 1980 et 2000.(7)

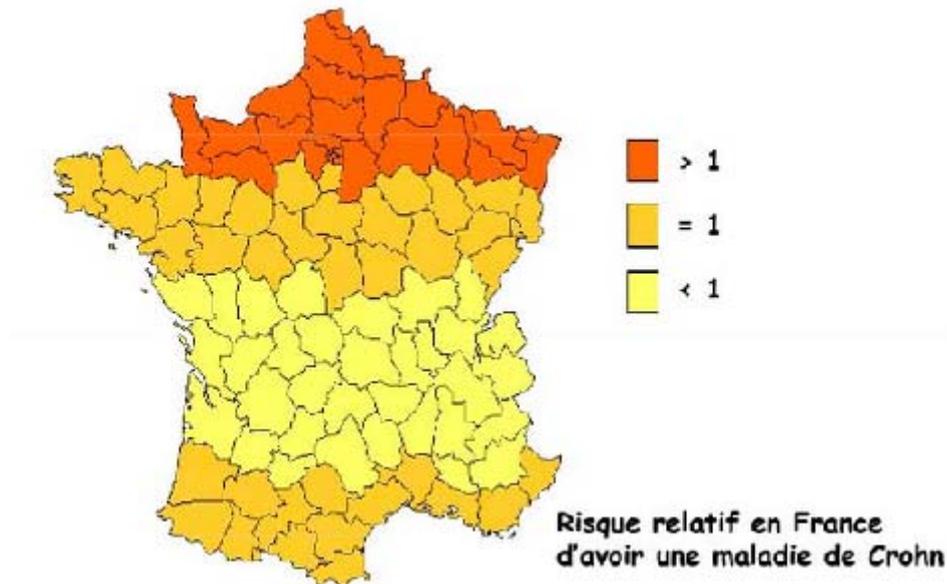


Figure 2 : Gradient Nord-Sud de la Maladie de Crohn en France (*EPIMAD*)

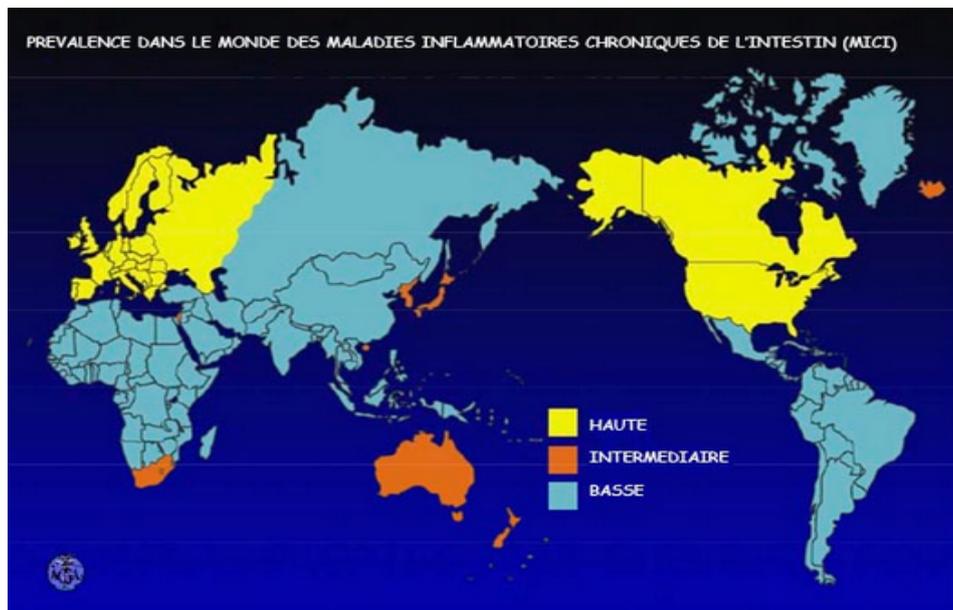


Figure 3 : Prévalence des MICI dans le monde (*ONU*)

4 - Facteurs ethniques

Les populations de type caucasien sont plus fréquemment touchées, particulièrement les populations blanches européennes. Au sein de cette population, il est à noter que les juifs ashkénazes présentent une incidence supérieure pour la MC, ce qui suggère une association de facteurs génétiques et environnementaux.(1,8)

5 - Répartition de la maladie selon l'âge et le sexe

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adulte jeune et se déclare le plus souvent entre 20 et 30 ans, avec une médiane à 26 ans, indifféremment pour l'homme et la femme (figure 4). Ces dernières années, une augmentation de l'incidence des formes pédiatriques de Maladie de Crohn a été observée (augmentation de 71% chez les 10-19 ans entre 1988 et 2007 dans le Nord de la France). Les MICI débutent, selon les études, dans 7 à 25% des cas avant l'âge de 20 ans. La pathologie reste exceptionnelle chez l'enfant de moins de 5 ans et le nourrisson.(5,9)

Il y a une légère prédominance féminine avec un *sex ratio* H/F de 0.8. 56% des nouveaux cas sont des femmes dans la tranche des 20-24 ans. (5,7)

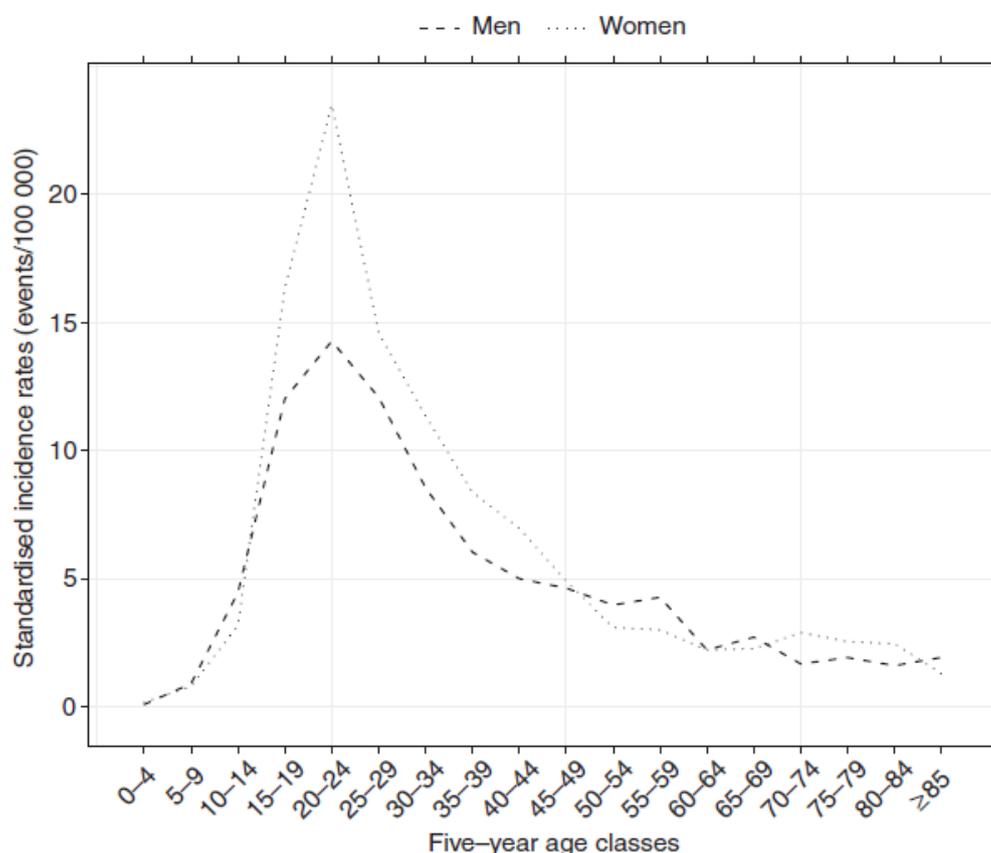


Figure 4 : Incidence de la Maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe dans le Nord de la France de 1988 à 2007 (EPIMAD)

III - Facteurs de risques

Les causes de survenue de la Maladie de Crohn ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et en cours. Des progrès ont cependant été

faits sur la compréhension des facteurs de risques et des mécanismes de survenue de la maladie, en particulier dans le domaine de la génétique.

1 - Facteurs génétiques

Plusieurs arguments ont amené à penser que la survenue de la maladie de Crohn possède une composante génétique, cela ayant été suggéré dès 1934 par le Dr Crohn : (1,10,11)

- L'observation dans le temps de formes familiales de la maladie de Crohn, avec 8 à 10% des patients qui ont des antécédents familiaux. Le risque relatif de développer une MC est accru de 10 pour un apparenté au premier degré.(12)
- L'existence de facteurs ethniques prédisposant aux MICI (par exemple chez les juifs Ashkénazes).
- La concordance élevée de maladie de Crohn chez les jumeaux, qui est respectivement de 58,3% chez les homozygotes et 3,9% chez les hétérozygotes.

Gènes de susceptibilité

Les recherches ont mis en évidence de nombreux *loci* dans l'ensemble du génome impliqués dans le développement de la maladie de Crohn (figure 5). Près de 200 gènes de susceptibilité pour les MICI ont jusqu'à maintenant été mis en évidence dont environ 140 concernant directement la maladie de Crohn.(13)

Locus IBD	Chromosome	Gènes identifiés (exemples de gènes dans le locus)	Pathologie
IBD1	16q13	<i>NOD2-CARD15</i>	Maladie de Crohn
IBD2	12q14	Inconnu (VDR, STAT6, MMP18, b2-intégrine)	Rectocolite hémorragique
IBD3	6p	Inconnu (HLA, TNF)	Maladie inflammatoire du TD
IBD4	14q11-12	Inconnu (TCR, LTB4 récepteur)	Maladie de Crohn
IBD5	5q31-33	<i>SLC22A4/5</i>	Maladie de Crohn
IBD6	19p13	Inconnu (ICAM1, C3, TBXA2)	Maladie inflammatoire du TD
IBD7	1p36	Inconnue (Famille des récepteurs au TNF)	Maladie inflammatoire du TD
IBD8	16p12	Inconnu	Maladie de Crohn
IBD9	3p26	Inconnu (CCR5, CCR9, hMLH1)	Maladie inflammatoire du TD
	10q23	<i>DLG5</i>	Maladie inflammatoire du TD

Figure 5 : Principaux *loci* associés aux MICI(12)

Gène *NOD2/CARD15* ou *IBD1*

Le gène *NOD2/CARD15* est le premier gène de susceptibilité ayant été isolé en 1996. Il est situé dans la partie péri-centromérique du chromosome 16 (16q12) et plusieurs

mutations de ce gène sont associées à la pathologie. Il a initialement été nommé IBD1 (pour *Inflammatory Bowel Disease*) puis a changé de nom avec les nouvelles nomenclatures.(11)

Ce gène, exprimé principalement dans les monocytes et les cellules épithéliales intestinales, code pour une protéine comportant 4 domaines (figure 6):(11)

- Un premier domaine composé d'une répétition de zones riches en leucines permettant son interaction avec des composants bactériens, principalement le peptidoglycane : il s'agit du domaine LRR (*Leucin Reach Repeat*).
- Un second domaine de fixation aux nucléotides, permettant l'oligomérisation, et donc l'activation, de la protéine : le domaine NBD (*Nucleotids Binding Domains*)
- Deux domaines CARD (pour *CAspase Recruitment Domain*) permettant la liaison avec d'autres protéines activant l'apoptose et la voie NFκB.

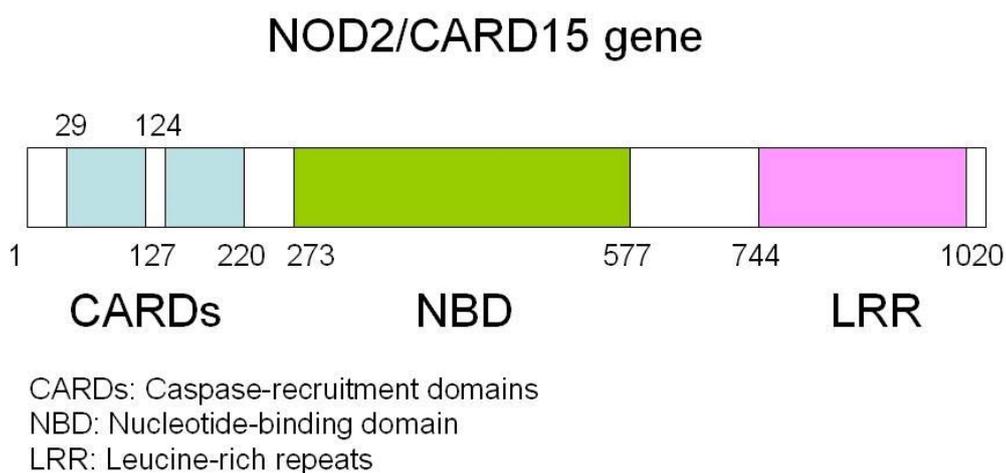


Figure 6 : Structure du gène NOD2/CARD15

Il existe une trentaine de mutations de ce gène dont 3 mutations ponctuelles principales (R702W, G908R et 1007fs) reliées à la MC. Celles-ci sont surtout situées dans la partie LRR, à savoir dans la région protéique distale riche en leucines. Elles ont pour conséquence des modifications non conservatives de la protéine ou une protéine plus courte. La fréquence cumulée de ces 3 principales mutations est de 29%. Si l'on ajoute les mutations plus rares, on arrive à 50% des MC étant porteurs d'une anomalie de ce gène, contre 20% dans la population saine.(11,14)

Cette découverte a permis de faire le lien avec le microbiote intestinal longtemps suspecté d'avoir un rôle de déclenchement et/ou de maintien de la pathologie.

Complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) ou IBD3

Il a été démontré un lien entre le complexe HLA de classe II et la MC, liaison moins importante que pour la RCH. Ce *locus* jouerait plus un rôle sur l'expression phénotypique de la maladie que sur son étiologie. On retrouve particulièrement l'allèle HLADRB1*0103 associé aux MICI.(12)

Locus IBD5 et gènes OTCN1 et 2

La région chromosomique du *locus* IBD5, située sur le chromosome 5 (5q31-33), contient de nombreux gènes de cytokines. Celle-ci est associée à la maladie de Crohn à début précoce. Parmi les gènes de ce locus, les gènes OTCN1 et 2 (*Organic cation transporter*, protéines transporteurs de cation organiques) ont été identifiés comme gènes de susceptibilité pour la maladie de Crohn. Le fait d'être porteur de certains variants alléliques multiplie le risque de développer une MC par 2-2,5 à l'état hétérozygote et par 4 à l'état homozygote. Pour les double porteurs de la mutation du gène NOD2 et des gènes OTCN1 et 2, le risque de développer une MC est multiplié par 7.(12)

Toll-Like Receptor (TLR)

Les Toll-Like Receptors (TLR) sont des récepteurs de l'immunité innée capable de lier des fragments lipidiques ou protéiques bactériens. Des mutations de certains des gènes codant pour ces récepteurs peuvent induire une susceptibilité ou une protection contre la maladie de Crohn. Par exemple, une mutation du TLR 4 (TLR4-D299G) majorerait le risque de maladie de Crohn ; une autre sur le TLR 5 (TLR5-stop), réduisant la réponse adaptative à la flagelline, diminuerait la susceptibilité à la maladie de Crohn.(15)

IL23R

Le complexe récepteur de l'IL-23 (IL23R) est composé de deux sous-unités IL-23R et IL-12 β 1 ; il permet la fixation de l'interleukine 23, cytokine ayant un rôle dans la réponse inflammatoire des cellules aux bactéries et intervenant dans la voie de différenciation des lymphocytes T par la voie Th17. Le gène IL-23R codant pour la

sous-unité du récepteur est situé sur le chromosome 1 (1p31) et permet une expression de ce récepteur à la membrane cellulaire des cellules T mémoire et d'autres cellules de l'immunité comme les cellules *natural killer* (NKC), les cellules dendritiques et les monocytes, qui identifient les substances exogènes.

Parmi les polymorphismes observés du gène IL-23R, un variant allélique (rs11209026) a été identifié comme potentiellement protecteur dans la maladie de Crohn. D'autres variants ayant un lien avec la MC ont été identifiés mais rs11209026 avait la plus grande corrélation de protection.(16)

ATG16L1 et IRGM

Deux gènes impliqués dans le processus de l'autophagie ont été identifiés comme associés à la maladie de Crohn : les gènes ATG16L1 et IRGM. L'association de 2 variants, rs2241880 pour ATG16L1 et rs10065172 pour IRGM provoquerait une altération de l'autophagie, un stress du réticulum endoplasmique et la régulation de certaines activités immunitaires innées et adaptatives ne serait plus effectuée.(17)

2 - Facteurs environnementaux

Sur un terrain prédisposé, certains facteurs environnementaux peuvent déclencher ou entretenir la maladie de Crohn.

L'importance de ces facteurs est suggérée par :(1)

- L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn au cours du siècle dernier ; admettant le patrimoine génétique d'un groupe relativement constant dans le temps, cette augmentation d'incidence reflète l'influence de facteurs environnementaux.
- Les différences d'incidences chez certaines populations migrantes.
- L'absence de concordance parfaite entre les jumeaux homozygotes pour le même type de MICI (concordance de 53% pour la MC)
- L'existence et la fréquence anormalement élevée de formes conjugales se déclarant lors de la vie commune.

À ce jour, seuls le tabac et l'appendicectomie sont des facteurs de risque clairement établis.

1) Amélioration des conditions d'hygiène et flore commensale

La flore intestinale semble jouer un rôle dans l'apparition de la maladie de Crohn. En effet, le système immunitaire produirait une réponse inappropriée au microbiote intestinal. Il a été soulevé chez certains sujets un déséquilibre de la flore intestinale (dysbiose) : on observe une diminution de la diversité microbienne, avec une augmentation des entérobactéries comme *Escherichia coli* et une diminution des *Clostridium spp.*, une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse, induisant une altération de la barrière épithéliale qui devient plus perméable.

Une corrélation avec une hygiène accentuée et une aseptisation des milieux de vie semble exister, surtout au cours de l'enfance. La mortalité d'origine infectieuse a été certes diminuée de ce fait mais les allergies sont favorisées (et sont plus fréquentes chez les patients atteints de MICI) ainsi que les maladies inflammatoires. (12) De plus, les patients atteints de MICI auraient plus souvent été sujets à des infections périnatales et consommé plus d'antibiotiques pendant leur enfance. *A contrario*, les enfants ayant contracté des infections parasitaires semblent être davantage protégés contre les MICI.(18)

2) Tabac

Les fumeurs ont deux fois plus de risques de développer une MC que la population générale, avec des atteintes plus sévères et un recours plus important aux traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. Les rechutes post-chirurgicales sont plus fréquentes. Un sevrage tabagique est bénéfique dès la fin de la première année, avec une diminution des poussées et du recours aux immunosuppresseurs ainsi qu'à la chirurgie. Au moment du diagnostic, 50 à 60% des patients sont fumeurs. (1,8,19)

Sur le plan physiopathologique, le tabac, ayant une action pro-coagulante et de réduction du débit sanguin, pourrait favoriser la survenue de micro-thromboses et aggraver les lésions (ulcérations, fistules et granulomes). Le tabac entraîne également une augmentation de la production de radicaux libres et une carence en antioxydants ce qui pourrait être responsable de la survenue de lésions inflammatoires.(19)

3) Appendicectomie

Les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont le plus souvent subi une appendicectomie dans les mois ou années précédant le diagnostic. L'indication de l'opération pourrait être, en fait, une maladie de Crohn ignorée. Il est retrouvé dans la plupart des études que l'appendicectomie n'a pas de rôle protecteur contre la maladie de Crohn. La réaction inflammatoire mise en cause lors de l'appendicite serait médiée par les lymphocytes de type Th1, ce qui pourrait expliquer le lien entre l'appendicectomie et le développement d'une maladie de Crohn ultérieurement.(8,19)

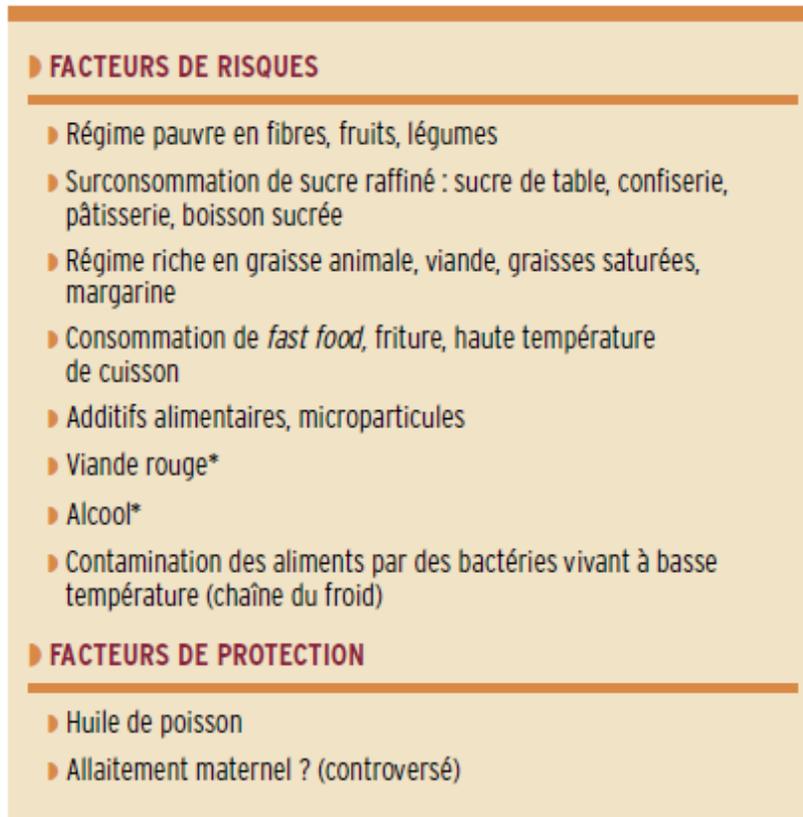
4) Contraception

La prise d'une contraception orale majorerait le risque de déclarer une maladie de Crohn : dans une étude américaine de 1994, les femmes ayant pris une contraception pendant plus de 6 ans présentent un risque plus élevé de déclarer la pathologie.(20) Les œstroprogestatifs faiblement dosés en œstrogènes ne seraient pas incriminés dans l'évolution de ces maladies.(21)

5) Alimentation

De nombreux aliments ont été incriminés dans la survenue de la maladie de Crohn (figure 7) sans qu'aucune étude n'en identifie particulièrement du fait de problèmes de méthodologie et d'interprétation difficile des résultats. On notera l'effet protecteur de la consommation de fibres, fruits et légumes ainsi que l'effet délétère des sucres raffinés, graisses d'origine animale, saturées.(21) D'autre part, la consommation d'eau du robinet aurait un effet protecteur.(22)

Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI



* Facteurs de risque de rechute dans la RCH.

Figure 7 : Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI(21)

6) Période néonatale et enfance

L'allaitement maternel fait l'objet d'études controversées. Il semble avoir un effet protecteur contre la maladie de Crohn. Cet effet est observé pour un allaitement maternel supérieur à 3 mois. Il est d'autant plus marqué que l'allaitement maternel est long.(8) Le registre EPIMAD a quant à lui mis en évidence un effet délétère.(18)

Une étude a mis en évidence un risque accru de maladie de Crohn chez les patients ayant contracté pendant les jours suivant leur naissance une gastroentérite aiguë. De plus, les MICI en général seraient plus fréquentes chez les patients ayant présenté une infection périnatale.(18)

7) Facteurs psychologiques

Le facteur stress et d'autres facteurs psychologiques sont communément incriminés par les patients concernant la survenue et l'évolution de leur maladie, même si aucune

étude n'a montré d'influence significative que ce soit sur la déclaration de la pathologie ou sur la survenue de poussées.(21)

8) Médicaments

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Les AINS seraient associés à l'apparition et/ou l'aggravation de lésions chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Ils sont le plus souvent déconseillés chez ces patients.(6)

Vaccination

Des études ont été menées pour évaluer le lien entre la maladie de Crohn et de nombreux vaccins.

La vaccination contre le BCG (Bacille de Calmette et Guérin, agent de la tuberculose) fonctionne par stimulation de la voie Th1 qui serait un des mécanismes entrant en jeu dans la maladie de Crohn. Une étude du registre EPIMAD a montré un risque majoré de développer la pathologie chez les patients ayant été vaccinés contre le BCG avec un effet de dose.(18,22)

Une association légèrement significative a également été mise en évidence entre la survenue de MICI et la vaccination anti-HPV (Papillomavirus humain, vaccins Gardasil® et Cervarix®). D'autres analyses complémentaires doivent être effectuées pour confirmer ce résultat, notamment en censurant une fenêtre d'exposition suivant la première injection du vaccin qui permettrait d'exclure les cas prévalents.

IV - Anatomopathologie

1 - Topographie

La MC peut atteindre la totalité du tube digestif, de la bouche à l'anus. Certaines zones du tube digestif sont néanmoins plus souvent atteintes : l'iléon terminal et le colon. 30% des patients présentent une forme iléale pure, 20 à 30% une forme colique pure et 40 à 50 % une forme iléo-colique. Les atteintes de la cavité buccale, de l'œsophage et gastroduodénales sont beaucoup plus rares : 6 à 20% des patients ont une forme touchant n'importe quel segment du tube digestif en amont du dernier mètre de l'intestin grêle. Des lésions ano-périnéales (fissures, fistules et abcès) sont également

très fréquentes : elles sont observées initialement chez moins d'un quart des patients mais environ 50% d'entre eux finissent par en présenter les symptômes.(6,10) Dans 50% des cas de MC colique, contrairement à la RCH, le rectum est sain.(23)

2 - Aspects Macroscopiques

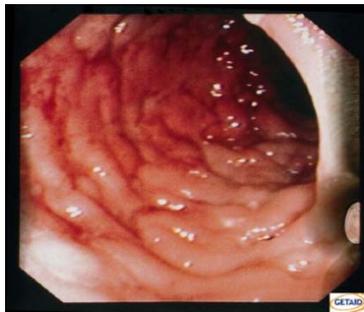
La description de l'atteinte du tube digestif est qualifiée de discontinue, segmentaire ; C'est-à-dire qu'il y a une alternance de muqueuse saine et lésée.

À un stade initial, l'intestin apparaît hyperémique avec une paroi œdémateuse et des ganglions mésentériques amollis et rubéfiés. Dans un stade évolutif, la paroi s'épaissit encore avec une diminution du diamètre du lumen pouvant conduire à des sténoses caractéristiques.(23)

À l'endoscopie, on peut observer plusieurs types de lésions :(19,24)

1) Aspect général :

- Un aspect « pavimenteux », boursoufflé et œdémateux, plutôt lisse et pâle.



- Un épaississement pariétal fissuré pouvant être le point de départ d'abcès ou de fistules.

2) Lésions évolutives

- Les ulcérations : elles sont de type « aphtoïde » (de petite taille, de fond blanc entouré d'un halo rouge, généralement sur muqueuse endoscopiquement normale). Elles peuvent être superficielles (allant de quelques millimètres à quelques centimètres, de forme variable, ronde, ovale ou en carte géographique) ou creusantes. On distingue alors des ulcérations plus ou moins étendues, avec ou sans puits mettant parfois à nu la musculature. Les lésions

peuvent aussi être confluentes. Les ulcérations peuvent également être sténosantes, avec une muqueuse boursouflée.



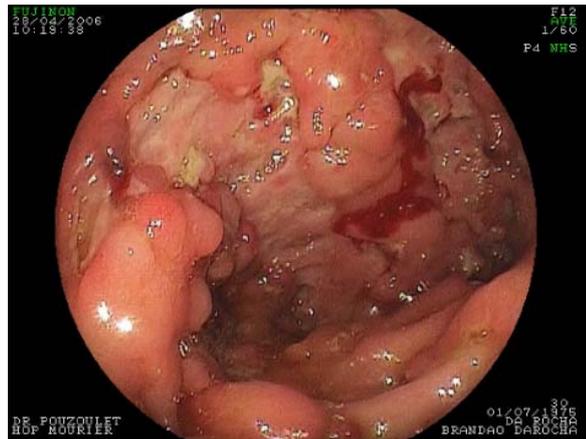
Lésion de type aphtoïde



Ulcérations superficielles



Ulcérations en puits



Ulcérations creusantes avec visualisation de la musculature

- Un érythème en plaque : s'étalant en bandes longitudinales de plusieurs centimètres,



- Des fistules, caractérisées par un œdème et un érythème au niveau de l'orifice. Elles peuvent être difficilement décelables au milieu d'une muqueuse boursouflée ou même être confondues avec des lésions ulcéranes en puits.

3) Lésions cicatricielles

- Des pseudopolypes : ce sont des séquelles hypertrophiques d'ulcérations superficielles ou creusantes cicatrisées
- Des sténoses : ulcérées, inflammatoire ou cicatricielles, consécutives à l'épaississement pariétal.

La prévalence de ces lésions a été évaluée dans une étude du GETAID portant sur 142 patients atteints de MC en poussée : ulcération superficielle (93%), ulcération creusante (74%), œdème (49%), érythème (44%), pseudopolype (41%), ulcération aphtoïde (41%), sténose ulcérée (10%) et sténose non-ulcérée (2%).(19)

3 - Aspects Microscopiques

À l'examen microscopique, on observe des lésions polymorphes avec alternance de plages lésées et saines. Les lésions sont transmurales, c'est-à-dire diffuses dans la paroi, touchant les couches de la muqueuse à la séreuse. L'inflammation affecte l'ensemble des plans anatomiques de la paroi intestinale, impliquant le mésentère et les ganglions lymphatiques locaux.(23)

En effectuant des biopsies tissulaires, on observe des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose centrale et de type caséux (composé d'une couronne périphérique lymphoïde et de cellules épithélioïdes et géantes au centre, figure 8). On peut les retrouver dans toutes les couches de la paroi intestinale, le plus souvent dans la partie distale de l'intestin ainsi qu'au niveau des zones pathologiques et dans ganglions lymphatiques et à la période initiale de la maladie. Ces granulomes ne sont pas spécifiques à la maladie de Crohn ; en effet, ils peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies comme la sarcoïdose ou la tuberculose intestinale. Ils sont d'une grande valeur diagnostique et constituent les lésions les plus recherchées même si on ne les retrouve dans environ 40 à 60% des cas de maladie de Crohn.(10,25,26)

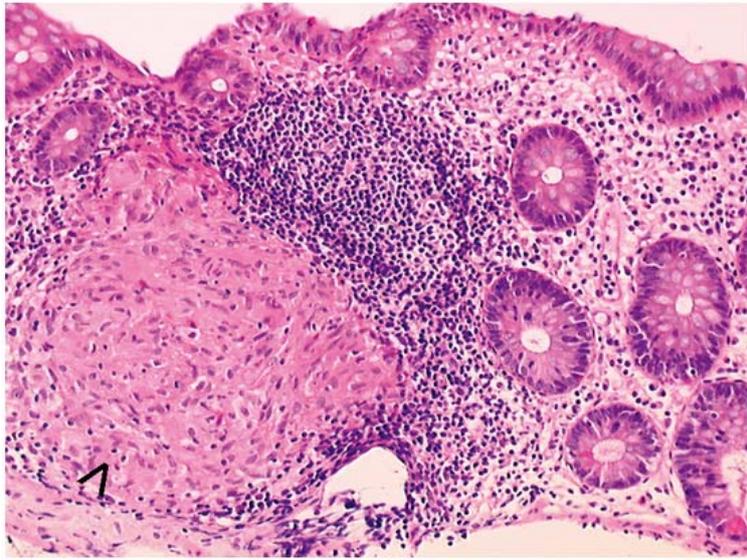


Figure 8 : Muqueuse colique avec un infiltrat inflammatoire (amas lymphoïde) et un granulome épithélioïde sans nécrose (flèche) observé en microscopie.(25)

On peut également observer, en phase plus tardive, une fibrose témoignant d'un processus cicatriciel pouvant être responsable du caractère sténosant de l'affection.

L'immuno-histochimie a permis de caractériser l'inflammation au niveau des zones lésées : on observe une augmentation de macrophages, de polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE) ainsi que des lymphocytes T et B. (6)

V - Aspect immunologique de la Maladie de Crohn

1 - Système immunitaire du tube digestif

1) Immunité innée

Le tube digestif est la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement. Les cellules qui composent son épithélium vont être en contact constant avec des corps étrangers (aliments, microorganismes de la flore commensale).

La flore intestinale commensale est un microbiote complexe (10^{13} à 10^{14} microorganismes) composé de plusieurs types de bactéries. Sa formation débute dès la naissance. On y retrouve notamment *Clostridium* spp. ou *Escherichia Coli* par exemple. Ces bactéries sont une source potentielle de ligands et d'antigènes pouvant activer une réponse immunitaire. Leurs productions de métabolites (à partir des carbohydrates de la lumière intestinale) peuvent également affecter les fonctions épithéliales et immunitaires.(27)

Épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est composé d'une seule couche de cellules recouvrant un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques : la *lamina propria* ou chorium (figure 9). Les cellules des cryptes des villosités se divisent pour en créer de nouvelles qui migrent jusqu'au sommet des villosités pour y mourir.

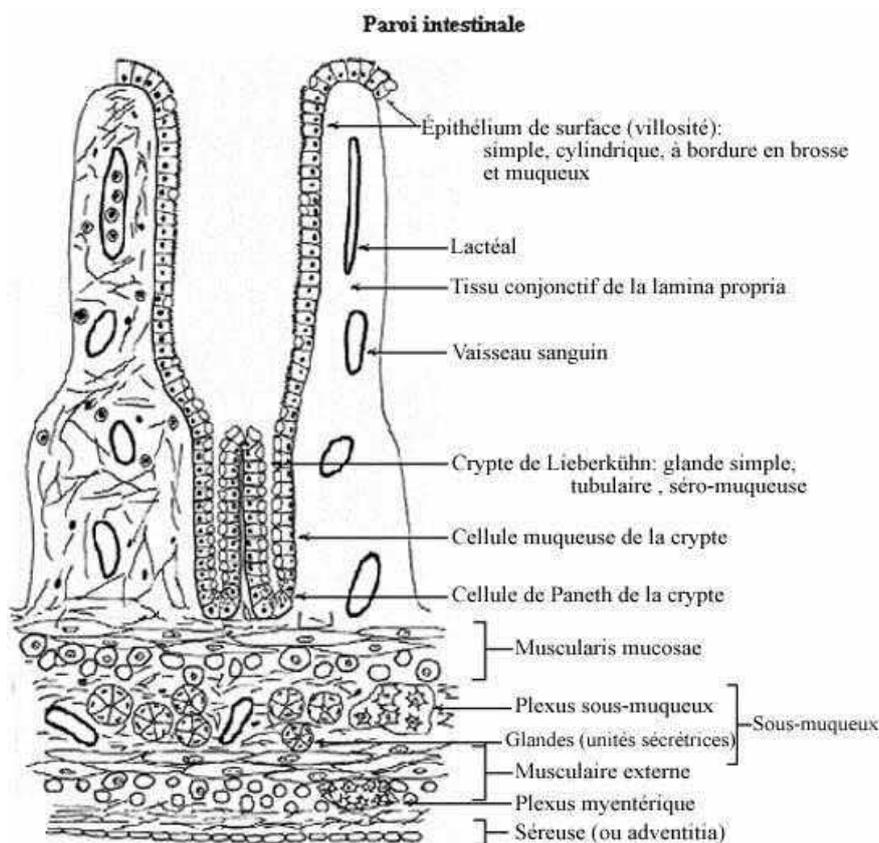


Figure 9 : Structure de la paroi intestinale ¹

Les cellules de l'épithélium sont jointives grâce à des jonctions serrées (faisant intervenir des protéines transmembranaires : les claudines et les occludines) et recouvertes d'un glycocalyx protégeant la membrane externe. Cette structure permet de limiter le contact direct entre le corps et l'environnement extérieur. Dans le fond des cryptes, les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens : les α -défensines, et le lysozyme. La β -défensine est également retrouvée dans les peptides antimicrobiens de la lumière intestinale. Ces protéines bactéricides, par action de lyse membranaire, permettent une régulation de la flore commensale. (28,29)

¹ Source : <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre13.html>

Récepteurs de l'immunité innée

Mais les cellules épithéliales ne sont pas seulement une barrière stricte excluant tout contact entre les bactéries, leurs antigènes et la *lamina propria* : elles participent activement à l'immunité innée en exprimant à leur surface des récepteurs transmembranaires les PRR (*Pattern Recognition Receptors*) tels que les TLR (*Toll Like Receptors*) ainsi qu'intracellulaires, les NLR (*NOD Like Receptors*) : NOD1 et NOD2. Ces récepteurs permettent la reconnaissance de fragments de bactéries. Par exemple le TLR4 est spécifique du Lipopolysaccharide (LPS) bactérien, le TLR2 des lipoprotéines et du peptidoglycane, le TLR5 de la flagelline etc.

La liaison de ces antigènes induit l'activation d'une cascade de signaux intracellulaires incluant le NFκB et les MAP Kinases (figure 10). Ces voies de transduction vont conduire à la production de médiateurs pro- et anti-inflammatoires : les cytokines (IL-1β et TNFα, pro inflammatoires).

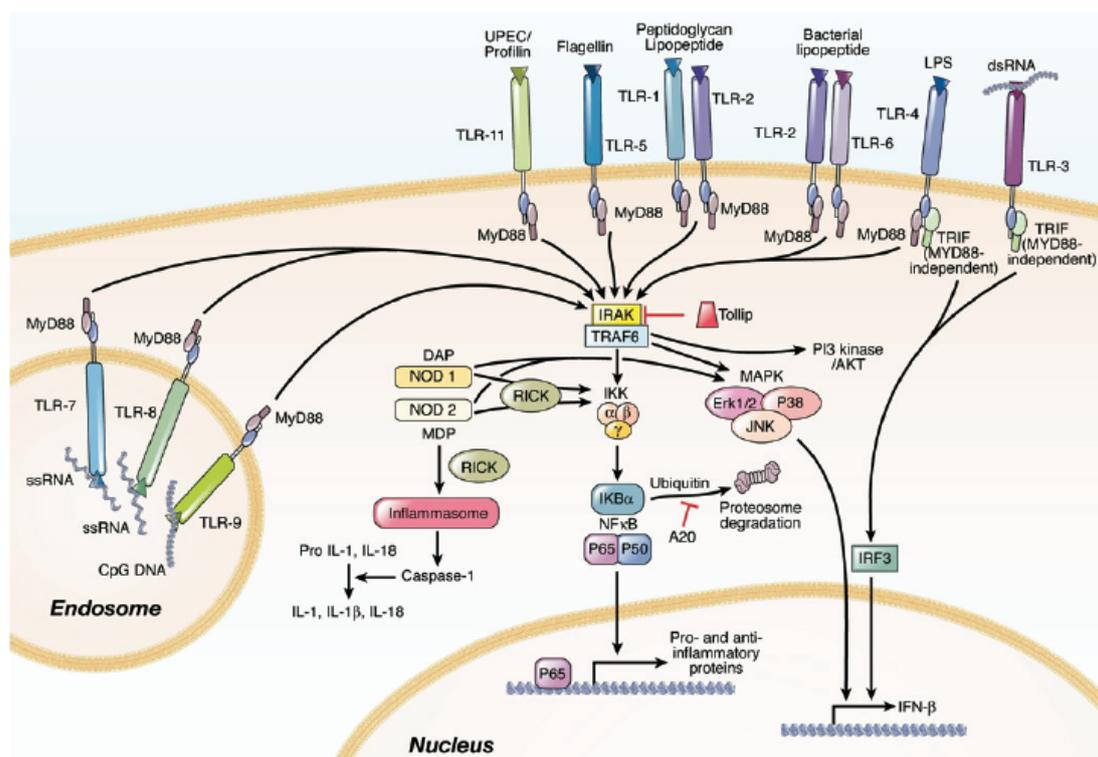


Figure 10 : Reconnaissance des ligands bactériens par les TLR et NLR et activation des voies NFκB et des MAP Kinases.(27)

Il existe une régulation de l'activation de ces signaux par IκB (*inhibitor of NFκB*), le PPARγ (*Peroxisomal proliferator-activated receptor*), l'IL-10 et le TGF-β.(27,28)

Cellules présentatrices d'antigènes

On retrouve également dans le processus de l'immunité innée d'autres types cellulaires : les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages ainsi que les cellules dendritiques qui ont un rôle de phagocytose de l'agent antigénique et donc la destruction de l'agent potentiellement pathogène, mais également la présentation de cet antigène grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui jouent un rôle intermédiaire entre l'immunité innée et adaptative.(30)

2) Immunité adaptative

Capture des antigènes de la lumière intestinale

Il existe trois manières de capturer un antigène de la lumière intestinale :

- Par les cellules épithéliales elles-mêmes qui vont ensuite le présenter directement aux lymphocytes grâce au CMH de classe II, ce qui est une voie minoritaire. Il existe un tissu lymphoïde diffus tapissant de façon plus ou moins dense la *lamina propria* sous-épithéliale afin de drainer les cellules lymphoïdes ainsi activées.
- Par les cellules dendritiques qui émettent des prolongements dans la lumière intestinale et, une fois l'antigène capté, vont migrer vers les ganglions mésentériques voisins.
- Par l'intermédiaire des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes isolés. Ce sont les sites de reconnaissance majeurs de l'immunité adaptative intestinale. Leur épithélium est particulier et comporte des cellules différenciées appelées cellules M qui, de par leur forme particulière, vont permettre un contact étroit avec les cellules dendritiques, les lymphocytes et les macrophages au niveau de leur membrane basale. Elles vont capter les microparticules qui arrivent à leur contact, leur faire traverser leur cytoplasme dans des vésicules (ce qui leur donne un aspect vacuolé) et les libérer dans un dôme sous-épithélial riche en cellules dendritiques qui vont pouvoir informer les cellules lymphoïdes B et T naïves.

Réponse adaptative

Les lymphocytes B produits au niveau des plaques de Peyer, des nodules lymphoïdes ou des ganglions mésentériques vont quitter ces structures via les canaux lymphoïdes efférents et se déverser dans la circulation générale au niveau du canal thoracique afin d'atteindre tous les tissus et muqueuses (figure 11). Les lymphocytes activés au niveau épithélial vont terminer leur différenciation en plasmocytes et sécréter des Immunoglobulines de type A (IgA) dimériques spécifiques de l'antigène afin de tapisser la surface muqueuse digestive et empêcher l'entrée de cet antigène.

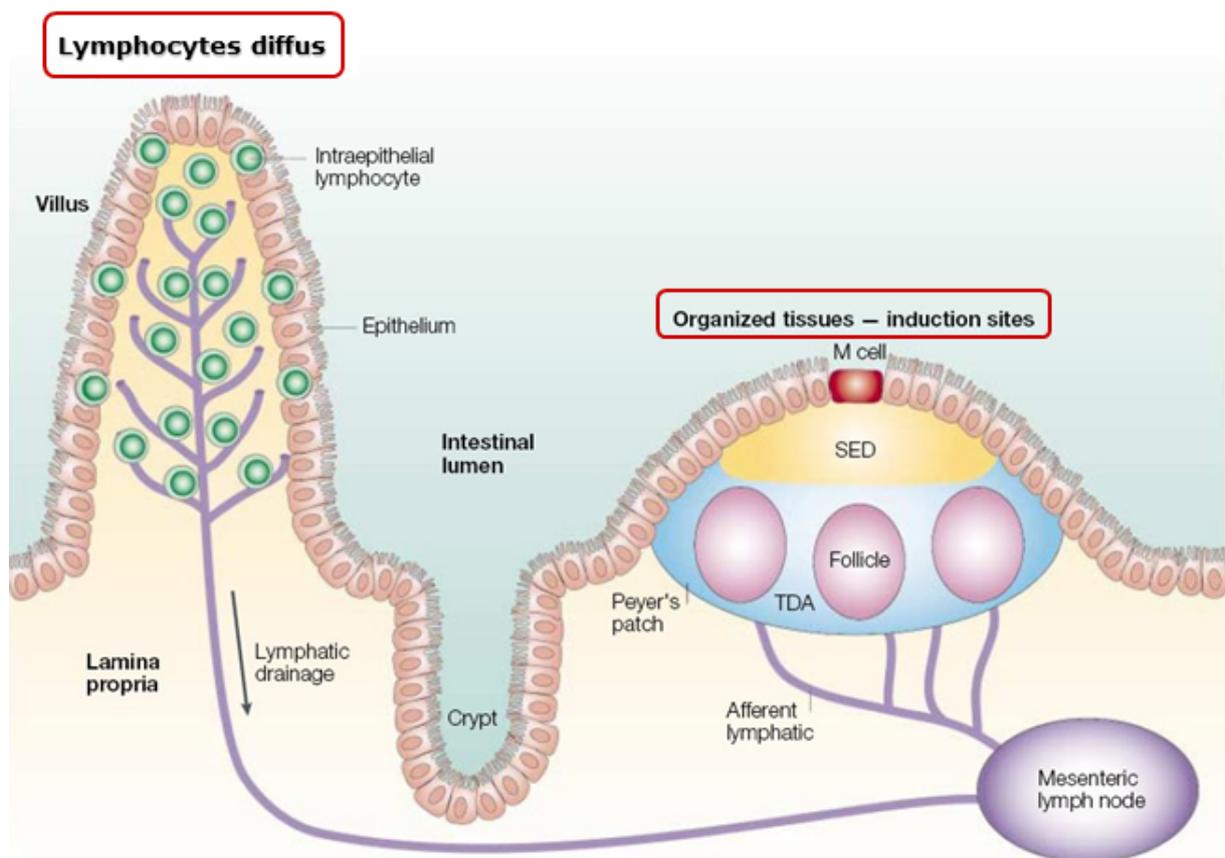


Figure 11 : Organisation du système immunitaire adaptatif digestif (28)

Les lymphocytes T (principalement ceux présentant le marqueur CD4) sont activés. Selon l'environnement inflammatoire et via les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène, le lymphocyte T naïf (T_0) se différenciera vers un phénotype effecteur pro-inflammatoire ou régulateur anti-inflammatoire (T_{Reg}). Par exemple, la présence de TGF- β ou d'Interleukine 10 (IL-10) favorisera un phénotype régulateur. À l'inverse, la présence de TNF- α , IL-6, IL-12 ou IL-8 favorisera un phénotype effecteur. On distingue 3 principaux types de lymphocytes T effecteurs, les Th1, Th2 et Th17 et 2 types de

lymphocytes T régulateurs, les T_{Reg} et les Tr1. (Les voies d'activations sont décrites dans la figure 12). Les différentes voies d'activation permettront la sécrétion de cytokines différentes.(30)

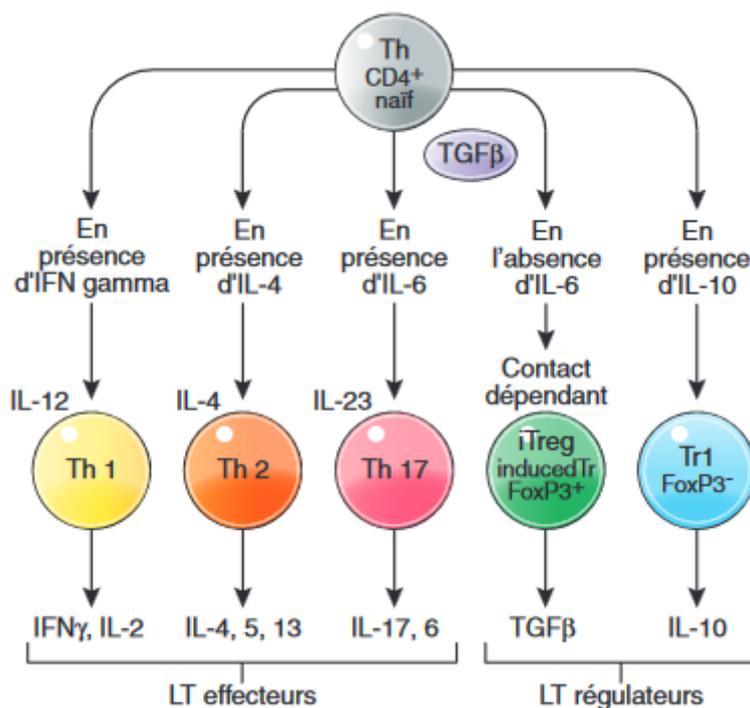


Figure 12 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs (30)

L'activation des lymphocytes T se fait de manière continue et crée un équilibre, même en absence d'infection. Cette activation dépend du microbiote intestinal et permet l'homéostasie intestinale. On notera un équilibre très fin entre les voies Th17 et T_{Reg}.

Il existe également des lymphocytes T intraépithéliaux possédant le marqueur CD8 qui sont répartis le long de la *lamina propria*. Ils vont avoir une activité cytotoxique une fois activés et sécrètent de l'Interféron γ (IFN γ). (30)

2 - Situation pathologique au cours de la maladie de Crohn

Il existe un modèle physiopathologique avançant que la maladie de Crohn résulterait d'une réponse immunitaire muqueuse inadaptée contre la flore intestinale perturbée d'un individu génétiquement prédisposé et en présence de certains facteurs environnementaux. On observe donc une rupture de l'homéostasie intestinale (figure 13).

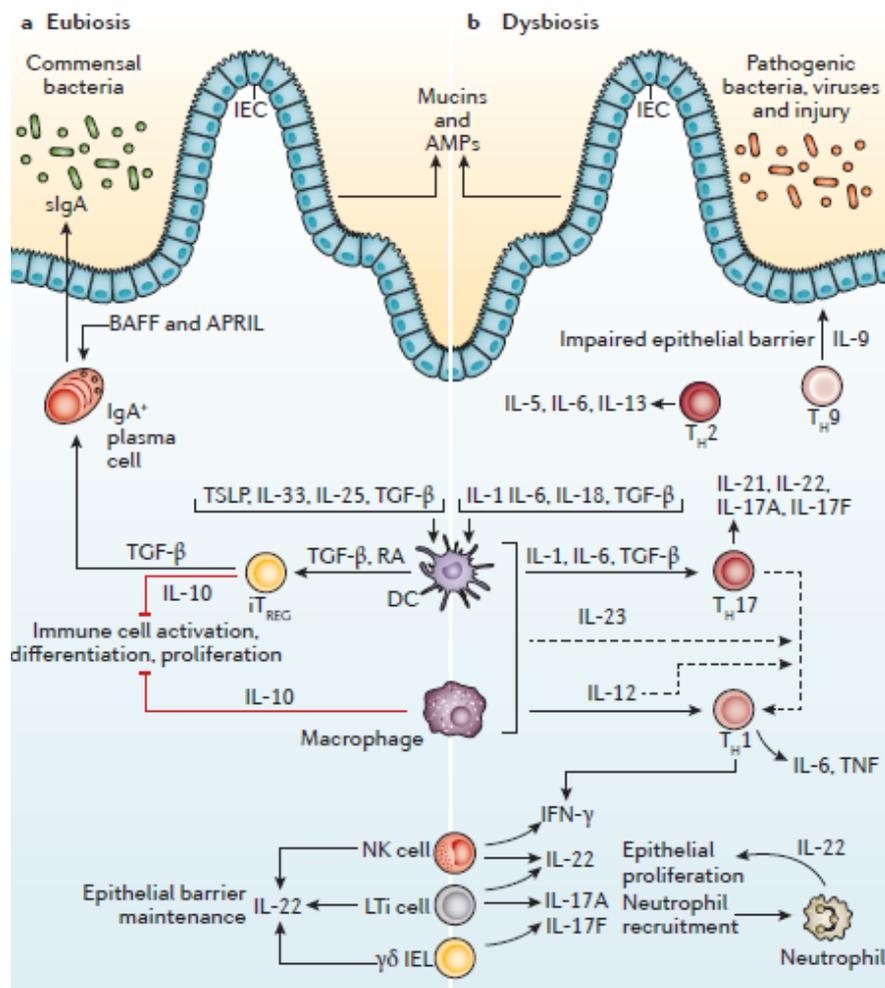


Figure 13 : Homéostasie intestinale et inflammation (27)

Tout d'abord, on observe fréquemment une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale avec, notamment une diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées. Celle-ci a été associée aux mutations de NOD 2 qui aurait également une influence sur la réponse immunitaire locale, mais son rôle n'est aujourd'hui pas clairement établi.(28,31) L'immunité innée est également modifiée avec une surexpression des TLR 4 par les cellules épithéliales, permettant la présentation du LPS au système immunitaire.(28)

On observe également un déséquilibre de la balance lymphocytes T effecteurs/régulateurs du fait de l'environnement de cytokines. Dans le cas non pathologique, les cellules dendritiques créent un environnement riche en TGF- β et IL-10 et faible en IL-6 et IL-23, favorisant une régulation entre les lymphocytes T_{Reg} et Th1/Th2. Du fait d'un signal encore mal connu aujourd'hui, dans le cas de la maladie de Crohn, l'homéostasie intestinale va être perturbée. Les cellules dendritiques vont enrichir l'environnement en IL-12 et favoriser la différenciation des lymphocytes T₀ en

Th1 et de par la production d'IFN γ inhiber la différenciation Th2. D'autre part, une augmentation de production d'IL-23 et d'IL-6 en présence de TGF- β va également favoriser la différenciation en Th17 et diminuer la production de T_{Reg} et induire la production d'IL-17.

Cette balance augmente la production de cytokines pro-inflammatoire, telles qu'IL-1, IL-6 et TNF- α , ainsi que des chémokines (IL-8) et de leurs récepteurs. La production des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes) et des molécules d'adhésion et de perméabilité vasculaire augmente. Les polynucléaires neutrophiles et macrophages sont recrutés et vont produire et dégranuler leurs protéases, ROS (*Reactive Oxygen Species*) et NO (espèces réactives de l'azote) induisant des dommages tissulaires importants (fibroses tissulaires, granulomes).

VI - Signes cliniques

La Maladie de Crohn est une pathologie chronique évoluant par poussées de durée et d'intensité variables entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins complète. Les manifestations cliniques observées sont fonction de la topographie de la maladie et de son évolution. On distingue les manifestations digestives, les signes cliniques généraux et les manifestations extra-digestives.

1 - Manifestations digestives

Les symptômes intestinaux sont souvent révélateurs. Le tableau clinique regroupe des douleurs abdominales et des diarrhées associées ou non à des lésions ano-périnéales.

1) Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont quasi-omniprésentes dans un contexte de poussée évolutive, d'intensité variable (dans plus de 80% des cas de MC).(32) Elles sont avec ou sans rapport avec la diarrhée, de type spasmodique, associée ou non à des ballonnements.

En cas d'atteinte sténosante de l'intestin grêle, on peut observer un syndrome de König caractérisé par une douleur postprandiale tardive localisée en fosse iliaque droite d'intensité rapidement croissante, associée à un météorisme, des borborygmes et une sensation de blocage de gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale.

Cette symptomatologie amène fréquemment au diagnostic différentiel de l'appendicite aiguë. Ces symptômes sont en rapport avec un mécanisme d'occlusion transitoire du tube digestif.

On distingue également les épreintes : douleurs de type crampes généralement en fosse iliaque gauche précèdent l'exonération et soulagées par celle-ci. Elles caractérisent une atteinte recto-sigmoïdienne.(10,33)

2) Diarrhées

La diarrhée chronique est un symptôme dominant. Les diarrhées sont variables, constituées de 2 à 10 selles molles à franchement liquides par jour. Elles sont généralement non glairo-sanglantes, cet aspect témoignant d'une affection recto-sigmoïdienne.

Il n'est pas rare d'observer une alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation lors de la maladie de Crohn.(10,34)

3) Lésions ano-périnéales

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont très caractéristiques de la Maladie de Crohn et d'une grande valeur diagnostique. On considère que plus d'un malade sur deux a, aura ou a eu une atteinte ano-périnéale au cours de sa maladie (incidence cumulée de tous les types de lésions de 74% après 10 ans). Les lésions ano-périnéales sont d'autant plus fréquentes et graves que la maladie en amont est distale (atteinte du colon et/ou du rectum). Les localisations inflammatoires rectales s'accompagnent dans 92% des cas de LAP, tandis que lors d'une atteinte iléale isolée, seulement 12% de LAP sont retrouvées. Celles-ci vont avoir une évolution propre, parfois en décalage avec la pathologie sus-jacente. Elles peuvent même être inaugurales et précéder les atteintes intestinales (20 à 36% des cas).(28,35,36)

On distingue différents types de lésions :

Les ulcérations et fissures :

- Les fissures crohniennes
- Les pseudomarisques inflammatoires ulcérées : tuméfactions marginales turgescentes et lymphoedémateuses, fendues à la face interne par ulcération

linéaire se prolongeant dans le canal anal. La lésion est suintante à bord granuleux épais. L'examen est douloureux.

- Les ulcères creusants de la muqueuse rectale distale, pouvant donner un prolongement fistuleux.
- Les ulcérations marginales extensives, avec perte de substance débutant parfois au niveau anal, atteignant le scrotum ou la vulve.(35,36)

Les suppurations :

Elles regroupent les abcès et fistules (ayant un caractère de chronicité, sont des orifices ou conduits se formant anormalement entre deux organes ou entre un organe et la surface du corps). Elles apparaissent lors d'une poussée inflammatoire et peuvent persister après rémission.

- Les abcès aigus : suppurations cloisonnées sous tension siégeant dans différents plans anatomiques péri-ano-rectaux.
- Les fistules digestives : entéro-entériques (iléo-iléale, iléocolique...), pouvant aggraver les problèmes nutritionnels ou encore les fistules externes abouchant à la peau, souvent post-opératoire apparaissant sur le trajet d'une cicatrice de laparotomie. Le sujet présente des douleurs abdominales suivies d'un tableau septique qui cède au moment de l'abouchement à la peau.
- Les fistules ano-recto-périnéales
- Les fistules ano-recto-vaginales
- Les fistules ano-recto-urinaires, occasionnant des infections urinaires, une pneumaturie ou encore une fécalurie.(28,35,36)

Les sténoses :

Elles s'installent généralement entre les phases de poussées, lors de ce que l'on appelle des phases de rémission-cicatrisation.

- Les sténoses anales : cicatrisation endoluminale et membranaire rétractile d'une fissure ou d'une ulcération.
- Les sténoses ano-rectales
- Les sténoses rectales distales : résultant de la rétraction cicatricielle d'une suppuration péri-ano-rectale. Le processus de cicatrisation est ici tunellaire.

Un mode de classification des LAP a été établi pour permettre un langage universel. Plusieurs classifications sont utilisées selon l'intérêt porté : anatomique, pathogénique ou pronostique.

La classification de Cardiff (figure 14) est strictement anatomique et permet de faire un état des lieux standardisé à un moment donné des LAP. Elle comporte trois rubriques de bases (U pour Ulcérations, F pour Fistules et/ou Abscesses et S pour Sténoses) auxquelles d'autres caractéristiques sont souvent associées (A pour Lésions anales associées, P pour Atteinte Luminale et D pour Degré d'activité de la maladie ano-périnéale).

La classification d'Irvine ou PDAI ainsi que l'index d'Allan sont, de leur côté, des classifications cliniques.

Classification anatomique de Cardiff.

U = ulcération	F = fistule	S = sténose
0 : absente	0 : absente	0 : absente
1 : fissure superficielle a : antérieure b : latérale c : avec pseudomarsique	1 : basse/superficielle a : périanale b : anovulvaire/ anoscotale c : intersphinctérienne d : anovaginale	1 : réversible a : spasme du canal anal b : diaphragme du bas-rectum c : spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
2 : ulcère profond a : canal anal b : bas-rectum c : avec extension pariétale	2 : haute a : borgne, supralévatorienne b : haute direct (anorectale) c : haute complexe d : rectovaginale, iléopérinéale	2 : irréversible a : sténose anale b : fibrose sténosante extra-rectale
A = lésions anales associées	P = maladie luminale	D = activité de la maladie anale
0 : aucune 1 : hémorroïde 2 : cancer 3 : autre	0 : absente 1 : rectale 2 : colique 3 : grélique 4 : non connue	1 : active 2 : inactive 3 : sans conclusion

Figure 14: Classification de Cardiff (35)

4) Complications intestinales

On remarque que 50% des patients atteints de MC présentent une forme compliquée au cours de son évolution, dont un quart de fistules ano-périnéales.(23)

Fistules et abcès

Les lésions ano-périnéales vues précédemment sont déjà une forme de complication de la pathologie, surtout en ce qui concerne les abcès et fistules sous toutes leurs formes. L'incidence des fistules est de 21 à 33% après 10 ans d'évolution, de 26 à 50% après 20 ans.(36)

Obstruction et occlusion intestinale

Elle survient en général dans l'intestin grêle au niveau d'une sténose ou au niveau d'une localisation inflammatoire entraînant un œdème et une hyperplasie musculaire. La lumière intestinale étant réduite, le transit se fait moins facilement, on observe alors un syndrome de König. Ce phénomène est souvent réversible en cas de bonne réponse médicamenteuse. En cas de vraie occlusion (associée à des vomissements et un arrêt total du transit), un traitement chirurgical s'impose.(10,23,37)

Perforation intestinale

Elle peut se produire en cas de rupture ou de fissure de la paroi intestinale, provoquant une infection de la cavité abdominale (péritonite) ou un abcès localisé.

Mégacôlon toxique

Cette complication est rare mais grave. Le patient présente un tableau toxi-infectieux, un côlon très dilaté, des douleurs abdominales parfois associées à de la fièvre. Il s'agit d'une urgence chirurgicale.(10,23)

Hémorragies intestinales

Elles sont rares mais peuvent être gravissimes et récidivantes. Les hémorragies digestives sont le plus souvent d'origine colique.

Cancers

On observe une fréquence accrue des carcinomes coliques et intestinaux. Le risque de cancer colorectal est estimé à 3% après 10 ans d'évolution de la maladie, à 6% à 20 ans et 8% à 30 ans. Ce risque justifie un contrôle par coloscopie régulier en cas de localisation colique de la pathologie.(23)

2 - Signes généraux

L'état général est altéré. Une fatigue est fréquemment présente associée à une fièvre modérée (pouvant devenir plus importante en cas de tableau septique au cours de MC compliquée d'abcès) et parfois à des nausées et vomissements. On observe également une anémie par carence martiale ainsi que des vitamines B9 et B12. Le patient présente une perte pondérale plus ou moins importante et une perturbation de son état nutritionnel. L'amaigrissement rencontré le plus fréquemment est la résultante de 4 facteurs :

- Une diminution des *ingesta*, conséquence d'une anorexie volontaire (transitoire), une altération du goût, des douleurs abdominales (d'où la « peur » de manger), une alimentation non adaptée ou des problèmes d'obstruction intestinale.
- Un hypercatabolisme dû à l'inflammation, aux ulcérations de la muqueuse, aux complications septiques ainsi que les traitements par corticoïdes.
- Une perte protéique augmentée : due à la présence de fistules, au drainage lymphatique altéré et une inflammation de la muqueuse intestinale.
- Une malabsorption intestinale, due aux épisodes de diarrhées ou aux résections chirurgicales intestinales.(10,23,38)

Certaines pathologies secondaires sont associées à la dénutrition :(23)

Déficit	Pathologies induites
Hypoprotéinémie	Oedèmes, retard de croissance
Zinc	Agueusie, dermatoses
Calcium	Ostéoporose, tétanies
Magnésium	Tétanies
Vitamine K	Troubles de l'hémostase
Vitamine C	Scorbut
Vitamine B12, Folates et Fer	Anémie

3 - Manifestations extradiigestives

La MC est associée dans 20 à 30% des cas à des complications extra-digestives.(39)

1) Manifestations articulaires et ostéologiques

Elles sont fréquentes (25% des patients), non infectieuses, le liquide de ponction étant stérile, et sont retrouvées plus souvent en cas d'atteinte colique que grêlique.(23)

Atteintes articulaires périphériques

Ce sont les plus fréquentes des atteintes articulaires. Elles sont rarement inaugurales et surviennent quelques années après l'apparition des symptômes digestifs.(39) Elles prennent la forme de rhumatismes périphériques et évoluent parallèlement aux poussées digestives. Elles vont de la simple arthralgie à des arthrites aiguës et douloureuses. Ces arthrites sont non déformantes, mono- ou polyarticulaires et affectent généralement les genoux, coudes, poignets, chevilles et les articulations métacarpo- et métatarso-phalangiennes de façon non symétrique. Radiologiquement, on ne retrouve pas d'érosion. Les tests d'arthrite spécifiques (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde) sont négatifs.(10,23) On retrouve parfois une synovite granulomateuse associée à une arthrite destructrice.(39) Après la survenue d'un épisode articulaire, la récurrence survient dans plus de 50% des cas.(6)

Atteintes articulaires axiales

Elles regroupent la sacro-iliite et la spondylarthrite ankylosante. Elles ne sont pas corrélées à l'état inflammatoire du tube digestif.

La sacro-iliite est caractérisée par une inflammation des articulations sacro-iliaques, le plus souvent unilatérale. Elle est non associée à une atteinte rachidienne et est indépendante de l'antigène HLA-B27. Elle touche plus fréquemment la femme que l'homme et se manifeste par des douleurs lombaires basses associées à une raideur matinale s'améliorant après une période de dérouillage.

La spondylarthrite ankylosante (SA) touche plus fréquemment l'homme que la femme. Elle précède l'atteinte digestive dans plus de 50% des cas, le délai entre l'apparition des symptômes rhumatologiques et digestifs peut atteindre 20 ans. Les manifestations cliniques ne sont pas rythmées par l'apparition des poussées digestives. Elles se manifestent par des douleurs pelvi-rachidiennes et une ankylose rachidienne progressive. Les symptômes persistent souvent après un traitement chirurgical et/ou médical des symptômes digestifs. Il existe une relation très claire entre ces symptômes

et la présence de l'antigène HLA-B27 (présence dans 50 à 70% des cas), même si la recherche s'avère moins positive qu'au cours d'une SA primitive. (6,23,39)

Les traitements des manifestations articulaires font appel au repos et à l'exercice physique visant à lutter contre le raidissement rachidien en cas d'atteinte axiale. Les antalgiques peuvent être utilisés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être évités (bien qu'améliorant grandement les symptômes en cas de spondylarthrite ankylosante) car ils peuvent être responsables de poussées digestives.(39)

Ostéoporose

On observe une baisse de la densitométrie osseuse (DMO) chez les patients atteints de MC. Cette baisse de la DMO est principalement due à une diminution de la formation osseuse, probablement en rapport avec l'inflammation intestinale et la formation de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6. La prévalence de l'ostéoporose densitométrique est estimée à 15%. Les facteurs de risque d'apparition de cette pathologie sont : un indice de masse corporelle faible, un grêle court (malabsorption), une corticothérapie (notion de dose cumulée importante), un âge plus important (corrélation avec la ménopause chez la femme), une mutation génétique portant sur les gènes codant pour l'IL-6 et l'IL-1RA. Il est donc important d'initier une supplémentation vitamino-calcique chez ces patients, surtout ceux bénéficiant d'une corticothérapie au long cours.(39)

Ostéomalacies

Elles sont peu fréquentes et ont peu d'incidence dans la baisse de la DMO. L'absorption de la 25-OH-vitamine D3 se fait normalement au cours de la MC. Il faut cependant prendre en compte qu'une supplémentation en vitamine D est actuellement quasi-systématiquement proposée aux patients.(39)

2) Troubles cutanéomuqueux

Ils sont présents chez 15% des patients et sont plus fréquents en cas d'inflammation colique. Ils sont corrélés avec le degré d'inflammation digestive.(23)

Aptose buccale

Il s'agit le plus fréquemment d'aphtes communs siégeant sur les lèvres, la face inférieure de la langue, les joues et le plancher de la bouche. Cette aptose buccale évolue par poussées régressant sous 1 à 2 semaines. Sa prévalence est de l'ordre de 20%.⁽⁶⁾

Érythème noueux

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente (6 à 15% des cas). Elle est généralement bénigne et guérit sans cicatrices. L'érythème noueux se manifeste par des éruptions cutanées douloureuses, bilatérales, faites de papules surélevées et de nodules érythémato-violacés allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre (figure 15). Les lésions sont prédominantes sur les faces d'extension des bras et des jambes. La douleur diminue en position couchée.^(6,40)

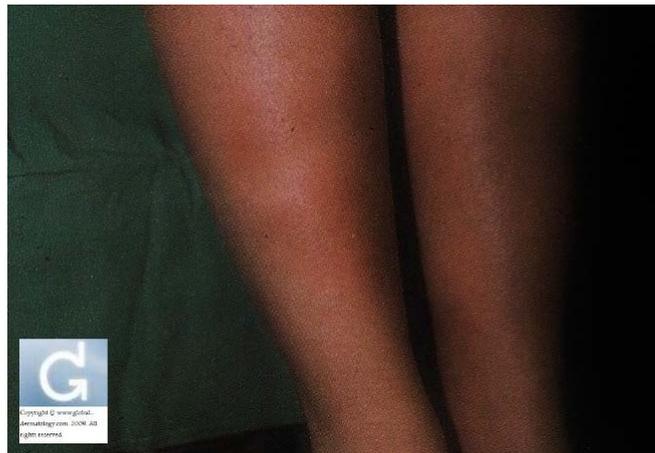


Figure 15: Erythème noueux⁽⁴⁰⁾

Pyoderma gangrenosum

Cette affection est moins fréquente : elle s'observe chez 2 à 5% des MICI à localisation colique. Il s'agit d'une dermatose neutrophilique (sans infection) pouvant atteindre le tronc et les membres inférieurs, favorisée par un traumatisme. Il débute par une pustule évoluant vers une ulcération plus profonde entourée d'un bourrelet violacé (figure 16). Ces lésions guérissent en laissant des cicatrices.^(6,23,40)

On peut observer d'autres lésions neutrophiliques comme le syndrome de Sweet, des abcès aseptiques ou encore une éruption pustuleuse disséminée.⁽⁴⁰⁾



Figure 16: Pyoderma gangrenosum (6)

Lésions cutanées granulomateuses

Elles sont liées à une atteinte de la peau par un processus inflammatoire identique à celui présent dans le tube digestif. Elles sont caractérisées par un granulome géantocellulaire sans nécrose caséuse, visible en biopsie dans environ 1/3 des cas. Localisées dans la sphère orale ou dans la région ano-périnéale, on parlera de lésions par contiguïté. Lorsqu'elles apparaissent plus à distance du tube digestif, elles sont dites « métastatiques ». (41)

3) Troubles oculaires

Ils surviennent dans moins de 10% des cas de MC, le plus souvent en cas d'atteinte colique ou iléo-colique. Les principales atteintes retrouvées sont l'uvéite, la sclérite et l'épisclérite, qui touchent donc le segment antérieur. Les atteintes postérieures (papillite ou choroïdite) sont beaucoup plus rares. (6)

Uvéite antérieure

L'uvéite est une inflammation de la tunique vasculaire de l'œil. Elle constitue la principale manifestation oculaire des MICI, avec une fréquence de 1.9 à 4.5% dans la MC. Son évolution est synchronisée avec les poussées digestives et son traitement

basé sur une corticothérapie locale et/ou générale. Elle peut se compliquer d'une cataracte ou d'un glaucome. Les récurrences sont fréquentes.(42)

Sclérite et épisclérite

La sclérite est une inflammation de la sclérotique qui est la membrane extérieure protectrice de l'œil. L'épisclérite est une inflammation de l'épisclère, qui se situe entre la conjonctive et la sclérotique. La sclérite, à l'inverse de l'épisclérite, est une pathologie destructrice.(23)

4) Troubles hépato-biliaires

La prévalence des diverses affections hépatobiliaires est élevée, pouvant aller jusqu'à 50%. Elles sont décelées le plus fréquemment sur les anomalies du bilan biologique.

Stéatose hépatique

La stéatose est l'anomalie hépatique la plus fréquemment associée aux MICI. Sa prévalence peut, selon les études, atteindre les 40%. Cette affection est généralement asymptomatique et n'a habituellement pas de conséquence clinique. Elle est favorisée par la dénutrition, la corticothérapie et la nutrition parentérale.

Lithiase biliaire

La lithiase biliaire a une prévalence entre 13 et 34% dans la MC. Elle est plus fréquemment retrouvée en cas d'atteinte iléale et/ou de résection iléale. Elle s'explique par une réduction de résorption des sels biliaires au niveau iléal induisant une sursaturation de la bile en cholestérol.

Pancréatite aiguë ou chronique

Elle peut être d'origine médicamenteuse (azathioprine, mésalazine, salazopyrine, corticoïdes ou métronidazole) ou consécutive à une lithiase biliaire ou un reflux biliaire en cas de Crohn duodéal. La pancréatite auto-immune est rare.(6)

Cholangite sclérosante primitive (CSP)

La CSP est une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques. Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie des voies biliaires. Sa

prévalence est de 9% dans la MC (elle est plus fréquente en cas de RCH). Elle touche généralement le sujet jeune (avant 40 ans) et masculin (2/3). Il pourrait s'agir d'une réponse immunitaire intestinale non adaptée chez des sujets génétiquement prédisposés. Ses risques principaux d'évolution sont la cirrhose biliaire secondaire ou le cholangiocarcinome.(43)

D'autres complications plus rares peuvent être rencontrées, comme des abcès hépatiques le plus souvent localisés sur le lobe droit, une hépatite granulomateuse, une lymphome T hépatosplénique ou une thrombose-porte (souvent associée à d'autres facteurs de risques tels que le tabac, une contraception œstroprogestative ou un alitement prolongé).(44)

5) Troubles urologiques

Lithiases urinaires

Elles sont présentes chez 10 à 30 % des cas de MC. Elles sont consécutives à une hyperabsorption des oxalates alimentaires. Il y a donc une hyperoxalurie (qui peut être massive $>1\text{mmol/l}$) et formation de cristaux d'oxalate de calcium dans les conduits urinaires. Elles sont plus fréquentes en cas de forme iléale de la pathologie ou en cas de résection iléale étendue.(23,45)

Fistules iléo-vésicales

Comme vu précédemment, des fistules iléo-vésicales peuvent apparaître. Elles auront pour conséquence des infections urinaires récidivantes, des pneumaturies ou encore des fécaluries.(35,36)

6) Manifestations thromboemboliques et vasculaires

Les complications thromboemboliques sont assez classiques dans la MC. Le risque de développer des complications est 3 fois plus élevé en cas de MC que dans la population générale. Elles sont attribuées à un état préthrombotique induit par l'activité inflammatoire de la maladie. On observe donc des troubles de la coagulation de type hypercoagulabilité. Les complications le plus souvent retrouvées sont des thromboses veineuses des membres ou des embolies pulmonaires. Mais certains cas de thromboses artérielles peuvent survenir. La survenue de ces complications est le plus

souvent associée à d'autres facteurs de risques (alitement prolongé, cathétérisme veineux central, période post-opératoire). (46,47)

4 - Évolution de la pathologie

La maladie évolue essentiellement par poussées entrecoupées de rémission de manière peu prévisible, de gravité variable d'un malade à l'autre et chez un même malade d'une phase évolutive à l'autre. Il est quasiment impossible de prédire lors de la première poussée quelle sera l'évolution de la maladie dans les années suivantes. Une étude a analysé les 5 premières années après le diagnostic et donne comme critères de gravité un âge inférieur à 40 ans, la prise de corticoïdes et la présence de lésions ano-périnéales. Les maladies diagnostiquées dans l'enfance restent souvent actives plus longtemps que les formes adultes. Il existe un score, l'indice de Best ou *Crohn's Disease activity Index* (CDAI) permettant de mesurer l'activité de la maladie, la classant selon le résultat en maladie de Crohn inactive, active ou sévère. (Détail du CDAI en Annexe 1)

Sur le plan lésionnel, les ulcérations aphtoïdes vont évoluer vers des ulcérations plus creusantes, jusqu'à la fistule ou la sténose, ainsi que des abcès. La localisation de lésions initiales est déterminante pour l'évolution de la pathologie : une atteinte iléale exclusive restera presque toujours localisée à l'iléon, il en est de même pour les atteintes coliques. Il existe également à terme, en cas de lésions étendues et anciennes du côlon, un risque de cancer colique. La possibilité de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est également plus importante lors d'atteintes plus anciennes de l'intestin grêle.

Chez les patients tabagiques, après un an d'arrêt du tabac, la pathologie devient moins agressive. Mais une faible proportion des patients (environ 10%) parvient à se sevrer du tabac.(19,48)

VII - Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Crohn repose sur la présence de signes cliniques et morphologiques et l'exclusion de causes spécifiques. En effet, il n'existe pas de symptôme ou de marqueur biologique spécifique à la maladie de Crohn.(23,28)

1 - Anamnèse et signes cliniques

Un diagnostic de Maladie de Crohn doit être évoqué devant toute présentation de diarrhée chronique, sanglante ou non, des douleurs abdominales, notamment dans la fosse iliaque droite, ainsi qu'une altération de l'état général. Il faut également suspecter une MC si le patient présente des infections péri-anales ou des manifestations extradigestives (surtout articulaires).(10,23)

Une maladie de Crohn peut également être évoquée et découverte au cours d'une diarrhée aiguë, d'une iléite aiguë ou d'une atteinte isolée du grêle.(6)

L'interrogatoire est important et permettra de mettre en évidence des antécédents personnels (petite taille sans contexte familial de petite taille, retard de croissance, prise d'AINS pouvant être l'élément déclencheur d'une colite) et/ou familiaux (présence de MICI chez d'autres membres de la famille).(19)

2 - Examens biologiques

1) *Biologie sanguine*

Le bilan biologique reflète un syndrome inflammatoire avec une élévation de la protéine C Réactive (CRP), de la vitesse de sédimentation (VS), de l'orosomucoïde et de l' α 2-globuline. Il révèle également une anémie ainsi que des carences en vitamines et oligoéléments, conséquences de la malabsorption. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose sont possibles. (10,23) Il peut également mettre en évidence des anomalies du bilan hépatique (ALAT, ASAT et γ -GT) suggérant une complication hépatique.(23) Un dosage de l'albuminémie permet d'évaluer l'état nutritionnel.(49)

Sont également effectuées les recherches de marqueurs sérologiques qui peuvent orienter le diagnostic : les Anticorps Anti-Saccharomyces Cervisiae (ASCA) et les Anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (pANCA). Le profil ASCA+/ ANCA- oriente vers une maladie de Crohn, tandis que ASCA-/ANCA+ est plus en faveur d'une RCH. Les ASCA sont présents dans 50 à 70% des MC contre 15% des RCH. Ces marqueurs ont une bonne valeur prédictive mais ne sont pas spécifiques, leur dosage n'est donc pas systématique.(10,23,49) Deux anticorps ont été plus récemment isolés et permettent plus spécifiquement le diagnostic de MC :

l'anticorps anti-OmpC et l'anticorps anti-I2. Ces dosages doivent néanmoins toujours être effectués parallèlement aux autres examens.(50)

2) Examen coprologique

Il est possible de doser la calprotectine fécale dans les selles. Il s'agit d'une protéine contenue dans le cytosol des Polynucléaires Neutrophiles. Le dosage de celle-ci est un marqueur puissant de l'inflammation intestinale. En effet, elle est significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI. (Valeur normale : 50µg/g de selles chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, une valeur >200µg/g indique une pathologie active, en dessous de 4 ans, les valeurs sont naturellement plus élevées). L'intérêt de ce dosage est qu'il permet d'effectuer un diagnostic différentiel non invasif avec les troubles fonctionnels intestinaux ainsi que le suivi de l'évolution de l'inflammation d'une MICI active et donc de vérifier l'efficacité du traitement en cours.(51,52)

Les causes infectieuses devant être écartées, surtout en cas de déclaration aiguë de diarrhée, il est effectué une coproculture avec notamment recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* et *Campylobacter*, ainsi qu'un examen parasitologique complet. Il est possible d'y associer une sérologie de yersiniose et d'amibiase, surtout en cas d'atteinte iléocaecale.(10,19)

3) Examens génétiques

Les recherches génétiques n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic de la maladie de Crohn. La recherche de la mutation du gène de susceptibilité NOD2/CARD15 a cependant largement amélioré les connaissances en matière de physiopathologie.(53)

3 - Examens morphologiques

Les signes cliniques et examens biologiques permettent d'évoquer la possibilité d'une maladie de Crohn mais le diagnostic peut réellement être posé après réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale et d'une coloscopie (figure 17). L'étendue des lésions digestives et/ou extradigestives peut également être évaluée grâce aux techniques d'imagerie médicale. Ces explorations permettent également une prise en charge thérapeutique plus adaptée de la pathologie.(19,54)

	Moyens cliniques et biologiques	Test biochimiques (calprotectine fécale)	Examens endoscopiques	Imagerie en coupe
Topographie	+	-	++	+++
Activité	+	+	+++	+++
Présence de complications	++	-	-	+++
Évolution après traitement	+	+	++	?

- : non utile ; + intérêt faible ; ++ : intérêt moyen ; +++ : intérêt majeur ; ? : intérêt en cours d'évaluation.

Figure 17 : Principaux facteurs déterminant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI. (54)

1) Imagerie

Abdomen sans préparation (ASP)

Il s'agit d'une radiographie de l'abdomen sans préparation au préalable. Elle est réalisée surtout en cas de poussées sévères de la maladie, pour rechercher une occlusion, une perforation intestinale ou une colectasie. Elle permet d'apprécier l'intensité et l'étendue des lésions. Elle est également utile pour la mise en évidence des lithiases biliaires.(55)

Transit du grêle

Il s'agit d'une radiographie intestinale réalisée après ingestion par le patient d'un produit de contraste (sulfate de baryum), opaque aux rayons X. Il permet une bonne visualisation de l'intestin grêle et permet la mise en évidence de sténoses, dilatations, d'ulcérations et de fistules.(1) Cependant cet examen reste long et irradiant et ses performances sont remises en cause par les nouvelles techniques d'imagerie.(56) Il est possible d'explorer de la même manière le côlon en faisant un lavement baryté : le produit de contraste est ici administré par voie rectale. L'intérêt de cet examen est aujourd'hui limité en raison du fort développement des examens endoscopiques.(1)

Echographie abdominale

L'échographie est une technique d'imagerie utilisant les ultrasons. Elle permet de mettre en évidence les tissus de consistance différente (solide, mou, liquide) dans des teintes différentes à l'écran. La présence d'air limite son efficacité puisque les ultrasons sont arrêtés mais les sondes plus modernes utilisant des fréquences élevées améliorent la performance de l'examen. Elle est également très opérateur-dépendant.

L'échographie permet la mise en évidence d'épaississements pariétaux, de complications comme les abcès, fistules ou phlegmons, de l'activité inflammatoire. Cette technique peut être utilisée sans danger chez l'enfant et la femme enceinte.(1,55)

Scanner ou Tomodensitométrie (TDM)

Cette technique consiste en la mesure de l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, permet une reconstruction en 2D ou 3D des structures anatomiques. Le scanner permet donc une étude de coupes anatomiques. Pour examiner des tissus particuliers, on peut administrer au patient un produit de contraste. En cas de grossesse, surtout dans les premiers mois, en raison de l'exposition aux rayons X, le rapport bénéfice/risque de la réalisation de cet examen doit être évalué. C'est l'examen le plus réalisé en routine dans le cadre du diagnostic et du suivi de la MC.

Dans le cas d'un entéroscanner (on optimise ici le scanner abdomino-pelvien pour analyser le grêle), on injecte au patient un produit de contraste et on lui administre progressivement et à débit constant une grande quantité de liquide (1,5 à 2L) *via* une sonde naso-jéjunale afin d'obtenir une distension optimale des anses grêliques (technique d'entéroclyse). L'entéroscanner permet une bonne visualisation des fistules entérales, des sténoses et dilatations sus-sténosiques, une meilleure détection des stades inflammatoires aigus ainsi qu'une différenciation accrue entre les épaississements fibreux cicatriciels et les épaississements aigus inflammatoires. Il permet également la détection des occlusions du grêle de bas grade.(1,6)

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM permet l'obtention d'une représentation 3D des structures anatomiques, ainsi que des coupes dans les 3 plans de l'espace, par l'utilisation d'un champ magnétique puissant et stable produit par un aimant supraconducteur. Cette technique repose sur la résonance magnétique nucléaire. L'IRM offre actuellement la même résolution spatiale que le scanner avec une meilleure résolution tissulaire, permettant cependant une meilleure visualisation des trajets fistuleux et des ulcérations. Cette technique représente une meilleure sensibilité et spécificité lors du diagnostic. Elle a l'avantage d'être non irradiante et d'éviter les risques de toxicité rénale due à l'injection de

produits de contraste. L'IRM est donc l'examen le plus complet qui puisse être réalisé pour le diagnostic et le suivi évolutif de la MC.

De la même façon que pour le scanner, il est possible de réaliser une entéro-IRM après absorption par le patient de liquide permettant une distension des anses grêliques.

Le coût élevé de la réalisation de l'examen et l'accessibilité restreinte aux machines sont néanmoins un frein à son utilisation courante pour le diagnostic.(1,55,56)

2) Endoscopie :

C'est une méthode d'exploration permettant l'observation de l'intérieur de cavités ou conduits inaccessibles à l'œil. La maladie de Crohn pouvant affecter tout le tube digestif, il est possible d'effectuer des endoscopies hautes et basses.

Endoscopie oeso-gastro-duodénale

Elle est réalisée à jeun, le plus souvent avec une simple anesthésie locale du pharynx. L'examen est désagréable pour le patient mais indolore. L'endoscope est introduit par voie buccale. Il permet d'observer les parois de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum (début de l'intestin grêle), ainsi que la réalisation de prélèvements (biopsies de muqueuse ou de lésions).

Coloscopie

Il s'agit de l'examen clé du diagnostic de la maladie de Crohn. Elle consiste en l'introduction de l'endoscope par voie rectale sous anesthésie et ayant absorbé dans les jours précédents une solution pour vider les intestins de résidus, permettant ainsi la visualisation de l'intégralité du rectum et du colon, jusqu'à la dernière anse du grêle. Elle permet de préciser le diagnostic de la maladie et de sa sévérité, de préciser l'étendue des lésions et des complications éventuelles (de type abcès fistules ou sténoses voire une évolution vers un cancer), mais également d'établir une surveillance de son évolution.

Au moment du diagnostic, des biopsies étagées sont réalisées puis observées au microscope permettant d'écarter les diagnostics différentiels (par exemple les infections bactériennes et virales) et les autres maladies inflammatoires.(1)

Vidéocapsule

La vidéocapsule est un dispositif ingérable de petite taille (12mm sur 21mm maximum, ressemblant à une gélule) muni d'un moyen d'enregistrement visuel et capable de transmettre les données acquises à un système d'enregistrement au niveau de la ceinture du patient sans liaison filaire. Le patient, à jeun et ayant absorbé une préparation pour coloscopie, va donc ingérer la capsule sans besoin d'anesthésie préalable, la capsule va progresser naturellement dans le tube digestif et être expulsée par voie naturelle.

Cet examen permet d'explorer l'intestin grêle en cas de présence de lésions grêliques non observables par endoscopie. Il est bien toléré, non irradiant, mais n'est réalisé qu'en deuxième intention après l'iléo-coloscopie.

Cet examen présente une contre-indication majeure : la sténose, qui pourrait provoquer la rétention de la capsule et provoquer une occlusion. Afin d'éviter tout risque d'incident de ce genre, une capsule « test », la capsule Patency, est administrée au patient préalablement. Celle-ci a la même taille que la capsule enregistreuse mais en cas de blocage se délite dans un délai de 48h.(1,57)

Scores

Le CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) est le seul score endoscopique validé dans la MC. Celui-ci est complet et détaillé et prend en compte les lésions et leur description pour chacun des cinq segments visualisés lors de la coloscopie (figure 18).

Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)											
	Rectum		Sigmoïde côlon gauche		Côlon transverse		Côlon droit		Iléon	Total	
Ulcérations profondes (0 à 12)		+		+		+		+		=	
Ulcérations superficielles (0 à 6)		+		+		+		+		=	
Surface des lésions en cm		+		+		+		+		=	
Surface des ulcérations en cm		+		+		+		+		=	
									Total A		
	Nombre de segments totalement ou partiellement explorés (1-5)									N	
	Total : A/N								=	Total B	
	Présence de sténose ulcérée + 3 points								=	C	
	Présence de sténose non ulcérée + 3 points								=	D	
	Total : B + C + D								=	CDEIS	

Figure 18 : Score CDEIS (58)

Les lésions superficielles ou creusantes sont cotées 0, 6 ou 12 points, la surface des lésions est mesurée par une échelle visuelle allant de 1 à 10. Il fait également état de la présence de sténose ulcérée ou non. Plus le score est élevé, plus les lésions endoscopiques sont sévères.

Il existe également le score endoscopique de Rutgeerts qui classifie les lésions iléales en cas de résection iléo-colique.(58)

4 - Critères diagnostics et classification

Suite aux différents examens réalisés, on pourra établir le diagnostic ou non de la pathologie selon plusieurs critères. On distinguera trois situations :

- A. MC certaine en cas de présence de granulomes épithélioïdes sur les biopsies perendoscopiques ou chirurgicales.
- B. MC probable dans 2 circonstances :
 - 1 – Lésion du côlon sans atteinte du grêle et au moins 3 des 4 critères suivants :
 - a) Histoire de diarrhée ou de douleurs abdominales depuis au moins 6 semaines
 - b) Anomalies radiologiques et/ou endoscopiques avec lésions segmentaires d'aspect pavimenteux et/ou sténoses coliques
 - c) Anomalies histologiques compatibles avec la MC
 - d) Fistules et/ou abcès en relation avec des lésions intestinales
 - 2 – Lésions du grêle avec ou sans atteinte du côlon et, quelle que soit la durée des symptômes, présence d'au moins 2 des 4 critères ci-dessus.
- C. MC possible dans 2 circonstances :
 - 1 – lésions du côlon sans atteinte du grêle et présence de d'au moins 2 des 4 critères indiqués ci-dessus
 - 2 – lésions du grêle avec ou sans atteinte du côlon et, quelle que soit la durée des symptômes, présence d'un des 4 critères indiqués ci-dessus. (32)

La classification de Montréal permet une description phénotypique et une meilleure localisation de la maladie :

Âge au diagnostic	A1 : <17 ans A2 : 17 à 40 ans A3 : >40 ans
Localisation	L1 : iléal L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon *
Evolution	B1 : non fistulisante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulisante P : atteinte périnéale

* L4 peut coexister avec L1, L2 ou L3

5 - Diagnostic différentiel

1) Appendicite aiguë

L'appendicite aiguë est un diagnostic différentiel important à réaliser avant une appendicectomie car fréquent. La douleur abdominale associée à un syndrome diarrhéique et ses signes extra digestifs peut orienter le diagnostic vers une maladie de Crohn iléo-colique.(48)

2) Iléites aiguës et colites inflammatoires

La Maladie de Crohn débute dans 10% des cas comme une gastro-entérite. Lorsqu'une diarrhée persiste malgré 3 jours de traitement symptomatique, il faut savoir explorer pour évaluer les éventuelles lésions.

Les iléites et colites inflammatoires sont principalement infectieuses mais peuvent avoir également des origines médicamenteuses (prise d'AINS par exemple), ischémiques ou associées à des pathologies auto-immunes (vascularites, maladie de Behçet).

Le diagnostic différentiel s'effectue par coproculture et/ou culture de biopsies muqueuses. En cas de coproculture positive et une réponse aux antibiotiques donnés (fluoroquinolones +/-métronidazole), on peut évoquer une infection. En revanche, en cas de coproculture négative et une absence de réponse aux antibiotiques, cela peut évoquer une MICI. Il faut néanmoins prendre en compte les germes non détectés en coproculture, par exemple le Cytomégalovirus (CMV) en cas d'immunosuppression, en cas d'infection parasitaire récente ou encore d'antibiothérapie récente pour *Clostridium difficile*.

Les infections peuvent être bactériennes (voir figure 19), virales (CMV, herpès ou adenovirus), parasitaires (*Entamoeba histolytica*) ou encore fongiques (*Candida* ou *Aspergillus*)

	Iléite possible	12 Aspect Crohn-like	Aspect RCH-like
13 <i>Aeromonas</i>	N	+	++
<i>Campylobacter</i>	O	++	+
<i>Clostridium difficile</i>	N	+	+
<i>E.coli</i> O157:H7	N	+	+
<i>Klebsiella oxytoca</i>	N	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	O	+++	+
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	N	+	++
<i>Salmonella</i>	O	+	++
<i>Shigella</i>	O	+	+++
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	N	+	+
<i>Yersinia</i>	O	+++	+

Figure 19: Principales bactéries pathogènes potentiellement responsables chez l'homme d'iléite terminale et de lésions endoscopiques mimant une maladie de Crohn (aspect Crohn-like) ou une rectocolite hémorragique (aspect RCH-like)(19)

Il faut savoir que toute initiation de traitement corticoïde ou immunosuppresseur chez un patient présentant une colite infectieuse non diagnostiquée peut avoir des conséquences dramatiques.(48)

3) Tuberculose intestinale

La tuberculose intestinale est un cas particulier d'infection intestinale à *Mycobacterium tuberculosis* le plus fréquemment. Cette pathologie reste assez rare dans les pays développés mais le nombre de cas tend à la hausse en raison des résistances aux traitements et de la pandémie du VIH. La contamination intestinale se fait par ingestion de mycobactéries d'origine pulmonaire, par contiguïté, par voie hématogène ou, plus rare, par voie alimentaire.

Sur le plan clinique, on retrouve des douleurs abdominales, de la fièvre, une altération de l'état général et une diarrhée de façon inconstante. Elle est associée à une tuberculose pulmonaire dans 20% des cas. A l'endoscopie, l'œsophage, l'estomac, le rectosigmoïde et l'anus sont rarement atteints, la tuberculose mimant les lésions macroscopiques de la maladie de Crohn. Les biopsies montrent des nécroses caséeuses ainsi que de gros granulomes confluents et multiples (dans la maladie de Crohn, les granulomes sont non nécrotiques).

Le diagnostic différentiel repose sur l'intradermoréaction à la tuberculine, positive dans 80% des cas, l'examen pulmonaire, l'analyse des biopsies intestinales en milieu de Lowenstein ainsi que sur un test sanguin peu sensible mais très spécifique du *Mycobacterium tuberculosis*, le test Quantiféron®.(48)

4) Rectocolite Hémorragique

La différenciation entre Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique est importante, notamment lorsqu'une chirurgie d'exérèse est envisagée. Elle est aisée dans la plupart des cas (en se basant sur les critères de la Figure 20) mais dans 10% des cas il sera impossible de classer la pathologie qui sera alors qualifiée de colite indéterminée.(48)

	RCH	MC
Atteinte rectale	+++	+
Atteinte continue	++	±
Intervalle de muqueuse saine	-	++
Ulcérations iléales	-	++
Tabac	protège (<10%)	aggrave (>50%)
Appendicectomie	rare	fréquence Nle
Inflammation	superficielle	transmurale
Mucosécrétion	très altérée	peu altérée
Granulome épithélioïde	non	oui
ASCA	-	+
pANCA	+	-
Génétique		Mutation NOD2

Figure 20 : Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.(48)

Partie 2 : Spécificités Pédiatriques

La maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent présente quelques spécificités par rapport à la pathologie de l'adulte. L'impact sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire représente le principal facteur de gravité. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance accrue afin d'apprécier l'activité de la maladie et l'efficacité des traitements. De plus, de nouvelles recommandations concernant le diagnostic des MICI chez l'enfant ont été publiées récemment.(19)

I - Épidémiologie et facteurs de risques

1 - Épidémiologie

Aux États-Unis, le nombre de patients atteints de MICI est estimé à plus d'un million dont environ 100 000 enfants et adolescents. Le registre EPIMAD a recensé tous les cas pédiatriques depuis 1988 (fixant la limite d'âge à 17 ans) et arrive à une proportion de 7,2% de l'ensemble des MICI, ce qui est en deçà des 10 à 25% retrouvés dans la littérature. Cette différence de chiffres peut s'expliquer par la méthodologie employée par le registre EPIMAD pour collecter ses données : en effet, il effectue une recherche sur la population générale (chez les praticiens hospitaliers mais également chez les gastro-entérologues libéraux) alors que les autres études sont généralement effectuées en milieu hospitalier exclusivement. (19) L'incidence des formes pédiatriques de la maladie a augmenté de 71% chez les 10-19 ans entre 1988 et 2007 dans le Nord de la France.

La maladie de Crohn est la maladie inflammatoire chronique des intestins la plus fréquente en pédiatrie : 72% sont des maladies de Crohn, 24% sont des rectocolites hémorragiques et 4% restent des colites indéterminées. L'âge médian de déclaration de la pathologie est aujourd'hui de 14 ans et le diagnostic est de plus en plus précoce. La pathologie atteint donc les enfants surtout après l'âge de 10 ans, en période pubertaire. Elle est rare avant 5 ans et exceptionnelle avant 1 an (représentent moins d'1% des cas pédiatriques). (figure 21) Le *sex-ratio* est inversé chez les enfants par rapport à l'adulte avec une valeur de 0.9 (F/H), la maladie touche donc plus les garçons que les filles. On ne retrouve pas le gradient Nord-Sud dans la répartition géographique de la pathologie chez les enfants.(19,32,59)

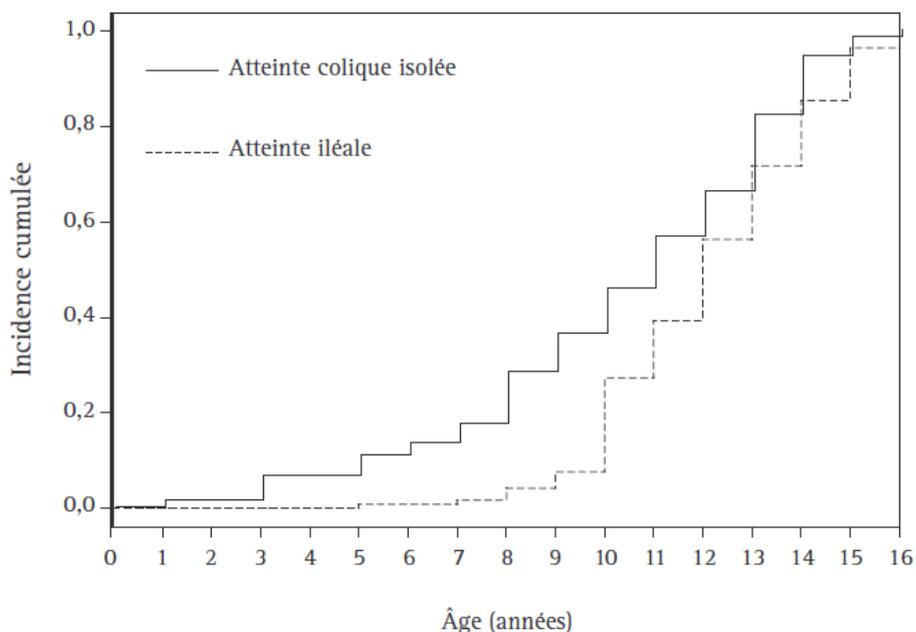


Figure 21 : Incidence cumulée de la maladie de Crohn iléale et colique seule en fonction de l'âge(9)

2 - Facteurs de risques

La notion de spécificité de l'étiologie des MICI des enfants est un débat ancien.

1) Génétiques

Certains auteurs ont suggéré que certains gènes pourraient être spécifiques de la maladie de Crohn de l'enfant. Des études génétiques centrées sur l'enfant ont été réalisées. On ne peut cependant pas affirmer à ce jour que les MICI de l'enfant ont une orientation génétique différente de celle de l'adulte, même si certains gènes de spécificité, tel que NOD2, sont plus fréquemment mutés dans les formes de MC à début précoce. (9)

D'autres auteurs avancent que les MICI de l'enfant seraient plus familiales que les MICI de l'adulte : 20 à 30% des enfants malades auraient un ou plusieurs parents malades contre 6 à 10% chez l'adulte. Mais des études de cohortes rassemblant de nombreux polymorphismes génétiques associés aux MICI ont montré que le nombre de facteurs génétiques n'est pas dépendant de l'âge de début de la maladie. Cette hypothèse n'est donc pas non plus confirmée et l'hypothèse de l'environnement familial partagé est plus plausible.(9)

2) Environnementaux

Une recherche de facteurs environnementaux intervenant dans l'enfance est intéressante au vu du pic d'incidence de la pathologie au début de l'âge adulte. Les formes pédiatriques sont un sujet d'étude privilégié pour explorer les causes environnementales des MICI. (9)

Une histoire familiale de maladie de Crohn, l'allaitement maternel, la vaccination contre le Bacille de Calmette et Guérin et des antécédents d'eczéma ont été retenus comme facteurs de risques significatifs alors que la consommation de l'eau du robinet serait un facteur protecteur d'après une étude de 2005 portant sur des enfants atteints de maladie de Crohn. (22)

Concernant le tabac, le tabagisme passif pendant l'enfance n'est pas retenu comme facteur de risques important contrairement au tabagisme actif de l'adulte.(9) Les adolescents ayant commencé à fumer après la déclaration de leur maladie sont plus fréquemment opérés que les abstinents.(5)

II - Symptômes et diagnostic

75% des cas de MC pédiatriques sont diagnostiquées dans la première année suivant le début des symptômes, dont 50% dans les 2 premiers mois. Le délai médian de diagnostic est de 4 mois. (19) La fréquence des douleurs abdominales bénignes chez l'enfant et la rareté des MICI pédiatriques expliquent probablement le retard de diagnostic.(9) Dans quelques cas, la maladie est révélée au cours d'une exploration chirurgicale pour syndrome appendiculaire aigu.(9)

1 - Présentation clinique

1) Symptômes

La maladie de Crohn pédiatrique est volontiers considérée comme sévère. Les principaux symptômes au diagnostic sont identiques à ceux de l'adulte mais sont plus fréquents, notamment pour les diarrhées et douleurs abdominales présentes dans 70 à 80% des cas, ou encore des rectorragies pour environ un tiers des cas. La fièvre, l'altération de l'état général, qui sont des symptômes rarement révélateurs, et les lésions périnéales sont également plus fréquentes que chez l'adulte. En effet, l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement se retrouvent dans plus de 50% des cas. Il

en est de même pour les symptômes extradiigestifs, les enfants présentant principalement des arthralgies (plus rarement de l'arthrite) ainsi que des signes cutanés, comme l'érythème noueux. Les symptômes oculaires sont beaucoup plus rares (1 à 2% des cas). (figure 22) (26,32)

Symptômes (%)	≤10 ans (n=97)	11-16 ans (n=437)	Adultes (n=5125)	p
Douleurs abdominales	75,3	86,1	81,2	<0,05
Diarrhées	65,6	72,5	76,0	<0,05
Perte de Poids	63,1	70,6	66,2	NS
Fièvre	46,4	33,0	26,6	<10 ⁻⁴
Rectorragies	43,3	25,3	34,4	<10 ⁻³
Symptômes extradiigestifs	25,0	19,6	12,1	10 ⁻⁴
Masse abdominale	22,2	3,8	4,7	NS
Lésions périnéales	33,0	28,0	16,6	<10 ⁻⁴
- abcès	7,6	2,8	2,7	0,005
- fissure	23,9	21,2	10,0	<10 ⁻⁴
- fistule	7,6	4,9	4,0	NS

Figure 22 : Symptômes au diagnostic de la maladie de Crohn chez les enfants (<17 ans) et les adultes (données non publiées du registre EPIMAD)(32)

Il est également très fréquemment observé une perte de poids avec amaigrissement au cours des poussées, entraînant un retentissement staturopondéral et pubertaire, le pic d'incidence de la pathologie correspondant à la période du développement pubertaire pendant laquelle la croissance en taille représente 15% de la taille adulte et le poids double.(32) Nous étudierons ce symptôme dans le chapitre suivant.

2) Topographie des lésions

De façon générale, les lésions de maladie de Crohn pédiatrique sont plus étendues que chez l'adulte et, à localisation semblable, la pathologie est plus active.

Au diagnostic la localisation est légèrement différente : elle est initialement le plus souvent iléo-colique pour 71% des cas chez l'enfant contre 60% chez l'adulte. Les atteintes limitées au côlon ou au grêle sont, elles, moins fréquentes avec 10% et 19% des cas contre 20 et 21% chez l'adulte.(19)

L'atteinte du tube digestif haut est plus fréquente dans la maladie de Crohn de l'enfant, avec 36% des cas au diagnostic et 47% des cas en atteinte cumulée. Il existe dans 50% des cas environ des lésions macroscopiques ou microscopiques de l'estomac et/ou du duodénum. On note également une plus grande fréquence d'atteinte jéjunale chez l'enfant. L'examen de la cavité buccale peut montrer une stomatite dans 5 à 25% des cas, le plus souvent d'allure aphte, dont la biopsie peut révéler des granulomes épithélioïdes géantocellulaires. La pathologie au diagnostic est dans 70-75% des cas inflammatoire non sténosante-non pénétrante, sténosante pour 20-25% des cas et pénétrante (fistulisante) dans 5 à 10% des cas. (9,26,32)

3) Maladie de Crohn diagnostiquée avant 6 ans

Pour les maladies de Crohn diagnostiquées très jeunes (*Very Early Onset Crohn's Disease* ; VEO-CD), c'est-à-dire avant l'âge de 6 ans, le diagnostic peut être plus difficile à établir, on observe un plus grand nombre de colites indéterminées, alors que les explorations endoscopiques sont menées aussi souvent pour les VEO-CD que pour les enfants plus vieux. Le diagnostic est beaucoup plus souvent réalisé à l'hôpital que pour les enfants plus vieux (respectivement 68% et 45%), probablement dû au manque de matériel adapté à l'âge du patient chez les gastro-entérologues en ville et de l'anxiété parentale au vu du jeune âge de l'enfant et de ses symptômes, les amenant à consulter à l'hôpital. En cas de diagnostic établi, une atteinte isolée du colon est plus fréquemment rapportée. Les symptômes observés sont les mêmes avec un nombre plus important de rectorragies (68% vs 30%) et, *a contrario*, moins de douleurs abdominales et de perte de poids (48% vs 80% et 20% vs 56%).

2 - Explorations

Sur le plan biologique, les paramètres analysés sont les mêmes que chez l'adulte (recherche d'un syndrome inflammatoire, de marqueurs sériques, bilan nutritionnel, coproculture). Leur recherche est essentielle pour permettre d'apprécier la sévérité de la pathologie ses conséquences, notamment nutritionnelles, et son évolution.(26)

Une coloscopie avec iléoscopie rétrograde (effectuée en milieu pédiatrique entraîné et sous anesthésie générale) permet d'observer l'étendue des lésions et de réaliser les biopsies nécessaires à la recherche des granulomes épithélioïdes géantocellulaires sans nécrose. A l'occasion de cette coloscopie, il sera systématiquement réalisé une fibroscopie, ce qui n'est pas le cas chez l'adulte, car, même en absence de lésions

macroscopiques (stomatite aphtoïde), il reste possible de réaliser des biopsies étagées pour la mise en évidence de granulome épithélioïde, élément quasi-pathognomonique de la maladie de Crohn.

La réalisation d'une échographie et d'une entéro-IRM permettront de compléter les données endoscopiques et de mieux évaluer l'étendue des lésions, notamment au niveau grêlique. Un entéroscanner peut également être réalisé mais présente l'inconvénient d'être irradiant, on lui préfère donc l'entéro-IRM.

En cas d'atteinte isolée de l'intestin grêle, il est possible également chez l'enfant de réaliser un test avec vidéocapsule. (32,60) L'examen est réalisable chez les enfants de 18 mois minimum et/ou pesant 10 kg minimum. La mise en place de la capsule se fera alors par voie endoscopique sous anesthésie générale (le patient le plus jeune ayant bénéficié de cet examen avait 18 mois). L'ingestion peut se faire avec un verre d'eau à partir de 7 - 10 ans (âge auquel un enfant peut avaler une gélule). (61)

3 - Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la maladie de Crohn pédiatrique sont très semblables à ceux de l'adulte. On classe les différents cas en maladie de Crohn certaine, probable ou possible comme vu précédemment.

La classification de Montréal, permettant de préciser la localisation et le phénotype de la maladie, a été adaptée à la pédiatrie en 2011, pour donner la classification de Paris (figure 23), en incluant une nouvelle tranche d'âge (<10 ans), une nouvelle segmentation pour la localisation des lésions, un stade d'évolution supplémentaire B2B3 et une indication sur le retentissement staturopondéral.

4 - Diagnostic différentiel

Chez le très jeune enfant, d'autres diagnostics doivent être éliminés avant d'affirmer le diagnostic de maladie de Crohn, notamment : entéropathie auto-immune, granulomatose septique, glycogénose de type Ib (déficit en Glucose-6-phosphatase), déficit immunitaire combiné sévère, et anomalies du récepteur de l'interleukine-10.(32) La reconnaissance de tels déficits immunitaires est importante car elle permet de réorienter la prise en charge de la maladie. (9)

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz*
		L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie
		P : maladie périnéale
Croissance	-	G0 : pas de retard de croissance
		G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Figure 23 : Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn (9)

III - Retentissement staturopondéral et pubertaire

Un amaigrissement étant observé chez 80 à 90% des enfants atteints de maladie de Crohn et un retard statural dans environ un quart des cas, la surveillance de la croissance de l'enfant doit être systématiquement et rigoureusement effectuée, permettant ainsi un diagnostic précoce.

1 - La croissance normale

1) Évaluation de l'état nutritionnel de l'enfant

L'évaluation de l'état nutritionnel d'un enfant s'effectue par la surveillance de l'évolution des paramètres auxologiques et maturatifs permettant le dépistage d'anomalies éventuelles. On surveillera notamment le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC = masse / taille²), le périmètre crânien (chez le nourrisson et le jeune enfant, avant 4 ans) et le développement pubertaire. Pour le poids et la taille, il est indispensable de reconstituer une courbe de croissance (en Annexe 2).

La croissance d'un enfant est dite « normale » si les paramètres auxologiques évoluent de manière parallèle aux courbes de références dans un même couloir entre + 2 et - 2 déviations standard (DS, qui représente un écart-type) ou entre le 3^{ème} et le

97^{ème} percentile (95% de la population se situe entre ces deux valeurs donc). Au-delà ou en deçà de ces références, une mesure peut être normale mais a une probabilité plus importante de correspondre à un état pathologique.

En cas de dénutrition, la courbe de poids s'infléchit rapidement, suivie, après quelques semaines ou mois, selon l'âge, de l'infléchissement de la courbe de taille.(62)

2) Évolution normale de la croissance et de la puberté

La croissance est un phénomène continu séparable en 3 phases.

De la naissance à 4 ans

Elle commence par une phase de croissance très rapide avec une décélération progressive de la vitesse de croissance. On observe une diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques et environnementaux.

La taille de naissance est peu influencée par les tailles des parents. La corrélation entre la taille d'un enfant de 2 ans et sa taille à l'âge adulte, qui, elle, est influencée par les tailles parentales, est de 0,8.

En moyenne, la taille à la naissance chez les garçons est de 50cm, 49cm chez les filles. Elle sera doublée en 4 ans. Le poids moyen à la naissance des garçons est de 3,4kg, 3,3kg chez les filles. Le poids sera en moyenne doublé à 5 mois, triplé à 12 mois et quadruplé à 36 mois.

De 4 ans au démarrage pubertaire

Pendant cette phase, la vitesse de croissance est assez stable, autour de 5 à 6 cm par an en moyenne. Celle-ci va en fait diminuer très légèrement jusqu'à arriver à un minimum dans la période précédant immédiatement le démarrage pubertaire. Elle dépend essentiellement des hormones de croissance et des hormones thyroïdiennes. Le poids s'accroît de façon plus modeste que pendant les premières années de vie, autour de 2,5kg par an.

La puberté

Chez la fille, le début de la croissance pubertaire est synchrone avec les premiers signes pubertaires, vers 10,5 ans. La vitesse de croissance, jusqu'ici de 5 cm/an,

s'accélère pour atteindre 8 cm/an en moyenne vers l'âge de 12 ans. Au début de la croissance pubertaire, la taille moyenne en France est de 140 cm, la taille finale est de 163 cm, atteinte autour de 16 ans (croissance totale moyenne de 23 cm). Le pic de croissance pondérale est postérieur au pic de croissance statural. L'acquisition pondérale est de 8 kg en moyenne (variable de 6 à 11kg) vers 12,5 ans pour atteindre 53 kg.

Le développement pubertaire débute avec le développement des seins vers 10,5 – 11 ans (considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans) suivi, quelques mois après, par l'apparition de la pilosité pubienne. Les règles apparaissent vers 13 ans.

Chez le garçon, le début de la croissance pubertaire est retardé d'environ 1 an par rapport à l'apparition des premiers signes pubertaires ; il se situe vers 12,5 ans. La vitesse de croissance s'accélère pour passer de 5 à 10 cm/an vers 14 ans. La croissance totale moyenne est de 25 cm (taille de début moyenne: 150 cm, taille de fin moyenne : 175 cm). La taille finale est atteinte vers 18 ans. Le pic de croissance pondérale pubertaire est synchrone avec le pic de croissance staturale. L'acquisition pondérale varie de 6 à 13 kg par an vers l'âge de 14 ans, pour atteindre 63 kg en moyenne en fin de puberté.

Le premier signe de développement pubertaire est l'augmentation du volume testiculaire vers 11,5 ans (considéré comme physiologique entre 9,5 et 14 ans) suivi, environ 6 mois après, de l'apparition de la pilosité pubienne puis de l'augmentation de la taille de la verge. La pilosité faciale et corporelle augmente plus tardivement mais de façon inconstante, tout comme la modification de la voix.

Dans les deux sexes, le gain statural pubertaire dépend de l'âge de démarrage de la puberté. En effet, il est d'autant plus élevé que la puberté démarre tôt. De plus, la taille adulte est directement impactée par la taille au démarrage de la puberté. Environ 50% du poids adulte se prend durant la puberté.(62,63)

2 - Le retard de croissance staturo-pondéral et pubertaire au cours de la maladie de Crohn

En raison de l'âge de survenue de la maladie, c'est-à-dire au moment de la puberté, la croissance staturo-pondérale et l'apparition des signes de développement pubertaire sont souvent affectées. En effet, il est même assez fréquent que ce

retentissement sur la croissance soit pendant plusieurs mois ou années le seul signe de maladie de Crohn de l'enfant. Il est d'autant plus fréquent que la maladie a débuté tôt dans l'enfance, de façon indépendante de la localisation des lésions. Il est donc essentiel de penser à une MC devant un retard de croissance isolé de l'adolescent. Ce retard affecte la taille, le poids, le développement pubertaire mais aussi la minéralisation osseuse. (9,32)

Plusieurs facteurs participeraient à ce phénomène : les cytokines pro-inflammatoires circulantes inhibant la croissance osseuse au niveau du cartilage de conjugaison (TNF α notamment), l'anorexie favorisée par les douleurs abdominales à la prise d'aliments (les *ingesta* ne couvrent alors que 50 à 80% des besoins énergétiques de l'enfant), la malabsorption intestinale des nutriments, la corticothérapie, etc.(9,32)

Le retard de croissance est défini par une taille inférieure au 3^{ème} percentile (ou encore - 2 DS) ou un infléchissement de la courbe de croissance de plus d'1 DS (« cassure de courbe », figure 24). Il faut néanmoins prendre en compte les facteurs génétiques déterminant la taille ; il est donc plus pertinent d'avoir une vitesse de croissance permettant d'apprécier sa dynamique. Au diagnostic, 10 à 40% des enfants atteints de MC ont donc une taille inférieure au 3^{ème} percentile et 90% ont une vitesse de croissance diminuée (inférieure à 4-5 cm /an jusqu'au début de la puberté). Un retard pubertaire est marqué chez la fille par l'absence de développement des seins après 13 ans et chez le garçon par l'absence de développement des testicules après 15 ans.(9,60,63)

Devant un tel tableau clinique de retard de croissance, un âge osseux est systématiquement pratiqué pour identifier l'étiologie du retard de croissance. Il consiste en une radiographie de face de la main et du poignet gauche (par convention). Les âges osseux sont habituellement lus selon la méthode de Greulich et Pyle (analyse du carpe et du poignet avec affinement du résultat grâce aux régions épiphysaires distales, puis comparaison avec l'atlas de référence). Classiquement, à distance de la puberté, l'âge osseux est superposable à l'âge statural, à l'approche de la puberté et durant celle-ci, l'âge osseux a tendance à se rapprocher de l'âge réel. De plus, l'apparition de l'os sésamoïde est contemporaine du début de la puberté. Le retard statural sera ici associé à un retard harmonieux de la maturation osseuse et du développement pubertaire. (62,63)

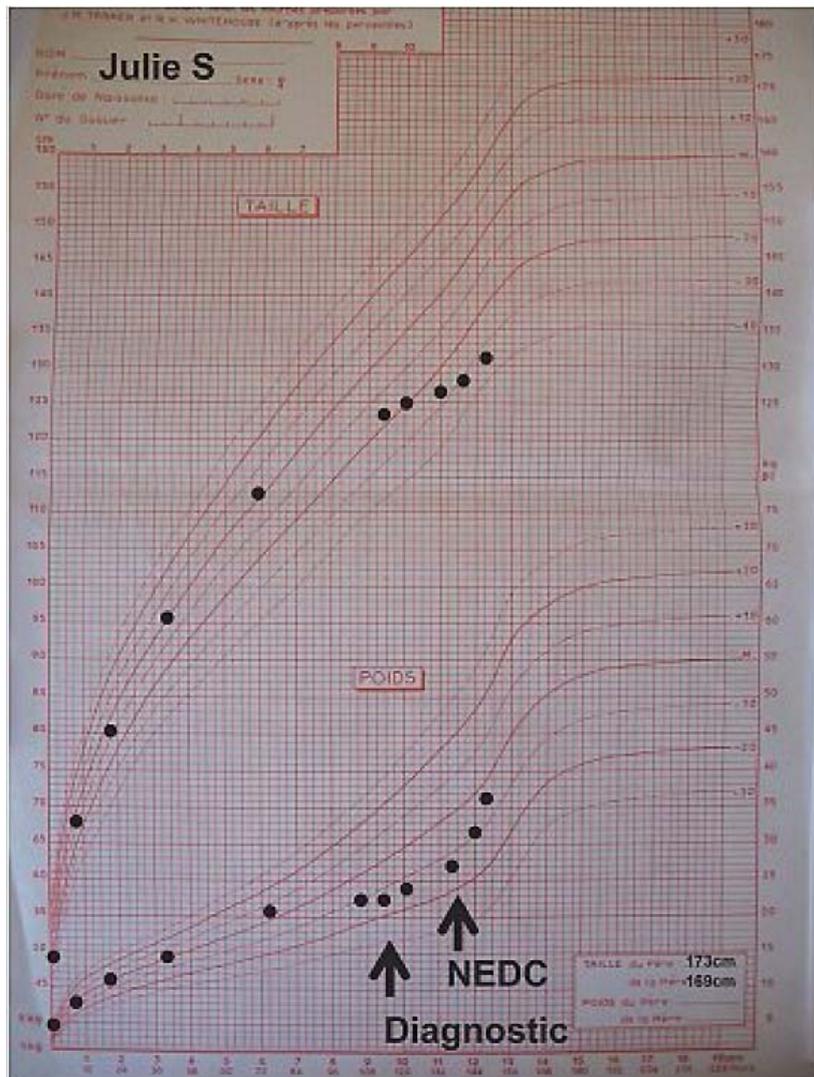


Figure 24 : Courbe de croissance d'une patiente suivie pour MC, montrant une croissance staturopondérale normale jusqu'à l'âge de 6 ans puis une « cassure » de courbe entre 6 et 9 ans, date du diagnostic, suivi d'une mise en route de nutrition entérale permettant une reprise de la croissance pondérale puis staturale.(9)

Le pronostic statural est d'autant plus favorable s'il existe un retard pubertaire et si l'âge osseux est retardé par rapport à l'âge chronologique. En effet, cela témoigne d'une bonne capacité résiduelle de croissance pour l'enfant, sous réserve d'un maintien de rémission de la maladie. Le retard pubertaire permet de prolonger d'autant la période de croissance et de gagner, à terme, de précieux centimètres supplémentaires. Dans le cas où l'on n'observerait pas de retard de maturation osseuse, un retard statural définitif peut être observé.(26,32)

Lors de la prise en charge, il faudra donc veiller à une reprise de la croissance de l'enfant si une cassure de courbe préexistait et permettre à l'enfant d'atteindre, à l'âge adulte une taille la plus proche possible de sa taille cible (Taille cible = [(Taille père en

cm + taille mère en cm)/2] + 6,5 cm (chez le garçon)/ - 6,5 cm (chez la fille)). Le cas échéant, il faudra une surveillance minutieuse de la croissance jusqu'à la fin de celle-ci, notamment en cas de traitement par corticothérapie qui peut induire un retard de croissance secondaire à des altérations du métabolisme protéique. Des comparaisons de cohortes adultes et pédiatriques ont montré que la taille finale des patients atteints de MC pédiatrique est en moyenne inférieure de 0.3 DS, soit 2,4cm par rapport à la taille cible (de 1 cm inférieure pour les filles et de 3 cm inférieure pour les garçons).(64) Cette différence garçon/fille peut s'expliquer par l'ampleur de la poussée de croissance pubertaire et la durée de croissance avant la puberté qui sont plus importantes chez le garçon.(9,19,60)

Les retards de croissance diagnostiqués sans lien avec une autre pathologie peuvent avoir une origine endocrinienne (hypothyroïdie, hypercorticisme, déficit en hormones de croissance) ou encore génétique (syndromes polymalformatifs, maladies osseuses).(62)

IV - Évolution de la pathologie

1 - Histoire naturelle

L'évolution de la maladie de Crohn pédiatrique (stades de poussées et rémissions) et de l'efficacité de son traitement est plus aisée grâce à un indice d'activité adapté à l'enfant : le *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) qui tient compte notamment de la croissance staturale (en Annexe 3). Une croissance normale ou une normalisation de la vitesse de croissance sont de bons indicateurs de l'évolutivité de la maladie (exemple de normalisation de croissance après assistance nutritionnelle ou autres traitements.).(9,32)

Au diagnostic, la localisation serait plus diffuse chez l'enfant, notamment au niveau iléo-colique et du tractus digestif supérieur, et les lésions auraient une progression plus précoce et rapide.(32) L'évolution de la pathologie serait plus sévère chez les filles et le retard staturo-pondéral plus important chez les garçons.(9)

Comme chez l'adulte, deux types de MC s'individualisent : les MC sténosantes (phénotype B2) et fistulisantes (B3). Il n'existe aucun critère permettant de prédire l'évolution du phénotype inflammatoire B1 vers l'un de ces deux phénotypes sévères.(32,60)

2 - Évolution à l'âge adulte

Sur la plan médical, le déficit statural final ne semble pas lié à l'âge au diagnostic ni à la localisation des lésions, mais il est significativement plus important quand une corticothérapie est suivie en période pubertaire.

Une étude portant sur 700 cas de MICI à début pédiatrique n'a pas montré de risque de surmortalité par rapport à la population générale. Il a cependant été rapporté une multiplication par 2,7 du risque de cancer, notamment des cas d'adénocarcinomes du côlon, de carcinoïdes du grêle et de cholangiocarcinomes.(32)

Tout patient enfant deviendra finalement un patient adulte, avec un relais de prise en charge en service gastro-entérologique adulte. Ce changement de prise en charge, passage d'un service de pédiatrie où le patient est « cocooné », protégé, au service adulte dans lequel il faut être très autonome, peut être difficile à surmonter. Pour aider les jeunes patients, il existe depuis 2016 au CHRU de Lille un programme éducatif de relai adolescent-adulte. Les séances se font en petit collectif, d'abord à l'hôpital pédiatrique, pour aborder des thèmes comme la maladie, les traitements, les conduites à risques (alcool, tabac, drogue..), la sexualité (peur du jugement en cas de stomie ou de lésions périnéales), la possibilité de grossesse, les études et le travail, puis se terminent à l'hôpital adulte avec les parents ayant une séance à part. Les patients y abordent également les thématiques pratiques : prendre des rendez-vous, gérer ses documents médicaux (Carte Vitale, carte de mutuelle), le passage du tutoiement au vouvoiement... Les parents sont invités à la discussion, l'encadrant les rassure sur le changement qui s'opère, puisqu'ils ne pourront plus accompagner leur enfant lors de l'administration du Remicade® par exemple, ou en cas d'hospitalisation, les horaires de visite sont plus stricts que dans les services de pédiatrie...

Partie 3 : Prise en charge de la Maladie de Crohn pédiatrique

Le traitement spécifique de la Maladie de Crohn n'est instauré qu'en cas de diagnostic certain ou probable.

Les objectifs thérapeutiques ainsi que les traitements utilisés diffèrent de façon générale assez peu de l'adulte à l'enfant contrairement à la stratégie thérapeutique. Les buts des traitements sont avant tout d'induire ou de maintenir une rémission, de maintenir une qualité de vie normale, notamment si l'enfant est scolarisé, mais aussi et surtout de permettre un développement staturo-pondéral et un développement pubertaire satisfaisants. Le choix du traitement dépendra de l'âge de l'enfant, de son état nutritionnel, de sa croissance et de son développement pubertaire ainsi que de l'étendue et du type de lésions inflammatoires digestives et de leur évolution. (9,32,60)

Pour une prise en charge optimale, la pathologie et le parcours de soin sont admis en Affection Longue Durée (ALD) au titre de l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives ». (33) Les patients bénéficient donc, pour les soins en rapport avec la maladie de Crohn, d'une exonération du ticket modérateur. (65)

I - Traitements nutritionnels

La prise en charge nutritionnelle présente deux intérêts :

- Permettre la prévention et la correction, si besoin est, d'un déficit énergétique ainsi que les possibles carences nutritionnelles afin d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale et un développement pubertaire normal.
- Être une alternative aux traitements médicamenteux, et plus particulièrement des corticoïdes ayant un effet délétère sur la croissance, pour contrôler les poussées de la pathologie.

Au cours d'une poussée de MC, les besoins énergétiques des patients sont en moyenne de 20 à 50% supérieurs aux apports conseillés pour l'âge. Il est donc nécessaire d'assurer la couverture de ces besoins et d'effectuer une vérification par des contrôles biologiques d'éventuelles carences qui nécessiteraient une supplémentation spécifique.

1 - Nutrition entérale

Le contrôle d'une poussée de maladie de Crohn peut être assuré par l'alimentation entérale assistée seule, sans traitement anti-inflammatoire supplémentaire. Plusieurs études ont montré que l'assistance nutritionnelle, notamment avec le Modulen IBD®, avait une efficacité comparable à la corticothérapie, sans en avoir les effets secondaires, avec un taux de rémission d'environ 85%. Ces résultats contrastent avec les résultats chez l'adulte pour lesquels l'assistance nutritionnelle est moins efficace. Cette différence pourrait s'expliquer par une observance accrue au traitement chez les enfants, cette nutrition devant être dans un premier temps exclusive pour être efficace.(9)

Il existe plusieurs types de solutions de nutrition entérale :

- Les solutés polymériques : solutions standards, complètes, utilisées en cas de grêle fonctionnel. Il existe par exemple : Modulen IBD® (NestléHealthcare), Elemental 028® (Nutricia)
- Les solutés semi-élémentaires (oligomériques ou « prédigérés ») : permettent une bonne absorption protéique, sans fibres, par exemple : Peptamen® (NestléHealthcare) ou Nutrini Peptisorb® (Nutricia)

Ces solutions sont fabriquées à partir de lait de vache et sont donc contre-indiquées en cas d'allergie aux protéines de lait de vache.

1) Alimentation par voie orale

Plusieurs solutions polymériques peuvent être utilisées pour la nutrition artificielle par voie orale, dont la plus courante en France, le Modulen IBD®.

Modulen IBD®

Le Modulen IBD® est un aliment diététique indiqué chez les patients atteints de maladie de Crohn à partir de 5 ans permettant une réduction des poussées inflammatoires digestives de la maladie tout en continuant la nutrition du patient. Cet aliment est remboursé sur la liste des prestations et produits remboursable (LPPR) dans le cadre d'une nutrition entérale à domicile.

Il s'agit d'un aliment complet, de composition nutritionnelle équilibrée (voir Annexe 4 pour la composition nutritionnelle), contenant du TGF- β 2 (*Transforming Growth Factor*), cytokine anti-inflammatoire et facteur de croissance naturellement présent dans le lait de vache et apporté avec la caséine. Le produit est fabriqué de façon à éviter l'inactivation de la cytokine (procédure limitant les traitements thermiques forts) qui est retrouvé à un taux de 1,11 ng/ mg de protéine contenue dans la solution reconstituée.

Le TGF- β 2 inhibe la production de l'interféron- γ (lui-même inducteur du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II) qui est produit massivement lors de l'activation de la voie Th1 de différenciation des lymphocytes, permettant donc un effet anti-inflammatoire et accélérateur de la réparation tissulaire.

La composition du Modulen IBD® est sans lactose, sans résidu, avec des triglycérides à chaînes moyennes (fournissant des graisses directement assimilables) et avec un apport vitaminique et minéral, répondant aux besoins nutritionnels spécifiques des patients atteints de maladie de Crohn.

Le Modulen IBD® se présente sous la forme de poudre à reconstituer en solution (le TGF- β 2 ne supporterait pas la température de stérilisation pour une solution liquide prête à l'emploi), à consommer au cours de la journée (mélange conservé au réfrigérateur). La solution reconstituée selon les recommandations est concentrée à 1 kcal/mL et assure une bonne tolérance digestive. Pour reconstituer le produit, il faut verser la poudre dans l'eau (volume préparé au préalable selon les quantités prescrites), de préférence faiblement minéralisée, en comptant 50 g de poudre (soit 6 cuillères-mesures rases) pour 210 mL d'eau pour obtenir 250 mL de solution finale. Il convient de bien agiter le mélange jusqu'à dissolution complète de la poudre. La solution a un goût neutre et autorise une légère aromatisation pour faciliter la prise et donc améliorer l'observance. La solution reconstituée peut être administrée, si besoin, par sonde nasogastrique.

Ce traitement nutritionnel peut être utilisé chez l'enfant mais aussi chez l'adulte (patients cortico-dépendants et femmes enceintes principalement en deuxième intention après la corticothérapie). Le protocole nutritionnel est établi sur 12 semaines chez l'enfant. Durant les 8 premières semaines, le Modulen IBD® est consommé en nutrition exclusive selon les besoins du patient, la dose journalière moyenne étant de 400g / jour, soit 2000kcal (les apports sont adaptés selon l'âge, les besoins et l'état du

patient). Au cours de la journée, la consommation peut se faire de façon continue ou fractionnée. Après cela, un retour à l'alimentation « normale » est opéré, accompagné par une décroissance progressive du Modulen IBD® pendant 4 semaines. Par exemple : 1750 mL à 2000 mL en plus de l'alimentation autorisée la première semaine, puis 1500 mL à 1750 mL la deuxième semaine, puis 1 L à 1,5 L la troisième semaine et enfin 0,5 L à 1 L la quatrième semaine.

Lors du retour à l'alimentation dite « normale », il faut introduire un seul nouvel aliment tous les 2 jours pour habituer l'organisme au changement d'alimentation (repas 1 à 2 fois par jour maximum au début).

Ce traitement nutritionnel apporte des bénéfices majeurs pour la prise en charge de la pathologie :

- Diminution de l'inflammation digestive, régression et cicatrisation des lésions.
- Reprise d'un statut nutritionnel satisfaisant et de la croissance staturo-pondérale de l'enfant.
- Restauration de l'équilibre de la flore intestinale et des fonctions de la barrière intestinale.
- Augmentation des périodes de rémission (avec la nutrition entérale partielle notamment)

C'est pourquoi il est indiqué en première intention lors de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent, son efficacité étant comparable à celle des corticoïdes. Les modalités de prise de ce traitement sont telles que son efficacité n'est pas aussi importante chez l'adulte (moins d'observance quant à la prise du Modulen IBD® exclusivement pendant au moins 6 semaines). Il n'est donc pas utilisé en première intention pour traiter la maladie de Crohn de l'adulte.

Une étude réalisée en 2008 a comparé l'utilisation du Modulen IBD® à une autre solution polymérique standard sans TGF-β2 (Ensure Plus®) en alimentation de longue durée. Les résultats ont montré que ces deux solutions permettaient une diminution des symptômes de la maladie (évalué grâce au PCDAI), mais avec une plus grande variation pour le Modulen IBD®, suggérant donc que la formule enrichie en TGF-β2 peut induire et maintenir plus efficacement une rémission.(66)

Elemental 028®

Cet aliment médical polymérique existe sous forme de poudre à reconstituer (Elemental 028 EXTRA®) et sous forme liquide directement buvable (Elemental 028 EXTRA LIQUIDE®). Ils sont indiqués dans la prise en charge nutritionnelle de la maladie de Crohn chez les enfants à partir de 5 ans, les adolescents et les adultes et plus particulièrement chez les groupes à risque : patients dénutris, cortico-résistants ou cortico-dépendants, femmes enceintes, en pédiatrie.

La poudre à reconstituer doit être diluée avec de l'eau de façon à obtenir une concentration de 20% p/v. Il est parfois nécessaire de diminuer cette concentration pour une meilleure tolérance osmotique. La préparation reconstituée se conserve 24h au réfrigérateur. Un sachet entamé doit être conservé au sec, de façon hermétique et doit être consommé dans les 3 jours.

La posologie dépend du poids et de l'âge du patient. Ces solutions peuvent être utilisées en nutrition exclusives.

Ces mélanges alimentaires sont disponibles uniquement dans les services de rétrocession hospitalière.(67)

2) Nutrition entérale en débit continu (NEDC)

La nutrition entérale en débit continu à l'aide d'une sonde nasogastrique est beaucoup plus contraignante. Elle est indiquée en cas d'impossibilité de s'alimenter par voie orale, si l'anorexie est tenace, en cas de sténose ou de fistule digestive ou encore en cas de retard staturo-pondéral et pubertaire très important.

La NEDC peut être réalisée au domicile du patient. Les apports peuvent se faire en continu sur 24 heures ou de façon cyclique sur 12 heures (1000 à 1500kcal la nuit), à l'aide d'une pompe pour nutrition entérale permettant le réglage du débit par fraction de 1mL/h. En cas de retard staturo-pondéral sévère, elle doit être débutée le plus tôt possible. Si la NEDC est prévue pour une durée supérieure à 3 mois, et sous réserve d'une absence de localisation gastrique de la maladie, la pose d'une sonde ou d'un bouton de gastrostomie peut être envisagée.(32)

Les solutés polymériques et semi-élémentaires peuvent être utilisés par administration par sonde. Ils ont une efficacité équivalente, tout en sachant que les polymériques sont

moins coûteux. On utilisera donc les mélanges semi-élémentaires en cas d'intolérance aux mélanges polymériques (diarrhée persistante) ou en cas de malabsorption importante (les mélanges semi-élémentaires sont « prédigérés », c'est-à-dire que les nutriments sont plus facilement assimilables).(32,38)

Il existe le Peptamen Junior® (mélange isocalorique, 1kcal/mL) et le Peptamen Junior Advance® (1,5kcal/mL), en cas de besoins nutritifs majorés, ou de restriction des volumes à administrer) du laboratoire NestléHealthcare, mais également le Nutrini Peptisorb® (mélange isocalorique) du laboratoire Nutricia. Ils sont utilisables chez l'enfant à partir de 1 an et sont indiqués chez les patients dénutris (ou à risque de dénutrition) présentant un syndrome de malabsorption digestive, dont la maladie de Crohn (ou en cas de grêle court). Ils peuvent constituer à eux seuls une alimentation complète. Ils ont montré leur efficacité quant à la diminution de l'inflammation du tube digestif ainsi que sur l'amélioration de l'état nutritionnel et la croissance des enfants en diminuant le recours à la corticothérapie.(32,68,69)

2 - Nutrition parentérale

La nutrition parentérale est très rarement nécessaire. Elle est mise en place en cas de : (32)

- Résistance au traitement médicamenteux et/ou à la NEDC
- Sténose intestinale serrée avec subocclusion
- Fistule du grêle
- Prise en charge nutritionnelle péri-opératoire
- Résection intestinale étendue

L'administration de la nutrition parentérale s'effectue par voie veineuse périphérique (si la nutrition est prévue pour une courte durée ou en complément et si osmolarité faible) ou centrale (cathétérisme jugulaire, sous-clavière ou de type Broviac® placés de façon aseptiques et utilisés uniquement pour la nutrition). Elle peut être continue ou cyclisée (pause de quelques heures sur la journée) en cas de situation clinique stable.

Les apports énergétiques sont calculés en fonction du poids théorique de l'enfant, permettant ainsi une croissance de rattrapage (il est parfois nécessaire d'utiliser un poids intermédiaire en cas de dénutrition sévère). Les besoins sont calculés grâce à

la surface corporelle. Ils sont couverts par les glucides (60-75%) et les lipides (25-40%). Y sont ajoutés des protéines, oligo-éléments, vitamines, minéraux et électrolytes, toujours en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Les besoins en eau sont très élevés à la naissance et diminuent avec l'âge (au-delà d'1 an, les besoins hydriques sont estimés à 1800 mL/m²/jour). Les électrolytes sont à adapter en fonction des pertes de l'enfant avec un ionogramme sanguin et urinaire.

Pour l'administration d'autres médicaments, il est nécessaire de vérifier la compatibilité avec les lipides (qui sont toujours administrés séparément).

II - Traitements médicamenteux

Le nombre d'études thérapeutiques réalisées en pédiatrie est très inférieur à celui des adultes. Les médicaments utilisés sont donc les mêmes que chez l'adulte mais avec des posologies non validées pour certaines et des formes galéniques parfois mal adaptées à la pédiatrie.(9)

1 - Molécules utilisées

Les dérivés amino-salicylés

Les dérivés amino-salicylés sont une classe regroupant des molécules ayant un effet anti-inflammatoire au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.

Les molécules utilisées sont (70) :

DCI	Nom commercial	Formes
Mésalazine ou 5-ASA	PENTASA®	Comprimés 500mg Sachets 1000mg et 2000mg, Suppositoires 1g
Mésalazine ou 5-ASA	ROWASA®	Comprimés enrobés 500mg, Suppositoires 500mg
Mésalazine ou 5-ASA	FIVASA®	Comprimés enrobés 400mg et 800mg, Suppositoires 500mg
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE®	Comprimés enrobés 500mg

Ces molécules sont indiquées en cas de maladie de Crohn colique en poussée évolutive, à la dose de 100mg/kg/jour (maximum 4g/jour) pendant 2 à 3 mois pour les 5-ASA, 100 à 150 mg/kg/jour en 3 à 6 prises en traitement d'attaque puis 50 à 75mg/kg/jour en 2 prises en traitement d'entretien pour la sulfasalazine. En cas de prévention de poussées pour les formes fréquemment récidivantes, on utilisera la dose

de 50mg/kg en 1 ou 2 prises, mais l'intérêt de ces molécules n'est pas réellement établi dans ce cas. Les suppositoires peuvent être utilisés en cas de rectite. (32,70,71)

La sulfasalazine, représentante de la classe, est un acide 5-aminosalicylique (5-ASA) lié à un sulfamide qui lui sert de transporteur. Après absorption, la molécule est acheminée jusqu'au colon où elle sera tronquée par les bactéries, libérant le 5-ASA et la sulfapyridine (figure 25), qui sera responsable de la majorité des effets indésirables. On préférera donc, dans le cadre de la gastro-entérologie, utiliser le 5-ASA à la sulfasalazine au vu de leur tolérance accrue. Absorbée seule par voie orale, le 5-ASA ou mésalazine, a une libération progressive dès le grêle proximal, allant jusqu'à 65% absorbé au niveau colique pour le Pentasa®.(70)

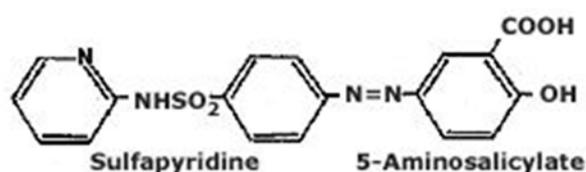


Figure 25 : Structure moléculaire de la sulfasalazine

Le 5-ASA agit au niveau colique par des mécanismes multiples : action immunosuppressive, anti-inflammatoire et sur la synthèse des prostaglandines.(70)

Les effets indésirables retrouvés sont : céphalées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie (souvent transitoires en début de traitement).

Ces traitements sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue à l'aspirine et aux salicylés, ainsi qu'en cas de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase uniquement pour la sulfasalazine.

Ils sont à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (surveillance semestrielle de ces fonctions en cas de traitement).

Les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses : avec les Anti-Vitamine K, l'azathioprine et la mercaptopurine.(70)

Les corticoïdes

D'autres anti-inflammatoires peuvent également être utilisés : les corticoïdes. Ces molécules utilisées sont en fait des glucocorticoïdes (par opposition aux minéralocorticoïdes), mimant l'action du cortisol naturel, en augmentant son effet glucocorticoïde et diminuant son effet minéralocorticoïde (anti-diurétique). Ils appartiennent à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens. Outre cette propriété anti-inflammatoire, ils sont également utilisés comme immunosuppresseurs, anti-allergiques et adjuvants dans les traitements anticancéreux. On préfère, pour traiter la maladie de Crohn, utiliser cette famille d'anti-inflammatoires aux AINS qui ont un effet gastrottoxique pouvant aggraver la pathologie.

Leur mécanisme d'action anti-inflammatoire est basé sur l'inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclo oxygénase de type 2, diminuant donc la production de prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes qui ont une activité pro-inflammatoire. Les corticoïdes diminuent également la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8...) diminuant ainsi l'afflux de macrophages et de cellules phagocytaires sur le site inflammatoire. L'activité immunosuppressive est due à une diminution de synthèse de l'IL-2 et de l'expression de molécules du CMH de classe II.

Les effets indésirables systémiques qu'ils provoquent sont dus à leur mode d'action et sont dose-dépendants, pour la plupart observés lors d'un traitement à long terme :

- Troubles métaboliques : rétention hydrosodée, hypokaliémie, effet diabéto-gène, augmentation du catabolisme protéique (ostéoporose, faiblesse musculaire), retard de croissance chez l'enfant, retard de cicatrisation.
- Troubles endocriniens : syndrome cushingoïde (modification de la répartition des graisses), irrégularités menstruelles
- Troubles digestifs : risque d'ulcère gastro-duodénal, hémorragies digestives (la tolérance est toutefois meilleure qu'avec les AINS), pancréatite aiguë surtout chez l'enfant
- Troubles psychiques : insomnies, excitation
- Risque infectieux accru : viroses, mycoses, infections bactériennes
- Divers : acné (surtout dorsale), hypertrichose, atrophies cutanées, vergetures, purpura, glaucome.

Ces effets secondaires, rencontrés lors d'une utilisation prolongée des corticoïdes par voie générale à forte dose, nécessitent des précautions d'emploi :

- Un traitement de moins de 10 jours peut être interrompu brutalement, mais au-delà, une décroissance progressive des doses administrées doit être observée afin d'éviter tout effet rebond et de sevrage aux corticoïdes.
- Le régime alimentaire doit être adapté (hyposodé, pauvre en glucides et lipides, riche en protéines, potassium et calcium). Une supplémentation en calcium et vitamine D peut être envisagée.

Chez l'enfant, le retentissement de la corticothérapie sur la croissance staturo-pondérale et sur la maturation osseuse peut être grave et irréversible. Elle ne doit jamais être instaurée en cas de dénutrition et surtout en cas de retard statural et/ou pubertaire. Le cas échéant, la dose de corticoïdes administrée doit être réduite au minimum, sur une durée la plus courte possible (2 à 4 semaines) suivie d'une période de décroissance progressive. La nutrition entérale est une bonne alternative pour le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique, tant pour le traitement de la première poussée que pour les récurrences, l'efficacité de ces deux traitements étant comparable. Ceci marque une différence de taille avec la prise en charge du patient adulte, puisque la corticothérapie est utilisée en première intention dans ce cas.

Il n'y a aucune contre-indication aux corticoïdes en cas de traitement court. Ils peuvent cependant être contre-indiqués en cas de virose évolutive (herpès et zona oculaire, hépatite virale), lors d'états infectieux non contrôlés ou d'ulcère gastro-duodéal en évolution.

La prise de corticoïdes est déconseillée avec les médicaments torsadogènes et les traitements hypokaliémisants, les AINS et les salicylés, les médicaments à activité immunosuppressive, les vaccins vivants atténués.

Le traitement doit être administré en une prise le matin, voire un jour sur deux pour l'enfant (donner en 1 fois la dose pour 48h) afin de diminuer le risque d'insuffisance surrénalienne. Un échec par voie orale peut être relayé par une administration par voie intraveineuse. (SOLUMEDROL®)

Dans environ un tiers des cas, une corticodépendance apparaît. Elle se définit par la réapparition des symptômes lors de la décroissance ou encore la survenue d'une

rechute moins de 3 mois après son arrêt. Le maintien d'une faible dose de corticoïdes est inefficace pour la prévention des rechutes, d'autant plus qu'il expose les patients aux effets sur la croissance au-delà d'une dose de 0,2 à 0,3mg/kg/jour (de prednisone).(32,70,72)

Corticoïdes systémiques : Prednisone (CORTANCYL®) et prednisolone (SOLUPRED®)

Les corticoïdes systémiques sont largement utilisés dans le traitement des poussées d'intensité moyenne à sévère chez l'enfant, sous réserve qu'il ne présente pas d'état de dénutrition sévère ou de retard staturo-pondéral et pubertaire. Sont utilisés couramment la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®),

On pourra utiliser ces molécules à la dose de 1 mg/kg/jour *per os* sans dépasser 40mg/jour. Cette dose permet d'obtenir une rémission clinique dans 80 à 90% des poussées, quelle qu'en soit la localisation. Le traitement doit être le plus court possible, suivi d'une décroissance de dose progressive dès la rémission obtenue (période de 2 à 4 semaines) par palier de 5 à 10 mg/semaine. A partir de la dose de 10 mg/jour, les diminutions se font par palier de 2,5mg par semaine, puis arrêt. En cas d'insuffisance surrénalienne (détectée par un test au Synacthène®), un relais par hydrocortisone est possible.(19,32)

Corticoïde d'action locale : le budésonide (ENTOCORT®)

Le budésonide, dans cette forme de granulés gastrorésistants en gélules, est libéré de façon prolongée au niveau de l'iléon et du colon ascendant. Cette action locale couplée à une faible diffusion systémique permet une action ciblée plus efficace (le premier passage hépatique métabolisant la majeure partie de budésonide est évité) du traitement associée à une réduction de la fréquence des effets indésirables par rapport aux corticoïdes systémiques.

Ce médicament est donc indiqué en traitement d'attaque des poussées de maladie de Crohn légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant chez l'enfant à partir de 8 ans et pesant plus de 25 kg. Il est utilisé à la posologie de 9 mg/jour pendant 8 semaines suivi également d'une décroissance progressive de 3 mg par palier de 4 semaines.(32,72)

Lavements à base de bétaméthasone (BETNESOL®)

En cas de colite gauche, il est possible d'effectuer des lavements à base de corticoïdes. Les quantités utilisées doivent être les plus faibles possibles, le principe actif étant retrouvé dans la circulation sanguine.(32,70)

Les immunosuppresseurs

Azathioprine (IMUREL®)

L'azathioprine est un immunosuppresseur d'action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques (dérivé de la mercaptopurine), agissant sur les lymphocytes T mais également les cellules hématopoïétiques *via* un effet antiprolifératif. En effet, la molécule, rapidement absorbée par voie digestive, est transformée par voie non-enzymatique en 6-mercaptopurine (6-MP) et en un dérivé imidazolé. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est convertie sous l'action de l'Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase (HGPRT) en 6-thioguanine nucléotides (pseudonucléotides) qui se substituent aux bases puriques lors de leur incorporation à l'ADN et donc empêchent la prolifération des cellules entrant dans le fonctionnement de la réponse immunitaire. La 6-MP est également dégradée par la xanthine-oxydase (XO) en acide 6-thiourique, composé inactif, éliminé par voie urinaire.(70,72,73)

Dans le cas de la maladie de Crohn pédiatrique, l'azathioprine est indiquée et administrée à la dose de 2,5mg/kg/jour en une prise unique, lors de corticodépendance ou de rechutes fréquentes. Elle est efficace dans 60 à 70% des cas (il existe des cas de résistance, notamment si le patient présente un phénotype d'augmentation d'activité de thiopurine-S-methyl-transférase, TPMT, qui est une deuxième enzyme inactivant la 6-MP), son effet peut apparaître après plusieurs mois (délai d'action moyen de 4 mois). Pour une bonne efficacité du traitement et afin d'éviter les rechutes, il est important que l'azathioprine soit donnée à dose efficace, toujours en tenant compte de la tolérance du patient au traitement. La prise de cette molécule est associée à une diminution des interventions chirurgicales, surtout si elle est utilisée tôt dans l'histoire de la maladie, et une diminution des doses de corticoïdes (sevrage de corticothérapie dans 70 à 75% des cas chez l'enfant).(19,32,73)

Les effets indésirables les plus fréquents sont hématologiques, de par la nature cytotoxique du médicament, et gastro-intestinaux. Ils sont dose-dépendants

généralement réversibles à l'arrêt du traitement. On observe, notamment, une augmentation des infections opportunistes (surtout si ce traitement est associé à la prise d'autres immunosuppresseurs), une leucopénie (la thrombopénie et l'anémie sont plus rares), des nausées et vomissements (atténués par la prise au cours du repas). Ce traitement peut être responsable d'aplasies médullaires, surtout chez les patients prédisposés génétiquement (déficit en TPMT, insuffisance rénale ou hépatique) ou encore de pancréatite.

La prise d'azathioprine est contre-indiquée avec l'allupurinol (inhibiteur de la XO) ainsi que toute autre thérapeutique myélotoxique. Elle est déconseillée avec les vaccins vivants atténués.

La surveillance de l'hémogramme et du bilan hépatique au cours du traitement doit être régulier et doit conduire à une diminution de posologie ou un arrêt en cas de leucopénie $< 2500 /\text{mm}^3$ ou de thrombopénie $< 130\ 000/\text{mm}^3$. Il faudra effectuer un examen régulier de la peau (cas d'éruptions cutanées et fréquence accrue des cancers cutanés) et éviter toute exposition solaire lors du traitement.(70,72)

Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite analogue de l'acide folique qui inhibe compétitivement la dihydrofolate-réductase en étant utilisé comme substrat, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques entrant dans la composition de l'ADN et entraînant un effet cytotoxique et immunosuppresseur. Dans le cadre de la maladie de Crohn pédiatrique, il est souvent utilisé (hors AMM) en deuxième intention ou en cas de complications lors d'un traitement par l'azathioprine. Son utilisation permet un sevrage des corticoïdes dans 50% des cas, mais une réduction progressive de l'effet thérapeutique est observée avec l'apparition de rechutes dans environ 50% des cas à 3 ans de traitement.

La dose administrée de méthotrexate est de $15\text{mg}/\text{m}^2$ (avec un maximum de 25mg) par semaine en sous-cutané. Ce traitement doit être accompagné d'une supplémentation en acide folique *per os* (5 mg/semaine ou 1 mg/jour 5 jours par semaine, à distance d'au moins 24 heures de la prise du méthotrexate) afin de prévenir la toxicité hématologique, cutanéomuqueuse et digestive qu'il peut induire.

Les effets indésirables du méthotrexate (toxicité hépatique, qui est cumulative, et hématologique, non cumulative, ulcérations buccales ou gastro-intestinales, éruptions cutanées) nécessitent une surveillance biologique et clinique accrue : bilan préalable puis hémogramme mensuel, créatininémie (pour surveillance de la fonction rénale) et transaminases (pour surveillance de la fonction hépatique) régulièrement. Pour les filles en âge de procréer, il faut s'assurer d'un test de grossesse négatif en début de traitement et d'une contraception efficace si besoin tout au long du traitement, la molécule ayant des effets tératogènes.

La prise de méthotrexate est contre-indiquée avec les salicylés, déconseillée avec les pénicillines, les AINS, les vaccins vivants atténués et à utiliser avec précautions avec la ciclosporine.(32,70,72)

Ciclosporine (NEORAL® - SANDIMMUN®)

La ciclosporine est plus fréquemment utilisée pour traiter la RCH, mais se révèle parfois efficace en traitement de poussées sévères de maladie de Crohn colique rebelle aux autres thérapeutiques.

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, enzyme entrant en jeu dans l'activation de la transcription du gène de l'interleukine-2, cytokine permettant l'activation des lymphocytes T effecteurs. Elle inhibe également la production d'autres cytokines ayant pour cible, pour la plupart, des cellules du système immunitaire, mais n'affecte pas l'hématopoïèse ni la fonction phagocytaire.

Dans le cas de la maladie de Crohn pédiatrique, la dose de ciclosporine est de 4mg/kg/jour. Le traitement est initié à l'hôpital en intraveineuse, puis relayé par voie orale, en gélules de Néoral® ou solution buvable du même nom commercial, devant être diluée dans un grand verre de boisson froide (pas de jus de pamplemousse). Le traitement doit être pris à heure fixe.

Avant l'initiation du traitement, un bilan rénal et hépatique doit être réalisé. En effet, la ciclosporine a pour effets indésirables une néphrotoxicité et une hépatotoxicité.

Les interactions médicamenteuses avec ce traitement sont très nombreuses, notamment avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, les autres

immunosuppresseurs, les oestroprogestatifs, les médicaments néphrotoxiques, etc.(32,70)

Les biothérapies : anti-TNF

Dans de la maladie de Crohn, la quantité de TNF- α produit augmente et cette surproduction contribue au maintien de l'état inflammatoire. Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux dit immunomodulateurs : ils ont la capacité de se fixer au TNF- α qu'il soit sous forme soluble ou membranaire le rendant ainsi inactif, ne pouvant plus se fixer sur son récepteur.

Aujourd'hui, entre 15 et 30% des enfants atteints de maladie de Crohn reçoivent ou ont reçu un traitement par biothérapie. L'introduction de ces traitements a fondamentalement changé la prise en charge de la maladie de Crohn pédiatrique.

Deux molécules sont utilisées chez l'enfant : l'infliximab (Remicade®) en première intention et l'adalimumab (Humira®) en cas de réaction allergique ou de pathologie réfractaire à l'infliximab. Les autres biothérapies (Certolizumab, anti-TNF également, et Natalizumab, anti-intégrines, qui sont des molécules d'adhésion) utilisées chez l'adulte, n'ont pas été évaluées chez l'enfant.(32,60)

En raison de leur forte activité immunosuppressive, il est nécessaire d'écarter tout risque d'infection grave avant l'administration du traitement, ainsi que toute autre contre-indication (infection sévère ou abcès, insuffisance cardiaque décompensée, grossesse, antécédent de cancer dans les 5 années précédentes, pathologie démyélinisante de type sclérose en plaques). Les vaccinations sont contrôlées et mises à jour selon les recommandations en vigueur. Si des vaccins vivants atténués doivent être administrés, l'injection doit être pratiquée au moins 3 semaines avant le début du traitement par anti-TNF puis ils seront contre-indiqués pendant la durée du traitement (vaccin contre les Rougeole-Oreillons-Rubéole, contre la varicelle, contre le BCG et contre la fièvre jaune notamment). Le bilan pré-thérapeutique devra comporter les examens suivants :

- Sérologies de l'hépatite B (Antigène HBs, Anticorps anti-HBs et anti-HBc), de l'hépatite C, du VIH (après accord du patient), de l'Epstein-Barr Virus (EBV, virus responsable notamment de la mononucléose infectieuse et du lymphome de Burkitt) qui sont indispensables. Les sérologies du VZV (en l'absence

d'antécédent connu de varicelle), du Cytomégalo virus (CMV), de l'hépatite A et de la rougeole sont optionnelles.

- Une recherche de tuberculose active ou latente : tout d'abord par interrogatoire (vaccination, anciennes IDR, notion de contagion), puis une radiographie thoracique et un Tubertest® (Intradermo Réaction à la Tuberculine 10UI) ou un test Quantiferon® pour la détection de l'interféron γ , au choix.
- Un test de grossesse est réalisé pour les filles en âge de procréer. (74)

Infliximab (REMICADE®)

L'infliximab a obtenu son AMM initial en 1999. Ses indications se sont élargies au fil du temps avec aujourd'hui une utilisation en gastro-entérologie (maladie de Crohn et RCH de l'adulte et de l'enfant), en rhumatologie et en dermatologie.

Plus précisément, cette molécule est indiquée depuis 2007 dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Elle a été étudiée uniquement en association avec un traitement immunosuppresseur.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain de type IgG1 (régions variables murines) dirigé contre le TNF- α . Son délai d'action est rapide (2 à 3 jours), dure pendant 2 à 3 mois (temps d'élimination long). Son efficacité est plus importante s'il a été initié tôt au cours de la maladie. Les patients traités par Remicade® subissent moins d'interventions chirurgicales, ont une reprise de croissance staturo-pondérale et pubertaire et voient diminuer leur corticodépendance et leur syndrome inflammatoire. Une étude rétrospective de Wynands *et al* entre 2000 et 2004 montrait 95% des patients en rémission à la fin de la phase d'induction du traitement. L'étude REACH (2011) a montré une rémission chez 55,8% des patients (traités selon le schéma posologique de l'AMM) à 1 an de traitement et une réponse clinique chez 63,5% des patients également après 1 an de traitement. Il existe toutefois une perte d'efficacité du traitement chez certains patients de par la formation d'anticorps anti-Infliximab (contre la partie murine), ceci étant corrélé à la fréquence des réactions liées à la perfusion du produit.(28,75)

Le traitement d'induction est donné à la dose de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse de 2h aux semaines 0, 2 et 6. Toutes ces perfusions d'inductions doivent être

précédées d'une prémédication par antihistaminique (Dexchlorphéniramine - Polaramine ®) et/ou corticoïde (hydrocortisone) en raison de l'important risque allergique lié au produit (partie murine de la molécule). Chez les patients répondant à ce traitement d'induction, le traitement d'entretien est administré, à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. En cas d'efficacité clinique insuffisante, la dose peut être augmentée à 10mg/kg et/ou une diminution du délai entre deux perfusions à 6 semaines est possible. Chaque flacon de Rémicade® (conservé entre +2 et +8°C) doit être reconstitué avec 10mL d'eau pour préparation injectable, ensuite introduits dans un volume total à administrer de 250mL de sérum salé isotonique. Ce traitement fait partie de la réserve hospitalière, il est donc prescrit et administré uniquement à l'hôpital, permettant une surveillance clinique adaptée, avec du matériel d'urgence disponible en cas de réaction grave au produit (choc anaphylactique).

Le suivi nécessitera une surveillance de l'hémogramme, des enzymes hépatiques ainsi que de l'absence d'infection grave. Le traitement doit être réévalué en cas de non réponse au bout de 10 semaines de traitement.

Ses effets indésirables sont : des réactions d'hypersensibilité (comme vu précédemment) induisant un arrêt définitif si réaction grave, une augmentation des risques d'infections (diverses, pouvant être graves), céphalées, vertiges, hypertensions, nausées, augmentation des insuffisances cardiaques, eczéma, fatigue, etc. De rares lymphomes T hépatospléniques (très agressif et d'évolution souvent létale) ont été décrits chez des enfants et jeunes adultes atteints de maladie de Crohn traités par infliximab recevant presque tous également de l'azathioprine : cette association donc est par précaution contre-indiquée chez l'enfant.

L'administration du Remicade® est contre-indiquée en cas de réactions d'hypersensibilité, avec les vaccins vivants atténués ainsi qu'avec certains immunosuppresseurs.(32,70,72)

Adalimumab (HUMIRA®)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant dirigé contre le TNF- α . Il est utilisé en deuxième intention après l'infliximab dans la même indication que celui-ci. La prescription initiale est hospitalière, réservée aux médecins spécialistes ; c'est un médicament d'exception.

Le traitement se présente sous la forme de seringues ou de stylos pré-remplis de 40mg/0,8mL de solution pour injection sous-cutanée. Une forme de flacon de 40mg/0,8 mL (permettant de prélever uniquement la dose nécessaire) existe également pour l'usage pédiatrique, fourni avec une seringue et une aiguille pour l'administration du produit. Le médicament est à conserver à une température comprise entre +2 et +8°C.

Chez l'enfant et l'adolescent de poids inférieur à 40 kg, le schéma posologique d'induction recommandé est de 40mg à la semaine 0, puis 20 mg la semaine 2. Si une réponse plus rapide du traitement est souhaitée, une dose de 80mg peut être administrée à la semaine 0 (sous la forme de 2 injections par jour), puis 40 mg la semaine 2 (sachant que le risque d'effets indésirables est potentiellement plus élevé lors de cette phase d'induction). Après la phase d'induction, la dose de 20 mg toutes les 2 semaines en sous-cutanée est recommandée. En cas de réponse insuffisante au traitement, la posologie peut être portée à une injection de 20 mg d'adalimumab chaque semaine.

Pour les enfants et adolescents de poids \geq 40 kg, le schéma d'induction recommandé est de 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg à la semaine 2. En cas de nécessité d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (sous forme de 4 injections par jour ou 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs) et 80 mg à la semaine 2 est possible. Après la phase d'induction, la posologie recommandée en entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines. En cas de réponse insuffisante au traitement, une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab chaque semaine est possible.

Si le patient le désire, et avec une formation adaptée, la solution peut être administrée par le patient lui-même, facilitée par la présentation sous forme de stylos pré-remplis pour injection. La solution doit être sortie du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection.

La poursuite du traitement doit être reconsidérée en cas de non réponse à la semaine 12.

Les effets indésirables de l'adalimumab sont : une réaction au point d'injection (douleur, érythème, prurit, tuméfaction), asthénie, nausées, vomissements, prurit, éruptions cutanées, infections diverses (infections urinaires, herpès, candidoses, infections des voies respiratoires), etc.

Une surveillance de l'hémogramme et des enzymes hépatiques doit être effectuée régulièrement.(70,72)

La thalidomide

La thalidomide est une molécule possédant des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales liées à une activité antiangiogénique, une inhibition de la production du TNF- α et une action sur les récepteurs membranaires impliqués dans la migration des lymphocytes. Ce produit hautement tératogène avait été retiré du marché en 1962 après la découverte de nombreux cas de phocomélie. Son utilisation était néanmoins possible dans le traitement de diverses affections, encadrée par des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne a été obtenue le 16 avril 2008 (en France le 19 octobre 2009) pour le traitement des myélomes multiples chez les patients de plus de 65 ans accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) comprenant un programme de prévention de la grossesse pour son utilisation dans le cadre d'ATU.

Dans le cadre du traitement de la maladie de Crohn pédiatrique active et sévère, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU, donnée pour les utilisations hors AMM) a été octroyée le 5 mai 2015, en activité le 8 juin 2015 et révisée le 17 octobre 2016, permettant le traitement par la thalidomide des enfants de plus de 6 ans n'ayant pas répondu à un traitement approprié par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Ce traitement est soumis à prescription hospitalière et est inscrit sur la liste des rétrocessions (délivrance à l'hôpital) avec une prise en charge à 100% par la sécurité sociale.

Pour tous les patients, la primo-prescription nécessite la signature d'un accord de soins, la remise d'un « carnet-patient » et une fiche de renseignements complétée qui seront systématiquement présentés à chaque délivrance, prescription et contrôle permettant la délivrance et l'administration du traitement. La première délivrance doit être suivie d'un envoi de la fiche de renseignements au laboratoire commercialisant le produit.

Les garçons doivent être informés de la nécessité d'éviter toute exposition foetale, donc d'utiliser un préservatif avec sa partenaire, la thalidomide étant excrétée dans le sperme. Les prescriptions, à l'exception de la première visite de contrôle suivant l'initiation du traitement après un mois, peuvent être effectuées pour 3 mois.

Pour les jeunes filles en âge de procréer, en raison de la tératogénicité du médicament, la prescription est alors limitée à 1 mois de traitement, et conditionnée par un résultat négatif de test de grossesse (contrôle du taux de β -hCG sanguine) réalisé mensuellement. Dans les 3 jours précédant la prescription par le médecin spécialiste, la date et le résultat de ce test devant être mentionnés sur le carnet-patient. La délivrance doit être effectuée au plus tard dans les 7 jours après la prescription, après vérification par le pharmacien de la date et du résultat du test de grossesse, la date de délivrance devant être également mentionnée dans le carnet-patient. Une copie du carnet, contenant les dates et les résultats des tests de grossesse, doit faire l'objet d'un envoi au laboratoire. Une contraception efficace doit être mise en place, à moins qu'elle ne déclare une abstinence totale confirmée chaque mois. En cas de suspicion de grossesse le traitement doit être arrêté et le médecin prévenu.

Le traitement se présente uniquement sous forme de gélules dosées à 50 mg. La posologie dans cette indication est de 1,5 à 2,5 mg/kg/jour en dose d'attaque. La prise s'effectue de préférence le soir, pendant ou en dehors du repas, sans ouvrir les gélules en raison du risque tératogène pour toute personne pouvant être en contact avec la poudre de thalidomide.

Les effets indésirables sont nombreux et nécessitent une surveillance accrue : risque de thrombose veineuse profonde, de neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque, bradycardie, hypertension artérielle pulmonaire, possibles réactivations virales graves (notamment pour le Virus Varicelle Zona et le Virus de l'Hépatite B) nécessitant un arrêt temporaire ou définitif du traitement.

La thalidomide n'étant pas un bon substrat du cytochrome P 450 et son métabolisme étant non enzymatique, la thalidomide possède un faible potentiel d'interactions médicamenteuses

A part pour les femmes enceintes et les personnes en incapacité de respecter les mesures du programme de prévention de la grossesse, ainsi qu'en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, ce médicament ne présente pas de contre-

indication particulière. En raison du risque possible d'accidents thromboemboliques, une contraception par œstro-progestatifs n'est pas recommandée. (72,76)

Les antibiotiques

Certains antibiotiques sont utilisés, seuls ou en association, en raison de leur efficacité probable sur la flore intestinale qui joue un rôle dans la pathologie et pour traiter les lésions périnéales fistulisantes. On retrouve des antituberculeux, des macrolides, des fluoroquinolones, des 5-nitro-imidazolés, la rifaximine. Plus particulièrement, le métronidazole et la ciprofloxacine (normalement contre-indiquée en pédiatrie en raison de sa toxicité articulaire grave) ont montré une efficacité pour le traitement des lésions périnéales. Ces traitements restent toutefois très peu prescrits chez l'enfant. La ciprofloxacine a vu son Résumé de Caractéristiques du Produit (RCP) modifié pour permettre son utilisation chez l'enfant à partir de 5 ans de façon exceptionnelle, après analyse microbiologique et analyse du rapport bénéfice-risque, avec une initiation hospitalière. En cas d'initiation de traitement, il faut éviter une absorption concomitante de produits laitiers ou tout autre aliment riche en calcium et tenir compte du risque accru de tendinopathie (surtout au niveau du tendon d'Achille) ainsi que de toxicité articulaire, notamment concernant les genoux, surtout avec la prise simultanée de corticoïdes. Toute survenue de douleur articulaire nécessitera l'arrêt immédiat du traitement avec mise au repos de l'articulation concernée accompagnée d'une surveillance, si nécessaire, avant reprise d'une activité sportive.(32,72,77)

Les probiotiques

L'utilisation de probiotiques peut se révéler efficace pour diminuer l'inflammation ou améliorer certaines situations pathologiques, notamment de coliques. Aucune étude n'a montré significativement leur intérêt dans le cadre d'un maintien en rémission.

2 - Stratégies thérapeutiques

La stratégie globale de traitement de la maladie de Crohn en pédiatrie est particulièrement d'actualité. Un consensus de marche à suivre pour le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique a été publié en 2014 par l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*). (71)

« *Step-up* »

Traitement d'induction de rémission

Le traitement par assistance nutritionnelle exclusive au Modulen IBD® est systématiquement proposé en première intention pour induire la rémission, surtout en cas de retard staturo-pondéral et pubertaire. Les traitements médicamenteux sont prescrits en cas d'échec ou de non-tolérance ou de refus du Modulen IBD®. De plus, l'efficacité de la nutrition entérale exclusive dans le cadre d'une atteinte pancolite isolée ou encore de lésions orales ou périnéales isolées n'est pas démontrée. Les antibiotiques (métronidazole et ciprofloxacine) sont indiqués en cas de maladie périnéale fistulisante.

Les corticoïdes sont recommandés en deuxième intention en cas d'atteinte modérée à sévère. Ils ne peuvent être prescrits qu'en cas d'absence de retard staturo-pondéral ou pubertaire, en cas de poussées d'intensité moyenne à sévère, quelle qu'en soit la localisation (sauf pour le budésone en cas de poussée iléo-colique droite). Ils ne doivent pas être utilisés pour un maintien en rémission. En cas de poussées modérées, localisées au niveau iléal distal et/ou colique, on pourra utiliser les dérivés aminosalicylés

Maintien en rémission

Les thiopurines (azathioprine) ne sont plus recommandées seules pour induire une rémission. On peut les utiliser en traitement de fond lors de maladie active ou de corticodépendance. Leur utilisation est souvent recommandée dès le diagnostic en cas d'atteinte étendue de la MC, avec un risque de récurrence élevé. Si ce dernier traitement est mal toléré ou en cas d'échec, le méthotrexate peut être utilisé.

Finalement, en cas de formes actives, corticodépendantes, résistantes à l'azathioprine et au méthotrexate, avec fistules réfractaires, l'infliximab et l'adalimumab peuvent être prescrits pour induire ou maintenir en rémission.(32,71)

« *Top-down* »

La maladie de Crohn pédiatrique ayant une évolutivité importante, il peut être judicieux d'utiliser d'emblée les traitements les plus « forts », à savoir les biothérapies, la stratégie thérapeutique top-down, plutôt qu'une escalade graduelle de traitement

(step-up). En effet, les patients traités d'emblée par corticoïdes et immunosuppresseurs montrent un taux de rechute significativement moins important à un an de traitement que ceux traités par corticoïdes seuls. L'histoire naturelle de la maladie pourrait donc être modifiée en empêchant possiblement l'évolution vers des formes pénétrantes et sténosantes, diminuant le risque de complications et limitant l'impact de la pathologie sur le développement staturo-pondéral. Les biothérapies pourraient être utilisées en traitement d'induction en cas de mauvais facteurs pronostiques (retard de croissance important, atteinte pandigestive, une forme familiale de MICI) afin d'éviter toute perte de chance.

Cependant, cette stratégie se heurte au risque iatrogène plus important (notamment le risque de lymphome hépatosplénique) et au peu de données sur son impact à long terme. En effet, elle paraît plus efficace à court terme, mais il n'a pas été démontré clairement que l'évolution de la maladie soit modifiée à long terme.(9)

Le schéma ci-après illustre les grands axes de la prise en charge. Ceux-ci ne sont pas strictement fixés, chaque stratégie thérapeutique sera établie selon le patient au cas par cas.

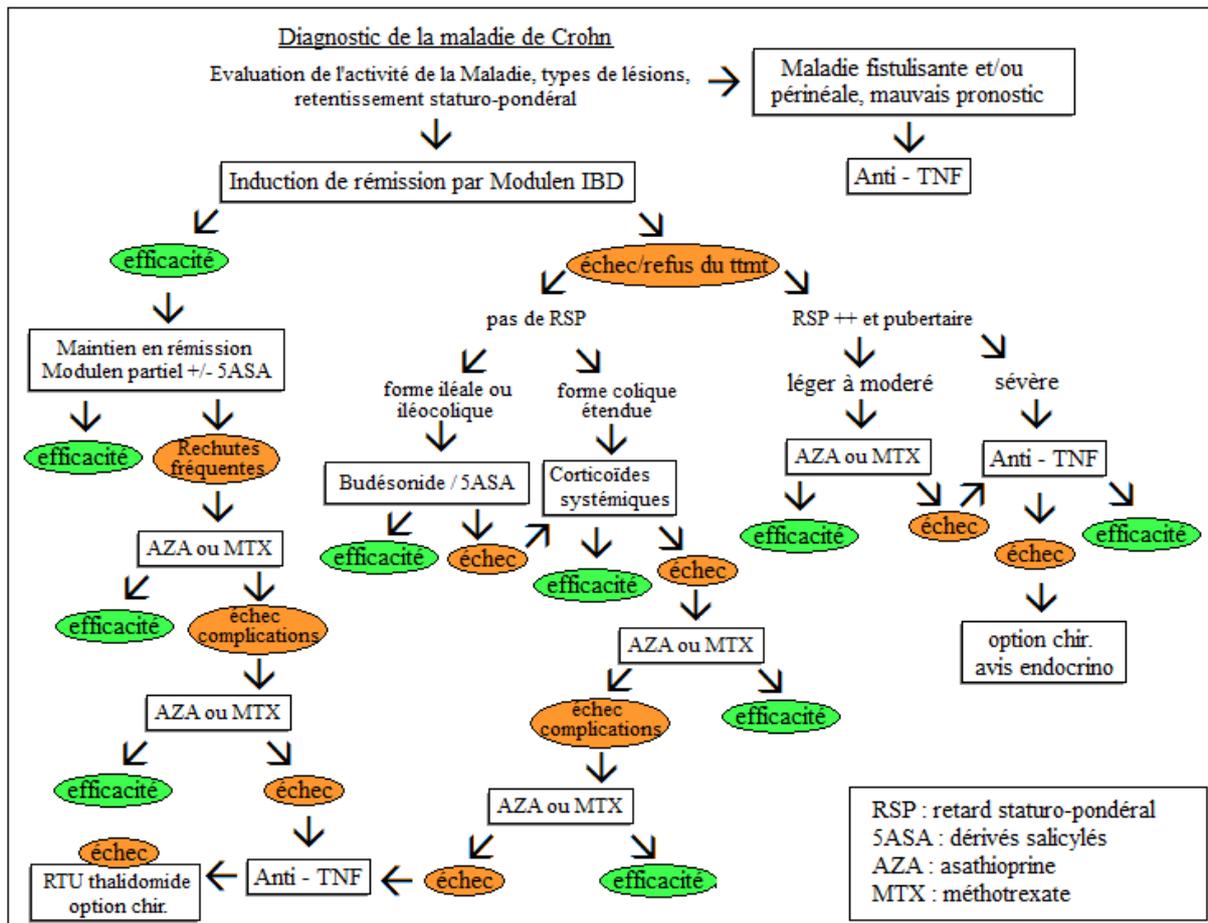


Figure 26 : Stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn pédiatrique (d'après Ruemmele et al.)(71)

III - Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est parfois nécessaire en cas de traitement médical inefficace ou de complications. Il doit être au maximum évité au vu des conséquences nutritionnelles (risque de grêle court), psychologiques (possibilité de stomie définitive) ou fonctionnelles (diarrhée ou incontinence) auxquelles le patient est exposé.

1 - Indications

Le traitement chirurgical est réservé aux complications (abcès, sténoses, fistules, perforations de zones très ulcérées, hémorragies, colectasies) et aux échecs de tout traitement médical (symptômes non traitables, résistance aux corticoïdes et retard de croissance très important), en limitant au maximum la résection intestinale, ce qui est nécessaire surtout au niveau de l'intestin grêle, qui garantit la bonne assimilation des aliments. L'indication la plus fréquente à la chirurgie au cours de la maladie de Crohn est la sténose iléale distale, inaccessible à une dilatation perendoscopique. Il faut

savoir que l'opération ne guérit pas la maladie puisque celle-ci peut atteindre tout le tube digestif (à l'inverse de la RCH, si résection pancolique, la pathologie ne peut plus évoluer).(19,32)

2 - Épidémiologie

Le traitement par azathioprine ou infliximab est associé à une diminution du risque d'intervention chirurgicale. Les facteurs de risques pour une première chirurgie sont : le sexe féminin, un retard de croissance au diagnostic, abcès, fistule et sténose. (32)

On note une diminution récente de l'incidence cumulée de la chirurgie dans la population pédiatrique, probablement due aux nouveaux traitements utilisés.(78)
L'incidence cumulée d'interventions chirurgicales à 5 et 10 ans après le diagnostic de la maladie est respectivement de 17% et 25%.(32)

3 - Préparation à l'intervention et chirurgie

Lorsqu'une opération s'avère nécessaire dans le traitement de la maladie de Crohn, il est important de diminuer au maximum l'inflammation du tube digestif (opérer « à froid »). La mise en place d'une assistance nutritionnelle pré-opératoire peut être justifiée pour une amélioration de la dénutrition, permettant d'éviter les complications post-opératoires, mais également pour mise au repos du tube digestif.

Au cours de la chirurgie, la résection se doit d'emporter les lésions intestinales macroscopiques avec une marge de 2 cm. En cas de lésions étagées, plusieurs résections peuvent être effectuées au cours d'une même opération. Pour une chirurgie du grêle, le rétablissement de la continuité du tube digestif se fait souvent dans le même temps que la résection, créant soit une anastomose iléo-colique (en cas de résection de la valvule iléo-caecale) ou entre deux extrémités grêliques. Des résections coliques, totales ou partielles sont possibles, sachant qu'une anastomose iléo-anale est contre-indiquée dans la maladie de Crohn (le nombre de rechutes étant beaucoup plus important qu'en cas d'iléostomie définitive).

En cas d'opération en urgence (péritonite, abcès non drainé...), le rétablissement immédiat de la continuité est contre-indiqué, en raison du risque de désunion de l'anastomose en milieu septique. Les extrémités sont alors extériorisées au niveau cutané formant une stomie, la remise en continuité est envisagée 3 à 4 mois plus tard.

Les interventions peuvent être pratiquées sous coelioscopie ou par courte laparotomie.(19,38)

4 - Suites opératoires

1) Amélioration de la pathologie

Après une intervention, l'amélioration et la récupération de l'état général sont souvent spectaculaires, mais elle ne prévient pas des rechutes ; un traitement préventif (par thiopurines notamment) peut donc être envisagé pour éviter toute nouvelle poussée. Le rattrapage post-opératoire de la croissance est plus important si l'intervention est réalisée tôt dans l'histoire de la maladie, sous réserve que le patient reste en rémission. De plus, d'après une étude du registre EPIMAD, une intervention chirurgicale précoce (moins de 3 ans après le diagnostic de la maladie de Crohn) est associée à un usage moins fréquent des immunomodulateurs et anti-TNF ainsi qu'un meilleur rattrapage de croissance staturo-pondérale comparé à des enfants ayant été opérés plus tardivement.(1,32)

2) Complications post-opératoires

Des complications post opératoire peuvent survenir, de façon précoce ou tardive. Les complications peuvent être infectieuses (abcès sur cicatrice, abcès intra-abdominaux, septicémies, fistule ou rupture de l'anastomose) ou non infectieuses (anémie, saignements, retard de guérison, sténose de l'anastomose, complications thromboemboliques).

Un jeune âge (<14 ans) et une localisation L4 sont des facteurs de risques de récurrence et de risques de nouvelle opération. Les récurrences se produisent le plus souvent en amont de l'anastomose.(79,80)

IV - Prise en charge globale et éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique des patients (ETP) est considérée comme une aide majeure dans la réussite de la prise en charge globale du patient atteint de la Maladie de Crohn. Au CHRU de Lille, alors que l'ETP chez l'adulte atteint de MICI est mise en place depuis plusieurs années, l'ETP en pédiatrie n'a débuté que depuis 2015. Ce programme est également bien développé au CHU de Toulouse. Il est important lors

de ces séances d'éducation thérapeutique de s'adapter à l'âge du patient pour qu'il comprenne bien sa pathologie sans pour autant l'effrayer sur l'avenir.

1 - Programme d'éducation thérapeutique

L'accès au programme d'ETP appelé EDUMICI est possible pour les enfants et adolescents âgés de 9 à 18 ans atteints de MICI, mais aussi pour leurs parents.

Un diagnostic éducatif est réalisé en début de programme permettant d'évaluer les besoins et préoccupations des enfants, leur gestion de la maladie, d'abord seuls puis avec leurs parents. Un parcours éducatif spécialisé par malade peut donc lui être proposé. Suivent ensuite les séances d'éducation thérapeutique, individuelles ou en petit comité, réalisées par des éducateurs spécialement formés (infirmiers par exemple) sur un thème particulier à l'aide d'outils éducatifs spécifiques et de cahiers interactifs.

Ces séances ont pour objectif pour le patient et ses proches de mieux connaître et appréhender la maladie et ses traitements, de savoir gérer son alimentation lors des poussées mais également la nutrition entérale à domicile, de mieux vivre avec les contraintes de la maladie tant avec sa famille qu'à l'école ou dans ses loisirs. Le but est de réaliser environ 6 séances sur une période maximale d'un an.

Ce travail est réalisé en collaboration étroite avec d'autres professionnels: médecins, diététicien, stomathérapeute, psychologue, assistante sociale, etc.

À la fin du programme, un entretien de synthèse est réalisé avec l'aide d'un questionnaire d'évaluation.

2 - Thèmes abordés

1) Acceptation de la maladie

Dans la majorité des cas, le diagnostic initial de maladie de Crohn n'est pas le premier posé au regard des symptômes. Les diverses interprétations initiales sont souvent une gastro-entérite, des manifestations de stress, des prémices de l'arrivée des règles pour les adolescentes, des hémorroïdes ou encore de l'anorexie. De façon générale, le diagnostic est retardé à cause de ces erreurs de diagnostic et plus le diagnostic est tardif, plus l'isolement psychologique est grand du côté des enfants malades en raison

de leur inquiétude face aux différents symptômes et à la douleur ressentie. Certains enfants cachent les symptômes à leurs parents, accentuant l'angoisse également du côté parental. Ceux-ci emmènent en effet leur enfant en consultation dès qu'ils ont connaissance des premiers symptômes. Leur ténacité lors des consultations médicales peut se révéler bénéfique face aux médecins posant une interprétation psychologique (fait que l'enfant veuille faire attention à son image etc.). Ils sont d'ailleurs le plus souvent soulagés à l'annonce du diagnostic (sauf quand il y a déjà un cas de MICI dans la famille), pouvant enfin mettre un nom sur le mal dont souffre leur enfant qui les rendait impuissants, contrairement aux adolescents qui occultent ce moment de l'annonce du diagnostic. L'aspect positif retenu par les jeunes patients est surtout de pouvoir être soulagé vis-à-vis des symptômes et de la douleur.

Concernant l'évolution de la maladie, les parents sont les plus « curieux ». Les enfants vont, pour se protéger, écouter les informations que donne le corps médical sans en demander plus : ils voient la maladie au jour le jour, sans lui accorder trop d'importance, ne la mettant donc pas au premier plan de leur vie. Les parents vont donc plus se projeter vers l'avenir, les difficultés que va amener la pathologie au quotidien. Il y a également une frustration du côté parental, liée à l'impossibilité des médecins de donner des prévisions exactes quant à l'évolution de la maladie, puisqu'ils savent qu'on ne peut pas en guérir. Les différentes recherches d'informations qu'ils peuvent effectuer sont : sur internet, souvent anxiogène car ils trouvent des récits de cas graves, ou au contact de médecins ou d'associations (comme l'Association François Aupetit, AFA) donnant une information plus ciblée et rationnelle.

Les enfants développent une grande maturité face à leur maladie. Ils vont même avoir tendance à rassurer leurs parents, souvent angoissés et qui culpabilisent : on voit apparaître une inversion dans les rôles familiaux.

Chez l'adolescent, on voit apparaître le déni, les conduites à risque, le sentiment de toute puissance (le patient essaye d'arrêter son traitement parfois), ce qui peut impacter le suivi médical et l'observance des traitements. De plus, les retards dans la croissance et la puberté sont souvent mal vécus par l'adolescent. Il faut donc lui expliquer que ce retard de puberté permet de prolonger la période de croissance qui suit pour arriver, à terme, à une taille définitive plus importante. Les jeunes filles ont

également la crainte de transmettre la maladie à leurs futurs enfants. Une prise en charge psychologique peut être mise en place en cas de besoin.(9,81)

L'infirmière d'éducation thérapeutique a un grand rôle à jouer à ce niveau, en expliquant schématiquement et simplement, tout en s'adaptant à l'âge du patient, ce qu'est la maladie, comment elle se manifeste, quand faut-il consulter, l'importance de ne pas commencer à fumer pour les plus grands,...

2) Scolarité, activités et orientation professionnelle

Après l'annonce de la maladie, les patients et la famille ont le choix de parler de la pathologie de l'enfant ou de rester plus discret. Que ce soit à l'école ou avec l'entourage, la famille fait souvent le choix de ne pas trop en parler, sauf au sein du cercle familial proche.

Les enfants ont la crainte d'être stigmatisés, de ne pas être considérés comme des enfants « normaux ». Ne pas parler de leur maladie leur permet de l'oublier. Mais cette discrétion génère un sentiment d'incompréhension par les autres enfants qui ne se rendent pas compte des répercussions de la maladie sur le quotidien du malade. Il peut donc être partagé entre le besoin de se confier pour être soutenu ou de ne pas en parler. De façon générale, les filles vont avoir plus tendance à parler de leur maladie à leur mère ou leur meilleure amie que les garçons lorsqu'elles éprouvent des difficultés psychologiques ou lors des poussées.

À l'école, il peut être utile parfois de prévenir l'enseignant, pour expliquer certaines absences (pour des traitements ou hospitalisations), des dispenses de sport ou les besoins urgents d'aller aux toilettes. L'enfant doit également faire face à une fatigue qui peut être importante. Les professeurs ne sont pas toujours très compréhensifs face à ces soucis de fatigue et d'absentéisme. Pendant les crises, il peut lui être impossible d'aller en cours ou de pratiquer certaines activités ou encore de participer à des voyages scolaires. Il y a donc possibilité d'avoir un aménagement scolaire particulier (Projet d'Accueil Individualisé), une aide pédagogique à domicile, un tiers-temps supplémentaire pour les examens,ect. Une collaboration entre le gastro-entérologue et le médecin scolaire est souhaitable. Si nécessaire, l'école à l'hôpital peut être utile (cas les plus graves ou en cas de passage d'examens).

La maladie n'est pas une barrière pour beaucoup de professions (caractéristiques physiques imposées, déplacements nombreux). Elle est par contre considérée comme un handicap pour les études ou la carrière professionnelle pour la moitié des malades, surtout en cas d'intervention chirurgicale qui entraînent des séquelles (stomie) plus tôt que chez les malades adultes.(9,81) Un mi-temps thérapeutique peut être prescrit par le médecin si besoin, permettant ainsi une compensation de la perte de salaire par une indemnité.

Dans sa vie personnelle, à cause des contraintes de la maladie, notamment des envies très fréquentes d'aller aux toilettes, les impossibilités de faire certaines activités, la fatigue, l'enfant peut finir par s'isoler, se renfermer sur lui-même. Les séances d'éducation thérapeutique sont une occasion pour l'encadrant de discuter de cela avec le jeune patient, de lui rappeler qu'il est important pour lui de continuer à voir d'autres enfants, des amis, de trouver une activité (sportive ou non) qu'il puisse pratiquer sans trop de contraintes.

3) Vivre avec le traitement

Les jeunes patients sont souvent très autonomes vis-à-vis de leur traitement. La contrainte est relativisée puisqu'ils savent que c'est le seul moyen de diminuer les symptômes et d'éviter de nouvelles poussées. La prise quotidienne de médicament reste tout de même un rappel quotidien de la maladie qui peut être difficilement vécu. De plus, certains effets indésirables des médicaments, surtout ceux influant sur l'apparence physique sont mal tolérés, plus particulièrement les corticoïdes, induisant des rougeurs sur les joues, de l'acné, une accumulation des graisses, et retardant encore plus la croissance (la petite taille est surtout une gêne pour les garçons).(9,81)

La nutrition entérale exclusive est également difficile à vivre au quotidien. Il est important d'insister sur l'observance de ce traitement en expliquant à l'enfant que c'est la prise de la solution qui va améliorer son état général. L'enfant peut parfois bénéficier d'une alimentation uniquement nocturne, par sonde nasogastrique (qui peut être gardée à l'école pour la journée) ou de gastrostomie.

La prise de tout traitement à l'école doit faire l'objet d'un lien avec le médecin scolaire.

4) Alimentation

Pour les patients, l'alimentation est souvent source de préoccupations. En effet, la prise alimentaire est souvent associée aux symptômes (diarrhée) et à la douleur. Certains aliments ayant induit ces manifestations vont même spontanément être écartés du régime alimentaire. Il ne faut en aucun cas diminuer ou exclure les produits laitiers, les légumes et fruits de l'alimentation de l'enfant par peur de voir apparaître les symptômes, ceci pouvant engendrer des carences importantes ainsi qu'une accentuation du retentissement staturo-pondéral. Il n'y a donc pas d'interdit sur le plan nutritionnel pour les patients.

En cas de poussées, certains patients vont être amenés à suivre un traitement nutritionnel exclusif par Modulon IBD®, la question de l'adaptation du régime alimentaire ne se pose donc pas. Pour les patients ayant d'autres traitements, il sera conseillé un régime pauvre en résidus (fibres), tout en gardant un apport énergétique suffisant, afin de diminuer le volume des selles et le transit intestinal pour limiter l'irritation de la muqueuse intestinale. Toute difficulté d'alimentation doit être signalée pour pouvoir mettre en place une assistance nutritionnelle adaptée si besoin. Une orientation vers un diététicien peut être proposée. Cette gestion de l'alimentation peut être un problème si l'enfant mange au restaurant scolaire. L'enfant peut alors, s'il se rend à l'école lors de poussées de la maladie, être amené à consommer un repas fourni par la famille (le PAI permet également l'adaptation du repas à la cantine mais l'organisation est plus complexe).

Conclusion

La maladie de Crohn de l'enfant est généralement plus étendue et a une activité plus importante en comparaison à celle de l'adulte. Elle a pour principale complication un retard staturo-pondéral et pubertaire. La prise en charge thérapeutique diffère donc de celle de l'adulte et place l'assistance nutritionnelle en première intention. Celle-ci permet de contrôler les poussées de la maladie, est une alternative à la corticothérapie qui ne doit pas être utilisée en cas de retard de croissance et contribue à un développement statural et pubertaire normal. L'atteinte d'une taille finale normale est un objectif important de la prise en charge.

La maladie a un retentissement important sur la vie personnelle de l'enfant mais également sur sa scolarité. Il est important que les équipes soignantes, aussi bien à l'hôpital qu'en ville, effectuent une prise en charge globale du jeune patient. L'observance est également un objectif majeur de la prise en charge de l'enfant car elle jugule l'apparition de nouvelles poussées et limite de ce fait les conséquences de la pathologie sur son quotidien.

Dans le cadre de la prise en charge spécifique de l'enfant atteint de maladie de Crohn, le suivi par les praticiens ambulatoires (interlocuteurs du quotidien) a une importance non négligeable. En effet, la continuité de la chaîne de soins est primordiale dans l'information, le soutien et le maintien de l'observance. Ces interlocuteurs de premier recours sont aussi variés que le médecin de famille, les associations de patients, le pharmacien d'officine ou encore le médecin scolaire.

Le pharmacien d'officine a toute sa place dans l'accompagnement de ces jeunes patients. En tant qu'interlocuteur de premier recours, il peut intervenir précocement dans l'orientation du patient en décelant les signaux d'alarme, parfois récurrents, et en l'amenant à consulter en vue du diagnostic. Dans un deuxième temps, la régularité de son suivi à l'officine du patient en dehors du milieu hospitalier lui permet de délivrer le conseil approprié lors de la délivrance du traitement. Il a alors également un rôle de soutien pour le patient ou sa famille et participe à leur éducation thérapeutique. Si cette discipline est en plein développement dans notre corps de métier, elle n'en nécessite pas moins une formation complémentaire spécifique pour être exercée avec toute l'efficacité requise.

Bibliographie

1. CREGG [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: http://www.cregg.org/_MICI/4.html
2. Gower-Rousseau C. Epidémiologie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin en France: apport du registre EPIMAD [Thèse de Doctorat, Santé Publique, spécialité Epidémiologie]. Université Lille Nord de France; 2012.
3. Site du Registre EPIMAD [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: <http://epimad.chru-lille.fr/index.html>
4. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2013;45(2):89-94.
5. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(10):1133-42.
6. Hepatoweb [Internet]. HEPATOWEB. [cité 25 juin 2016]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/>
7. Pariente B, Bouhnik Y. Maladie de Crohn du grêle. In: Post'U 2011. Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie; 2011. p. 115-24.
8. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol*. févr 2010;25(2):325-33.
9. Hugot J-P, Martinez-Vinson C, Viala J, Cézard J-P. Particularités des MICI chez l'enfant. In: Post'U 2011. Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie; 2011. p. 95-104.
10. Berrebi W. Hépatogastroentérologie. ESTEM; 2006.
11. Hugot J-P. Le gène NOD2 dans la maladie de Crohn [Internet]. Le gène NOD2 dans la maladie de Crohn. 2001 [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.bmlweb.org/delchier015.htm#retour>
12. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-Anal Biol Spéc*. juin 2007;22(3):137-50.
13. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. oct 2015;149(5):1163-1176.e2.
14. Hugot J-P. Mutations du gène CARD15 et Maladie de Crohn [Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/227.pdf>
15. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2010;16(9):1583-97.

16. Naser SA. Role of *ATG16L*, *NOD2* and *IL23R* in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(5):412.
17. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2016;13(1):13-27.
18. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). juin 2006;30(6-7):859-67.
19. Cours Diplôme Universitaire MICI 2007.
20. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1 août 1994;140(3):268-78.
21. Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez J-L, Colombel JF. Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat*. 2005;55(9):949-56.
22. Baron S. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 1 mars 2005;54(3):357-63.
23. Calop, Limat, Fernandez C, Aulagner G. Traitement de la Rectocolite Hémorragique et de la Maladie de Crohn - Chapitre 12. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 4ème édition. Elsevier Masson; 2012. p. 197-223.
24. Coffin B. Cours : Maladie de Crohn : Diagnostic, scores, endoscopie. 2010.
25. Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath) - UNF3S [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_23/site/html/2.html
26. Navarro, Jacques S. *Gastro-Entérologie Pédiatrique*. 2ème édition. Flammarion;
27. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. févr 2008;134(2):577-94.
28. Bertin B. Cours Maladies Inflammatoire Chroniques de l'Intestin 2016 - EC Gastroentérologie.
29. Site Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie (Paris) - Histologie - Appareil Digestif [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.4.&3.html>
30. Beaugerie L, Sokol H. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Elsevier-Masson. 2014.
31. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. In: *POST'U 2015. Association Française de Formation Continue en Hépto-Gastro-Entérologie*; 2015. p. 181-8.

32. Turck D, Michaud L. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. In: Maladies inflammatoires en pédiatrie - Coordonné par Brigitte Bader-Meunier et Christine Bodemer. DOIN; 2012. p. 115 à 125.
33. Haute Autorité de Santé. Guide Médecin - Affection Longue Durée - Maladie de Crohn [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/fr/ald-n-24-maladie-de-crohn
34. Le Bourgeois P, Lesur D, Roulot D. Internat : nouveau programme Tome 7 : Hépto-gastro-entérologie. Heures de France; 1991.
35. Vilotte J. Proctologie. ESTEM; 1996.
36. Contou J-F. Cours Lésions Anopérinéales de la Maladie de Crohn. 2009.
37. Complications intestinales de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 9 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.maladiedecrohn.com/symptomes-intestinaux/les-complications-intestinales/>
38. Nestlé HealthScience. Dossier Scientifique et Technique MODULEN IBD. 2015.
39. Hassikou H. Rhumato.info - Manifestations rhumatologiques de la maladie de Crohn et de la RCH [Internet]. 2012 [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/97-enterocolopathies/1716-crohn-rch>
40. Hsu C. Les lésions cutanées dans la maladie de Crohn (pour les professionnels) [Internet]. 2010 [cité 13 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.globale-dermatologie.com/les-lesions-cutanees-dans-la-maladie-de-crohn-pour-les-professionnels.html#.V4YdDqL2Q1c>
41. Seneschal J. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In: Post'U 2016. 2016. p. 289-298.
42. Chaoui Z, Bernoussi A, Belmekki M, Berraho A. Uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de 3 cas. J Fr Ophtalmol. oct 2005;28(8):854-856.
43. Toulemonde P. Troubles du bilan hépatique et MICI [Internet]. 2011 Juin. Disponible sur: http://www.gastroenterologue-poitiers.fr/wp-content/uploads/media/pdf/mici/memo/fiche_09.pdf
44. Chazouillères O. Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI. In: Post'U 2009. Association Française de Formation Continue en Hépto-Gastro-Entérologie; 2009. p. 1-12.
45. Lithiases Urinaires (Item 262) [Internet]. Collège Universitaire des Enseignants en Urologie. [cité 18 juill 2016]. Disponible sur: http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/22_chapitre_nephrologie_6e_edition.pdf
46. Benjilali L, Aidi S, El Mansouri H, Benabdejilil M, Jiddane M, El Alaoui Faris M. Maladie de Crohn et thrombose veineuse cérébrale. Rev Médecine Interne. déc 2009;30:S438.

47. Said Y, Hamzaoui L, Ben Ali Z, Trabelsi S, Bouzaidi S, Debbeche R, et al. Complications thromboemboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médecine Interne*. juin 2010;31:S168.
48. Chapitre 8: Item 118: Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique. In: *ABREGE D'HEPATO- GASTRO-ETROLOGIE*. 2ème édition. Elsevier Masson; 2012.
49. Soussi F, Abitbol V. Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique. In: *Immunopathologie et Réactions Inflammatoires*. De Boeck; 2003. p. 134-143.
50. Roblin X. Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol Dig*. janv 2006;13(1):33-37.
51. CHRU Lille-Laboratoire de Parasitologie. Un marqueur d'inflammation intestinale: La Calprotectine fécale [Internet]. Disponible sur: http://www.biologiepathologie.chru-lille.fr/pathologies/Calprotectine_fecale.pdf
52. Fraga M, Godat S, Schoepfer AM, Moradpour D, Nydegger A. Calprotectine fécale: outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médicale Suisse*. 5 sept 2012;1669-173.
53. Bouhnik Y. Moyens diagnostiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat*. Mai 2005;55(9):977-983.
54. Stefanescu C, Zappa M, Bouhnik Y. Apport de la radiologie dans l'indication thérapeutique des MICI (hors lésions anopérinéales). In: *Post'U 2012*. 2012.
55. Boudiad M, Soyer P, Rymer R. Examens morphologiques au cours des MICI (accès libre) [Internet]. Disponible sur: <http://www.afa.asso.fr/article/archives/2004-1/200405-examens-morphologiques-au-cours-des-mici.html>
56. Barthet M, Portier F. Imagerie du tube digestif dans les MICI [Internet]. [cité 25 juill 2015]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/462_ppt.pdf
57. Coumaros D. Endoscopie par capsule (EC): nouvelles indications. In: *Post'U 2005*. Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie; 2005. p. 221-236.
58. Bernardini D, Laharie D. Cicatrisation muqueuse endoscopique. *Acta Endosc*. mars 2013;43(3):123-128.
59. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *J Crohns Colitis*. 31 oct 2016;
60. Ruemmele FM. La maladie de Crohn de l'enfant. In: *Post'U 2013*. 2013. p. 1-6.
61. Lachaux A. Indications pédiatriques de la vidéo capsule [Internet]. 2009. Disponible sur: http://despedara.org/cours_des/20110128_lachaux_video_capsule.pdf

62. ITEM 36 : Retard de croissance staturo-pondérale.
63. Item 38 : Puberté normale et pathologique.
64. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease: SYSTEMATIC REVIEW: NUTRITION IN CHILDREN WITH CROHN'S. Aliment Pharmacol Ther. 27 nov 2007;27(4):293-307.
65. Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? [Internet]. Ameli.fr. 2016. Disponible sur: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes_lille-douai.php
66. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. Isr Med Assoc J IMAJ. juill 2008;10(7):503-7.
67. Brochures ELEMENTAL 028 EXTRA et ELEMENTAL 028 EXTRA LIQUIDE. NUTRICIA;
68. Dossier Scientifique et Technique Peptamen Junior. NestléHealthScience;
69. Nutrini Peptisorb [Internet]. NUTRICIA; [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.nutricia.fr/nos-produits/pediatrie/stagnation-ou-perte-de-poids/nutrini-peptisorb/>
70. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments - DOROSZ. 32ème édition. MALOINE; 2013.
71. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. oct 2014;8(10):1179-207.
72. VIDAL - Le Dictionnaire. 90ème édition. 2014.
73. GUIOT E. Utilisation de l'azathioprine à doses optimisées dans le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant : efficacité, tolérance. [Université de Lorraine - Faculté de médecine de Nancy]; 2012.
74. Aubourg A, SFNGE, GETAID, CREGG. Conseil de Pratique : ANTI-TNF α : BILAN INITIAL ET SUIVI [Internet]. 2014. Disponible sur: www.snfge.org/download/file/fid/1591
75. Avis de la commission de Transparence de la HAS - Remicade [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/remicade_-_ct-_6220.pdf
76. RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4c9495fd64d5b7479d225da30543644f.pdf

77. DUNETON P. ANSM - Utilisation exceptionnelle de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine en pédiatrie [Internet]. 2000 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-exceptionnelle-de-la-ciprofloxacine-et-de-l-ofloxacine-en-pediatrie>
78. 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*. oct 2008;135(4):1106-13.
79. Boualit M, Salleron J, Turck D, Fumery M, Savoye G, Dupas J-L, et al. Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2013;19(1):7-14.
80. Penninck E, Fumery M, Armengol-Debeir L, Sarter H, Savoye G, Turck D, et al. Postoperative Complications in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2016;22(1):127-33.
81. Maman, Papa, ma MICI et moi [Internet]. Association François Aupetit; [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/Documents_PDF/MICI/maman_papa_ma_mici%20_moi.pdf

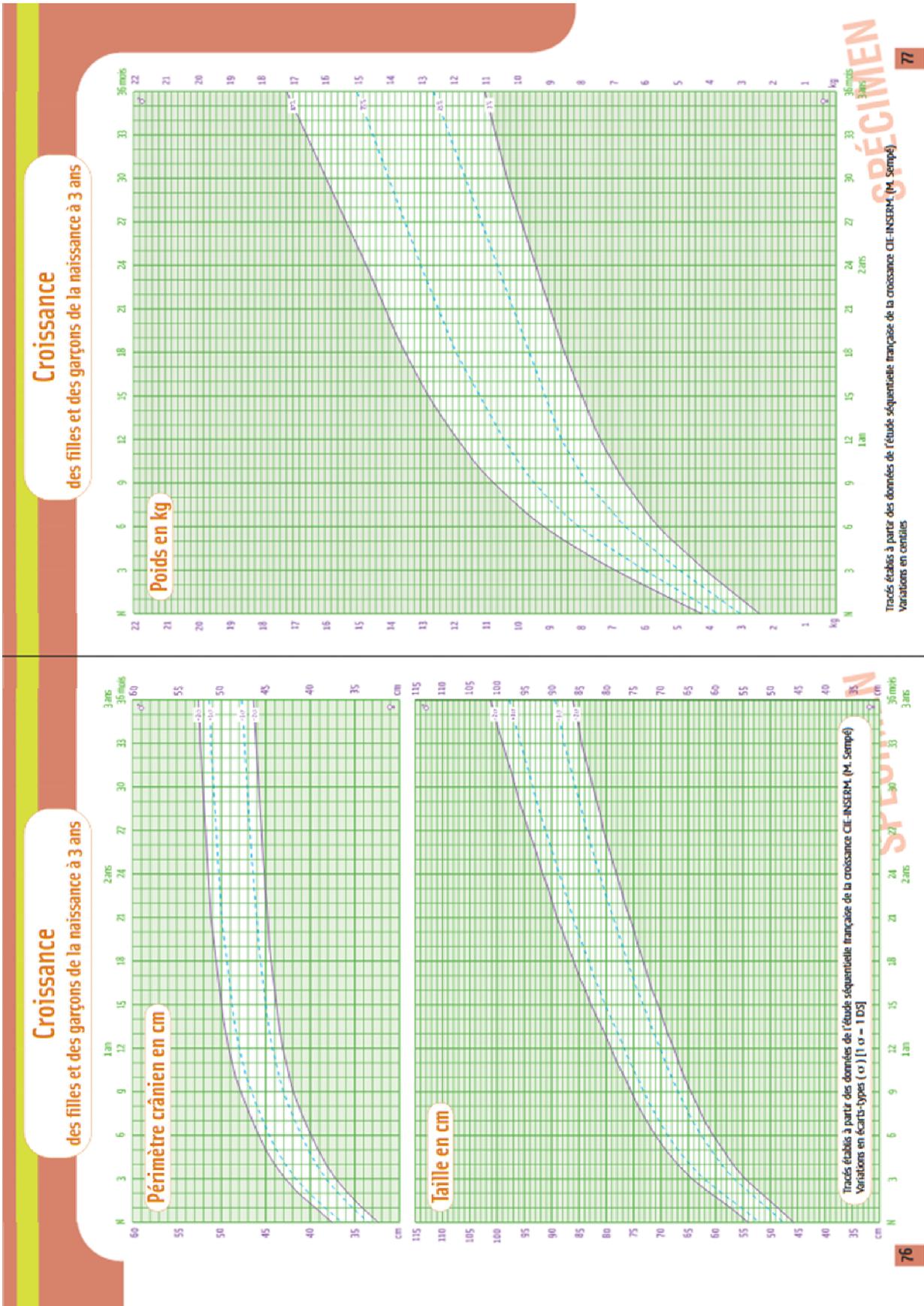
ANNEXES

ANNEXE 1 : Indice de Best ou CDAI

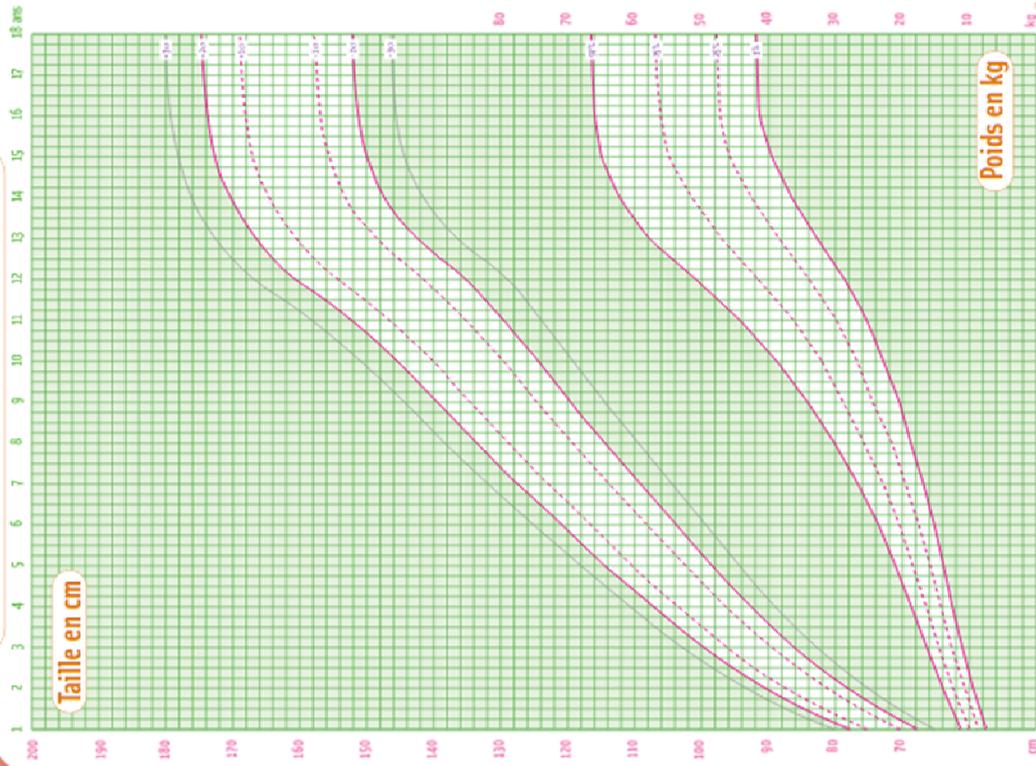
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

ANNEXE 2 : Courbes de croissance (issues du carnet de santé mis à jour de 2006)

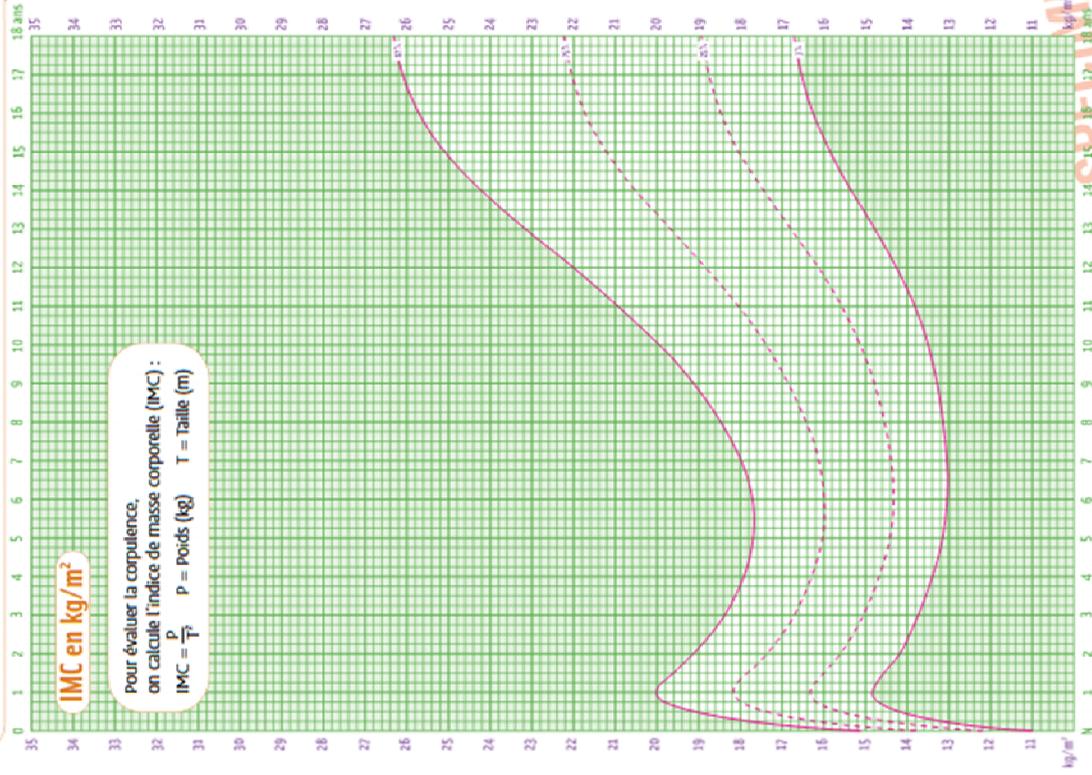


Croissance des filles de 1 à 18 ans



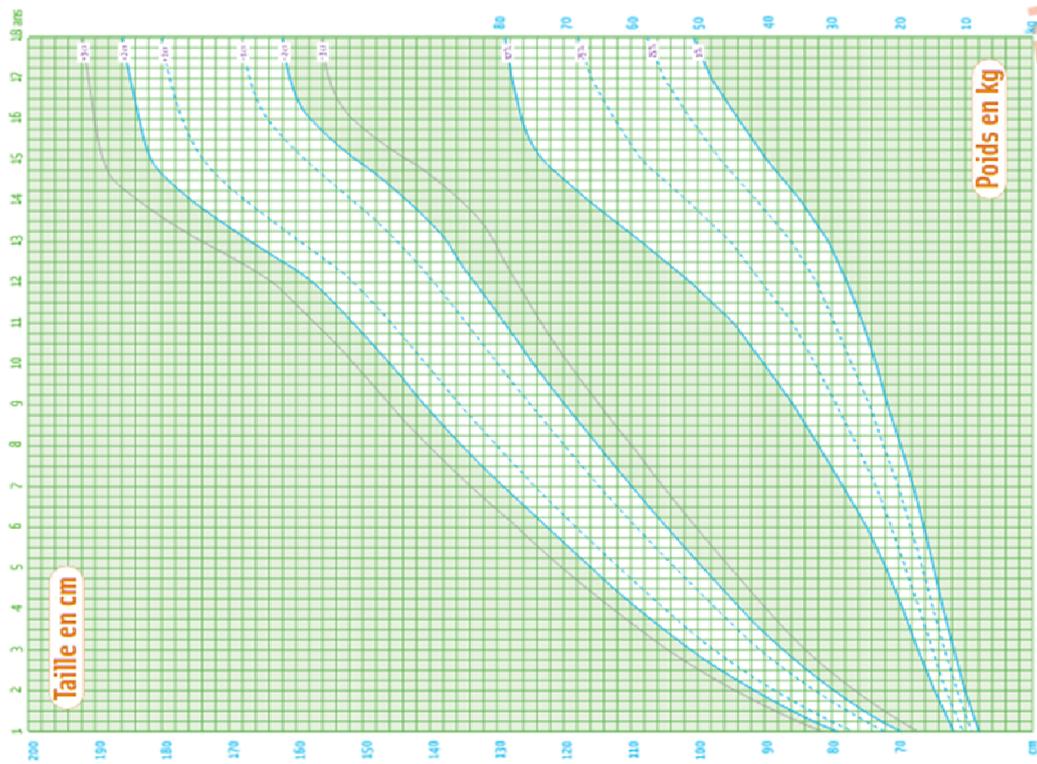
Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)
Variations en écarts-types (σ) [1, $\sigma - 1,05$] pour la taille, en centiles pour le poids.

Évolution de la corpulence des filles de la naissance à 18 ans



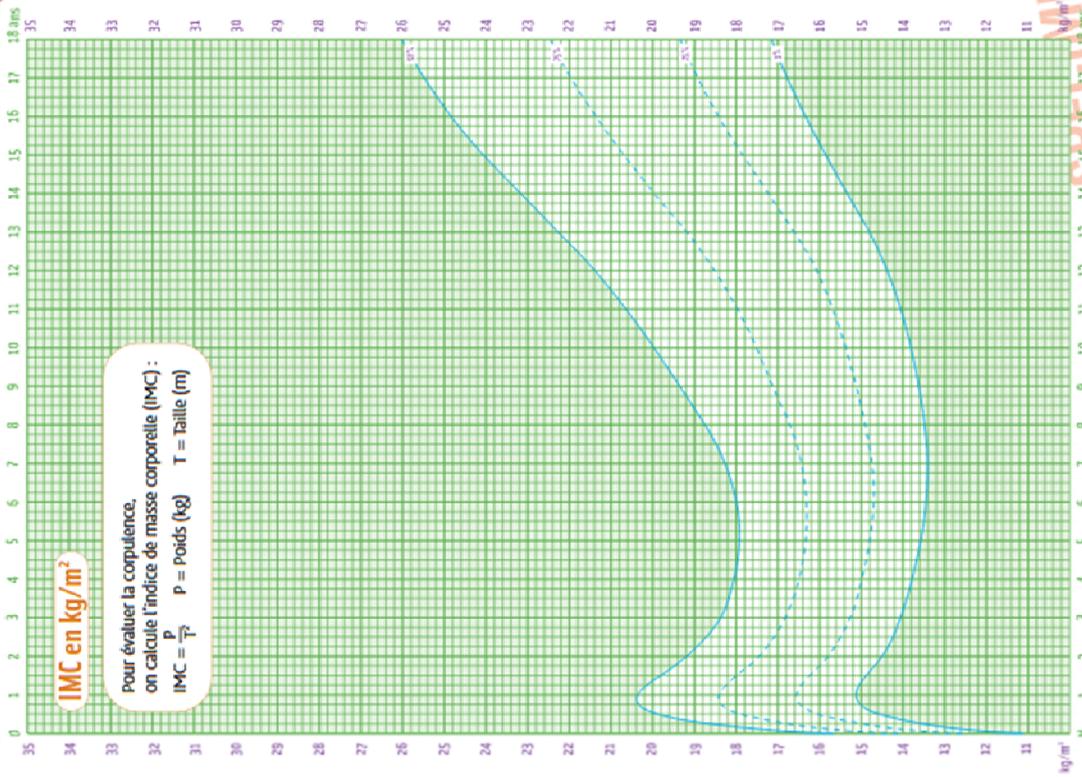
Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M.F. Roland-Cacher - M. Sempé). Variations en centiles.

Croissance des garçons de 1 à 18 ans



SPÉCIMEN

Évolution de la corpulence des garçons de la naissance à 18 ans



SPÉCIMEN

ANNEXE 3 : Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Selles/jour	
Aucune	0
< 5 + sang	5
> 5 et sang abondant	10
Douleurs abdominales	
Absentes	0
Modérées	5
Sévères	10
Etat général	
Bon	0
Moyen (activité limitée)	5
Mauvais (arrêt de scolarité ou alitement)	10
Poids	
Gain normal	0
Stagnation	5
Perte de poids > 10 %	10
Taille/vitesse de croissance	
> - 1 DS	0
< - 1 DS et > - 2 DS	5
< - 2 DS	10
Masse abdominale	
Absente	0
Douteuse	5
Certaine	10
Lésions anales	
Absentes	0
Fissures	5
Fistules / abcès	10
Manifestations extra-intestinales, articulaires, cutanées, fièvre > 38 °C, uvéite	
Absentes	0
Une	5

Plusieurs	10			
Hématocrite (%)				
> 34	0			
29-33	5			
< 29	10			
Vitesse de sédimentation (mm à la 1^{re} heure)				
< 20	0			
20-50	5			
> 50	10			
Albumine (g/L)				
<10yrs	11-14 (garçon)	11-19 (fille)	15-19 (garçon)	
> 33	> 35	> 34	> 37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	5
< 28	< 30	< 29	< 32	10
TOTAL :				
Rémission : < 20				
Atteinte moyenne : 30-50				
Poussée sévère : > 50				

(D'après le site Internet « Association François Aupetit » – Traitement actuel des MICI chez l'adolescent – Juin 2008)

ANNEXE 4 : Composition nutritionnelle du MODULEN IBD®



Modulen® IBD

Information nutritionnelle		100 g	100 ml*	
Energie		kJ/kcal	2070/500	414/100
Matières grasses	(42% kcal)	g	23	4,6
dont:				
acides gras saturés		g	13	2,6
acides gras mono-insaturés		g	3,9	0,78
acides gras poly-insaturés		g	2,4	0,48
Glucides	(44% kcal)	g	54	11
dont:				
sucres		g	21	4,2
lactose		g	< 0,50	< 0,10
Fibres alimentaires	(0% kcal)	g	0	0
Protéines	(14% kcal)	g	18	3,6
Sel	(= Na (g) x 2,5)	g	0,43	0,085
Minéraux				
Sodium		mg	170	34
Chlorures		mg	365	73
Potassium		mg	600	120
Calcium		mg	445	89
Phosphore		mg	300	60
Magnésium		mg	100	20
Fer		mg	5,4	1,1
Zinc		mg	4,7	0,94
Cuivre		mg	0,49	0,10
Iode		µg	49	10
Sélénium		µg	17	3,4
Manganèse		mg	0,98	0,20
Chrome		µg	25	5,0
Molybdène		µg	37	7,4
Fluor		mg	< 0,01	< 0,002
Vitamines				
A		µg	410	82
D		µg	4,9	1,0
K		µg	27	5,4
C		mg	47	9,4
B1		mg	0,59	0,12
B2		mg	0,64	0,13
B6		mg	0,83	0,17
Niacine		mg/mg NE	5,8/9,8	1,2/2,0
Acide folique		µg	120	24
B12		µg	1,6	0,32
Acide pantothénique		mg	2,4	0,48
Biotine		µg	16	3,2
E		mg α-TE	6,5	1,3
TCM		g	6,0	1,2
acide α-linolénique		g	0,20	0,04
acide linoléique		g	2,1	0,42
Choline		mg	35	7,0
Cholestérol		mg	33	6,6
Osmolarité		mOsm/l	290	

* à 20% poudre (g/100 ml)

Glossaire

5-ASA : acide 5 – aminosalicylique
6-MP : 6 mercaptopurine
AFA : Association François Aupetit
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT / ASAT : Transaminases hépatiques
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
pANCA : Anticorps anti cytoplasme des PNN
ASCA : Anticorps anti-saccaromyces *Cervisiae*
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CARD : Caspase Recruitment Domain
CDAI : Crohn's Disease Activity Index
CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CRP : Protéine C Réactive
CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
DMO : Densitométrie Osseuse
ECCO : European Crohn and Colitis Organisation
ETP : Education Thérapeutique de Patient
γ-GT : Gamma- Glutamyl Transférase
IBD : Inflammatory Bowel Disease
Ig : Immunoglobuline
IκB : Inhibitor of NFκB
IFN : Interféron
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
HLA : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
HPV : Papillomavirus Humain
LAP : Lésions anopérinéales
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
LPS : Lipopolysaccharide
LRR : Leucine Rich Repeat
MAP : Mitogene Activated Protein
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NBD : Nucleotid Binding Domain
NEDC : Nutrition Entérale en Débit Continu
NLR : NOD-Like Receptor
NKC : Cellules Natural Killer
NO : Espèce réactives de l'azote
NOD : Nucleotide-Binding Oligomerization Domain
NFκB : Nuclear Factor κ B
ONU : Organisation des Nations Unies
OTCN : Organic Cation Transporter
PAI : Projet d'Accueil Individualisé
PCDAI : Paediatric Crohn's Disease Activity Index
PGR : Plan de gestion des risques
PNE : Polynucléaire Eosinophile
PNN : Polynucléaire Neutrophile

PPAR : Peroxysomal Proliferator-Activated Receptor
PRR : Pattern Recognition Receptor
RCH : Rectocolite Hémorragique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROS : Reactive Oxygene Species
RSP : Retard Staturo-Pondéral
RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
SA : Spondylarthrite Ankylosante
TDM : Tomodensitométrie
TLR : Toll-Like Receptor
TGF : Transforming Growth Factor
TPMT : Thiopurine-S-Méthyl-Transférase
TNF : Tumor Necrosis Factor
VEO-CD : Very Early Onset Crohn's Disease
VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine
VS : Vitesse de Sédimentation
XO : Xanthine Oxydase

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016 / 2017

Nom : PAMART - BERA

Prénom : Cécile

Titre de la thèse : La maladie de Crohn pédiatrique : spécificités et prise en charge.

Mots-clés : maladie de crohn, enfant, adolescent, retard de croissance, puberté, nutrition, corticoïdes, biothérapies

Résumé : La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin se déclarant chez l'adulte jeune mais pouvant affecter les enfants. Les symptômes chez l'adulte et chez l'enfant sont semblables, mais la déclaration de la pathologie au cours de l'adolescence peut induire un retard staturo-pondéral et pubertaire. La prise en charge chez l'enfant fait intervenir l'assistance nutritionnelle en première intention et limite l'utilisation des corticoïdes en raison de leur impact négatif sur la croissance. La maladie peut avoir des répercussions sur la vie personnelle, familiale, sociale et scolaire de l'enfant, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire et un suivi spécialisé par le gastroentérologue.

Membres du jury :

Président : Madame Monique Capron, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie de l'Université Lille 2

Assesseur : Monsieur Benjamin Bertin, Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de l'Université Lille 2

Membres extérieurs :

- Monsieur le Professeur Dominique Turck, Service de Gastroentérologie pédiatrique du CHRU de Lille
- Monsieur Olivier Parent, Docteur en Pharmacie