

République Algérienne démocratique et populaire

Université Abou Bakr Belkaid

Faculté de médecine

Département de médecine

**Mémoire de fin de stage interné pour l'obtention du diplôme de doctorat en
médecine**

**Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
chez l'enfant. Une étude rétrospective : du 2017 au 2021**

Encadrée par :

Dr KADDOUR ABDELILAH (maitre-assistant en pédiatrie à l'EHS mère-
enfant de Tlemcen)

Préparée par :

- CHEHIDA Imene
- BENSEGHIR Mouna Hanane

Année Universitaire : 2021-2022

Table des matières

Table des matières	2
Dédicace	5
Remerciements	6
Remerciements	7
Remerciements	8
Liste des abréviations	9
Introduction	10
Rappel embryologique, anatomique et histologique de l'intestin grêle et du colon	11
<i>Le développement embryologique de l'intestin grêle et du gros intestin :</i>	<i>11</i>
<i>L'anatomie :</i>	<i>12</i>
L'anatomie de l'intestin grêle :.....	12
L'anatomie du gros intestin :	12
<i>L'histologie :</i>	<i>15</i>
L'histologie de l'intestin grêle et du gros intestin :.....	15
L'histologie de l'intestin grêle :	15
Epidémiologie	18
La maladie de crohn (MC)	20
<i>Définition</i>	<i>20</i>
<i>Classification</i>	<i>21</i>
<i>Diagnostic</i>	<i>23</i>
<i>Etiologie :</i>	<i>36</i>
<i>Sérologie :</i>	<i>37</i>
<i>Génétique :</i>	<i>39</i>
<i>Microbiome :</i>	<i>42</i>
<i>Immunologie :</i>	<i>44</i>
<i>Armes thérapeutiques</i>	<i>46</i>
La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)	56
<i>Définition</i>	<i>56</i>
<i>Epidémiologie</i>	<i>57</i>
<i>Génétique</i>	<i>59</i>
<i>Etiologies</i>	<i>61</i>
<i>Physiopathologie</i>	<i>65</i>

<i>Caractéristiques cliniques</i> : -----	68
<i>Complications</i> -----	73
<i>Diagnostic</i> : -----	77
<i>Diagnostic différentiel</i> : -----	82
<i>Armes thérapeutiques</i> -----	83
Matériel et méthodes : -----	84
<i>Objectifs</i> : -----	84
<i>Type d'étude</i> : -----	84
<i>Population et nombre de cas</i> : -----	84
<i>Recueil des données et analyse</i> : -----	85
Résultats : rapport des cas -----	86
<i>Cas RCUH</i> : -----	86
Cas N°01 : un cas MICI avec une notion de Psoriasis dans la famille -----	86
Cas N°02 : le cas plus jeune ; une pancolite ulcéro-hémorragique révélée par un tableau d'abdomen chirurgical ; sérologie ANCA ASCA non concluante. -----	89
<i>Cas MC</i> : -----	91
Cas N°01 : RSP ; cassure de la courbe de croissance -----	91
Cas N°02 : Kwashiorkor sur MC, compliquée d'AEG, d'une insuffisance hépatique et une fistulisation ombilicale -----	93
Analyse des données : -----	97
<i>Profil épidémiologique</i> -----	97
Fréquence : -----	97
Age : -----	97
Sexe : -----	98
Saison : -----	98
ATCD Personnels : -----	98
ATCD Familiaux : -----	99
<i>Profil Clinique</i> -----	99
Motif de consultation : -----	99
Signes fonctionnels : -----	100
Examen général : -----	100
Examen physique : -----	100
Examen de la marge anale : -----	101
<i>Profil paraclinique</i> -----	101
Biologie -----	101
Imagerie -----	102
Endoscopie digestive et l'étude anapathologique. -----	103
<i>Profil thérapeutique</i> -----	103
Discussion : -----	105
L'incidence des MICI chez l'enfant et la répartition selon les ethnies : -----	105
Type de MICI : -----	106
Sexe : -----	106

L'âge du début de la maladie :-----	106
Les antécédents familiaux :-----	107
La saison :-----	107
Les symptômes :-----	107
Les marqueurs de substitution fécaux :-----	108
Traitement :-----	108
Les complications :-----	109
Conclusion -----	110
Annexe -----	111
<i>Fiche d'exploitation</i> -----	<i>111</i>
Résumé -----	113
Summary -----	113
ملخص -----	113
Bibliographie -----	112

Dédicace

To Allah, our savior in the darkest moments, and the one who accompanied us to where we are, lift us when we fell, and pushed us when we slacked behind.

To all the people who've kept telling us: "CHIN UP! You can do it. Seven years should pass by just like the wind does. You have it in you to be that doctor you've always aspired to be." when we didn't even believe that we can do it ourselves. They were right, seven years indeed passed by, not as the wind goes by though, when at times it felt like the time was riding a slow snail, but it did pass anyway and it feels surreal that those seven years are coming to an end.

To those people, who've witnessed our ugliest moments, who've seen us at our weakest times these passing seven years, exam periods obviously, yet they stucked to us anyway.

To me, myself and I, it was not easy, and it's not the end to the book, but just an end of a chapter, and you will for sure chase a new one sooner, as seeking knowledge knows no end. You did good, and you deserve all the praise that you should have.

Remerciements

On remercie notre cher encadrant, Dr. KADDOUR ABDELILAH, non seulement pour avoir accepté nous encadrer afin de réaliser cet humble mémoire de fin d'études et de nous aider à choisir le bon chemin pour y arriver, mais aussi pour être à la hauteur, un maître responsable de former des étudiants, doit avoir. Merci d'avoir en vous la passion d'apporter tout ce qui est nouveau d'informations et explications et de les partager avec nous, on vous-est reconnaissables Docteur.

Remerciements

To Allah, who guided me through this all,
To my parents, who have been physically and emotionally present for me,
To my two annoying yet irreplaceable brothers,
To my dear friend, for always choosing me and my wellbeing first,
To my person, whom a long distance and all the borders between us never
succeeded to keep us even the tiniest bit afar from each other,
To my childhood friend, Hanane, who knew the ones who got to school the first
time and studied our first six primary years together, would also have spent
this seventh year and worked on this thesis together as well. I'm glad it
happened this way, it could not be any better,

I can never be thankful enough.

CHEHIDA IMANE.

Remerciements

Je remercie dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je m'adresse mes mots à chaud à ma petite famille mon père, ma sœur et plus particulièrement à ma merveilleuse maman qui est partie trop tôt.

A mes amies avec qui on a partagé nos connaissances ainsi que de beaux souvenirs.

A mon binôme, amie d'enfance Imene qui m'a tant inspiré par sa résilience et son professionnalisme afin de mener un bon travail.

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance que je dois aux personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de ce travail.

Merci à vous

BENSEGHIR MOUNA HANANE

Liste des abréviations

MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MICIP = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques

MC = maladie de Crohn

RCUH = rectocolite ulcéro-hémorragique

RSP = retard staturo-pondéral

AEG = altération de l'état général

NFS = numération de la formule sanguine

GB = globules blancs

PLQ = Plaquettes

CCI = chirurgie infantile

CRP = protéine C réactive

VS = vitesse de sédimentation

HSMG = hépato-splénomégalie

AJI = arthrite juvénile idiopathique

NEE = nutrition entérale exclusive

NEP = nutrition entérale partielle

Sem = Semaine

Métho = Méthotrexate

HSTCL = Lymphome non hodgkinien à cellules T

ATI = Réaction allergique aux immunoglobulines.

ATB = Antibiotique

TP = taux de prothrombine

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont un groupe d'affections pouvant survenir chez l'enfant comme chez l'adulte, regroupant la maladie de Crohn (MC), la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et les colites indéterminées (MICII).

Ces maladies vont durer toute la vie et pour les formes pédiatriques (MICIP), elles vont nécessiter un relais du pédiatre au gastro-entérologue adulte. Cela justifie de connaître les différences et les ressemblances entre formes pédiatriques et adultes de la maladie.

Les MICI représentent un véritable enjeu de santé publique, principalement en raison de leur prévalence qui ne cesse d'augmenter au fil des années, mais également compte-tenu de leur morbidité et du retentissement sur la qualité de vie alors qu'il n'existe actuellement aucun traitement médical curatif des MICI.

L'objectif de cette mémoire est de proposer un panorama des particularités pédiatriques des MICI, et d'étudier rétrospectivement les caractéristiques que présentent ces MICI chez les nouveaux cas admis au niveau du service de pédiatrie A (EHS de Tlemcen) sur une durée de temps qui s'étend de l'année 2017 au 2021.

Rappel embryologique, anatomique et histologique de l'intestin grêle et du colon

Le développement embryologique de l'intestin grêle et du gros intestin :

L'intestin mature se développe durant l'embryogénèse à partir des 3 feuillets embryonnaires : endoderme, mésoderme et ectoderme. L'endoderme donne naissance au revêtement cellulaire épithélial cylindrique simple de l'intestin grêle et du côlon. Les cellules de la lamina propriae et la musculature dérivent du mésoderme. Le système nerveux entérique dérive de l'ectoderme, plus spécifiquement de la migration des cellules des crêtes neurales.

L'anatomie :

L'anatomie de l'intestin grêle :

L'intestin grêle est un organe creux qui s'étend depuis le pylore jusqu'à la valve iléocœcale, il est circonscrit par le côlon, occupant le centre et la partie basse de la cavité abdominale. Il est divisé en 3 segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. La taille moyenne de l'intestin grêle est entre 250 et 300cm chez le nouveau-né, évoluant à 600 jusqu'à 800cm chez l'adulte. Son calibre diminue de son origine à sa terminaison. Le duodénum constitue 25cm chez l'adulte le reste est divisé ainsi : 2/5 représentent le jéjunum et 3/5 représentent l'iléon. Le duodénum dérive de l'intestin primitif antérieur et de l'intestin primitif moyen. C'est un organe largement retro péritonéal il est divisé en 4 portions : les voies biliaires et pancréatiques se drainent dans la 2^e portion du duodénum (le canal de Wirsung s'ouvre avec le cholédoque dans la grande caroncule après avoir formé l'ampoule de Vater). Le jéjunum est plus épais et mieux vascularisé que l'iléon. Ils sont attachés et suspendus à la paroi postérieure de l'abdomen par le mésentère qui véhicule les vaisseaux vasculaires, lymphatique et les nerfs. L'intestin grêle rejoint le côlon par la valve iléocœcale qui s'ouvre quand l'onde péristaltique est assez forte pour vaincre la résistance de la valve, le coecum en revanche va se relâcher : la distension ou la contraction péristaltique du coecum provoque la contraction de la valve (du sphincter).

L'anatomie du gros intestin :

Le gros intestin commence du coecum et se termine par le rectum. Il est constitué du coecum, l'appendice, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le sigmoïde. La longueur du côlon est d'à peu près 60cm chez le nouveau-né et 150cm chez l'adulte. Son diamètre diminue du coecum (il a le plus gros diamètre) jusqu'au rectum. L'épaisseur du côlon est la même dans toute sa longueur. C'est un réservoir de la matière fécale, et avec ses contractions périodiques de grande amplitude, il propulse le contenu du côlon vers les parties distales, aussi le côlon a comme fonction l'absorption d'eau et des électrolytes. Le côlon se distingue de l'intestin grêle par : le manque de villosités, son large calibre, il est parcouru par des bandelettes longitudinales

musculaires appelée Ténias qui sont au nombre de 3 puis de 2 au niveau du côlon iléo-pelvien pour disparaître au niveau du rectum, le côlon aussi contient des haustrations et des plis semi-lunaires le long des bandelettes qui sont implantées de petites formations grasseuses appelées appendices épiploïques, plus développées au niveau du côlon gauche (à l'exception du coecum, de l'appendice et le rectum). Entouré par le mésentère, le côlon ascendant et descendant sont retro péritonéaux.

Le côlon proximal (le coecum), le côlon ascendant et les 2/3 proximaux du côlon transverse sont vascularisés par l'artère mésentérique supérieure. L'artère mésentérique inférieure vascularise le reste du côlon sigmoïde et le rectum. Le rectum et le canal anal reçoivent aussi une vascularisation par l'artère iliaque interne et l'artère sacrée médiane. Les veines mésentériques : supérieure et inférieure, drainent la même région.

A l'exception de la moitié inférieure du canal anal, le côlon proximal reçoit son innervation sympathique des ganglions céliques et mésentérique supérieure et le parasympathique du nerf vague. Le côlon distal reçoit son innervation sympathique des branches venants du segment lombaire du tronc sympathique et le parasympathique du nerf splanchnique pelvien.

Le drainage lymphatique se fait en premier par un groupe de petits ganglions péri-coliques au long de l'artère colique droite et moyenne, ensuite par les ganglions intermédiaires situés dans le mésentère et en dernier par les ganglions coliques larges pré-aortique qui entourent l'artère mésentérique supérieure et inférieure. Le drainage lymphatique du rectum et du canal anal se fait dans les ganglions mésentériques inférieures et iliaques via les ganglions péri-rectaux.

L'appendice qui a été considérée comme un organe rudimentaire est maintenant considérée comme un important composant du système immunitaire en particulier la réponse immunitaire à médiation humorale (LB) et LT d'origine extra-thymique. Elle a des fonctions similaires aux tonsilles pharyngées et les plaques de Peyer.

Le rectum est la portion terminale du tube digestif situé dans le pelvis et on lui décrit 2 portions : une portion pelvienne « l'ampoule rectale » qui présente des plis transversaux correspondent aux valvules de Huston au nombre de 3, et une partie périnéale « canal anal » qui présente des côlonnes appelées les côlonnes

de « Morghani » au nombre de 6 à 8, de 1 cm de long, et qui sont des replis semi-lunaires à concavité supérieure.

L'histologie :

L'histologie de l'intestin grêle et du gros intestin :

La paroi intestinale est constituée de 4 couches de l'extérieur à l'intérieur : la séreuse ou l'adventice, la musculuse, la sous-muqueuse, la musculaire-muqueuse (elle est absente aux extrémités du tube 1/3 supérieur de l'œsophage et canal anal) et la muqueuse.

L'histologie de l'intestin grêle :

L'intestin grêle a un système d'amplification de surface qui a pour effet de faciliter l'absorption et cela est réalisé :

- Au niveau anatomique : par les anses intestinales.
- A l'échelle macroscopique : par les valvules conniventes ou valvules de Kerkring.
- A l'échelle microscopique : par les villosités intestinales et les microvillosités du pôle apical des entérocytes.

L'épithélium des villosités est un épithélium prismatique simple formé de 3 types cellulaires reposant sur la basale :

- Les entérocytes ou cellules à plateau contenant des microvillosités et décrivant entre elles des fentes triangulaires de Grunhagen.
- Les cellules caliciformes ou cellules à mucus ouvertes : leur nombre augmente du début à la fin de l'intestin, mais elles restent moins nombreuses que les entérocytes, et sont absentes au sommet des villosités. Elles contribuent à l'entretien d'une mince lame de mucus à la surface de l'épithélium qui lubrifie la surface de la muqueuse et protège l'épithélium.
- Les cellules endocrines : peu nombreuses, situées près du sommet des villosités représentées par les cellules entérochromaffines qui élaborent la sérotonine et la motiline, les cellules de type L qui élaborent du glucagon, quelques cellules de type D qui élaborent la somatostatine, de très rares cellules de type S (sécrétine) qui inhibent la sécrétion d'HCL par l'estomac et stimulent la sécrétion d'un suc pancréatique riche en bicarbonates.

Les glandes de Lieberkühn : ce sont des formations glandulaires en tubes droits simples qui débouchent entre les villosités. L'épithélium qui les borde est constitué par : les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules endocrines et les cellules de Paneth groupées par 4 ou 5 au fond des glandes produisant du lysozyme et intervenant dans la régulation de la flore bactérienne.

Le chorion de la muqueuse : l'axe des villosités est occupé par un tissu conjonctif lâche qui renferme :

- Un vaisseau lymphatique : le chylifère central.
- Une artériole chemine sur une face de la villosité reliée à une veinule sur l'autre face par des capillaires.
- De petits faisceaux musculaires lisses, provenant de la muscularis mucosae, constituent le muscle de Brücke.

A la base des glandes, il existe un important infiltrat lympho-plasmocytaire associé à des macrophages et quelques polynucléaire éosinophiles. Les lymphocytes peuvent former à ce niveau des follicules à centre clair dont la taille et le nombre augmentent du début à la fin du grêle. Vers la fin de l'iléon, les follicules clos se regroupent pour former les plaques de Peyer.

La muscularis mucosae est un amas de fibres musculaires lisses disposées en couches circulaires internes et longitudinales.

La sous-muqueuse est formée par un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. C'est la couche de distribution des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elle renferme des plexus nerveux de Meissner et les corps des follicules lymphoïdes les plus volumineux dépassant la muscularis.

La musculeuse est constituée d'une couche circulaire interne développée et d'une couche longitudinale externe peu épaisse. Ces 2 couches sont séparées par une lame de tissu conjonctif fibreux renfermant des vaisseaux et les plexus d'Auerbach.

La séreuse est constituée de tissu conjonctif lâche infiltré de lobules adipeux, elle se poursuit sur un côté du tube par le mésentère et elle est recouverte d l'autre par le mésothélium péritonéal. Elle permet le glissement des différents segments intestinaux les uns sur les autres au cours des mouvements péristaltiques.

Les variations régionales :

- Le duodénum se caractérise par :
 - La présence des glandes de Brunner : des glandes muqueuses en tubes ramifiés et contournés, qui débouchent au fond des glandes de Lieberkühn. Le mucus des glandes de Brunner a un rôle indispensable pour protéger la muqueuse duodénale de l'agressivité du chyme gastrique.
 - L'absence des valvules conniventes.
 - Les villosités du duodénum sont courtes et plates en forme de feuille.

- Le jéjunum est caractérisé par :
 - Les valvules conniventes sont hautes et nombreuses.
 - Les villosités longues et étroites en forme de doigt.

- L'iléon :
 - Les valvules sont courtes mais larges.
 - Les villosités sont larges.

Epidémiologie

Les MICI (RCUH ou MC) se déclarent le plus souvent chez l'adulte jeune, des formes précoces existent et peuvent toucher l'enfant, il ne s'agit plus de maladies exceptionnelles. Le nombre de nouveaux cas dans la MC est passé de 2-3 enfants/100 000 à 5 enfants/100 000.

La maladie débute rarement avant l'âge de 10 ans, bien que l'on observe de rares cas de MICI chez le très jeune enfant.

Garçons et filles sont touchés de façon équivalente.

Dans 15 à 35% des cas, un autre membre de la famille est également atteint sans que l'on puisse affirmer qu'il existe une transmission génétique de la maladie. Les MICI sont considérés comme des maladies multigéniques. On pourrait donc estimer que la composante génétique des MICI de l'enfant serait plus forte que chez l'adulte. Néanmoins en l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de retenir l'idée que les MICI de l'enfant sont plus « génétiques » que les MICI de l'adulte. En l'absence de différence génétique, l'hypothèse d'un environnement partagé participant au caractère familial de la maladie est plausible. Effectivement il n'a pas encore été possible d'identifier une anomalie génétique qui permet d'établir un dépistage des sujets susceptibles de développer la maladie.

Contrairement à l'adulte, il existe une prépondérance de garçons pour la MC (environ 60 %) et un sexe-ratio proche de 1 pour la RCH.

Dans le monde, la répartition des MICI est inégale, la fréquence plus importante dans l'hémisphère nord, comparée à l'hémisphère sud, suggérant que des facteurs ethniques et/ou géographiques (ensoleillement, industrialisation, agents infectieux...) influent sur la fréquence et la répartition de ces maladies.

Ainsi la population blanche de souche européenne supporte un risque supérieur, de même, au sein de cette population prédisposée, l'on note une incidence supérieure chez les juifs ashkénazes, suggérant une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques.

La fréquence et l'incidence : Le nombre de malades est estimé en Europe à 1 million de patients ayant une MC et 1,5 million un RCH. En France, en 2015 on

dénombrait 212 700 personnes prises en charge pour MICI dont (60% pour MC et 40% pour RCH) avec un taux de 55% de femmes.

L'âge moyen est 48 ans. Entre 1988 et 2008, selon le registre EPIMAD, l'incidence de la MC a augmenté de 30% (100% chez l'adolescent) alors que celle de la RCH est restée stable.¹

La maladie de crohn (MC)

Définition

Une des trois sous-types des maladies inflammatoires du tube digestive (avec la RCUH et les MICIs). C'est une inflammation transmurale granulomateuse qui peut toucher tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, souvent avec des lésions à intervalles sains.

Par ordre de fréquence, la MC touche beaucoup plus la population pédiatrique, par rapport à la RCUH.^{2 3}

Les formes de MC diagnostiquées tôt, quand comparées aux formes adultes, ont un phénotype anatomique plus extensif au diagnostic, ainsi qu'une progression plus rapide vers les complications.

La prise en charge, par une équipe multidisciplinaire, comporte : un diagnostic précoce, une induction puis une maintenance d'une rémission, une optimisation de la croissance et du développement ainsi qu'un style de vie le plus normalement possible, et enfin une minimisation du potentiel de complications de la maladie et du traitement.

Classification

La classification 'Montréal' des MICI a été développée en 2005 pour classer les différents phénotypes de tous les MICI, comprenant comme critères : la localisation de la maladie : (L), le phénotype : (B), la sévérité : (S), l'âge d'apparition : (A)

Cependant, cette classification présente des limites, surtout pour les MICI pédiatriques (MICIP) (échec de capture du changement du phénotype évolutif pédiatrique de la maladie, de localisations, défaut de croissance)⁴⁵, la raison pour laquelle un groupe des experts en MICI pédiatriques à Paris ont développé une version modifiée des critères 'Montréal' pour faciliter et standardiser la recherche dans les MICIP. Les modifications emportées ont été nommées la classification de 'Paris' et ont été publiées en 2011⁶, et ont inclus ce qui concerne les MICIP :

1. Classification de l'âge de diagnostic pédiatrique en : A1 : 0 à <10ans, A1b : 10 à <17ans.
2. La localisation en amont de l'iléon distal : L4a, en amont du ligament de Treitz, L4b, du ligament de Treitz à l'iléon distal permettant ainsi une classification du meme patient du type perforant et sténosant de la maladie à la fois.
3. L'ajout de la présence d'un retard de croissance : G1, et l'absence du retard de croissance par G0.

Le Tableau 1 compare entre les deux classifications de la maladie de Crohn, Montréal et Paris.

	Classification Montréal		Classification Paris	
<u>Age du diagnostic</u>	A1	>16ans	A1a	0 à 10ans
	A2	17 à 40ans	A1b	10 à 17ans
	A3	>40ans		
<u>Localisation</u>	L1	Iléon terminal, +/- limité au coecum	L1	1/3 distal de l'iléon, avec ou sans atteinte caecale limitée
	L2	Colique	L2	Colique
	L3	Iléocolique	L3	Iléocolique
	L4	Atteinte supérieur isolée	L4a	Atteinte supérieure, en amont du ligament de Treitz
			L4b	Atteinte en aval du ligament de Treitz au 1/3 distal de

				l'iléon
<u>Phénotype</u>	B1	Non sténosante, non pénétrante	B1	Non sténosante, non pénétrante
	B2	Sténosante	B2	Sténosante
	B3	Pénétrante	B3	Pénétrante
			B2B3	Sténosante et pénétrante à la fois
<u>Atteinte périanale</u>	P	Présente	P	Présente
<u>Croissance</u>			G0	Pas de signes du retard de croissance
			G1	Retard de croissance

Tableau 1 comparaison entre la classification Montréal et la classification Paris de la maladie de Crohn

Diagnostic

Diagnostiquer une MICI chez un enfant est souvent un défi aux médecins, dans la mesure où ils doivent choisir le test diagnostique le plus informatif, ou de classer la maladie correctement en un de ses trois sous-types, qui n'est pas très évident tout le temps. Un groupe international d'experts en MICIP, principalement du PORTO, ont établi un guide clinique méthodique, un consensus sous le nom de **Critères de PORTO**⁷ pour rendre le diagnostic d'une MICIP aisé, il a été révisé par la suite, incluant tous les résultats de travaux antérieurs et les meilleures preuves récentes disponibles dans la littérature MICIP. Il est important de noter que la classification de Paris a été une référence majeure dans ces critères révisés.

1. Les manifestations communes, macro et microscopiques, et leur valeur diagnostique dans la maladie de Crohn pédiatrique :

- **Manifestations macroscopiques constantes à valeur diagnostique dans la MC :**
Aphtes et ulcères muqueux, ulcérations linéaires ou serpentine, sténose de la lumière digestive, épaissement mural et rétrécissement luminal confirmé par la radiologie ou la chirurgie, MC périanale, fistules, abcès, sténose anale, ulcère du canal anal.
- **Manifestations microscopiques typiques à valeur diagnostique :**
Granulome non caséux des cryptes rompus, les manifestations microscopiques classiques des MICIs : ulcération/érosions de la muqueuse, changement de l'architecture des cryptes, métaplasie des cellules coliques de Paneth, infiltration inflammatoire transmurale, fibrose sous muqueuse.
- **Manifestations macroscopiques sans valeur diagnostique :**
Œdème, érythème, friabilité de la muqueuse, granules, exsudats, perte de la trame vasculaire, aphtes, ulcères uniques ou rares isolés, fissures périanales, fissures de la ligne médiane, acrochordons.
- **Manifestations microscopiques sans valeur diagnostique :** granulome adjacent aux cryptes rompus, infiltration minime non spécifique de la lamina propria.

2. Caractéristiques typiques de la maladie de crohn :

- Les **aphtes/ulcères linéaire**, surtout dans l'iléon ou le côlon, qui peuvent être présents dans toute localisation du tube digestif. Ces lésions sont **incontinues à intervalles sains, avec une possibilité de leur confluence**.
- Les **manifestations extra intestinales** initiales peuvent inaugurer la symptomatologie, alors il faut une confirmation des manifestations digestives pour avoir un diagnostic en faveur de la MC.
- Les **lésions histologiques** : des foyers inflammatoires chroniques avec ou sans présence de granulome.⁸

3. Le diagnostic est plus difficile dans les formes infantiles très précoces (0-2 ans) car :

- Une prédominance des lésions coliques, prêtant en confusion avec la RCUH ou les MICs non classées.
- Des phénotypes rares de la maladie (<5%) : lésions orales, et/ou génitales, et/ou périanales, sans lésions de la lumière digestive, OU des arthrites non déformatrices.^{9 10 11 12}

4. Selon Lennard-Jones¹³, il faut reconnaître le granulome inflammatoire pour le diagnostic¹⁴, surtout dans les présentations à phénotype rare de la MC (5% des cas) :

- Le granulome oro-facial (lésions granulomateuses orales sans lésions de la lumière digestive).
- Les lésions périanales isolées avec granulomes sur biopsie.
- Un lymphœdème génital avec granulomes sur biopsie de la peau (une forme métastatique de la MC).

5. La présence d'un granulome dans une biopsie d'une localisation digestive fait le diagnostic d'une MC, même si absence de signes macroscopiques à valeur diagnostique, ou dans le cas d'une RCUH ou une MICI inclassée. Retrouvé beaucoup plus dans les formes pédiatriques au moment du diagnostic, le granulome inflammatoire est aussi significatif d'un mauvais pronostic.¹⁵

6. La MC est cliniquement suspectée quand la présence d'une liste diverse de symptômes^{16 17 18 19} :

- Diarrhées sanglantes (MC=RCUH)
- Douleur abdominale vague (75%)
- Diarrhée (65%)
- Anémie non expliquée
- Fièvre
- Perte de poids (65%)
- Retard de croissance (25%)
- Nausées/vomissement (25%)
- Maladie périanale (25%)
- Hémorragie rectale (20%)
- Manifestations extra-intestinales (25%)
- Triade classique : douleur abdominale, diarrhée et perte de poids, chez (25%)²⁰
- Des signes extra intestinaux (6-23%)²¹

7. Les critères clés dans le diagnostic correct de la MC :

- L'aspect discontinus des lésions : zones inflammées à intervalles sains.
- Localisations périanale et/ou oro-faciale et/ou génitale avec la présence d'un granulome inflammatoire sur biopsie.
- La présence d'un granulome non caséeux bien formé issue d'une rupture d'une crypte, quel que soit la localisation dans le tube digestif.
- La présence d'une inflammation macroscopique du tube digestif haut, en particulier : ulcérations serpentineuses profondes, aspect pavimenteux, sténose du TD (radiologique ou chirurgicale), épaissement de la paroi intestinale avec une diminution du diamètre luminal, sténose, Cobbelstoning et des ulcérations linéaires de l'iléum ou un iléum inflammé avec un coecum épargné.

Les lésions aphtoides et les lésions à intervalles sains sont typiques de la MC, mais peuvent être présentes dans la RCUH, surtout chez les cas infantiles au moment du diagnostic et durant le traitement.

Les formes atypiques de la RCUH (rectum épargné, courte durée de la maladie, patch caecal, participation du tube digestif haut, colite aigüe sévère) et les MICII peuvent prêter à confusion avec la MC.

8. Le bilan à fournir chez un enfant suspect de la MC :

- Etude coprologique :

Faite pour exclure une infection entérique d'origine bactérienne, de préférence avant l'endoscopie, une coproculture est nécessaire pour éliminer la présence des toxines d'une Salmonellose, Shigellose, Yersiniose, Campylobacter et Clostridium difficile dans les selles. Un dépistage des virus entériques peut parfois être utile. Des investigations plus extensives pour les agents infectieux et parasitaires non communs sont justifiées si présence dans une zone endémique ou lors d'un voyage à une.

- Les marqueurs de substitution fécaux

Pour la détection de l'inflammation lors du diagnostic, ils comprennent : **la calprotectine fécale, Lactoferrine, S100A12, et Lysozyme**. Utiles surtout chez les enfants avec des symptômes non spécifiques (douleur abdominale, diarrhées non sanglantes) ou des signes non spécifiques (anémie, CRP, VS élevés) pour guider le bilan endoscopique, aussi chez les patients avec des manifestations extra intestinales sans symptomatologie gastrointestinale pour trancher s'ils ne sont pas des manifestations primaires des arthrites ou d'un érythème noueux en rhumatologie.

Autres marqueurs ne sont pas recommandés en première intention : le saignement occulte fécal et l'alpha1-antitrypsin.

• La calprotectine fécale :

Avec une sensibilité de 97.8% et une spécificité de 68,2%, c'est un excellent témoin de l'inflammation intestinale, avec une sensibilité plus élevée en comparaison avec celle des autres marqueurs sanguins de l'inflammation (Hb, GB, PLQ, VS, CRP). Cependant, des taux élevés de la calprotectine fécale ne peuvent pas distinguer entre les types des MICs (MC ou RCUH), ou préciser la localisation de la maladie dans l'intestin, en plus, le taux peut être positif même chez des enfants sains.

- Les tests sanguins :

Si normaux, ils n'éliminent pas le diagnostic.

- Une numération de la formule sanguine (NFS) perturbée : taux d'hémoglobine diminué, élévation du nombre des globules blanc ou des plaquettes.
- Albumine sérique diminuée, indiquant une perte de protéines par une entéropathie, reflétant l'activité et la sévérité de la maladie et de l'état nutritionnel.
- Les marqueurs sanguins de l'inflammation élevés surtout dans la phase active de la maladie : VS, et CRP.
- Un bilan des manifestations extra intestinales : les transaminases, les gamma glutamyl transférase (maladies des voies hépatobiliaires), bilan ophtalmique (uvéites)
- Le dosage des IgA (anti TGA) pour éliminer une maladie coéliqua ou une exploration de l'immunodéficience n'est pas pratiqué en routine, mais plutôt dans des circonstances bien particulières.

- **Tests sérologiques :**

Avec souvent des résultats négatifs, le dépistage des marqueurs sérologique des MICIs (AC anti-Saccharomyces cerevisiae ASCA, AC anti-neutrophile cytoplasmique pANCA), surtout quand ils sont positifs, augmente la probabilité d'une MICIs dans les cas atypiques ou de différencier entre une MC et une RCUH : des ASCA+/pANCA- diminue la probabilité d'un diagnostic en faveur d'une RCUH.

- **ASCA :**
Retrouvées beaucoup plus dans la MC (50-70%) et en RCUH (10-15%) et chez les sujets sains (<5%), elles augmentent avec l'âge >39ans et témoignent une sévérité de la maladie.
- **pANCA :**
Retrouvées beaucoup plus en RCUH (60-70%) et en MC (20-25%)

L'utilisation des nouveau marqueurs sérologiques est en cours d'étude (Ac anti pseudomonas fluorescens-associated sequence anti-I2, Ac anti-outer membrane proteine C de l'E.coli anti-OmpC, Ac anti-outer membrane protein de Bacteroides caccae anti-OmpW, Ac anti-flagelline anti-CBir1)

- **L'endoscopie haute et basse du tube digestif :**

En l'absence de toute urgence, l'iléo-coloscopie avec biopsie est le temps le plus important dans l'exploration, car une recto-sigmoïdoscopie et une coloscopie incomplète sont insuffisantes. Elle doit être performée dans des circonstances appropriées au psychisme de l'enfant, par un pédiatre gastro-entérologue, sous anesthésie générale ou une sédation profonde.

Le consensus de l'organisation européenne de la maladie de crohn et des colites (ECCO) recommande de faire au moins six biopsies étagées de différents sites du côlon incluant le rectum, et l'iléum pour un diagnostic fiable, avec au moins deux échantillons de chaque site.

- **L'échographie abdominale :**

Utile dans la MC, surtout lors d'un dépistage de son évolution. Elle est non invasive, disponible, et avec un cout moindre. Elle détecte l'inflammation de la paroi du tube digestif, et évalue les anomalies péri-intestinales avec une valeur prédictive négative de la MC.

Les modifications pathologiques d'un tube digestif inflammé sont divisées en :

- **Des signes muraux :** une échogénicité altérée de la paroi intestinale, perte de la stratification, un hypersignal en échodoppler coloré témoin d'une hyperhémie, et une diminution voire un arrêt du péristaltisme.
- **Des signes extra-muraux :** un changement du mésentère, du tissu adipeux, les ganglions lymphoïdes.

Sensible pour la détection des lésions de l'iléum terminal, elle a une sensibilité diminuée pour détecter les lésions de l'intestin grêle haut et du côlon. L'échographie abdominopelvienne reste un examen subjectif dépendant de l'examineur et ses compétences. L'utilisation de l'écho contraste de l'intestin grêle et des solutions de contraste orales non échoïques comme le polyéthylène glycol iso-osmolaire, augmenter la sensibilité de l'examen.

- **L'entéro-IRM :**

L'examen de préférence dans l'imagerie de l'intestin, elle détecte les signes d'une MC, tout en estimant l'extension de l'inflammation intestinale et le degré des lésions (MC sténosante, ou pénétrante). Elle est moins sensible quand les signes de l'inflammation sont moins parlants. Sensible de 84% et spécifique de 97% pour le diagnostic d'une MC active de l'iléum terminal, elle remplace les explorations avec produit de contraste invasives.

Une distension de l'intestin grêle est obtenue par l'ingestion d'une solution du polyéthylène glycol, ou celle du sorbitol, la MR enteroclysis étant plus invasive non utilisée en routine chez les enfants.

Les signes en faveur d'une inflammation de la muqueuse, comprennent :

- Un épaississement de la paroi intestinale.
- Un hypersignal et rehaussement du contraste.
- Un engorgement des vaisseaux sanguins mésentériques (signe du peigne).
- Une hypertrophie des ganglions lymphatiques.
- Une infiltration graisseuse du mésentère.

Un épaississement de la paroi, et un diamètre luminal réduit témoigne une maladie sténosante, confirmée par la présence d'une dilatation visible en amont de la zone sténosée.

Les sinus et les fistules apparaissent comme des voies contenant du liquide avec un rehaussement périphérique du signal, les fistules entéro-entériques peuvent former un réseau complexe entre les anses grêles adhérentes l'une à l'autre.

Les limites de l'IRM : un volume large de liquides nécessaire ce qui peut donner des nausées et des vomissements (donc utilisation des instillations par sonde nasogastrique). Un protocole d'utilisation 150mL total de liquide (50mL lactulose dans 100mL d'eau) apparaît plus utile dans le diagnostic.

Une IRM pelvienne est recommandée si suspicion d'une participation périanale de la MC, déterminant l'extension et la localisation périanale des fistules, des abcès, ainsi, elle guide les gestes thérapeutiques (médico-chirurgicaux).

- **La capsule vidéo endoscopique :**

Le meilleur alternatif de l'entéro-IRM, avec une sensibilité élevée pour détecter les anomalies de la muqueuse de l'IG, elle minimise le déconfort. Mais il faut s'assurer d'abord de la perméabilité intestinale avant l'exploration.

Les limites de la capsule vidéo endoscopique : incapable de détecter les complications, un risque de rétention de la capsule, pas de contrôle sur le mouvement de la capsule.

Les contre-indications : une sténose intestinale, une poussée sévère avec des signes généraux, des enfants à âge < 1an. Une attention particulière chez les enfants à antécédents de chirurgie abdominale.

- **L'Entéroscopie à double ballonnets ou à ballonnet unique :**

A indications particulière : toutes les autres explorations d'imagerie ne rapportent rien chez un patient qui a une forte probabilité d'avoir la MC. Elle remplace l'exploration chirurgicale progressivement.

Pas recommandée dans le bilan de première intention, mais elle a l'avantage de la vision des lésions ainsi que de prendre des biopsies.

9. La MC infantile très précoce :

Les affections monogéniques causantes de l'inflammation intestinale peuvent simuler une MC (que ça soit en manifestations cliniques, endoscopiques et histopathologiques) chez les enfants et les trop petits surtout. Et c'est vital de savoir différencier entre deux maladies à phénotypes similaires mais de prise en charge totalement différentes.

Les premières ont une morbi-mortalité élevée, est ont besoin d'une investigation génétique détaillée. Elles ne répondent pas au traitement médical conventionnel de la MC, et le traitement chirurgical peut être délétère. Un traitement curatif possible : la greffe des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Devant ces signes d'alarmes, reconsidérer le diagnostic de la MC est nécessaire chez les enfants et les petits enfants :

- Histoire familiale d'un déficit immunitaire primaire
- Consanguinité des parents, ou plus de deux membres de la famille avec un syndrome d'intestin irritable
- MICI < 2 ans
- Une dénutrition sévère même avec une nutrition correcte
- MICI sévère, réfractaire même après traitement, surtout si participation périanale/recto-vaginal/abcès
- Infections récurrentes en l'absence d'un traitement immunosuppresseur (infections pulmonaires et cutanées surtout)
- Une fièvre inexpliquée récurrente
- Neutropénie, thrombocytopénie, ou un statut immunitaire anormal (les taux d'Ig) en l'absence d'un traitement immunosuppresseur
- Une maladie endocrine coexistante
- Troubles de phanères (ongles et cheveux)
- Troubles cutanés (eczéma congénital, albinisme)
- Une obstruction intestinale, une atresie intestinale.

Dans ce cas, en plus d'un bilan d'investigation usuel, il faut prendre en considération le désordre allergique, l'immunodéficience, et les MICIs monogéniques. Pour cela, demander le taux des immunoglobulines, la fonction neutrophile, ou le tri des cellules actives fluorescentes, sous typage des lymphocytes, test des protéines alimentaires (protéines du lait de vache surtout) par élimination et évaluation. Puis des tests détaillés de la compétence immunitaire, fonction des AC, l'auto immunité, séquençage génétique, sont demandés.

10. L'histoire naturelle de la MC :

C'est la progression de la MC et ses complications chez un individu au fil du temps en présence d'un traitement. Les complications peuvent être la conséquence de la maladie elle-même ou des traitements utilisés, ou les deux à la fois.

La morbi-mortalité : La mortalité était la conséquence des infections en premier lieu, puis le cancer, puis une maladie non contrôlée.

Le risque de cancer en rapport avec la MC ou son traitement : Les cancers peuvent apparaître à cause de la MC elle-même (adénocarcinome de l'intestin grêle et du côlon) ou associé au traitement de la MC.

Dans la MC pédiatrique le risque de malignité est clairement associé aux traitements spécifiques : par exemple les thiopurines ont été associées avec les troubles lymphoprolifératives (lymphomes associés à l'EBV, lymphomes LT hépatosplénique (Surtout en association avec les anti-TNF), sans oublier le risque en rapport avec le traitement immunosuppresseur : les cancers de la peau (en excluant le mélanome) le cancer cervical, LMA.

Des complications gastrointestinales et non gastrointestinales, ainsi que des manifestations extra intestinales sont possibles.

- **Les complications de la MC :**

Gastrointestinales :

- Hémorragies
- Obstruction
- Perforation
- Formation d'abcès, de fistules
- Mégacôlon toxique
- Adénocarcinome de l'IG, ou du côlon
- Lymphome gastrointestinal
- Malabsorption des sels biliaires (atteinte iléale sévère ou résection)
- Pancréatite
- Chole angéite sclérosante auto-immune
- Hépatite auto-immune et syndrome de chevauchement
- Lithiase biliaire

Manifestations extra intestinales et complications non gastrointestinales :

- Arthralgies
- Arthrites
- Enthésites
- Myosites
- Erythème noueux
- Gangrène pyodermique
- Syndrome de Sweet
- MC métastatique
- Uvéite
- Episclérite
- Iritite
- Embolie thrombotique

- Vascularite
- Obstruction des voies urinaires
- Lithiases rénales
- Anxiété, dépression
- Cancers non gastrointestinales
- **Evaluation de l'activité et les conséquences de la maladie :**

L'évaluation clinique et biologique a pour but de cerner la phase de rémission (l'inactivité de la MC) de l'induire et de la maintenir à tous les niveaux si possible (clinique, biologique, endoscopique et histopathologique, radiologique, qualité de vie). Avoir une rémission de la muqueuse est le but ultime du traitement.

Le control de l'inflammation, l'induction de la rémission et la prévention des rechutes, sont primordiaux pour minimiser les complications reliées à la maladie comme le changement du phénotype inflammatoire, à un sténosant voir pénétrant.

La MC diffère de la RCUH, car c'est une inflammation qui touche tout le tube digestif de un, et de deux, l'inflammation n'est pas limitée seulement à la muqueuse, mais à toutes les tuniques de la paroi intestinale. Trouver un index qui reflète correctement le degré de contrôle de la maladie est donc vital.

- *Scores de l'activité de la maladie :*

PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Score) a été utilisé depuis plus de deux décades pour grader l'activité de la maladie, la réponse au traitement et la rémission. Il diffère du CDAI le score utilisé pour les formes adultes par l'addition des paramètres de croissance et les tests biologiques. Il classe l'activité de la maladie dans l'âge pédiatrique plus convenablement. Des modifications ont été faites, résultant de la formation du :

- abbrPCDAI (abbreviated PCDAI) qui comprend la mesure de la taille, la présence des signes extra intestinaux, les valeurs des tests biologiques.
- modPCDAI (modified PCDAI) : comprend 3 critères biologiques de la PCDAI en plus de CRP
- shPCDAI (short form PCDAI)
- wPCDAI (mathematecally weightheted version) a plus d'avantage

- *Rétablissement de la muqueuse*

Il améliore le pronostic de la maladie au moyen et au long terme. Reflété, en pratique non par les explorations endoscopiques car difficiles à performer chez les enfants et l'absence de score endoscopique pédiatrique comme celui de la MC forme adulte, mais des marqueurs fécaux de la guérison de la muqueuse.

- Les facteurs fécaux de l'inflammation : FFI

Un taux normal de la calprotectine, a une valeur prédictive négative d'une inflammation de la muqueuse intestinale lors d'un diagnostic d'une MC suspectée, et pour la même raison on l'utilise comme reflet d'une diminution de l'inflammation muqueuse chez un cas pédiatrique MC.

- Les marqueurs sanguins de l'inflammation : MSI

Le problème avec ces MSI (VS et CRP) c'est qu'ils n'augmentent pas de taux lors du diagnostic ou aux moments de rechutes chez une minorité significatives des cas pédiatriques de la MC.

La calprotectine fécale est vaguement supérieure aux MSI, comme un marqueur diagnostique pour les cas suspects de la MC, mais c'est un témoin moins rapide de la réponse de l'inflammation à l'alimentation entérale exclusive ou la corticothérapie, par contre la VS et la CRP dans les cas où elles sont élevées, elles répondent rapidement dans les 2 semaines qui suivent le début de la prise en charge.

- *La maladie transmurale et l'évaluation de l'atteinte cumulative de l'intestin :*

L'entéro-IRM, c'est le moyen d'imagerie de choix, dans le diagnostic de la MC suspectée, elle aussi mesure le degré de l'inflammation et les dommages apportés par la maladie, et donc son utilité dans l'évolution de la maladie, à savoir la transformation du phénotype transmural, au sténosant, la fibrose et le besoin d'une résection chirurgicale. Mais ça reste, il n'y a toujours pas de score d'activité basé sur les dommages évalués à partir de l'entéro-IRM, comme celui exercé chez les formes MC adultes

- *Les scores de la qualité de vie :*

L'évaluation de la qualité de vie est un aspect important de la prise en charge des maladies chroniques à l'âge pédiatrique et surtout des adolescents. 2 mesures de qualité de vie reliés à la santé : générique, et celle spécifique de la maladie (le questionnaire IMPACT développée par une équipe de recherche multidisciplinaire à Toronto, évalué et largement utilisé, puis un développement d'un IMPACTE II, et IMPACT III.

Etiologie :

L'augmentation de l'incidence de la MC pédiatrique est causée par le changement de mode de vie (la consommation augmentée des aliments pauvres en fibres, un régime riche en sucres), l'obésité est suggérée comme un facteur étiologique contribuant. Plusieurs hypothèses sont proposées :

Une hypothèse d'un désordre du microbiome de l'intestin (hypothèse hygiéniste et hypothèse de la chaîne froide).

Hypothèse de l'association entre la MC et l'utilisation de trop d'antibiotique dans l'âge pédiatrique trop jeune a été démontré dans plusieurs études.

Tout comme d'autres maladies tel que la SEP, une exposition aux rayons UV peut être un facteur, aussi le déficit en vitamine D peut jouer un rôle dans le développement des maladies du système immunitaire.

Les études récentes en rapport avec la MC ont mis en évidence l'importance du milieu bactérien intérieur (microbiote).

Il y a un lien possible entre les facteurs génétiques, le système immunitaire, et l'environnement interne et externe et l'augmentation de l'incidence de la MC, créant un mécanisme nommé **l'épigénétique**, un concept décrit dans les cancers, mais récemment utilisé pour expliquer les conditions immunitaire communes polygéniques comme la MC.

Cette tranche d'âge aidera sûrement les recherches concernant les étiologies potentielles de la MC, car les enfants sont moins exposés à certains facteurs de risque exogènes tel que le régime alimentaire, le tabagisme, les médicaments, et avec un rappel parental précis des changements environnementaux.

Sérologie :

La présence ou l'absence de marqueurs immunologiques a été utilisé pour classer les patients atteints de MICIs en différents sous types cliniques, mais n'aide pas dans le diagnostic des MICIs elles-mêmes.

Les anticorps les plus couramment étudiés sont les AC anti cytoplasme des neutrophiles (ANCA) et les anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), les anticorps anti porine C de la membrane externe lié à l'*E. Coli* (anti-OmpC), et l'anticorps anti flagelline (anti-CBir1). Plus récemment des anticorps anti glycanes, mais leur utilité est encore en voie d'exploration chez les patients avec MICIP.

- **Le taux des ASCA** (IgG ou IgA) sont souvent détectés chez les patients MC que dans la RCUH ou les sujets témoins. La présence d'un titre élevé des ASCA et l'absence des ANCA sont hautement prédictives du diagnostic d'une MC. Des titres très élevés des ASCA sont corrélés avec la présence d'une atteinte de l'intestin grêle, ainsi que la présence de complications nécessitant une intervention chirurgicale. La positivité des ASCA a aussi été noté chez les membres de la famille non atteints d'une MICI.
- **Le pANCA** associé aux MICIs est produit par les cellules B de la muqueuse qui répondent aux divers antigènes. Bien que présents dans le sérum des patients de RCUH dans 60% à 70% des cas, ils sont aussi détectés dans 15% à 25% des patients avec MC. Les patients MC avec des pANCA positives présentent un phénotype de maladie qui ressemble à celui de la RCUH.
- **Les anticorps anti I2** (une séquence d'une bactérie associée à la MC, et les anti-OmpC) sont associés à un plus grand nombre de sténoses et perforations internes.
- **Les anti Cbir1** sont associés à la MC, en particulier chez les patients avec une maladie pénétrante interne, une maladie fibrosténosante et une maladie de l'intestin grêle.

La positivité des anticorps semble importante et se manifeste cliniquement par une augmentation des complications concomitante à la MC en relation avec l'augmentation de l'importance de la réaction immunitaire médiée par ces anticorps.

La sérologie a été utilisée pour caractériser les patients avec MICIs, pour évaluer le pronostic de l'évolution de la maladie la MC, la RCUH ou rester comme MICIs inclassées. La plupart des temps, les patients avec MICIs inclassées finissent par évoluer vers MC ou RCUH, mais certaines ne le font pas, en particulier celles qui sont négatives à la fois au pANCA et ASCA.

Génétique :

La pierre angulaire des progrès génétiques rapides était basée sur l'étude génétique des MICIs chez les familles.

Les études sur les paires de jumeaux ont été suivies d'études sur les parents au premier degré et les membres de la famille élargie, bien qu'il ait été récemment suggéré que ces estimations originales de l'hérédité étaient peut-être surestimées. Il reste encore vrai, cependant, que le plus grand facteur de risque pour le développement de la MC est d'avoir un parent de premier degré atteint, aussi la fratrie d'un patient atteint de MC ont un risque estimé de 5% à 10% à vie de développer la MC. Ce risque ensuite se poursuit au deuxième et au troisième degré de la famille.

Le risque relatif de développer la MC pour les différents membres de la famille est de 5-35 pour les membres de famille du premier degré, 25-42 pour la fratrie, 12-16 pour les parents, 2-30 pour la descendance, et il est inconnu pour les membres de famille de deuxième et troisième degré.

L'augmentation de la perméabilité intestinale, et l'inflammation intestinale subclinique ont été démontrés chez des sujets sains avec relation familiale au patients atteints de MC, suggérant un défaut éventuel hérité à un degré de pénétrance variable entre les individus. Ceci a été corroboré par la démonstration que ces membres de famille ont un nombre augmenté de mutations associées à des maladies même s'ils ne développent pas les signes de MC clinique.

Les études génétiques originales qui sont maintenant largement remplacées par des études plus récentes, ont pu identifier six régions (loci) dans les chromosomes, associées avec un risque élevé de de susceptibilité de développer les MICIs. Cette approche a identifié avec succès le premier, et à ce jour-là, le gène le mieux répliqué pour MC sur le chromosome 16 (domaine d'oligomérisation de liaisons aux nucléotides) NOD2/ (domaine de recrutement de l'activation de la caspase) gène CARD15. Trois principaux polymorphismes de ce gène augmentent la susceptibilité de la MC (R702W, G908R, 1007fs). Avoir une seule copie de l'allèle à risque confère un risque légèrement élevé (2 à 4 fois), alors qu'avoir deux copies augmente le risque 20 à 40 fois de développer la MC.

Il y a eu des relations génotype/phénotypes décrites pour les patients portant des mutations NOD2/CARD15, avec la probabilité accrue d'avoir une maladie iléale, la maladie sténosante, et de la nécessité de subir une chirurgie.

Suite à ces études antérieures, les études de GWAS (genome wide association studies) ont analysé un nombre plus important de patients (sans besoin des informations sur les familles) et ont comparé leur profil génétique à celui des individus contrôles sains. Ceux-ci ont multiplié le nombre de locus de susceptibilité par plus de 100, parmi les six décrits dans les études originales. Ces études ont mis en évidence l'importance de la voie d'autophagie dans la pathogénèse de la maladie ainsi que les défauts dans le système immunitaire à la fois adaptatif et innés. Ces GWAS ont reproduit pas seulement le rôle principal des NOD2/CARD15 dans le risque de développement de la MC, mais aussi ont identifié d'autres gènes fortement associés à la MC, y compris le gène d'autophagie (ATG16L1), le gène codant pour la sous unité du récepteur de l'interleukine-23 (IL-23) et IL-12B, IL-10 et le transducteur du signal et activateur de transcription 3 (STAT3).

ATG16L1, similaires à NOD2/CARD15, affecte le traitement intracellulaire des composantes bactériennes. Une étude distincte chez les enfants et les jeunes adultes ont reproduit 23 de 32 locus impliqués dans la grande méta-analyse GWAS de la MC chez l'adulte, suggérant que la majorité des gènes prédisposants au développement des MC sont partagés entre enfants et adultes.

La plus grande GWAS réalisé à ce jour dans les MICIs impliquant plus de 20000 patients de la population adulte et pédiatrique atteint de la MC, a mis en évidence de manière intéressante le rôle clé des gènes dans le traitement de la réponse du microbiome ainsi que le chevauchement avec les gènes impliqués dans les déficits immunitaires primaires.

Il y a eu une description claire d'un important croisement entre une MICI d'apparition précoce (moins de 6 ans) et les gènes associés aux maladies connues et maladie récemment reconnues, les états de déficit immunitaire. En particulier, les défauts dans l'IL-10 et son récepteur ont été décrits chez les nourrissons atteints d'une maladie qui ressemble les MICI (MICI like) souvent avec une inflammation systémique caractéristiques. Souvent ces conditions sont réfractives au traitement mais répondent bien à la greffe de cellules souches. Ces affections, individuellement rares, sont découvertes avec une fréquence croissante. Le séquençage WHOLE de l'exome est utilisé pour

comprendre les mutations à un niveau individuel des patients de la population pédiatrique, facilitant ainsi la gestion des MC.

Microbiome :

Le paradigme actuel de la pathogénèse des MICIs suggère une réponse immunitaire exagérée au microbiome luminal chez les individus génétiquement prédisposés, avec les études les plus récentes soulignant le rôle central du microbiome dans la pathogénèse de la maladie.

Le tractus gastrointestinal est formé de système complexe de microbes qui sont cruciaux pour maintenir une lumière normale en bonne santé, dans cette communauté, le pool génétique du microbiome est plusieurs magnitudes supérieures à l'ensemble du génome humain. Une interaction complexe entre le mécanisme immunitaire de la muqueuse intestinale et la flore intestinale, est critique dans le développement et probablement la persistance de l'inflammation dans la MC. La bio-pathogénie de la MC est une réduction de la diversité bactérienne et par conséquent la réduction de la diversité génétique du microbiome et une perte de sa fonction.

Le microbiome d'un patient MC se caractérise par une dysbiose : une diversité diminuée mais un nombre augmenté du nombre total des bactéries par rapport aux individus contrôle sain. Dans le même cadre de cette dysbiose, il y a un déséquilibre de la balance microbes bénéfiques et microbes pathogènes. Les proportions exactes qui se produisent à partir de ces changements n'ont pas été systématiquement reproduites dans les études effectuées : les Firmicutes sont réduites en certaines mais non pas toutes les études, et de même les Bactéroidetes ont été suggérées augmentées dans certaines mais non pas toutes les études. Cependant, il semble y avoir une augmentation documentée dans le phylum Probactéries contenant des populations d'*E. Coli* et *Campylobacter concisus*, deux espèces distinctes, avec une croissance importante dans l'étiologie de la MC. Il existe également des changements documentés chez des espèces spécifiques qui varient selon les études, mais l'importance globale précise de chaque espèce reste un sujet d'investigation en cours : certaines études ont soutenu l'effet bénéfique de *Faecalibacterium prausnitzii*, avec augmentation du nombre associée à une réduction des taux de rechutes après la chirurgie. Cependant, ce point de vue s'oppose à une réduction du nombre total de *F. prausnitzii* chez les patients qui répondent à la nutrition entérale, ainsi qu'au diagnostic de la MC pédiatrique.

Une autre espèce qui suscite l'intérêt pour certains nombres de raisons, est l'*E. Coli*, en particulier les souches aux propriétés qui permettent l'adhésion aux cellules épithéliales et ensuite l'invasion cellulaire, appelé l'*E. coli* envahissante

adhérente (AIEC). L'AIEC a été trouvée chez un grand nombre, plus grand de patients avec MC que chez les patients avec RCUH ou les témoins sains. La capacité de l'AIEC à pénétrer les cellules épithéliales et de se répliquer dans les macrophages, entraînant une réponse inflammatoire au TNF alpha a été démontrée chez les patients atteints de MC, y compris les enfants, indiquant qu'ils peuvent être un facteur contributif à la genèse de la pathologie chez certains patients. Des travaux intéressants ont montré que le passage normal de l'AIC à travers les cellules M peut être réduit par les fibres solubles, comme les plantains, fournissant un lien plausible entre les différents apports en fibres et leur rôle dans la MC.

C. concisus a également été suggérée comme une espèce à risque contributif chez les patients avec MC, avec des propriétés d'adhérence et d'invasion cellulaire similaires à celles de l'AIEC. Les études initiales ont démontré la culture de l'organisme à partir d'un patient d'âge pédiatrique, atteint de la MC, d'autres études se sont poursuivies pour montrer un nombre plus élevé de C. Concisus chez les patients MC enfants par rapport aux contrôles sains. Cependant, dans une étude portant spécifiquement sur la présence de C. Concisus au début de la maladie chez les enfants, aucune différence n'a été identifiée entre les patients atteints de MC et les témoins sains, ce qui ne suggère aucun rôle dans l'initiation de la maladie, mais un rôle dans la perturbation et l'inflammation dans la MC est encore possible.

Une similarité importante entre AIEC et C. Concisus est le trait pathogène de l'invasion cellulaire, de la survie et l'effet pro-inflammatoire. Cela peut être exacerbé chez les patients avec MC avec une machinerie de défense intracellulaire défectueuse, en particulier avec l'autophagie, un processus clé identifié dans les études génétiques de la MC comme discuté avant.

Immunologie :

Dans la muqueuse intestinale normale, il existe une interaction dynamique entre une réponse immunitaire appropriée à la stimulation de la muqueuse et les forces de régulation négatives qui atténuent les lésions tissulaires associées à la réponse immunitaire de la muqueuse intestinale. Cette relation équilibrée est l'inflammation physiologique. Une barrière intestinale défectueuse (génétiquement ou secondairement à une lésion) peut augmenter la perméabilité aux bactéries ou autres antigènes, conduisant à une stimulation incontrôlée des cellules immunitaires locales.

Une régulation négative défectueuse d'une réponse immunitaire à une stimulation appropriée de la lumière peut entraîner une inflammation plus exacerbée, donnant par conséquent des lésions tissulaires caractéristiques de la MC.

Le profil immunologique de la muqueuse d'un patient atteint de MC est caractérisé par des changements à la fois de la réponse immunitaire innée et adaptative. Il existe un lien dynamique entre les deux bras du système immunitaire, survenant simultanément pendant les périodes d'inflammation dans la MC.

Un nombre de modifications du système immunitaire inné ont été décrites dans la MC, comprenant une fonction neutrophile défectueuse, une différence de la procession des macrophages, une reconnaissance défectueuse des bactéries ainsi que leurs procession (notion NOD2 et le phénomène d'autophagie), un nombre anormalement augmenté des cellules de Paneth, et une production défectueuse de la défensine.

La réponse inflammatoire immunitaire adaptative intestinale est caractérisée par une désignation des voies des LT helper 1 (LTh1), Th2, Th17 et T régulatrice (Treg). Les voies Th1, Th17 sont importantes dans la pathogénèse de la MC. Les cytokines (TNF alpha, IL-12 et l'IL-18) sont des cytokines pro-inflammatoires qui induisent la différenciation des LTCD4+ en phénotype LTh1. Le TNF alpha en particulier semble avoir une grande importance, car il favorise la sécrétion des chimiokines par les cellules épithéliales intestinales, il perturbe la barrière épithéliale et favorise l'apoptose des cellules épithéliales intestinales. Le succès de la thérapie par anti TNF alpha dans le traitement de la MC, prouve le rôle important de cette cytokine, bien que son mécanisme d'action complet soit

plus complexe que le simple blocage du TNF alpha, d'autant plus qu'il affecte les deux voies immunitaires à la fois, innée et adaptative.

Les cellules Th17 tirent leur nom de leur capacité à produire l'IL-17, mais elles sont également impliquées dans la production de plusieurs autres cytokines, ces derniers jouent un rôle dans la protection de l'hôte contre les bactéries et les champignons extracellulaires en recrutant les neutrophiles (IL-17) tout en induisant la production des peptides antimicrobiens et en améliorant la barrière épithéliale (IL-22), ils peuvent également interagir avec les cellules B. Le TH17 a été associé aux MICIs, y compris la MC.

Des polymorphismes du gène IL-23R qui influencent la susceptibilité aux MICIs ont été identifiés chez des patients avec MC et validés dans plusieurs populations différentes adultes ainsi que pédiatriques.

Plusieurs autres cytokines (IL-1, IL-7, IL-11 et l'IL-15) ont été impliqués en tant que participants potentiels dans la médiation de l'inflammation chronique dans la MC.

Des corrélations claires existent entre la MC et d'autres états d'immunodéficience, par exemple, les résultats génétiques chez les patients avec atteinte chronique de la lignée granulomateuse ont été aussi démontrés chez les patients avec MC.

Cela a été corroboré par l'observation de la MC like types des états d'immunodéficience, tels que la maladie de stockage du glycogène type Ib, déficit d'adhésion leucocytaire, le syndrome de Chediak-Higashi et une variété des états de neutropénies.

Armes thérapeutiques

La thérapie pharmacologique :

Le changement cible pour le traitement de MC a coïncidé avec le changement des stratégies thérapeutiques. 2 phases de traitements sont à considérer : l'induction de rémission comme traitement de la phase active de la maladie, suivie par la stratégie de maintenance de cette rémission qui a pour but de diminuer les rechutes et prévenir la maladie active chronique de.

Actuellement, la stratégie employée la plus commune est « an aggressive step up pattern: escalating treatment quickly if patients do not respond to therapy rather than the step-down approach adopted in some clinical trials where anti-TNF agents are used close to disease diagnosis »^{22 23}.

L'induction de la rémission inclut le traitement soit exclusivement par nutrition entérale ou par les corticostéroïdes, et le plus couramment avec les agents anti-TNF réservés aux patients qui ne répondent pas aux thérapeutiques précédentes, ou bien d'emblée chez les patients souffrant de lésions périanales.

La maintenance de la rémission pour la majorité des patients commence par l'immunosuppression, avec la molécule la plus communément utilisée : les thiopurines, sans oublier le méthotrexate qui est aussi fréquemment utilisé. Ce dernier doit être choisi comme le 1^{er} traitement lors de la coexistence de l'AJI, de sévères arthralgies, « or where adherence concerns make the subcutaneous route of administration attractive ». L'utilisation de la biothérapie (à prédominance les agents anti-TNF) devient de plus en plus répandue et précoce dans l'évolution de la maladie pour les enfants qui ne répondent pas à l'induction initiale du traitement ou à l'échec de la maintenance de l'immunosuppression ou quand l'efficacité prend beaucoup de temps pour apparaître. Les Aminosalicylés et les antibiotiques sont utilisés juste dans quelque cas associé à d'autres thérapies.

La thérapie nutritionnelle :

- Phase de la maladie active :

La nutrition entérale exclusive (NEE) est le choix le plus commun pour l'induction de la rémission pour la MC active en Europe ,Australie ,New Zélande, elle reste moins moins populaire dans le Nord d'Amérique^{24 25}. Il y a 2 métaanalyses et examens systématiques qui supporte son utilisation avec une moyenne rémission/réponse de 70 %à 80%dans les études publiées^{26 27}.

L'importance de l'exclusivité a été confirmée dans une étude randomisée et contrôlée de la nutrition entérale exclusive versus partielle, montrant une supériorité de l'NEE²⁸. La moyenne de la durée du traitement exclusif est de 6 à 8 semaines²⁹.

En général l'efficacité de l'NEE chevauche avec celle des stéroïdes dans les études pédiatriques, contrastant avec l'expérience dans les études des adultes. Dans des études randomisées et non randomisées chez les enfants, le pourcentage de la guérison de la muqueuse est significativement supérieur chez les patients traités par NEE, comparé à ceux traités par des stéroïdes 96³⁰-207³¹. Des études ont confirmé que la guérison transmurale se produit à l'addition à la guérison de la muqueuse dans pour la proportion des patients traité par NEE³². Il a été démontré par plusieurs groupes que les patients vont répondre à NEE, peu importe la location de la maladie, y compris les patients avec des lésions isolés du côlon^{33 34}. Pas de différence démontrée entre régime élémentaire et non élémentaire dans le cadre de l'efficacité. La réponse clinique est parallèle à l'amélioration des marqueurs de l'inflammation aussi les marqueurs d'inflammation fécaux^{35 36}. La réponse à l'NEE est aussi accompagnée par un changement dans le sang des cytokines d'inflammation et la population des bactéries fécales et des marqueurs métaboliques.

- La thérapie d'entretien :

L'utilisation de la nutrition partielle entérale (NEP) pour maintenir une rémission à long terme chez les enfants est supportée par certaines études observationnelles^{37 38 39}.

Corticostéroïdes :

L'effet des corticoïdes dans l'atténuation de l'inflammation de la MC est revu en détail ailleurs⁴⁰. Les corticostéroïdes se lient aux récepteurs des corticostéroïdes des cellules cibles, régulant l'expression de certains gènes par exemple : macrophage migration inhibitory factor (MIF)228. L'interaction entre facteur nucléaire Kappa B (NF-KB) et les récepteurs des corticoïdes activés (may be crucial in the down –regulation of pro inflammatory mediators)^{41 42}. C'est pour ça il n'y a pas une relation dose-effet entre la dose des stéroïdes et les changements du taux des cytokines.

Les 2 corticoïdes oraux utilisés sont la prednisone (et ses équivalents) et le budésônide. Les patients qui requièrent une thérapie intraveineuse reçoivent la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone.

- Induction :

Les corticostéroïdes sont efficaces dans le traitement des formes actives, avec une induction de la rémission d'un pourcentage élevé que celui induit par l'acide 5-aminosalicylic (5-ASA) ou placebo⁴³. La réponse est largement équivalente à celle des NEE⁴⁴. La thérapie orale est habituelle initiée avec prednisone à la dose de 1mg/Kg par jour avec un max de 40mg, mais on peut arriver à 60mg/j dans certains cas avec un dosage normal donné le matin. La thérapie intraveineuse est utilisée occasionnellement pour certaines formes sévères particulières par de la méthylprednisolone de 1 à 1.5mg/Kg avec un max de dose journalière de 60 mg⁴⁵. La dose est maintenue pendant des semaines, puis une dégression discontinue est commencée selon les symptômes exprimés par les patients lors de cette dégression⁴⁶. La résistance aux corticostéroïdes nécessite l'introduction d'une stratégie d'épargne des stéroïdes. La résistance aux corticostéroïdes peut être développée par le temps et apparait comme résultat de sévères mécanisme y compris génétique et d'autres fonctions. Le budésônide, un stéroïde synthétique avec une activité anti inflammatoire et une basse biodisponibilité (85%first pass) est utilisé pour le traitement des formes pédiatriques spécialement pour la forme iléo-caecale⁴⁷. Les études ont démontré que le budésônide est supérieur au placebo dans l'induction de la rémission mais pas assez efficace que le prednisolone (findings confirmed in 2 head to head pediatric studies). Dosé habituellement à la dose de 9mg/j (doses of up to 12mg have been used) et réduit après, prednisolone à 1mg/Kg qui a une biodisponibilité 4 fois que 9mg de budésônide^{48 49}. Comparé avec la prednisone, le budésônide a généralement moins d'effets et diminue l'effet dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les lavements par corticoïdes sont utilisés pour le traitement des symptômes causés par l'inflammation du rectum et du sigmoïde.

- Maintenance et la thérapie post opérative :

Les glucocorticoïdes ne sont pas efficaces dans la thérapie de la maintenance. La stratégie des stéroïdes épargne doit être employée.

- Toxicité :

Les stéroïdes, en comparaison avec NEE, sont associés avec un taux plus bas de la guérison de la muqueuse dans les études comparative^{50 51}. Cela est associé avec l'observation du niveau de la calprotectine fécale qui reste élevée en début du traitement⁵². Les stéroïdes seuls ou associés avec d'autres thérapies sont responsables d'un risque élevé d'infection⁵³. La toxicité des corticoïdes est en relation avec la dose totale et la durée du traitement, et peut causer plusieurs comorbidités. Il a été suggéré que l'adiponectine acte comme un bio marqueur chez les enfants qui subissent un plus grand nombre d'effets secondaires liés aux stéroïdes⁵⁴. Le retard staturo-pondéral (RSP) est le

problème majeur, avec réduction à court terme de la vitesse de croissance notée^{55 56}, en plus des problèmes d'acné et facies cushingoïde, l'os est aussi affecté, la nécrose avasculaire a été notée dans 0.3% à 0.5% des patients avec MC traitée par les stéroïdes⁵⁷.

Immunomodulateurs :

La thérapie des immunomodulateurs est la plus utilisée dans le traitement de MC chez les patients dont on ne peut pas les sevrer des corticostéroïdes, ou bien utiliser d'emblée chez les patients jugés avoir une forme sévère de MC exemple : patient avec une profonde ulcération colique.

- **Thiopurines :**

Les thiopurines (azathioprine et mercaptopurine MP) sont les premiers à utiliser en pédiatrie. Leur mécanisme d'action prend plusieurs mois pour avoir un maximum d'effets⁵⁸. La déficience dans l'enzyme thiopurines méthyltransférase (TPMT) peut amener à un niveau élevé qui peut causer une toxicité sévère de la MO (moelle osseuse), c'est pour ça les patients doivent avoir une mesure quantitative de TPMT avant de commencer la thérapie pour choisir la dose appropriée. La thérapie 6-thioguanine ne doit pas être choisie à cause de son effet néfaste sur le foie.

- **Induction :**

En pratique, les thiopurines sont utilisés pour la maintenance beaucoup plus que pour l'induction de rémission. 6M-P (1 à 1.5mg/Kg/j) et azathioprine (2 à 2.5mg/Kg/j) sont efficaces chez les patients avec des formes actives pour faciliter la rémission^{59 60}. Une étude double aveugle montre que l'addition de 6MP avec corticoïdes à l'initiation de la thérapie était associée à un besoin cumulatif de corticoïdes moindre et une rémission prolongée⁶¹.

L'effet thérapeutique est corrélé au taux des métabolites thiopurines avec un ajustement des doses basé sur le taux du métabolite actif métabolite 6-thioguanine (6TG) qui est clairement relié à l'efficacité du traitement^{62 63}.

- **Toxicité :**

Tous les immunomodulateurs exposent à un risque d'infection. La myélosuppression est un sérieux problème causé par azathioprine 6MP non seulement chez les patients avec déficience dans TPMT, mais peut se voir à n'importe quel moment. D'autres effets comme l'hépatite, la pancréatite, la fièvre, le rash, et les arthralgies peuvent résulter de son utilisation. Ces effets peuvent disparaître par l'ajustement de la dose ou le switching de l'azathioprine au mercaptopurine⁶⁴. L'élévation des transaminases peut être

ajusté par la diminution de la dose ou le switching au MP ou co-administration par l'allopurinol combiné à une dose réduite^{65 66}. Le risque de malignité et d'autres complications sont bien décrits, avec les bénéfices de la thérapie balancée contre les potentielles complications et toxicité.

- **Méthotrexate :**

Une étude chez les adultes a démontré que le méthotrexate (25mg/sem) était plus efficace que le placebo dans le maintien de la rémission. Les données publiées en pédiatrie supportent son rôle dans la maintenance chez la plupart des patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas les thiopurines^{67 68}. Il est souvent dosé à 15mg/m² avec un maximum dose de 25mg/sem. Le Métho peut être utilisé pour l'induction et la maintenance. La plupart des études commencent par la voie sous-cutanée ou intramusculaire puis un changement vers la voie orale en gardant la même dose, la différence entre la biodisponibilité entre la voie orale et parentérale veut dire que certains patients vont rechuter une fois switché. Le bénéfice de Métho en termes de stéroïde épargne et bénéfices de la promotion de croissance a été décrit in MC pédiatrique.

- **La toxicité :**

La thérapie par Métho est associée à l'hépatite, la pneumonie par hypersensibilité, nausées et rash, parfois on est amené à donner des antiémétiques, avec un support psychologique.

D'autres immunosuppresseurs :

On a le tacrolimus et la thalidomide^{69 70}. Une étude récente et randomisée a prouvé l'efficacité de la thalidomide pour les patients qui n'ont pas répondu à la thérapie anti-TNF. Son usage est limité par ses effets indésirables qui sont la neuropathie périphérique provoquée par la thalidomide.

- **La thérapie biologique ou molécules biologiques :**

Anti TNF alpha qui est le plus utilisé surtout dans les formes modérées à sévères avec une très bonne expérience chez les enfants surtout la molécule infliximab^{71 72}.

- L'infliximab est un anticorps chimère (70% humaine 30% des rats), IgG1 monoclonal qui fixe la TNF alpha. Il est utilisé que ce soit chez les patients dépendants des corticoïdes ou non, les formes réfractaires aux corticoïdes ou l'échec aux immunomodulateurs et les formes fistulisantes surtout les fistules périnatales^{73 74}.

- L'adalilumab est un anticorps entièrement humain monoclonal, il est utilisé aussi pour les mêmes indications que l'infliximab en pédiatrie, y compris les personnes intolérantes et qui ne répondent pas à l'infliximab^{75 76 77}.
- Le certolizumab n'est pas utilisé en pédiatrie.
- Le natalizumab est un anticorps IgG4 monoclonal qui bloque l'adhésion et la migration des leucocytes dans l'intestin et le cerveau en fixant l'alpha 4 intégrine. Son efficacité a été prouvée chez les adultes et les enfants avec MC^{78 79}.
- Le plus spécifique pour l'intestin est le vedolizumab, qui a prouvé récemment son efficacité chez les adultes mais pas encore chez les enfants⁸⁰.
- Induction de la rémission :

Il a été démontré, que ce soit pour l'adalilumab, l'infliximab, ils ont une efficacité similaire chez des patients qui sont anti TNF-naïfs^{81 82}.

Infliximab a prouvé son efficacité dans les fistules chez certains patients. Il est donné initialement à 3 infusions de 5mg /Kg par dose à 0, 2, et 6 semaines.

Adalilumab une induction dosée pour les individus pesant plus 40 Kg à 160mg puis 80mg suivie par 40mg donnée régulièrement chaque semaine.

- La maintenance de la thérapie :

Infliximab chaque 6 à 8 semaines, et Adalilumab chaque 1 à 2 semaines sont efficaces dans la maintenance de la rémission chez les enfants avec la forme lumineuse. Chez les patients recevant l'infliximab, cette réponse peut être maintenue aussi par immunosuppression avec un dosage régulier.

Une fois la thérapie biologique est introduite, un problème a apparu : une monothérapie biologique seulement, ou une thérapie biologique concomitante à l'utilisation des immunomodulateurs.

La thérapie concomitante non seulement elle donne une bonne efficacité mais aussi augmente le risque de malignité incluant le HSTCL (lymphome non hodgkinien à cellules T), un type qui est vraiment rare mais fatal. Le HSTCL est reporté chez des patients traité par 6 MP azathioprine ou avec thiopurines associé à l'infliximab ou adalilumab^{83 84}. Les signes et les symptômes associés avec HSTCL sont la fièvre, la fatigue, l'élévation des enzymes hépatiques, l'anémie, la leucopénie, la splénomégalie, l'hépto-splénomégalie.

L'étude Sonic a démontré une augmentation du taux de réponse chez les adultes qui sont naïfs aux immunomodulateurs et la biothérapie en combinaison avec l'infliximab dans la thérapie combinée infliximab et

azathioprine, par comparaison à la monothérapie avec azathioprine ou infliximab seuls⁸⁵. Dans cette étude, 508 adultes avec MC qui sont naïfs aux molécules biologiques et immunomodulateurs sont randomisés de recevoir azathioprine + placebo, ou infliximab + placebo, ou azathioprine + infliximab. A la 50^{ème} semaine après l'initiation de ce traitement, le taux de rémission sans besoins d'un traitement associée par corticoïdes était significativement augmenté dans le groupe qui a été traité par la thérapie concomitante (infliximab et azathioprine) 46%, et de 35% et 24% dans la monothérapie par l'infliximab et la monothérapie azathioprine respectivement⁸⁶. Ces études ont boosté les praticiens à employer la thérapie concomitante.

Aussi il y a des études en rhumatologie pédiatrique qui ont prouvé l'efficacité de la thérapie concomitante^{87 88}.

- Toxicité :

Plusieurs complications ont été vues avec la thérapie de l'infliximab : les réactions d'infusions sont les plus communes et sont généralement associées avec la présence d'un titre élevé des anticorps à l'infliximab (TAI)⁸⁹. La thérapie concomitante avec les immunomodulateurs diminue la formation de l'ATI ainsi que l'injection intraveineuse d'hydrocortisone avant la thérapie infliximab, mais qui n'élimine pas la réaction de l'infusion (réaction allergique aux immunoglobuline). Plusieurs infections, telle que la tuberculose, la listériose, le cytomégalovirus⁹⁰ ... ont été vu, c'est pour ça qu'on doit réaliser le test IDRT avant la thérapie anti-TNF. Les infections abdominales sont une contre-indication absolue pour l'infliximab, et n'importe quel abcès doit être drainé avant la thérapie. D'autres contre-indications pour l'infliximab sont la sclérose multiple en plaque, la neuropathie optique et l'insuffisance cardiaque.

- Aminosalicylates :

Ils agissent sur plusieurs niveaux d'inflammation. Ils ont même un bénéfice sur les ulcérations coliques mais ses effets sont limités dans la MC^{91 92}.

Le Sulfasalazine (l'azulfidine), le Mésalazine (Asacol, Pentasa, Lialda, Apriso, Rowasa, and Canasa) sont toujours utilisés dans les formes bénignes à modérées dans la MC .

- Induction :

Le Sulfasalazine est souvent utilisé en pratique pour les formes coliques bénignes à modérées chez les enfants plus que 5ans.

Pas de bénéfice de Mésalazine dans la maintenance de la rémission⁹³.

Antibiotiques :

Longtemps utilisés pour la prévention des complications.

Le métronidazole et le ciprofloxacine utilisés comme ATB dans les formes actives périanales⁹⁴. La combinaison a été utilisée pour les fistules péri-rectales. Pour la forme active luminale, des études ont démontré qu'il n'y a pas de différence entre l'utilisation de métronidazole ou de ciprofloxacine comparé au Mésalazine.

Une petite étude a démontré que la combinaison de l'azithromycine et métronidazole dans la forme active luminale a été efficace en pédiatrie⁹⁵.

- La maintenance de la thérapie :

Les deux, que ce soit métronidazole ou ciprofloxacine, ont été suggéré comme étant efficaces en post op (après une résection chirurgicale).

- Toxicité :

La neuropathie périphérique pour le métronidazole, et rarement une paresthésie qui peut persister, des nausées et un gout métallique.

- Probiotiques :

N'ont pas encore prouvé leur efficacité⁹⁶.

- La thérapie complémentaire :

- Le Lopéramide et les anticholinergiques peuvent être utilisés pour contrôler les diarrhées.
- Les antidépresseurs tricycliques comme l'Amytriptiline (10 à 20mg /j) peuvent être utilisés pour calmer les douleurs.
- Le Cholestyramine peut diminuer la diarrhée chez les patients qui ont une résection terminale de l'iléon ou bien une atteinte extensive de l'iléon.
- Les gens qui ont une résection de l'iléon terminal de plus de 20 cm ont un risque de développer une carence en vitamine B12 et doivent en prendre une supplémentation parentérale⁹⁷.
- Aussi un apport en vitamine D et calcium doit être donné et doublé si le patient prend des corticoïdes.

- La chirurgie :

Le taux des enfants opérés pour MC et RCUH varie selon les centres et la période d'analyse. L'utilisation des thiopurines a diminué le taux de résection⁹⁸. Cette étude a été répliquée contemporanément en une cohorte de MC pédiatrique à Canada, France et Danemark mais le taux de chirurgie a augmenté aux USA^{99 100 101 102}.

Une autre récente méta analyse a démontré une réduction du taux de la chirurgie associé avec l'utilisation des thiopurines. Une étude similaire a reporté la même chose pour l'utilisation de l'infliximab^{103 104}. Une variété chirurgicale a été développée pour aider à adresser les formes sévères péri-rectale de la maladie, réfractaire aux traitements médicaux. Pour les abcès superficiels périanales, ils peuvent être traités par une incision et un drainage. Pour les abcès profonds généralement associé à des fistules périanales sont aussi traitées par incision et drainage, suivi d'un placement d'un « noncutting seton ». Les fistules complexes requièrent un drainage à long terme et une fistulotomie. La proctectomie et la « diversion of the fecal stream » peuvent être requièrent en particulier pour la maladie péri-rectale sévère. Le meilleur traitement pour les maladies périanales est la combinaison d'un traitement médical, chirurgical et le nursing care¹⁰⁵. Une étude récente suggère que le taux de la laparoscopie chirurgicale pour MC a augmenté¹⁰⁶. Pour les sténoses il est recommandé de faire des dilatations.

- **L'homéopathie :**

Elle est utilisée par plusieurs patients et recommandée par plusieurs familles pour leurs patients mais jusqu'à présent il n'y a aucune étude qui prouve son efficacité¹⁰⁷.

La transition à la MC adulte :

Les enfants et les adolescents sont en période de croissance (développement physique, psychique, émotionnel, puberté, éducation, établissement de relation, établissement d'un *healthy* life style). Cette croissance est retardée à cause de la MC et l'RCUH, c'est pour cela les plans de transition doivent être bien structurés et individualisés¹⁰⁸, c'est-à-dire selon l'âge, tenant compte que l'âge de transition est généralement différent dans différentes parties du monde.

La croissance dans la maladie de crohn :

Le poids va doubler durant la phase de transition avec un gain de 20 à 30% au final acquis. La déficience de la croissance commence généralement avant l'apparition des symptômes spécifiques de la MC et rarement elle est la seule présentation de la maladie. La déficience de la croissance est plus commune dans la MC que dans la RCUH. Dans l'histoire naturelle de la MC, la déficience de la croissance a été vue dans 10 % à 56 % de l'incidence de la MC et de 0% à 10% dans l'incidence de RCUH¹⁰⁹. La déficience de la croissance se manifeste généralement par un retard de puberté, un développement squelettique anormale, une diminution de l'énergie macronutriments et micronutriments, une élévation des cytokines pro-inflammatoires, une perturbation de

l'hormone de croissance GHlgF1 like, anormalité des hormones stéroïdiennes sexuelles, en plus des effets des traitements pris par les patients particulièrement ceux des corticoïdes.

Vu l'importance de la déficience dans cette maladie il faut une bonne surveillance clinique de tous ce qui est signes de puberté de tous ce qui est poids et taille, l'âge osseux...

Il a été prouvé que l'induction de la rémission sans corticoïdes, l'utilisation du méthotrexate, la nutrition parentérales NEE, l'utilisation précoce des immunomodulateurs thiopurines et méthotrexate, une résection chirurgicale localisée, traitement par les hormones sexuels, une nutrition appropriée, et particulièrement l'utilisation de l'anti TNF vont altérée l'histoire naturelle de la déficience de la maladie en ce qui concerne la MC.

Le fonctionnement psychologique et la psychothérapie de soutien :

Ce n'est pas une surprise que la fonction psychologique soit altérée chez les adolescents et les enfants avec MC¹¹⁰.

L'altération de l'estime de soi, l'isolement, l'altération du facies suite à la prise des corticoïdes...peuvent causer des dépressions chez ces enfants surtout les garçons et ceux qui ont des formes sévères de la maladie. Les enfants avec des formes bénignes de la MC n'ont pas des retentissements psychologiques, ils sont similaires aux autres enfants sains. Un suivi approprié psychologique de ces patients et surtout multidisciplinaire est très important.

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)

Définition

Une ulcération superficielle de la muqueuse intestinale. C'est une maladie avec un potentiel de morbi-mortalité significatif, ainsi que le fait d'être un état précancéreux.

Médicalement incurable, cependant, les options thérapeutiques médicales et chirurgicales ont amélioré la qualité de vie de ces enfants malades

Epidémiologie

L'incidence de RCH reste stable dans certains pays du monde (études Wisconsin, le nord de Stockholm :2.1 et 2.2 par 100000/an, 2.4 par 100000/an dans les études étendues jusqu'à 7 ans) par rapport à celle de la MC (qui est en augmentation continue au fil des années). Alors que dans autres pays (études de la Pologne et l'Italie) l'incidence de la RCH surpasse celle de la MC.

Les taux de la prévalence chez les enfants est estimée de 18 à 30 par 100000

Le sexe ratio est égal à un. Les femelles et les males sont atteints de façon égale.

La RCH touche souvent les adolescents (87% -Cleveland Clinic),40% des enfants atteints de l'RCH sont de l'âge de 10 ans, mais elle touche aussi un âge pédiatrique très bas.

Diagnostiquer une RCH à un âge moins de 10 ans doit être prudent, car il a une prédilection à cet âge pour les enfants de développer plus de MC atypique avec des lésions coliques isolées, qui vont prêter à confusion avec l'aspect anapathologique de la RCH, et c'est à travers l'évolution que le diagnostic de la MC sera retenu, avec l'apparition des signes plus typique à la MC qu'à la RCH.

10-15% des enfants avec RCUH ont des antécédents de cas familiaux de MICIs du premier degré.

22.6% des enfants juifs avec RCUH ont des membres de la familles atteints, alors que, 13.7% pour les enfants non juifs.

Les enfants atteints de RCUH, ont beaucoup plus de chance d'avoir eu des diarrhées dans leur enfance, que de leurs membres de fratrie non atteinte.

Il apparait que les enfants qui ont pris des formules de lait artificiel et ceux allaités naturellement partagent le même taux de risque d'atteinte de RCUH.

Une appendicectomie avant l'âge de 20 ans protège contre le développement de la RCUH chez les adultes. Cette protection n'est pas offerte par l'appendicectomie elle-même mais par l'appendicite aiguë ou la lymphadénite méésentérique (une étude de DENEMARK + SUEDE), dans les cas où l'appendicectomie n'a pas été accompagnée d'un désordre inflammatoire, la protection contre la RCUH n'est pas offerte. CEPENDANT, le degré de protection donné par ce facteur protecteurs n'est pas clair dans la population pédiatrique.

Le tabagisme passif à l'âge pédiatrique protège contre le développement de la RCUH à l'âge adulte (mais il augmente le risque d'atteinte par la MC à l'âge adulte), cependant, cet effet protecteur n'est pas clairement démontré par chez la population pédiatrique.

Génétique

Les facteurs génétiques sont importants dans la RCUH, mais pas autant que dans la MC : des taux plus faibles des MICIs sont observées chez les apparentés du premier degré avec la RCUH que chez les personnes atteintes de la MC. De la même manière, le taux de la maladie est bien moindre pour les jumeaux monozygotes avec RCUH qu'avec la MC.

Malgré ça, certain nombre de percées génétiques dans la RCUH ont été fait :

- En premier, figure une association entre les allèles du Human Leucocyte Antigen class II (HLA II) et la RCUH. Le **HLA-DR2 a été trouvé dans 40% de la population RCUH**, confirmant une étude démontrant que 70% de la population RCUH Japonaise avait cette association.
- Un autre gène d'intérêt : le **Multi Drug Résistance 1 (MDR1)** situé dans le chromosome 7 dans une région identifiée par des analyses pangénomiques comme un **site potentiel d'un gène de susceptibilité aux MICIs**. Son **expression génétique anormale est caractérisée par une diminution de la production de la P-glycoprotéine, une barrière importante à l'invasion microbienne de l'intestin**. Des études ont identifié des polymorphismes génétiques dans le gène MDR1 plus fréquemment chez les patients de race blanche avec RCUH que chez les témoins normaux ou ceux atteints de la MC.
- Un nombre d'autres **gènes ou loci de gènes** a été identifié comme potentiellement important dans la susceptibilité à développer la RCUH (Tableau 2). Une revue récente identifie **163 locus indépendants associés aux MICIs**, dont la plupart sont des facteurs de risques statistiquement significatifs pour la MC et la RCUH, **seuls 23 sont considérés comme spécifiques à la RCUH**. Des variants associés à une augmentation ou à une diminution des odds ratio pour l'association avec la RCUH. Dans la plupart des cas, les gènes spécifiques impliqués et le rôle que les produits géniques jouent dans le développement de la RCUH n'ont pas été précisés. Par ailleurs, beaucoup semblent être **impliqués dans le contrôle de divers aspects de l'immunité innée et adaptative, le sampling antigénique, fonction de la barrière des muqueuses ou l'intégrité des muqueuses**.

- Une variation génétique bien caractéristique donnant une colite sévère chez les très jeunes enfants, implique des mutations dans la voie de la transduction de la signalisation de l'interleukine 10 (IL-10). L'IL-10 après la formation d'un complexe avec son récepteur (**IL-10R**) est impliqué dans la limitation de l'excès de la réponse immunitaire médié par le facteur de nécrose tumorale (TNF- alpha) et l'IL-2. Il a été démontré que les **mutations de l'IL-10R** sont fonctionnellement significatives et une **cause importante d'apparition précoce (< 18 ans) et le début très précoce (< 6 ans) des MICIs. Dans ces cas la greffe allogénique de cellules souches s'est révélée être un traitement réussi.**

HLA genes

- HLA-DR2
- HLA-B
- HLA-DRB1

MHC class 1 chain related gene A

MDR-1

TNF α receptor 1B

ICAM-1

IL-11

IL-1 receptor antagonist

IL-10 gene promoter

IL-10

IL-10RA, IL-10RB

ARPC2

IL-2/IL-21(4q27)

RNF186

PLA2G2E

TNFRSF14/MMEL1 (1p36)

TNFRSF9 (1p36)

IL-1R2 (2q11)

IL-8RA/IL-8RB (2q35)

DAP (5P15)

IL-7R (6q21)

GNA12 (7p22)

IRF5 (7q32)

LSP1 (11q15)

Abbreviations: *HLA*, human leukocyte antigen, *MHC*, major histocompatibility complex, *MDR*, multidrug resistance, *TNF*, tumor necrosis factor, *ICAM*, intercellular adhesion molecule, *IL*, interleukin, *ARPC2*, Actin-related protein 2/3 complex subunit 2, *RNF*, ring finger protein, *PLA2*, phospholipase A2, *TNFRSF*, tumor necrosis factor receptor superfamily, *DAP*, death-associated protein, *GNA*, guanine nucleotide binding protein, *IRF*, interferon regulatory factor, *LSP*, lymphocyte-specific protein.

Tableau 2: les gènes et loci des gènes associés à la RCUH

Etiologies

La physiopathologie de la RCUH et ses étiologies restent inconnues. Plusieurs théories ont été proposées :

- L'immunité :

L'opinion actuelle semble favoriser un défaut de la régulation du système immunitaire comme la première cause de la RCUH. Par opposition à la MC, où la réponse immunitaire est principalement à médiation cellulaire, les patients avec RCUH ont plutôt un profil immunologique caractérisé essentiellement par une réponse humorale.

Dans la RCUH, il y a un excès de production marqué d'immunoglobulines G1 (IgG1) par les lymphocytes de la muqueuse intestinale et ceux de la circulation périphérique.

Des auto-anticorps ont été identifiés, dirigés contre des protéines épithéliales du côlon, tel qu'une protéine du cytosquelette : la **Tropomyosine**. Ces auto-anticorps réagissent de manière croisée avec des antigènes situés dans des tissus couramment touchés par les manifestations extra-intestinales de la RCUH, y compris l'épithélium des voies biliaires, la peau, les chondrocytes, et le corps ciliaire de l'œil. Malheureusement, les facteurs déclenchants ces processus immunitaires restent toujours un sujet d'études.

Cependant, les découvertes génétiques de ces dernières années, semblent confirmer l'hypothèse suivante : **la RCUH est causée par un défaut de régulation immunitaire et les gènes qui ont été associés à la RCUH jouent potentiellement un rôle important dans la prévention de l'accès des organismes entériques à la lamina propria (prenant par exemple une diminution de la production de glycoprotéines P due à une expression défectueuse du gène MDR1), ou dans la réponse immunitaire (par exemple, les gènes HLA, IL-11, TNF alpha, IL-10R).**

Ces fonctions suggèrent que l'agent causal de l'inflammation sans rémission caractérisant la RCUH semble être la flore entérique normale plutôt qu'un pathogène entérique. La question à se poser est : comment ces gènes favorisent l'inflammation chronique de la RCUH, et prédisposent-elles au développement des auto-anticorps ? la réponse reste à être déterminer.

- **Les agents infectieux :**

Bien qu'il existe une grande similitude clinique entre la RCUH et les colites infectieuses, aucune preuve solide ne soutient la théorie selon laquelle, un agent infectieux est la principale cause de l'inflammation du côlon dans la RCUH. Les enfants peuvent d'abord se présenter avec un tableau d'infection entérique documentée, seulement de trouver après l'élimination de l'agent pathogène, une inflammation chronique persistante. En fait, une étude basée sur la population du Danemark a identifié une augmentation presque triplée des MICIs (à la fois la RCUH et la MC) chez les sujets qui ont comme antécédant dans les 15 ans qui passaient, un épisode infectieux documenté par Salmonella ou Campylobacter, par rapport aux témoins qui n'ont jamais eues ces infections. Malgré cela, la majorité des patients n'ont pas ces antécédents. Bien que le Cytomégalovirus ne soit probablement pas un agent étiologique dans le développement de l'RCUH, il semble être associé à jusqu'à 25% des cas de RCUH fulminante résistante aux corticoïdes.

- **La dysbiose intestinale :**

L'intégration entre le microbiote intestinal et le système immunitaire entérique a fait l'objet d'importantes recherches au cours de la dernière décennie. Une dysbiose intestinale caractérisée par une diminution globale de la biodiversité microbienne avec une diminution des Firmicutes et une augmentation des Enterobacteriaceae, a été décrite.

Chez les enfants hospitalisés avec une exacerbation sévère de la RCUH, la richesse, la régularité et la biodiversité du microbiome intestinal était notamment réduites par rapport aux cas témoins.

Une étude plus approfondie des facteurs associées à ces changements microbiens détient la promesse d'une meilleure compréhension de la pathogénie, le pronostic et la thérapeutique de cette maladie.

- **L'allergie alimentaire :**

Les réactions allergiques, en particulier aux antigènes alimentaires tel que le lait, ont fait l'objet d'études approfondies, mais les données soutenant une étiologie allergique de la RCUH font défaut.

Des titres élevés des anticorps aux antigènes alimentaires tels que le lait ne sont pas spécifiques à la RCUH.

Les patients atteints de RCUH répondaient parfois à un régime alimentaire d'élimination d'un produit alimentaire particulier qui semble induire les symptômes inflammatoires. Mais sa réintroduction, ne reproduit que rarement les symptômes de manière cohérente.

- **Facteurs psychologiques :**

La RCUH a été considéré dans le passé comme un désordre psychosomatique. Cependant, bien que les enfants atteints de RCUH présentent des profils psychologiques qui les distinguent des enfants en bonne santé et les autres atteints de maladies chroniques contrôlées, ces traits ne semblent pas être la cause de la RCUH. Une analyse de la littérature sur l'étiologie psychosomatique de la RCUH, démontre de nombreux défauts méthodologiques, y compris le manque de contrôles, de critères diagnostiques et de la collecte non aveugle des données. Aucune des études bien conçues dans la littérature montre une association entre la RCUH et les troubles psychiatriques.

- **Déficit métabolique : les acides gras à chaînes courtes**

Les acides gras à chaîne courte extraits du contenu luminal sont une source majeure d'énergie pour les colonocytes.

L'observation que le butyrate fécal est augmenté dans la RCUH a suggéré la possibilité que la RCUH une forme de la malnutrition de la muqueuse colique. Cependant il n'est pas clair que l'augmentation observée du butyrate fécal dans la RCUH est due à l'incapacité du colonocyte à utiliser l'acide gras à chaîne courte, car les changements dans la production du butyrate dus à la dysbiose intestinale peut aussi expliquer ces conclusions.

- **Le régime alimentaire :**

On sait peu de choses sur l'effet de l'alimentation sur le développement de la RCUH chez les enfants.

Une étude prospective chez l'adulte a démontré que les sujets consommant le plus des acides gras polyinsaturés n-6 (AGPI n-6) (comme l'acide linoléique) ont été plus de deux fois plus probable de développer une RCUH, que ceux qui consomment moins de AGPI.

En revanche, ceux qui consomment le plus des AGPI n-3 (comme l'acide docosahexaénoïque) avait une probabilité réduite pour développer de l'RCUH.

C'est parce que les AGPI n-6 sont convertis en molécules pro-inflammatoires dont l'acide arachidonique, la prostaglandine E2, le leucotriène B4 et la thromboxane A2, qu'il y a une plausibilité biologique pour l'hypothèse que la forte consommation d'acide linoléique (présent dans les viandes rouges et les huiles de cuisson) pourrait contribuer au développement de l'RCUH.

De même, les AGPI n-3 favorisent la production de molécules anti-inflammatoires, de sorte qu'une alimentation riche en ces acides gras pourrait vraisemblablement protéger contre le développement de l'RCUH.

L'apport en fibres et en vitamine D peut avoir moins d'effet sur le développement de l'RCUH. Dans une étude prospective, une moyenne cumulative élevée de la consommation de fibres alimentaires était associée à une incidence plus faible de la maladie de la MC mais pas d'effet protecteur similaire a été observé chez ceux qui ont développé une RCUH. De même, des taux plasmatiques plus élevés de 25(OH) vitamine D étaient significativement associée à un risque moindre de développer une MC, mais pas d'RCUH.

Physiopathologie

- Répartition anatomique :

L'étendue de la RCUH au moment du diagnostic semble être variable au fil des années, éventuellement en fonction de la zone du monde décrite.

Avant le milieu des années 1970, l'étendue de la maladie dans la RCUH au moment du diagnostic, déterminée par le lavement baryté et la sigmoïdoscopie été estimée comme suivant : 60% des enfants avaient une pancolite, 22% une colite gauche et 17 % de rectite ou recto-sigmoïdite.

Cependant, une étude du nord-est des Etats Unis dans les années 1980 et le début des années 1990, a constaté que, au moment du diagnostic seuls 41% des enfants ont une pancolite, alors que 34% avaient une atteinte du coté gauche et 26 % une rectite ou une recto-sigmoïdite.

Il a été suggéré que la pancolite est plus fréquente chez les jeunes enfants, avec un rapport des Etats Unis identifiant une pancolite chez 71% des enfants de moins de 10 ans présentant une RCUH. Cependant une étude Danoise a identifié une pancolite chez seulement 13% des enfants de moins de 10 ans, et une étude des EU d'enfants de moins de 5 ans au diagnostic a identifié une pancolite chez seulement 40%.

On estime qu'il y a une extension proximale de la maladie dans les 3 ans suivant le diagnostic initial de RCUH chez 25% des enfants initialement présentant une procto-sigmoidite et 29% à 70% au cours du suivi.

Bien que la RCUH ait classiquement été décrite comme une inflammation diffuse confinée au rectum et au côlon, des études endoscopiques et pathologiques ont démontré que ce n'est pas entièrement vrai. Une atteinte gastro-intestinale haute a été retrouvée avec une maladie œsophagienne dans 15% à 50 % des cas et une inflammation gastro-duodénale dans 25% à 69% des cas. Des biopsies gastriques examinées par immunomarquage révèlent des lymphocytes exprimant des marqueurs caractéristiques d'une réponse immunitaire des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2), similaires à celles retrouvées dans le rectum des enfants atteints de RCUH. Des descriptions de RCUH coliques distales associées à une inflammation périappendiculaire ou une inflammation appendiculaire ont été également publiées. Par conséquent, chez un patient atteint de colite, une inflammation du tractus gastro-intestinal proximal ou une atteinte partielle

du côlon avec des intervalles libres associées n'est pas nécessairement une preuve de la maladie de Crohn.

- **Résultats macroscopiques :**

Les modifications inflammatoires caractéristiques de la RCUH sont confinées à la surface de la muqueuse, par conséquent, la surface externe du côlon apparaît ordinaire au chirurgien ou au pathologiste. D'autre part, les changements macroscopiques sont immédiatement apparents à l'endoscopie.

Classiquement, les anomalies de la muqueuse commencent à la marge anale et s'étendent proximale à des degrés variables d'extension.

Chez le patient non traité, l'épargne rectale devrait suggérer la maladie de Crohn, bien qu'un peu d'enfants atteints de RCUH bien documentée, ont été décrits comme ayant une épargne rectale macroscopique au début de la présentation. Parce que le traitement, à la fois systémique et rectal, peut modifier considérablement l'apparence de la muqueuse, une attention particulière doit être portée à l'interprétation de la découverte d'une épargne rectale chez l'enfant à un examen endoscopique une fois le traitement amorcé.

L'aspect macroscopique de la muqueuse dans la RCUH dépend de la sévérité de l'inflammation. Une forme bénigne se caractérise par un érythème diffus et une perte de schéma vasculaire muqueux normal, une granularité fine peut être également observée. Une inflammation modérée entraîne de nombreuses petites ulcérations superficielles, des taches éparses d'exsudat, et un saignement spontané ou au contact de la surface de la muqueuse. Plus la maladie est active, plus les ulcérations sont plus grandes et profondes, couvertes d'exsudats hirsutes et plus elles se généralisent. Parce que ces ulcères entourent les zones moins impliquées de la muqueuse, des pseudo polypes simples ou multiples se forment.

Tous ces changements sont présents de manière diffuse dans les zones atteintes du gros intestin, mais la sévérité du processus inflammatoire varie d'une localisation à une autre.

- **Résultats microscopiques :**

Les principaux résultats histologiques de la RCUH sont constitués d'infiltration neutrophilique des cryptes (cryptite) souvent accompagnée par des abcès des cryptes, une déplétion de la mucine des cellules caliciformes, et des cellules inflammatoires chronique dans la lamina propria.

De plus, les signes de chronicité comprennent : une altération évidente des cryptes, tels que la distorsion des cryptes, une configuration papillaire de l'épithélium de surface, une métaplasie cellulaire des cellules de Paneth.

Aucun de ces signes n'est pathognomonique pour la RCUH, car des changements similaires peuvent être observés dans la colite sévère de la maladie de crohn.

La colite infectieuse peut également avoir une apparence similaire, bien que la différenciation histologique de la RCUH de la colite aiguë, spontanément résolutive soit généralement possible.

Bien que l'atteinte histologique diffuse de l'intestin atteint est typique chez le patient non traité, quelques enfants ont manifesté une inflammation à intervalle libre et une épargne rectale.

Dans les échantillons chirurgicaux prélevés sur des patients atteints de formes sévères ou fulminantes, l'ulcération peut parfois s'étendre à la sous-muqueuse, rarement aux couches plus profondes de la paroi intestinale.

Caractéristiques cliniques :

- Symptômes et signes :

Les enfants atteints de RCUH présentent le plus souvent une **diarrhée**, des **saignements rectaux**, et des **douleurs abdominales**. Les **selles liquides, contenant des travées de sang ou des caillots** sont plus fréquentes quand l'enfant se lève le matin, après avoir mangé et pendant la nuit. Les enfants décrivent souvent à la fois des **ténesmes** et des **besoins urgents**, bien que le premier signe soit interprété à tort comme une constipation par les parents. La **perte de poids aigue** est courante, mais les anomalies de la croissance linéaire sont inhabituelles.

La sévérité des symptômes à la présentation est variable :

- 40% à 50% des enfants et adolescents se présentent avec des symptômes légers, caractérisés par moins de quatre selles par jour, seulement des rectorragies intermittentes, et des signes généraux rares ou une perte de poids. Ces enfants ont généralement un examen physique normal, ou seulement une sensibilité minimale à la palpation du bas ventre. Les selles peuvent avoir des stries de sang. Les examens biologiques peuvent révéler une légère anémie, et des taux sériques élevés des facteurs inflammatoires de la phase aigüe tel que la VS. Cependant certains enfants ont des résultats biologiques tout à fait normaux.
- Un autre tiers des enfants se présentent modérément malades, avec plus de signes cliniques : une perte de poids apparente, des diarrhées plus fréquentes, ainsi que des signes généraux. L'examen physique révèle une sensibilité à la palpation abdominale, alors que les résultats des examens biologiques souvent se caractérisent par une leucocytose modérée, une anémie légère et des réactifs de la phase aigüe inflammatoire élevés.
- Les derniers 10% à 15% de la population RCUH pédiatrique ont une présentation fulminante de la maladie, c'est-à-dire une présentation modérément à sévèrement toxique, de fortes crampes abdominales douloureuses, une fièvre, plus de six selles liquides par jour et parfois des rectorragies abondantes, des signes généraux comme une tachycardie, une hypotension orthostatique, une sensibilité abdominale diffuse à la palpation sans signes péritonéaux, plus un ballonnement abdominal. Les examens biologiques montrent une

hyperleucocytose, une anémie, une thrombocytose et une hypoprotidémie. Le mégacôlon toxique représente le stade le plus dangereux de la colite fulminante aigue, mais il est assez rare à l'âge pédiatrique.

- **Manifestations extra-intestinales :**

Les manifestations extra intestinales sont fréquentes chez les enfants avec RCUH et peuvent toucher tous les organes. Mais les sites de prédilection sont **la peau, les yeux, le système biliaire et les articulations**. Bien que l'étiologie de ces manifestations reste inconnue, il a été démontré qu'un anticorps anti-côlonocyte détectable dans le sérum d'un patient atteint de RCUH, entre en réaction croisée avec des antigènes présents dans la peau, le corps ciliaire de l'œil, des voies biliaires et des articulations. De nombreuses manifestations extra intestinales ont tendance à se produire en période de colite active. Il est donc tentant de supposer que ces symptômes se développent quand les auto-anticorps capables de reconnaître les tissus non intestinaux sont produites lors de la réponse humorale caractéristique de la RCUH.

- ***Manifestations hépatobiliaires :***

Les maladies hépatobiliaires les plus graves, associées à la RCUH, sont la **cholangite sclérosante primitive (CSP) et l'hépatite auto-immune (HAI)**. La présentation et la sévérité de ces deux manifestations sont généralement indépendantes de l'activité de la colite et souvent ne semblent pas être affectés par la prise en charge médicale de la RCUH ou par la colectomie.

La CSP se produit chez 3.5% des enfants et des adolescents atteints de RCUH, bien qu'avec un suivi à long terme jusqu'à l'âge adulte des taux aussi élevés que 9.8% ont été décrites. L'HAI est vu dans moins de 1%. Les deux peuvent être présentes au moment de, ou même précéder, le diagnostic initial de la RCUH, ou peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie.

Les deux maladies provoquent des degrés variables d'hépatopathies chroniques, allant de la maladie hépatique modérée à une insuffisance hépatique (stade terminal) nécessitant une transplantation hépatique, sinon elle conduit au décès. La CSP est aussi un facteur de risque de développement d'un **cholangiocarcinome**.

Par comparaison aux patients qui ont une RCUH isolée, ceux présentant à la fois une RCUH et une CSP ont tendance à se présenter à un plus jeune âge avec des lésions plus étendues mais des colites moins sévères. Il a été également démontré que la présence de la CSP augmente le risque **d'aneuploïdie colorectale, de dysplasie et de cancer** chez les patients atteints de la RCUH. La valeur absolue du risque cumulé de cancer colorectal chez les patients atteints de RCUH et la CSP est de 9%, 31% et 50% après 10,20 et 25 ans de la maladie, respectivement, par rapport à 2%, 5% et 10% chez les patients atteints de RCUH sans CSP.

Chez les patients atteints de RCUH et CSP qui ont une colectomie et une poche iléale, le risque d'atrophie sévère des muqueuse, d'aneuploïdie et de dysplasie dans la poche semble également être augmenté.

De plus, ceux avec CSP et RCUH compliquée par le cancer colorectal courent un risque accru de cholangiosarcome, comparativement avec des patients atteints de CSP et de RCUH sans malignité colorectale.

Bien que le traitement par l'acide ursodésoxycholique a montré certains avantages potentiels pour réduire le risque du cancer du côlon chez les patients adultes atteints de RCUH et de CSP, une initiation plus précoce et une surveillance colique fréquente est indiquée.

De plus que, des anomalies de la fonction hépatique peuvent être observées dans diverses autres circonstances cliniques, prenant par exemple durant les périodes d'activité accrue de la colite, ou lors de son traitement spécifique utilisés, y compris la corticothérapie, les sulfasalazines, les bolus d'alimentation parentérale, l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, ou avec les modifications de la masse grasseuse associée au gain de poids.

- ***Manifestations articulaires :***

L'arthralgie a été décrite chez 32% des enfants avec RCUH à un certain moment de l'évolution de la maladie. Une arthrite, soit de type périphérique migratrice affectant les grandes articulations, ou de type monoarticulaire non déformante affectant principalement les genoux ou les chevilles, a été reportée chez 10% à 20% des enfants RCUH. L'arthrite active et l'arthralgie sont souvent, mais pas forcément, corrélées avec l'activité de la maladie intestinale. La spondylarthrite ankylosante (SPA) survient chez 6% des adultes atteints de RCUH, mais rarement chez la population pédiatrique.

- ***Manifestations cutanées :***

Elles surviennent lors des périodes d'augmentation de l'activité de la colite avec apparition d'un érythème noueux plus souvent que le pyoderma gangrenosum.

Les lésions d'érythème noueux apparaissent comme des surélévations érythémateuses nodulaire, circulaires douloureuses qui apparaissent sur le tibia, la base de la jambe, la cheville ou les surface d'extension des bras. Ces lésions persistent pendant plusieurs jours à quelques semaines et disparaissent généralement avec les traitements dirigés contre l'activité accrue de la colite.

Le pyoderma gangrenosum apparait généralement sous forme de petites pustules douloureuses et stériles qui fusionnent en un abcès stérile plus large. Cela se draine finalement formant une ulcère nécrotique profond. Les lésions se produisent sur les membres inférieurs, les membres supérieurs, le tronc et la tête ne sont pas épargnés.

Une variété de thérapie bénéfique a été reportée, bien que la ciclosporine systémique ou locale le tacrolimus et l'infliximab intraveineux semblent être le traitement de choix.

- ***Manifestations oculaires :***

L'atteinte oculaire dans la RCUH est rare chez les enfants bien que l'épisclérite et l'uvéite asymptomatiques ont été décrites.

Autres troubles oculaires peuvent être la conséquence de la corticothérapie, tel que le cataracte ou l'augmentation de la pression oculaire.

- ***Désordres thromboemboliques :***

Des rapports de cas documentent la survenue d'accidents thromboemboliques chez les enfants atteints de RCUH. Les sites veineux ou artériels de la thrombose comprennent les extrémités, la veine porte hépatique, la circulation sanguine pulmonaire, et le système nerveux central. Bien que la thrombophilie, une hyperhomocystéinémie due probablement à une carence en folate ou en vitamine B6, et les mutations spécifiques de facteurs de coagulation tel que le facteur V de Leiden, ont été décrites chez les patients atteints de RCUH avec des antécédents de thrombose, sans aucune anomalie identifiée pour expliquer pourquoi ce groupe de patients développent les complications thrombotiques.

Une discussion récente a introduit un nouveau mécanisme pathogénique expliquant le risque accru de thrombose dans les MICIs. Des études chez l'adulte ont montré une augmentation du potentiel de la thrombine endogène (ETP). Au contraire des intermédiaires et fragments de la coagulation qui sont des marqueurs de la thrombine produite, le ETP mesure l'activité de la thrombine qui peut être générée dans le plasma. De plus cette étude a pu démontrer des quantités considérablement accrues de microparticules chez les enfants atteints de la RCUH active. Ces microparticules sont des microvésicules libérées de la membrane plasmique qui catalysent la formation de facteurs de coagulation et qui ont été impliqués dans le processus de la coagulation. Par conséquent, leur quantité accrue à des moments d'inflammation peuvent indiquer un état d'hypercoagulabilité, et peuvent s'avérer dans des futures études comme marqueurs pronostic de la thrombose.

- ***Mesure de l'activité de la maladie.***

Une variété des indices de l'activité de la maladie a été proposé comme moyen de standardiser les définitions de la gravité de la RCUH et peuvent servir dans les essais cliniques.

L'indice de l'activité de la colite ulcéreuse pédiatrique (PUCAI) a été largement validé, avec des seuils de rémission à moins de 10 points, maladie bénigne 10-34 points, maladie modérée 35 à 64 points et une maladie grave si supérieur à 64 points. Il a été démontré être utile pour prédire la réponse des enfants hospitalisés atteints de RCUH modérée à sévère à une corticothérapie intraveineuse, tout en indiquant, quand la deuxième ligne de traitement est justifiée.

Autres indices cliniques évaluant l'aspect endoscopique ont également été proposés. Bien qu'aucun indice n'ait été utilisé ou accepté universellement, plusieurs ont été utilisés dans les essais cliniques en pédiatrie. De nouveaux indices sont en cours d'élaboration pour améliorer la validité et la fiabilité de l'évaluation endoscopique de la muqueuse.

Complications

- Saignement :

La rectorragie est courante dans la RCUH, mais seulement dans 5% des cas, elle est sévère, nécessitant plusieurs transfusions en urgence. Quand présente, l'hémorragie est souvent la conséquence d'une ulcération active et diffuse de la muqueuse.

Les enfants qui ont toujours besoin de transfusions, même après 7 à 14 jours d'une prise en charge médicale intensive, ils présentent un risque important de complications, ou même de colectomie.

- Perforation :

La perforation libre du côlon est une complication urgente de la RCUH.

Les circonstances qui en prédisposent comprennent : la colite aiguë fulminante, le mégacôlon et les interventions diagnostiques telles que le lavement baryté ou la coloscopie. Dans ces conditions, la distension gazeuse ou la pression directe de l'endoscope peut générer une force suffisante pour perforer le côlon déjà inflammé. Une péritonite ou un choc septique peuvent en résulter. Ces complications mortelles nécessitent une réanimation appropriée, une antibiothérapie à large spectre et un traitement chirurgical en urgence. Un ASP peut être nécessaire pour identifier une éventuelle perforation libre chez un enfant atteint d'RCUH, qui développe des symptômes s'aggravant en crescendo, ou une douleur de l'épaule, car une corticothérapie concomitante peut masquer les signes physiques tels que la rigidité en plan de bois, ou la sensibilité diffuse de l'abdomen à la palpation.

- Le mégacôlon toxique :

Cette complication représente une urgence médicale et potentiellement chirurgicale. Décrite chez 5% d'enfants et adolescents atteints de RCUH.

Au moment du diagnostic du mégacôlon toxique, c'est rare de voir chez l'enfant une conscience altérée ou une hypotension, alors que c'est fréquent de trouver une fièvre, une tachycardie, des perturbations électrolytiques et la déshydratation.

Les signes radiographiques suggérant un mégacôlon toxique comprennent : un épaissement de la paroi intestinale, des haustrations anormales du côlon, un diamètre du côlon transverse qui égale ou dépasse les 56mm.

Un diagnostic ou un traitement inapproprié peut provoquer une détérioration rapidement progressive vers des complications graves : troubles électrolytiques, hypoalbuminémie, hémorragie, perforation, septicémie et/ ou un état de choc septique.

Les facteurs de risque de la survenue d'un mégacôlon toxique sont : l'utilisation des agents anti-diarrhéiques (anticholinergiques, opiacés), une distension colique excessive lors d'un lavement baryté ou une coloscopie.

- **Carcinome :**

Les tumeurs colorectales qui se développent dans le cadre de RCUH chroniques sont des adénocarcinomes. Contrairement aux adénocarcinomes sporadiques, ceux qui surviennent dans la RCUH ne commencent pas par des polypes adénomateux, mais plutôt comme des lésions planes caractérisées par la présence d'une dysplasie. Les altérations génétiques précédant la dysplasie apparaissent de façon multifocale dans le côlon, de sorte que les adénocarcinomes résultants sont uniformément répartis autour du côlon. Des tumeurs multifocales synchrones sont présentes dans 10% à 20% des patients.

Les patients développant une RCUH pendant l'enfance ont un risque particulièrement élevé de cancer colorectal durant toute leur vie, car une durée de plus de 10 ans, et une étendue vaste (pancolite, colite gauche, rectite par ordre décroissant) de la colite, sont les facteurs de risque les plus critiques de cancer dans cette condition.

Autres facteurs de risque moins caractéristiques : une cholangite sclérosante concomitante, un segment colique non fonctionnel, exclu ou by-passé, un taux bas de folate dans les globules rouges, des antécédents familiaux de cancer du côlon non associé à une colite.

Il a été démontré que des patients jeunes de 16 ans avaient une aneuploïdie colique, une dysplasie ou un cancer, alors que ces changements ne semblent pas significatifs dans la première décennie de la progression de la maladie chez les adultes développant une RCUH.

Une étude basée sur la population supporte l'observation selon laquelle les enfants atteints de RCUH ont un risque accru de cancer colorectal. Une étude Suédoise a révélé que les enfants atteints de RCUH avant l'âge de 15 ans ont un ratio d'incidence standardisé (SIR, le ratio des cas observé sur les cas attendus) du cancer colorectal de 118 (162 pour les pancolites) par rapport à un SIR de 2.2 à 16.5 chez les personnes de plus de 15 ans au moment du diagnostic avec RCUH. Ces valeurs se traduisent en taux d'incidence de cancer colorectal de 5% à 20ans, et 40% à 35ans pour les patients dont la colite est apparue à des âges de 0 à 14 ans ; et 5% et 30% respectivement pour ceux dont la colite a débuté entre 15 et 39 ans.

Compte tenu du risque élevé de cancer colorectal, la surveillance par coloscopie a été préconisée comme une approche qui pourrait réduire la nécessité d'une procto-colectomie prophylactique. Les programmes de surveillance tels qu'ils sont actuellement pratiqués manquent des marqueurs précancéreux de valeur objective, ainsi que les problèmes associés aux tests invasifs. Une définition standardisée de la dysplasie (négative, indéfinie, bas grade et haut grade) est largement utilisée, mais la variabilité inter-observateur rend l'étude anapathologique subjective.

Le non-respect du protocole de surveillance à savoir l'incapacité d'évaluer tout le côlon de manière adéquate en raison d'une sténose intestinal, des intestins mal préparés à l'examen exploratif, ou une phase active de la maladie, ont un une incidence directe sur l'efficacité de la stratégie de surveillance. Une recherche de meilleurs marqueurs pour améliorer la précision prédictive de la surveillance était donc nécessaire. Une méta-analyse soutient la notion d'une dysplasie de bas grade comme une indication de colectomie. Autres marqueurs, incluant l'aneuploïdie, la perte du fonctionnement du gène suppresseur du tumeur (P53), l'expression de proto-oncogènes (K-ras), expression des antigènes anormaux associés à la mucine (Sialosyl-Tn), ont fait l'objet d'enquête en tant que compléments à la surveillance de dysplasie.

Une évaluation cout-avantage a suggéré une coloscopie tous les 3 ans pour les 10 premières années de surveillance, avec des enquêtes de surveillance fréquentes plus la durée de la phase active de la colite augmente.

La pratique courante commence généralement par des coloscopies semestrielles 7 à 10 ans après le diagnostic. Bien que beaucoup préconisent d'initier la surveillance uniquement après 15 à 20 ans de maladie chez

l'adulte avec une colite gauche ou une procto-sigmoidite, la fréquence d'extension proximale de distributions de la maladie chez les patients avec un début précoce à l'enfance suggèrent que tous les patients atteints de RCUH infantile, quel que soit le degré d'extension, doivent être sous un programme de surveillance dans les 10 ans qui suivent le diagnostic initial.

L'approche optimale pour effectuer une surveillance est en évolution à mesure que de nouveaux équipements et techniques deviennent disponibles. Le gold standard, une pan-endoscopie au coecum avec deux à quatre biopsies tous les 10 cm du coecum au rectum s'est avéré insensible pour détecter la dysplasie. Des modalités plus récentes, y compris des endoscopes à lumière blanche de haute définition et grossissement, la chromo-endoscopie, imagerie à bande étroite, l'endo-microscopie confocal, augmentent le taux de détection de dysplasie en permettant des biopsies de la muqueuses plus dirigées.

Les recommandations actuelles pour la colectomie comprennent toute identification d'un stade de dysplasie, qu'il soit de haut ou de bas grade, confirmée par deux médecins anapathologistes expérimentés indépendants. Répéter la coloscopie pour confirmer la dysplasie sur une nouvelle biopsie n'est pas recommandé car il n'y a aucun moyen de garantir que le site identique peut être biopsié sur une procédure ultérieure.

Si une dysplasie de stade indéfinie est identifiée, une prise en charge médicale plus agressive est recommandée pour réduire l'inflammation active, suivi de nouvelles coloscopies de surveillance dans 3 à 6 mois.

- **La croissance et le développement :**

Une perte de poids est courante au moment du diagnostic, ou durant les phases aiguës actives de la maladie. Cependant la RCUH n'épargne pas les enfants du risque de l'obésité (20 à 30% des enfants atteints de RCUH ont un IMC élevé au diagnostic, présentant soit un surpoids ou une obésité). Contrairement à la MC, seulement 10% d'enfants atteints de RCUH présentent une croissance linéaire considérablement altérée.

Diagnostic :

- Histoire :

Plusieurs enfants se présentent par des symptômes évidents : des diarrhées et des rectorragies. Cependant, chez d'autres enfants, le tableau de symptômes est moins évident, surtout pour les enfants ou adolescents qui le trouvent gênant de parler de leurs selles, leur fréquence et consistance.

Se réveiller avec une douleur, ou avec le besoin de déféquer est un symptôme particulièrement important, car il aide à différencier entre un enfant avec une maladie organique plutôt qu'un problème fonctionnel.

L'interrogatoire doit rechercher et identifier une perte de poids récente, une croissance faible, un arrêt du développement sexuel, ou une aménorrhée secondaire si l'enfant est dans un stade post pubertaire.

Des antécédents familiaux de MICIs, la possibilité du diagnostic de RCUH est augmentée.

- Examen physique :

Un examen physique minutieux peut tirer des constatations qui orientent vers le diagnostic de RCUH.

- La palpation :

Les enfants avec une colite active présentent une sensibilité modérée à la palpation abdominale, en particulier dans le cadran inférieur gauche, et épigastrique. Des anses intestinales sensibles peuvent être palpables, bien que les masses inflammatoires soient manquantes. Dans la colite fulminante, la sensibilité abdominale est plus marquée.

- L'inspection :

L'inspection périanale est généralement normale, et la présence de lésions périanales ou des fistules suggère le diagnostic de la maladie de Crohn.

Des lésions cutanées (un érythème noueux, pyoderma gangrenosum, une vascularite cutanée) et des arthrites sont un indice de l'allure auto-immune de la maladie de l'enfant.

- **Examens biologiques :**

Une fois la RCUH est suspectée, une série d'examens biologiques permet d'exclure d'autres maladies et de fournir des preuves pour pousser l'exploration à des procédures diagnostiques plus invasives radiologiques et endoscopiques : la NFS, taux de réticulocytes, VS, CRP, Ionogramme sanguin, taux de protidémie totale, albuminémie, fonction hépatique, ferritinémie, taux de capacité de liaison au fer total, taux de fer sérique, une coproculture à la recherche des agents pathogènes entériques (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Aéromonas, E. Coli) ou la toxine d'autres (Clostridium difficile), une étude microscopique directe des selles à la recherche des parasites, les cristaux de charcot-leyden, des leucocytes. Les pANCA, les ASCA, les anti-OmpC, la calprotectine fécale.

Une anémie microcytaire, une thrombocytose modérée, une VS élevée, une CRP positive et une hypoalbuminémie sont présentes dans 40% à 80% des patients.

La numération des globules blanc est normale, voire légèrement augmentée, sauf si la maladie s'est compliquée d'une colite fulminante aigue.

Une fonction hépatique altérée est trouvée chez 3% des enfants lors du diagnostic initial, ce qui reflète un signe d'une maladie hépatique concomitante potentiellement grave (hépatite chronique active, la cholangite sclérosante) chez environ la moitié d'entre eux.

Cependant, chez un certain nombre d'enfants, tous les examens biologiques peuvent être normaux.

La calprotectine fécale :

Le taux de la calprotectine fécale (une protéine associée aux neutrophiles présente dans les selles en cas d'une inflammation intestinale) est plus élevé chez les patients avec RCUH active que les contrôles sains, et corrélé avec la sévérité de l'inflammation intestinale déterminée par l'endoscopie. Le meme taux peut être élevée en cas d'une infection entérique ou la MC, mais un dosage de la calprotectine fécale peut déterminer quels enfants ayants des douleurs abdominales ou de diarrhées devraient subir des tests plus invasifs à la recherche de la RCUH ou la MC. Un dépistage des enfants en utilisant la calprotectine fécale est avéré efficace et rentable pour identifier les patients avec MICIs. Un taux élevé de calprotectine fécale peut

aussi prédire une phase de rechutes chez les patients qui étaient en rémission. Chez l'adulte, une chute rapide des taux de la calprotectine fécale dans les 2 à 10 semaines suivant une cure d'infliximab, peut prédire une rémission clinique et endoscopique chez les patients sensibles à l'infliximab, par conséquent, une absence de chute rapide des taux, peut identifier un groupe de non répondeurs à l'infliximab. Quand ce critère est utilisé pour surveiller la RCUH chez la population pédiatrique, la chute des taux de la calprotectine fécale peut être en retard par rapport à l'amélioration clinique mesurée par le PUCAI, ce qui peut refléter un retard de cicatrisation muqueuse ou une maladie active subclinique en cours.

Les pathogènes entériques :

Ils doivent être exclus chez tous les patients, durant le diagnostic initial, ainsi qu'au cours des poussées inflammatoires aiguës après le diagnostic. Une attention particulière doit être donnée à la possibilité d'une colite à *Clostridium Difficile*. Si un agent pathogène est identifié, il doit être traité et le patient suivi, d'ailleurs il n'est pas rare que des enfants se présentent avec une surinfection sur le fond d'une RCUH au moment du diagnostic initial. Si les symptômes persistent même après l'éradication de l'agent pathogène identifié, les bilans doivent se poursuivre.

Les tests sérologiques :

Les tests sérologiques pour la détection des anticorps anti-neutrophile cytoplasmique périnucléaire circulants (pANCA) peut être utile pour différencier la RCUH des autres types de colite, notamment la MC. Les pANCA peuvent être détectés chez environ 70% des patients atteints de RCUH, mais ne sont présents que chez 6% des patients avec MC, 3% chez des sujets témoins. Cependant, les patients de MC avec pANCA positives ont tendance à avoir une MC avec des symptômes qui ressemblent à ceux de la RCUH, et donc l'utilité différentielle entre la RCUH et la MC de ce marqueur devient problématique.

Bien que les autres marqueurs sérologiques couramment identifiés chez les patients atteints de MICIs (anticorps anti *saccharomyces cerevisiae* ASCA, et anti porine de la membrane externe de l'*E. coli* anti OmpC) ne sont retrouvés que rarement, l'anticorps anti flagelline (anti CBir1) peut être trouvé dans jusqu'à 30% des enfants atteints de la RCUH. L'utilisation de ces anticorps pour différencier les MICIs des maladies fonctionnelles de

l'intestin a été rendu problématique par la détection des anticorps anti flagelline chez les adultes avec le syndrome du côlon irritable.

Malgré ça, la positivité des pANCA couplée à un titre ASCA négatif a une sensibilité de 69.2% et une spécificité de 95.1%, et une valeur prédictive positive de 90.0%, et une valeur prédictive négative de 87.1% pour le diagnostic de la RCUH chez les enfants.

Bien que les enfants avec une colite indéterminée puissent avoir une sérologie négative de tous les marqueurs, ces marqueurs peuvent être utiles pour déterminer si l'enfant a effectivement la MC ou la RCUH.

Chez les adultes atteints d'une colite indéterminée, la découverte de pANCA+/ASCA- prédit la RCUH dans 64% des cas, alors les résultats de pANCA-/ASCA+ prédisent la MC chez 80% des cas.

- **Examens radiographiques :**

L'endoscopie a remplacé la radiographie comme modalité de choix pour diagnostiquer la RCUH.

Le lavement baryté est rarement indiqué. Cependant, dans la majorité des cas, l'enfant suspecté d'avoir une RCUH doit subir une évaluation de l'intestin grêle pour aider à exclure la possibilité de la MC. Cela peut être effectué par une entéro TDM ou entéro IRM, ou endoscopie capsulaire selon la disponibilité locale et de l'expertise de chacune des modalités.

D'autres examens peuvent être effectués, mais pas dans la pratique courante, ou durant le diagnostic initial, plutôt dans l'étude de l'extension et des complications de l'inflammation intestinale : l'échographie abdominale, la scintigraphie HMPAO, l'analyse des GB marqués.

Ces examens radiographiques identifient mieux les complications associées à la MC plutôt que la RCUH.

- **Examen endoscopique :**

La coloscopie permet de déterminer avec précision l'étendue et la distribution de la colite par une visualisation directe et des biopsies des segments touchés.

La RCUH se caractérise par une inflammation diffuse qui commence à la marge anale et progresse proximale à un degré variable d'extension. Bien que l'épargne rectale soit généralement associée à la MC, les enfants

non traités peuvent avoir une épargne rectale lors de l'endoscopie initiale, tout en ayant des preuves de RCUH typique.

Dans une RCUH légère, les muqueuses rectale et colique, apparaissent érythémateuses, les marques vasculaires normales sont perdues, et il y a une friabilité accrue mise en évidence par des pétéchies ou des hémorragies de contact. Plus la maladie est active, plus l'exsudat, les ulcérations et l'hémorragie marquée sont plus évidentes.

Les intervalles sains, les lésions aphteuses, et l'inflammation iléale importante sont révélatrices de la MC.

Tous les enfants qui subissent une endoscopie doivent être biopsiés, car l'aspect histologique peut souvent aider à différencier les cas de colites aiguës de causes autres que les MICI, de MC, et de RCUH.

Bien que la RCUH soit décrite comme une maladie inflammatoire confinée au côlon, les examens endoscopiques peuvent révéler une inflammation du tractus gastrointestinal proximal. Un aspect de gastrite focalisé est observé chez 21% des enfants atteints de RCUH, et 50% peuvent présenter des signes de gastrite chronique. La gastro-duodénite associée à a RCUH a été décrite chez les adultes atteints de RCUH qui ont une hémorragie gastrointestinale après une colectomie.

Ces observations obligent les cliniciens à ne pas exclure le diagnostic d'une RCUH possible chez un enfant atteint d'une colite et qui présente des lésions endoscopiques ou histologique d'une gastrite. De même les enfants atteints de RCUH peuvent également avoir des lésions à intervalles sains, avec une colite diffuse distale concomitante et une inflammation caecale ou périappendiculaire.

L'endoscopie par capsule s'est avérée bénéfique lorsqu'il y a un doute diagnostique entre la RCUH et la MC. Bien que des résultats négatifs par vidéo capsule, ne peuvent pas confirmer un diagnostic de RCUH, la détection des ulcérations visibles dans l'intestin grêle peut-être utile pour confirmer le diagnostic de la maladie de Crohn. Dans une étude évaluant l'impact de l'endoscopie par capsule sur la décision diagnostique des MICI pédiatriques, la moitié des enfants présumé atteint de RCUH ou MICI inclassés, ont eu leur diagnostic modifié à la MC.

Diagnostic différentiel :

- **Les infections entériques :**
- Salmonelle
- Shigelle
- Campylobacter
- Aéromonas
- Yersinia
- E. Coli entérohémorragique
- Entamoeba histolytica
- Giardia lamblia
- Cytomegalovirus
- Norovirus
- **Les entérocolites pseudomembraneuses (post antibiothérapies) :**
- Clostridium difficile
- **L'intolérance aux hydrocarbures :**
- Lactose
- Saccharose
- Les glucides non digérés : sorbitol, xylitol, mannitol, maltitol
- **Les vascularites :**
- Purpura de Henoch Schonlein
- Syndrome urémique hémolytique
- **Les entérocolites allergiques :**
- **L'entérocolite de Hirschsprung :**
- **La maladie céliaque :**
- **Les gastroentérites éosinophiles :**
- **L'abus d'utilisation des laxatifs :**
- **Les tumeurs :**
- Polypes juvéniles
- Adénocarcinome
- Polypose intestinale
- **L'immunodéficience :**

Armes thérapeutiques

Les principes du traitement sont similaires à ceux de l'adulte, avec une tendance récente à utiliser plus volontiers l'azathioprine en cas de forme localisée corticodépendante ou avec des rechutes fréquentes. Il faut néanmoins garder à l'esprit le risque non exceptionnel de cancérisation colique après 10 ans d'évolution, qui, à l'évidence, touche plus volontiers les sujets dont la RCUH a débuté tôt dans l'enfance. L'utilisation croissante des immunomodulateurs au cours de la RCUH ne doit pas faire oublier les effets indésirables parfois graves liés à ces traitements, d'autant que la RCUH est une maladie chirurgicalement curable. Une série récente a confirmé l'efficacité de la corticothérapie en cas de poussée de RCUH chez l'enfant, mais une cortico-dépendance était observée dans 45% des cas à 1 an, en dépit de l'utilisation des immunomodulateurs dans 61% des cas¹¹¹. L'efficacité de l'infliximab dans les formes sévères ou corticodépendantes de RCUH a été démontrée chez l'enfant, ainsi que celle de la cyclosporine dans les cas de colite sévère¹¹². Tout comme chez l'adulte, l'utilisation concomitante de l'azathioprine permet de maintenir au long cours la rémission induite initialement par la cyclosporine, dont la fréquence et la gravité des effets indésirables ne permet pas l'utilisation prolongée au-delà des quelques mois de délai nécessaires pour observer l'efficacité de l'azathioprine¹¹³.

En cas de pancolite menaçant le pronostic vital, d'échec de l'infliximab ou de la cyclosporine, d'inefficacité de l'azathioprine en relais de la cyclosporine, d'apparition de lésions précancéreuses, il est alors nécessaire de réaliser une colectomie totale, avec conservation du rectum et anastomose iléo-rectale en un ou deux temps. L'anastomose iléo-anale est peu utilisée en Europe par les équipes de chirurgie pédiatrique¹¹⁴, d'autant qu'elle est associée chez la femme à une multiplication par 3 du risque d'infertilité¹¹⁵. Dans une série de 113 enfants et adolescents (44 garçons et 69filles), colligés de 1988 à 2002 dans le registre EPIMAD, d'un âge médian de 14 ans au diagnostic et suivis pendant une durée médiane de 76 mois, le risque cumulé de colectomie était respectivement de 9%, 15% et 20% un, trois et cinq ans après le diagnostic et ne dépendait pas de l'extension initiale de la maladie.

Matériel et méthodes :

Objectifs :

L'objectif principal de notre étude est de décrire et analyser les caractéristiques des nouveaux cas MICIP hospitalisés en service de pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen), à savoir leurs profils : épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique.

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur (04) nouveaux cas d'hospitalisations d'enfants au service de pédiatrie A à l'EHS de Tlemcen pour la prise en charge de la MC ou la RCUH, sur une période de 05 ans, allant du janvier 2017 jusqu'au décembre 2021.

Population et nombre de cas :

Du janvier 2017 au 31 décembre 2021, nous avons étudié rétrospectivement les dossiers des patients hospitalisés au service de pédiatrie A (l'EHS mère et enfant de Tlemcen) pour MICIP, tous types confondus (MC, RCUH). A partir des nouveaux cas admis au service, seulement (04) ont été inclus dans notre étude :

- **Critères d'inclusion :**
 - Les cas d'enfants hospitalisés durant notre étude pour des colites inflammatoires confirmées histologiquement et/ou biologiquement.

- **Critères d'exclusion :**
 - Les colites infectieuses et allergiques.
 - Les patients avec dossiers inexploitable.

Recueil des données et analyse :

Le recueil des données a été effectué via une fiche d'exploitation (voire annexes), à l'aide du logiciel EXCEL 2013 et les dossiers des malades récupérés à partir de l'archive du service de pédiatrie A (EHS mère et enfant de Tlemcen).

Résultats : rapport des cas

Cas RCUH :

Cas N°01 : un cas MICI avec une notion de Psoriasis dans la famille

L'enfant A.A, âgé de 03ans et demi de sexe masculin, adressé aux urgences médicales pédiatriques de l'EHS mère-enfant de Tlemcen pour des diarrhées glairo-sanglantes fébriles avec suspicion d'une RCUH en poussée, d'où son hospitalisation au sein du service Pédiatrie A dans le meme établissement.

Epidémiologie :

Le patient était correctement vacciné, a été allaité naturellement jusqu'à l'âge de 18^{ème} mois avec une diversification au 04^{ème} mois, sans autres antécédents personnels significatifs.

Par contre, dans les antécédents familiaux, il y 'avait une notion de consanguinité du 1^{er} degré des deux parents, avec chez la grand-mère une notion de psoriasis (une prédisposition génétique possible pour développer une MICI).

Clinique :

Le début des troubles remonte à 3 jours, marqué par l'apparition d'une fièvre avec des diarrhées liquidiennes profuses, devenant glairo-sanglantes, d'où son hospitalisation pour une prise en charge adéquate et une investigation diagnostique.

A l'examen général, le patient était conscient et ses téguments et conjonctifs étaient normo-colorés, avec un poids de 13 kg (-2DS) et une taille de 95cm, un IMC de 14.4 (<18.5) le patient présentait une insuffisance pondérale. Une fièvre chiffrée à 38.2°C et une tension artérielle systolique de 90mmHg et diastolique de 60mmHg, l'enfant avait une tachypnée (une fréquence respiratoire de 52 cycles par minute).

A l'examen physique abdomino-pelvien, le patient présentait une douleur abdominale à la palpation, et à l'examen de la marge anale, l'inspection ne

trouve pas de fissure, ni d'orifices de fistule ou d'hémorroïdes. Au TR, il n'y avait pas de formation saignante, mais le doigtier retiré était souillé de sang.

Un examen ophtalmologique a été demandé à la recherche d'une atteinte ophtalmique (une uvéite ou une iridocyclite) dans le cadre des MICI, revenant sans particularités.

Paraclinique :

Biologie :

La numération de la formule sanguine montrait une anémie légère, avec un taux normal de GB et PLQ.

La CRP, étant un reflet plus informatif en matière de MICI, était positive, et la VS à la 1^{ère} h accélérée.

L'ionogramme sanguin objective une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hypochlorémie. Un taux des immunoglobulines effectué montre un taux des IgM diminué et un taux IgA et IgG normaux. Une colite infectieuse a été éliminée par une copro-parasitologie avec un examen macroscopique et microscopique sans particularités.

Echographie :

Une hypotonie des anses grêliques iléales à contenu turbulent, accompagnant un épaississement inflammatoire de la paroi recto-sigmoïdienne d'apparence disséquée par une infiltration œdémateuse, témoin d'un aspect d'une rectosigmoidite avec un trouble fonctionnel.

Endoscopie digestive :

A la recto-sigmoïdoscopie il n'y avait pas de polype ni de pseudo-polype ou de formations saignantes. Et à 20cm de la marge anale la muqueuse était érythémateuse et ulcérée saignante au contact, sans intervalle de muqueuse saine, allant jusqu'au rectum, le saignement était peu abondant, donnant un aspect endoscopique en faveur d'une RCUH.

Anapathologie :

A l'étude anapathologique microscopique à partir de 3 microfragments inclus en totalité la muqueuse colique ulcérée, comblée par un dépôt fibrino-leucocytaire avec un important infiltrat inflammatoire à prédominance PNN réalisant des abcès cryptiques, les glandes observées étaient sans atypies

hypocrines, et les vaisseaux congestifs, un aspect histologique standard en faveur d'une RCUH en poussée.

La prise en charge :

L'enfant a été hospitalisé. Un schéma de réhydratation de 5% a été instauré pendant 03 jours. Après la confirmation du diagnostic, un traitement de la poussée RCUH : prednisone en IV à la dose de 1mg/Kg par jour avec un max de 40mg a été commencé. Pour le traitement de fond : Salazopérine à la dose de 50mg/kg/j, pour maintenir la rémission induite.

Cas N°02 : le cas plus jeune ; une pancolite ulcéro-hémorragique révélée par un tableau d'abdomen chirurgical ; sérologie ANCA ASCA non concluante.

L'enfant M.S, âgée de 02 ans et demi, de sexe féminin, adressée aux urgences médicales pédiatriques (l'EHS mère-enfant de Tlemcen), pour une douleur abdominale diffuse et atroce d'où son hospitalisation au sein du service Pédiatrie A.

Clinique :

Le début des troubles remonte à 1 semaine, où la patiente a été hospitalisée à l'EPH Maghnia pour la prise en charge d'une déshydratation accompagnant des douleurs abdominales, ensuite elle a été évacuée au service de CCI de (l'EHS mère-enfant de Tlemcen), après l'aggravation de l'intensité de la douleur et l'apparition d'une rectorragie, où un tableau d'invagination intestinale a été suspecté puis écarté ultérieurement. La patiente était ensuite envoyée au service de Pédiatrie A pour une investigation diagnostique et une prise en charge convenable.

A l'examen clinique, la patiente était consciente et ses téguments et conjonctifs normo-colorés, à la palpation l'abdomen était sensible, et l'examen de la marge anale n'apportait rien d'anormal.

Paraclinique :

- **Biologie :**

La numération de la formule sanguine était correcte, la CRP positive et la VS à la 1^{ère} h accélérée et un taux de TP demandé revenant normal.

Avec la suspicion d'une RCUH en poussée, un taux des anticorps anti ANCA et ASCA a été demandé revenant négatif, non concluant.

- **Echographie :**

Une échographie demandée, montrant un épaissement de type inflammatoire diffus normo-stratifié de la paroi du colon en totalité, atteignant 5 mm, avec absence d'épaississement de la paroi de l'intestin grêle, donnant un aspect en faveur d'une pancolite non spécifique.

- **Endoscopie digestive :**

A la recto-sigmoïdoscopie, il y'avait pas de lésion de la marge anale, le TR étant douloureux et le doigtier non souillé de sang. Le sigmoïde présentait une lésion muqueuse ulcéro-hémorragique, avec présence d'ulcération, un saignement spontané, pas de polypes pas de pseudo-polypes. Une biopsie a été faite. Le rectum avait une lésion muqueuse érythémateuse, avec une ulcération et un saignement en cours, sans présence des hémorroïdes internes. A la coloscopie gauche à 60 cm de la marge anale, des lésions érythémateuses et ulcérées sans espace de muqueuse saine donnant l'aspect d'RCUH.

- **Anapathologie :**

A l'étude anapathologique microscopique à partir de 4 microfragments, la muqueuse colique apparait atrophiée parfois, à revêtement en grande partie exulcéré ailleurs il est dédifférencié à exocytose à PN avec de rares abcès intra-cryptiques, le chorion congestif très inflammatoire à infiltrat inflammatoire polymorphe aux glandes lieberkhiniennes dédifférenciées, un aspect en faveur d'une RCUH sans aspect de malignité.

La prise en charge :

L'enfant a été hospitalisée. Après la confirmation du diagnostic, un traitement de la poussée RCUH : une corticothérapie intraveineuse à la dose de 01mg/kg/jour a été instaurée, tout avec un traitement de fond en parallèle (Pentasa 100mg/Kg/j) pour maintenir la rémission induite.

Cas MC :

Cas N°01 : RSP ; cassure de la courbe de croissance

L'enfant G.A, âgée de 14 ans, de sexe féminin, venant consulter dans le service de pédiatrie A (l'EHS mère-enfant de Tlemcen), pour un retard staturo-pondéral et une cassure de la courbe de croissance d'où son hospitalisation au sein du même service pour une investigation diagnostique.

Epidémiologie :

La patiente était issue d'un accouchement par voie basse d'une grossesse gémellaire, avec une notion d'un frère jumeau mort-né, hypotrophe (poids de naissance 1Kg700). Les antécédents familiaux sans particularités significatives pour le développement d'une MICI.

Clinique :

Le début des troubles remonte à 1 an, noté par l'apparition d'une douleur abdominale, d'une diarrhée et des vomissements, où après une consultation à titre externe la patiente a été mise sous traitement antifongique, sans amélioration pertinente. Avec une cassure de la courbe de croissance qui s'installait, la maladie cœliaque a été suspectée et un régime sans gluten a été instauré, malgré un bilan immunologique revenant négatif. Les symptômes persistaient toujours, d'où l'orientation de la patiente au niveau du service de pédiatrie A (l'EHS mère-enfant de Tlemcen).

A l'examen général, la patiente était consciente, légèrement pale, avec un poids de 30Kg (-3DS) et une taille de 146 cm (-2DS), elle présentait une insuffisance pondérale et staturale.

A l'examen clinique, l'abdomen était souple, sans ballonnement ni une masse abdominale palpable, ou une hépato-splénomégalie. Un examen de la marge anale et de la cavité buccale était sans particularités.

Paraclinique :

Biologie :

La numération de la formule sanguine révélait une anémie normochrome normocytaire, un taux de GB normal, et une thrombocytose. La CRP positive à deux chiffres et la VS à la 1^{ère} h accélérée. Un bilan hépatique demandé revenant normal, une IDR à la tuberculine négative, ainsi qu'un test à la GH

(Growth Hormone). La sérologie anticorps anti transglutaminase IgA revenant négative.

Avec la suspicion d'une MC en poussée, un taux des anticorps anti ANCA et ASCA a été demandé renvoyant vers une colite inflammatoire causée probablement par la maladie de crohn (taux ANCA négatif, taux ASCA positif).

- **Echographie :**

Une échographie demandée, montrant présence d'un discret épanchement ascétique avec augmentation de l'échogénicité de la graisse mésentérique.

- **Entéro-TDM :**

Une entéro TDM demandée objectivant un épaissement pariétal digestif, avec un rehaussement intéressant les anses grêliques iléales (lésions inflammatoires grêliques, notamment iléales).

- **Endoscopie digestive :**

Une recto-sigmoïdoscopie demandée revenant non concluante.

- **Anapathologie :**

Pas de biopsies faites, donc pas d'étude anapathologique effectuée.

La prise en charge :

L'enfant a été hospitalisée. Après la confirmation du diagnostic, un traitement de la poussée MC : une corticothérapie intraveineuse à la dose de 01mg/kg/jour a été instaurée, tout avec un traitement de fond en parallèle (PENTASA 1g , 1cp 3*/j pdt 2 mois). Modulen prescrit, mais non disponible.

Cas N°02 : Kwashiorkor sur MC, compliquée d'AEG, d'une insuffisance hépatique et une fistulisation ombilicale

L'enfant L.F âgée de 07 ans, de sexe féminin, adressée aux urgences médicales pédiatriques (l'EHS mère-enfant de Tlemcen) pour une malnutrition protéo-énergétique (Kwashiorkor), une anémie sévère et un œdème des membres inférieures, d'où son hospitalisation au sein du service de pédiatrie A, pour une investigation diagnostique.

Epidémiologie :

La patiente avait comme antécédents mentionnés un retard d'acquisition du langage et de la marche, et comme antécédents familiaux, une notion de consanguinité du 5^{ème} degré.

Clinique :

Le début des troubles remonte à 2 mois, marqué par l'apparition d'une asthénie importante, une NFS demandée objectivant une anémie microcytaire hypochrome, un traitement martial peros a été prescrit et pris. 5 jours après, l'asthénie s'aggravait et l'état général s'altérait avec un taux d'hémoglobine chiffrée à 06g/dl, d'où l'orientation de la patiente vers l'EHS mère-enfant de Tlemcen.

A J00 d'hospitalisation

A l'examen général, la patiente était consciente et pale, son état général était moyen, avec présence de plis cutanés, et une sécheresse buccale, témoin d'une déshydratation estimée à 6%. Un poids de 18Kg (-1DS) et une taille de 122cm (+1DS), son MC était de 12, elle présentait une insuffisance pondérale.

A l'examen physique abdomino-pelvien, l'abdomen était sensible, sans masse abdominale palpable, ni de HSMG. Un examen de la marge anale et de la cavité buccale était sans particularités. Le reste de l'examen physique retrouve un œdème des membres inférieure.

- Biologie :

Une NFS demandée revenant en faveur d'une anémie, avec un frottis du sang périphérique objectivant une poikilocytose. Le taux de GB et de PLQ était normal. La CRP était positive à trois chiffres, avec un taux de ferritinémie augmenté, renvoyant vers un processus inflammatoire en cours. Un bilan protéique marqué par une hypoalbuminémie et une hypoprotidémie, avec une

hypocholestérolémie associée, causées probablement par la malnutrition ou l'insuffisance hépatocellulaire. Un bilan hépatique demandé était sans particularités, et une sérologie de l'hépatite virale A, B et C était négative.

- **Prise en charge :**

La patiente a été hospitalisée, mise en condition, puis une transfusion sanguine lancée, un schéma de réhydratation type 06% entamé, ainsi qu'une perfusion d'albumine, tout avec une antibiothérapie probabiliste.

A J05 d'hospitalisation :

L'état général de la patiente s'altérait sévèrement, ses téguments et conjonctifs étaient très pâles, avec une apparition de lésions cutanées au niveau du visage et un muguet important, une fièvre chiffrée à 38.7°C, et des œdèmes des membres inférieures, signe en faveur d'une insuffisance hépatique.

- **Biologie :**

Une NFS a été demandée, et vu l'hypoprotidémie, l'hypoalbuminémie et l'hypocholestérolémie avec un TP bas chiffré à 35%, un test de Koller a été fait (un test explorant la fonction hépatique, en injectant en IM de la vitamine K avec une mesure du temps de quick avant et après l'injection, pour distinguer entre une insuffisance hépatique ou une avitaminose K causée par un défaut d'apport ou d'absorption), le test revenant négatif témoin d'une insuffisance hépatocellulaire.

- **Prise en charge :**

Une perfusion d'albumine a été faite (1g/kg), avec la poursuite de l'antibiothérapie.

A J07 d'hospitalisation :

L'état général de la patiente s'altérait en continuité, avec une altération de la conscience (11/15 sur le score de Glasgow), les téguments et conjonctifs étant très pâles, une tachycardie à 160 batt/min, et une tachypnée à 60 cycles/min sous 3L d'O₂, une auscultation pulmonaire fait était claire.

L'examen abdomino-pelvien retrouve un abdomen contracté, sans notion d'HSMG.

Un œdème des membres inférieures avec des escarres sont retrouvés à l'examen général.

La malnutrition a été classée selon les classifications suivantes :

- Gomez : une malnutrition modérée
- Wellcome : malnutrition avec des œdèmes : un Kwashiorkor
- Waterloo : malnutrition sévère.
- **Biologie :**

Une NFS révèle une bi-cytopénie (une anémie et une thrombopénie). Le reste du bilan biologique retrouve une hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Une CRP positive à trois chiffres. Un TP bas à 45%.

- **Prise en charge :**

Vu l'état de conscience altéré, une TDM cérébrale a été faite revenant sans particularité.

A J08 d'hospitalisation :

L'état général de la patiente s'améliorait moyennement ainsi que l'état de conscience. L'examen cardiovasculaire, et pulmonaire étaient sans particularité. L'examen abdominopelvien objective un abdomen contracté. Alors que les œdèmes des membres inférieures régressaient.

- **Biologie :**

La CRP toujours positive mais à deux chiffres. Un ionogramme sanguin demandé revenant normal, et un bilan biologique révèle une hypoalbuminémie.

- **Prise en charge :**

La patiente a été mise sous-alimentation par sonde naso-gastrique chaque 02 heure, avec une supplémentation vitaminique.

A J11 d'hospitalisation :

Une pâleur prononcée des téguments et conjonctifs, l'état général moyennement conservé avec une fièvre chiffrée à 38.5°.

L'examen abdominopelvien objective une tuméfaction de l'hypogastre.

- **Biologie :**

Une NFS révèle une thrombopénie et un TP bas à 48%, une CRP positive à trois chiffres, et un bilan hépatique révélant une cytolysé légère.

Une maladie de Crohn suspectée, un taux des AC anti- ASCA demandé revenant positif, confirmant la MC d'autant plus que les AC anti-ANCA revenaient négatifs.

A J12 d'hospitalisation :

L'état général de la patiente s'altérait, la patiente était fébrile (38.2°C), avec des escarres multiples. Une fistule ombilicale s'est révélée avec et issue de la matière fécale à travers, compliquant la maladie de Crohn déjà présente, d'où l'orientation de la patiente vers le service CCI pour une prise en charge chirurgicale au bloc opératoire le jour meme. La patiente a été réadmise au bloc opératoire, deux jours suivant le premier geste chirurgical pour un lâchage total des points de sutures. Patiente décédée.

Analyse des données :

Profil épidémiologique

Fréquence :

Le (Tableau 3) montre la répartition annuelle des nombres de d'hospitalisations pour MICIP au service Pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen)

Année	2017	2018	2019	2020	2021
MC	00	00	02	00	00
RCH	01	00	01	00	00

Tableau 3: répartition annuelle du nombre d'hospitalisation pour de MICIP (MC, RCUH) au service de pédiatrie A, EHS mère-enfant Tlemcen de l'année 2017 à l'année 2021

Sur une période du 1^{er} janvier jusqu'au 31 décembre, le nombre des nouveaux cas hospitalisés pour une MICI était un total de (04) cas.

- 02 cas de MC inaugurale, les deux notés en année 2019.
- 02 cas de RCUH inaugurale, le 1^{er} en année 2017, le 2^{ème} en année 2019.

Faisant de l'année 2019 un pic d'incidence des MICIP avec 03 nouveaux cas en total.

Age :

Le (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**Tableau 3) montre la répartition selon l'âge d'hospitalisations pour MICIP au service Pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen)

Age	0-4 ans	5-9 ans	10-17 ans
MC	00	01	01
RCUH	02	00	02

Tableau 4: Répartition selon l'âge des enfants hospitalisés atteints de MICI (MC, RCUH)

Dans notre série de 04 enfants atteints de MICIP (tous types confondus), on note que :

- Les nouveaux cas hospitalisés pour un très jeune âge (0-4 ans), au nombre de (02) correspondaient beaucoup plus au cas de RCUH d'apparition très précoce : un cas avec un âge de 2ans et demi, et l'autre avec un âge de 03ans et demi.

- Les nouveaux cas (au nombre de 02) hospitalisés pour une tranche d'âge de (5-9 ans) et de (10-17 ans) correspondaient à des cas MC, avec un âge de 07 ans et un âge de 14 ans respectivement.

Sexe :

On note une prédominance féminine des cas atteints de MC (02 cas féminins pour 00 cas masculins). Alors que pour l'RCUH, une égalité entre les deux sexes est marquée (01 cas féminin pour 01 cas masculin).

Le (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Tableau 3) montre la répartition selon le sexe des cas MICIP hospitalisés au service de Pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen)

Sexe	Masculin	Féminin
MC	0	2
RCUH	1	1

Tableau 5: répartition des MICIP selon le sexe

Saison :

Le (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) montre la répartition mensuelle du nombre d'hospitalisations MICIP au service Pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen)

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
MC							1			1		
RCUH							1	1				

Tableau 6: répartition mensuelle du nombre des hospitalisations MICIP (nouveau cas)

Grossièrement, on note que l'incidence des hospitalisations sur une durée de 05 ans est majoritaire en saison chaude, avec 03 cas hospitalisés en été pour 01 seul cas hospitalisé en automne.

ATCD Personnels :

Dans notre série de 04 cas distincts des hospitalisations pour MICIP en service de pédiatrie A, on a constaté que :

- 01 patient avait aucun antécédent personnel significatif pour une atteinte de MICIP.
- 03 patients exprimaient les antécédents personnels significatifs suivants :
 - 01 patient RSP sur MC nait hypotrophe (poids de naissance 1kg700g), issu par accouchement par voie basse d'une grossesse gémellaire, avec une notion de frère jumeau mort-né.
 - 01 patient MC avec retard d'acquisition.
 - 01 patient RCUH était allaité naturellement jusqu'à l'âge de 18 mois avec une diversification à l'âge de 04 mois.

ATCD Familiaux :

Dans notre série de 04 cas des hospitalisations pour une MICIP en service de pédiatrie A, on a constaté que :

- 01 famille avait aucune notion d'antécédents significatifs.
- 03 familles avaient une notion d'antécédents suivants :
 - 02 familles avec une notion de consanguinité des parents du 1^{er} degré pour 01 patient RCUH, et une consanguinité du 5^{ème} degré de 01 patient MC.
 - 01 patient avait une notion de Psoriasis chez la grande mère d'01 patient RCUH.

Profil Clinique

Motif de consultation :

Les signes majeurs étaient :

- Pour la RCUH : les diarrhées (profuses, glairo-sanglantes, molles), les rectorragies, les douleurs abdominales diffuses, la déshydratation.

- Pour la MC : le retard staturopondéral, la douleur abdominale, la diarrhée, l'asthénie.

Signes fonctionnels :

Dans notre série de 04 cas de MICIP, nous avons constaté comme signes fonctionnels :

- Pour la RCUH, les signes fonctionnels majeurs étaient : les douleurs abdominales, les rectorragies, les diarrhées liquidiennes ou glairo-sanglantes, la fièvre, la déshydratation et les vomissements.
- Pour la MC les signes fonctionnels majeurs étaient les diarrhées, les douleurs abdominales l'asthénie, les vomissements

Examen général :

Poids, taille et IMC :

Dans notre série, les 04 patients présentaient une insuffisance pondérale avec un IMC < 18.5. un patient, associée à une insuffisance staturale.

Température :

- Pour la RCUH :
 - 01 patient était apyrétique.
 - 01 patient avait une fièvre, c'est-à-dire une température corporelle >37.5°C.
- Pour la MC :
 - 01 patient avait une hypothermie, c'est-à-dire une température corporelle <35°C.
 - 01 patient avait une fièvre.

Examen physique :

A l'admission au service, l'examen clinique a révélé :

A l'examen abdominal :

- Pour la RCUH, un patient avait un abdomen sensible et l'autre un abdomen douloureux.
- Pour la MC :

- Un patient avait un abdomen sensible avec une tuméfaction de l'hypogastre.
- 1 patient avait un abdomen souple sans ballonnement ni masse abdominale palpable.
- Les 2 patients n'avaient pas de HSMG.

Examen de la marge anale :

- Pour la RCUH, les 02 patient n'avaient pas de fissure ni d'orifice de fistule ou d'hémorroïdes à l'inspection, et au toucher rectal, une absence de formation saignante, par contre le doigtier retiré était souillé de sang
- Pour la MC l'examen de la marge anale était sans particularité notée.

Profil paraclinique

Biologie

NFS :

- Pour les RCUH :
 - Un patient avait une NFS correcte, et le deuxième présentait une anémie microcytaire hypochrome.
 - Les deux patients avaient un taux normal de GB et de PLQ.
- Pour les MC :
 - Une anémie normocytaire normochrome est retrouvée chez 01 patients, avec chez le deuxième une poikilocytose.
 - Un taux normal de GB est retrouvé chez les 02 patients.
 - Une thrombocytose est retrouvée chez 1 patient, et chez l'autre une thrombopénie.

CRP et VS :

- Tous les patients avaient une CRP positive et une VS accélérée, que ça soit pour les patients RCUH ou les patients MC

Bilan hépatique :

- Le bilan hépatique était correct pour les 03 patients de notre série de 04 cas, sauf pour un cas MC où la patiente s'est présentée d'emblée avec des signes d'une insuffisance hépatique avec un TP très bas (arrivant jusqu'à 35%)

accompagnant une MC inaugurale à tableau bruyant (Voir le cas MC N° 02)

Immunologie :

- Pour la RCUH, la sérologie à la recherche des AC anti ANCA et anti ASCA était absente dans un cas, faite pour l'autre, pour investiguer une douleur abdominale diffuse et une rectorragie chez un enfant de 2 ans et demi (après avoir écarté une urgence chirurgicale -une invagination intestinale-) et les résultats revenant négatifs non concluants. (Voir le cas RCUH N°2).
- Pour la MC, Pour les 2 cas MC documentées, des sérologies à la recherche des AC anti ASCA et anti ANCA ont été effectuées, revenant les deux avec les meme résultats : un taux d'Ac anti ASCA positif, et un taux d'AC anti ANCA négatif.

Copro-parasitologie :

- La copro-parasitologie n'était documentée que chez deux cas d'RCUH ou elle est revenue négative.

Imagerie

Echographie abdominopelvienne :

Sur les 04 cas de notre série d'étude, l'échographie abdominopelvienne a été faite chez 03 patients, et on a constaté :

- Pour les patients RCUH, les aspects échographiques en faveur étaient :
 - Un aspect d'une recto-sigmoïdite (épaississement inflammatoire de la paroi recto-sigmoïdienne avec une infiltration œdémateuse) en plus d'un trouble fonctionnel.
 - Un aspect d'une pancolite non spécifique (épaississement inflammatoire diffus normo stratifié de la paroi du colon en totalité atteignant 5mm avec absence d'épaississement de la paroi du grêle)
- Pour les patients MC, l'aspects échographique en faveur était :
 - Présence d'un discret épanchement ascétique avec augmentation de l'échogénicité de la graisse mésentérique, en faveur de signes extramuraux d'une MC

TDM abdominopelvienne :

- Dans le seul cas où les résultats TDM abdominopelvienne ont été documentés, d'un patient MC, on a noté un épaissement pariétal digestif, avec rehaussement intéressant des anses grêliques iléales, un aspect TDM en faveur des lésions inflammatoires grêliques, notamment iléales.

Endoscopie digestive et l'étude anapathologique.

L'endoscopie colique a été faite, et ses résultats documentés seulement pour 03 sur les 04 cas de la série, que ça soit pour les patientes RCUH ou les patients MC, avec une biopsie faite en parallèle suivie d'une étude anapathologique. (Pour plus de détails, voir les cas susmentionnés).

Profil thérapeutique

La mise en condition a été faite pour les 04 patients hospitalisés, une antibiothérapie entamée pour les 04 cas sans détails documentés.

Les traitements symptomatiques documentés étaient : les antidiarrhéiques, un pansement gastrique, un schéma de réhydratation, et un régime alimentaire sans résidus.

- Pour la RCUH :

Les immunosuppresseurs :

- La corticothérapie : a été introduite comme traitement de poussée pour les 02 des cas hospitalisés avec une dose de 01mg/kg/j pour les poussées faibles <30 selon le score PUCAI, ou une dose de 1.5 à 02mg/kg/j pour les poussées faibles à modérées > 40 selon le score PUCAI, pour dégraisser ensuite les doses une fois la poussée s'atténuait.
- Les anti-inflammatoires intestinaux, à type de Sulfasalazine (Salazopérine), qui son utilisation comme traitement de fond de la RCUH a été documentée pour 01 cas à la dose de 50mg/kg/j. un autre anti-inflammatoire intestinal a été introduit, à type de Mésalazine (Pentasa) chez l'autre cas, à la dose de 100mg/kg/j.

- Pour la MC :
 - Pour un cas, un traitement par Modulen IBD a été prescrit (denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, spécifiquement destinée aux besoins nutritionnels des patients atteints de la MC) qui était non disponible, avec un traitement de fond par Pentasa 1 g, 01 comprimé trois fois par jour pendant 02 mois a été prescrits.
 - Pour le deuxième cas, la patiente a présenté une complication chirurgicale juste lors de la confirmation du diagnostic de la MC, le traitement de la poussée et le traitement de fond n'ont pas été documentés.

Discussion :

L'incidence des MICI chez l'enfant et la répartition selon les ethnies :

Dans le monde, la répartition des MICI est inégale, la fréquence plus importante dans l'hémisphère nord, comparée à l'hémisphère sud, suggérant que des facteurs ethniques et/ou géographiques (ensoleillement, industrialisation, agents infectieux...) influent sur la fréquence et la répartition de ces maladies.

Ainsi la population blanche de souche européenne supporte un risque supérieur, de même au sein de cette population prédisposée, on note une incidence supérieure chez les juifs Ashkénazes, suggérant une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques.

La faible incidence de MICI constatée aux États-Unis chez les sujets de race noire par rapport aux Blancs dans les années 80s reflétait probablement une différence d'accès aux soins. Les études plus récentes montrent que cette différence s'efface avec le temps. La faible incidence de MC chez les américains d'origine asiatique ou hispanique semble par contre réelle¹¹⁶. Les études des variations d'incidence dans des groupes ethniques ayant migré dans des zones géographiques différentes de leur région d'origine sont particulièrement instructives. Ainsi, les asiatiques du Sud ayant migré au Royaume Uni ont vu leurs chiffres d'incidence de MICI, initialement bas, rejoindront rapidement celui du pays d'accueil illustrant l'importance du mode de vie dans la survenue de ces maladies.

L'interprétation des données chez les Juifs est plus complexe. La surfréquence de MICI chez les Juifs est en effet d'autant plus importante qu'ils vivent dans un pays à forte incidence de ces maladies, traduisant la modulation des facteurs de risque génétiques par l'environnement.

Cela fait que les pays du Maghreb en particulier le Maroc, la Tunisie et l'Algérie ont une incidence moyenne voire faible des MICI dans leurs populations sachant que :

- Au Maroc : Selon une étude rétrospective des cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan 2 de Fès durant la période entre 2008-2014

montre une constatation de l'élévation de l'incidence ces 2 dernières années.

- En Tunisie : Selon une étude rétrospective allant de 1981 à 2014 faite au service de pédiatrie, urgence et réanimation pédiatriques, CHU Hédi Chaker Sfax, Tunisie sur sept cas pédiatriques de MICI a également constaté une recrudescence des formes pédiatriques ces dernières années (10 à 15%).
- En Algérie : Sur une période du 1^{er} janvier jusqu'au 31 décembre, le nombre des nouveaux cas hospitalisés pour une MICI était un total de (04) cas : 02 cas de MC inaugurale, les deux notés en année 2019., 02 cas de RCUH inaugurale, le 1^{er} en année 2017, le 2^{ème} en année 2019. Faisant de l'année 2019 un pic d'incidence des MICIP avec 03 nouveaux cas en total.

Type de MICI :

- En France : 10 à 15% des MICI débutent chez l'enfant : 70% sont des MC, 25% RCUH, 5% des MICII. Cela fait de MC la plus fréquente en France.¹¹⁷
- Au Maroc : Selon l'étude rétrospective des cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan 2 de Fès durant la période entre 2008-2014, la MC et RCH en représentent la majeure partie.
- En Algérie : Selon notre étude on a constaté 02 cas de RCUH et 02 cas de MC cela leur fait les types les plus fréquents.

Sexe :

- En France garçons et filles sont touchés d'une façon équivalente.
- Au Maroc : Selon l'étude rétrospective des cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan 2 de Fès durant la période entre 2008-2014, on note une nette prédominance féminine.
- En Tunisie : Selon la même étude précédente on note une prédominance masculine pour MC et un sexe-ratio proche de 1 pour RCH.
- En Algérie : Selon notre étude on note une prédominance féminine pour la MC et une égalité entre les 02 sexes est marquée pour RCUH.

L'âge du début de la maladie :

- En France : la maladie débute rarement avant l'âge de 10 ans.

- Au Maroc : Selon l'étude rétrospective des cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan 2 de Fès durant la période entre 2008-2014, près de 25% sont diagnostiqués avant l'âge de 20ans.
- En Tunisie : Selon la même étude précédente, les MICI apparaissent chez l'enfant après l'âge de 10ans.
- En Algérie : Dans notre étude on note que :
 - Les nouveaux cas hospitalisés pour un très jeune âge (0-4ans) au nombre de 02 correspondaient beaucoup plus au cas de RCUH d'apparition très précoce : un cas à l'âge de 02ans et demi, et l'autre à l'âge de 03ans et demi.
 - Les nouveaux cas (au nombre de 02) hospitalisés pour une tranche d'âge de (5-9ans) et de (10-17ans) correspondaient à des cas de MC avec un âge de 07ans et un âge de 14ans respectivement.

Les antécédents familiaux :

- Dans notre étude on note 03 familles avaient une notion d'antécédents suivants :
 - 02 familles avec notion de consanguinité des parents du 1^{er} degré pour le premier patient atteint de RCUH, et une consanguinité de 5^e degré du premier patient atteint de MC.
 - Chez un patient atteint de RCUH il y avait la notion de psoriasis chez sa grand-mère.

Cela renforce les données théoriques sur la présence d'un terrain génétique particulier, favorisant le développement d'une MICI chez les membres de la famille.

La saison :

- En Algérie : dans notre série on note que l'incidence des hospitalisations sur une durée de 05 ans est majoritaire en saison chaude, avec 03 cas hospitalisés en été pour 01 seul cas hospitalisé en automne.
- Ce qui est une contradiction avec les données théoriques cités si dessus où l'incidence des MICI est augmentée dans les pays du Nord, où la température est basse.

Les symptômes :

- En Algérie dans notre série, les 04 cas de MICIP ont présenté des signes non spécifiques que ce soit pour RCUH ou MC :

- Pour RCUH les signes fonctionnels majeurs étaient : les douleurs abdominales, les rectorragies, les diarrhées liquidiennes ou glairo-sanglantes, la fièvre, la déshydratation et les vomissements.
- Pour la MC : les signes fonctionnels majeurs étaient les diarrhées, les douleurs abdominales, l'asthénie, les vomissements.

D'autant plus que les examens biologiques demandés n'étaient pas aussi spécifiques à savoir (VS, CRP, FNS), hormis le bilan immunologique chez les 02 cas de patients atteints de MC qui a révélé un taux d'AC anti ASCA positif (pour les 02cas).

On comprend de ces données de notre série que les MICI chez l'enfant se manifestent le plus souvent sous forme d'un tableau atypique non spécifique ce qui rend le diagnostic difficile à poser au début, d'autant plus le manque d'utilisation d'autres marqueurs spécifiques des MICI tels que les marqueurs de substitution fécaux.

Les marqueurs de substitution fécaux :

Ils comprennent : la calprotectine fécale, la lactoferrine, S100A12 et le lysozyme.

- En Algérie : dans notre série on note l'absence d'utilisation de ces marqueurs qui sont très utiles chez les patients avec des symptômes non spécifiques (douleur abdominale, diarrhée non sanglantes) ou des signes biologiques non spécifiques (anémie, CRP élevée, VS accélérée), qui était le cas chez la plupart des patients de notre série.

Traitement :

- En France : Les traitements utilisés sont les mêmes que chez l'adulte. Ainsi pour respecter la croissance de l'enfant, les corticoïdes sont prescrits à forte dose sur de courtes périodes ou un jour sur deux en cas de traitement de longue durée. L'utilisation dans certaines formes de MICI de corticoïdes à faible biodisponibilité, ayant donc moins d'effets secondaires, peuvent être intéressants chez l'enfant. Les indications aux immunosuppresseurs et biothérapies sont les mêmes que chez l'adulte, à savoir les formes corticodépendantes ou cortico-résistantes. Ils peuvent être utilisés plus spécifiquement dans les lésions anales de la maladie de Cohn. Une spécificité pédiatrique est l'utilisation de l'assistance nutritionnelle, principalement sous forme de

nutrition entérale cyclique. Chez l'enfant, plusieurs études et une méta-analyse ont démontré l'efficacité de l'assistance nutritionnelle au même titre que les corticoïdes. La prise en compte des problèmes nutritionnels, dans la maladie de Crohn, est un élément important du traitement. En cas de carence importante, une nutrition par sonde peut être utile. Elle permet une prise de poids, une amélioration spectaculaire de la maladie et aussi de contrôler le problème du retard de croissance. Après une (courte) hospitalisation, une activité normale peut être reprise avec retour à l'école.

- Au Maroc : Selon la même étude précédente la prise en charge des patients était basée sur les moyens anti-inflammatoires, 5-ASA, les corticoïdes et le traitement immunosuppresseur. La limite sur le plan thérapeutique est celle du traitement nutritionnel à visée anti-inflammatoire qui a actuellement bouleversé la prise en charge de la maladie de Crohn. En effet ce traitement a remplacé la corticothérapie avec une efficacité pareille et sans ses effets secondaires notamment sur la croissance.
- En Tunisie : Selon la même étude précédente les patients étaient sous corticothérapie, traitement immunosuppresseur (azathioprine, infliximab, Huméra, purinéthol).
- En Algérie : selon notre étude on constate l'utilisation des corticoïdes pour les poussées et un traitement de fond qui était instauré par la suite portant essentiellement sur des anti-inflammatoires, des immunosuppresseurs voire même la biothérapie selon le cas.

Les complications :

- En France : la complication extra-intestinale la plus fréquente des MICI est l'anémie.
- Au Maroc : Selon la même étude précédente la complication principale notée dans la série était une thrombose des membres inférieurs chez une patiente qui a bien évolué sous traitement anticoagulant.
- En Algérie : selon notre étude on a constaté deux complications fréquentes chez les 03 cas étudiés parmi les 04 :
 - L'anémie (chez les 03 cas l'anémie est parfois normochrome normocytaire voire hypochrome microcytaire)
 - L'insuffisance pondérale parfois associée à l'insuffisance staturale (chez un seul cas). Qui était parfois même un mode de révélation de la maladie.

Conclusion

En se basant sur les données théoriques précédemment détaillés, les datas collectées, rétrospectivement, à partir de l'archive du service de Pédiatrie A (EHS mère-Enfant de Tlemcen) sur une période de 05 ans à partir de l'an 2017, et en comparant l'étude avec des autres faites en France, quelques pays du Maghreb, la Tunisie et le Maroc, on peut retenir les points suivants :

- La MC et le RCUH, qui restent les plus fréquentes des MICIP, exposent l'enfant à un problème sérieux : le retard staturo-pondéral ce qui est constaté dans notre étude au service de pédiatrie A (EHS mère-enfant de Tlemcen).
- Encore plus l'absence du traitement nutritionnel parentéral qui a prouvé son efficacité, étant équivalente à celle des corticoïdes mais sans leurs effets indésirables, notamment sur la croissance et le développement de l'enfant, faisant de lui une solution idéale pour lutter contre le retard staturo-pondéral, à considérer son application pour les patients du service.
- La collaboration multidisciplinaire est bénéfique en faveur des patients, elle se porte entre un pédiatre, un entéro-gastrologue, un radiologue, un anapathologiste, un psychologue, un nutritionniste... afin d'établir une bonne prise en charge du patient sur tous les plans : physique et psychologique.
- Plus l'âge du premier diagnostic est jeune, plus la révélation de la maladie est faite par un tableau bruyant, et le diagnostic est difficile à faire car les examens paracliniques deviendront moins concluants.
- L'importance de la concordance entre les différents examens para cliniques (endoscopiques, histologiques, radiologiques, sérologiques) pour poser le diagnostic exact précocement afin d'éviter la survenue des complications.

Annexe

Fiche d'exploitation

- a. Profil épidémiologique :
 - 1- Fréquence :
 - 2- Age :
 - 3- Sexe :
 - 4- Saison :
 - 5- ATCD P :
 - 6- ATCD F :
- b. Profil Clinique :
 - 1- Motif de consultation :
 - 2- Signes fonctionnels :
 - 3- Signes physiques :
 - Examen général :
 - Poids, taille et IMC
 - Température
 - Examen Physique :
 - Examen abdominal
 - Examen de la marge anale
 - Autres
- c. Profil paraclinique :
 - 1- Biologie :
 - NFS
 - VS et CRP
 - Bilan hépatique
 - Immunologie
 - Copro-parasitologie
 - 2- Imagerie :
 - Echographie abdomino-pelvienne
 - TDM abdomino-pelvienne
 - 3- Endoscopie digestive :
 - 4- Anapathologie :
- d. Profil thérapeutique :

Bibliographie

- ¹ <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
- ² Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**(1):423–39.
- ³ Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. The rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;**18**(6):999–1005.
- ⁴ Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;**19**(Suppl. A):5–36.
- ⁵ Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;**6**(1):8–15.
- ⁶ Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**(6):1314–21.
- ⁷ Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. The ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;Published Ahead of Print.
- ⁸ De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**(2):378–85.
- ⁹ IBD Working Group of the European Society for Paediatric GastroenterologyHaN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: ecommendations for diagnosis—the porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;**41**(1):1–7.
- ¹⁰ De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**(2):378–85.
- ¹¹ Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;**44**(5):653–74.
- ¹² Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, et al. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005;**116**(3):439–44.
- ¹³ Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;**170**:2–6.
- ¹⁴ Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;**19**(Suppl. A):5–36.

-
- ¹⁵ Simillis C, Jacovides M, Reese GE, et al. Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum* 2010;**53**(2):177–85.
- ¹⁶ Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;**143**(4):525–31.
- ¹⁷ Guariso G, Gasparetto M, Visona Dalla PL, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;**51**(6):698–707.
- ¹⁸ Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**(8):2092–8.
- ¹⁹ Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr* 2011;**158**(3):467–73.
- ²⁰ Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;**88**(11):995–1000.
- ²¹ De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**(2):378–85.
- ²² Walters TD, Kim MO, Denson LA, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;**146**(2):383–91.
- ²³ D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;**371**(9613):660–7.
- ²⁴ Whitten KE, Rogers P, Ooi CK, et al. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;**13**(2):107–12.
- ²⁵ Stewart M, Day AS, Otley A. Physician attitudes and practices of enteral nutrition as primary treatment of paediatric Crohn's disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;**52**(1):38–42.
- ²⁶ Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;**31**(1):8–15.
- ²⁷ Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**(4):293–307.
- ²⁸ Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;**55**(3):356–61.
- ²⁹ Whitten KE, Rogers P, Ooi CK, et al. International survey of

enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;**13**(2):107–12.

³⁰ Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled

³¹ Berni CR, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;**38**(6):381–7.

³² Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014;**49**(4):638–45.

³³ Buchanan E, Gaunt W, Cardigan T, et al. The use of exclusive enteral nutrition (EEN) for induction of remission in children with Crohn's disease (CD) demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;**30**(5):501–7.

³⁴ Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;**21**(10):1609–14.

³⁵ Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. *J Clin Gastroenterol* 2011;**45**(3):234–9.

³⁶ Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;**43**(8):961–6.

³⁷ Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;**21**(10):1609–14.

³⁸ Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;**38**(4):543–8.

³⁹ Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol* 2014;**14**(1):50.

⁴⁰ Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;**47**(7):745–50.

⁴¹ Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995;**270**(5234):283–6.

⁴² De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, et al. Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc Natl Acad Sci U S A*

2000;**97**(8):3919–24.

⁴³ Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006792.

⁴⁴ Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**26**(6):795–806.

⁴⁵ Wilson D, Thomas A, Croft N, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;**50**(Suppl. 1):S14–34.

⁴⁶ Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**55**(3):340–61.

⁴⁷ Otley A, Leleiko N, Langton C, et al. Budesonide use in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**55**(2):200–4.

⁴⁸ Vihinen MK, Raivio T, Verkasalo M, et al. Circulating glucocorticoid bioactivity during peroral glucocorticoid treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;**42**(9):1017–24.

⁴⁹ Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *NEJM* 2000;**342**(22):1627–32.

⁵⁰ Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4**(6):744–53.

⁵¹ Berni CR, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;**38**(6):381–7.

⁵² Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;**41**(6):720–5.

⁵³ Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**(10):2524–33.

⁵⁴ Vihinen MK, Kolho KL, Janne OA, et al. Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;**48**(4):504–6.

⁵⁵ Malik S, Mason A, Bakhshi A, et al. Growth in children receiving contemporary disease specific therapy for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 2012;**97**(8):698–703.

⁵⁶ Malik S, Mason A, Bakhshi A, et al. Growth in children receiving contemporary disease specific therapy for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 2012;**97**(8):698–703.

-
- ⁵⁷ Freeman HJ, Freeman KJ. Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000;**14**(2):138–43.
- ⁵⁸ Ben-Horin S, Goldstein I, Fudim E, et al. Early preservation of effector functions followed by eventual T cell memory depletion: a model for the delay
- ⁵⁹ Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; **117**(5):809–14.
- ⁶⁰ Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;**119**(4):895–902.
- ⁶¹ Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;**119**(4):895–902.
- ⁶² Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;**130**(4): 1047–53.
- ⁶³ Chouchana L, Narjoz C, Beaune P, et al. Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**35**(1): 15–36.
- ⁶⁴ Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott IDR, et al. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**:440–1.
- ⁶⁵ Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott IDR, et al. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**:440–1.
- ⁶⁶ Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinolthiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;**14**(12):1678–82.
- ⁶⁷ Garrick V, Atwal P, Barclay AR, et al. Successful implementation of a nurse-led teaching programme to independently administer methotrexate in the community setting to children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;**29**(1):90–6.
- ⁶⁸ Weiss B, Lerner A, Shapiro R, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn's disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;**48**(5):526–30.
- ⁶⁹ McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, et al. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**(11):1282–94.
- ⁷⁰ Lazzarini M, Martelossi S, Marchetti F, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**25**(4):419–27.

-
- ⁷¹ Mark G. Biological therapies improve inflammatory bowel disease symptoms, national audit finds. *BMJ* 2013;**347**:f5340.
- ⁷² Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;**20**(4):606–13.
- ⁷³ Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;**132**(3): 863–73.
- ⁷⁴ Garrick V, Atwal P, Barclay AR, et al. Successful implementation of a nurse-led teaching programme to independently administer methotrexate in the community setting to children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;**29**(1):90–6.
- ⁷⁵ Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;**143**(2):365–74.
- ⁷⁶ Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective evaluation of the safety and effect of adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**(12):3042–9.
- ⁷⁷ Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**33**(8): 946–53.
- ⁷⁸ Hyams JS, Wilson DC, Thomas A, et al. Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn's disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;**44**(2):185–91.
- ⁷⁹ Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *NEJM* 2003;**348**(1):24–32.
- ⁸⁰ Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2013;**369**(8):711–21.
- ⁸¹ Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;**132**(3): 863–73.
- ⁸² Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;**143**(2):365–74.
- ⁸³ Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;**9**(1):36–41.
- ⁸⁴ Shale M, Kanfer E, Panaccione R, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;**57**(12): 1639–41.
- ⁸⁵ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine,

or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;**362**(15):1383–95.

⁸⁶ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;**362**(15):1383–95.

⁸⁷ Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;**359**(8):810–20.

⁸⁸ Reenaers C, Louis E, Belaiche J, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**36**(11):1040–8.

⁸⁹ O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;**20**(1):1–6.

⁹⁰ Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT[trade] registry. *Am J Gastroenterol* 2012;**107**(9):1409–22.

⁹¹ Wilson D, Thomas A, Croft N, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;**50**(Suppl. 1):S14–34.

⁹² Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**55**(3):340–61.

⁹³ Cezard JP, Munck A, Mouterde O, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;**33**(1 Pt 1):31–40.

⁹⁴ Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;**106**(4):661–73.

⁹⁵ Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;**5**(3):222–6.

⁹⁶ Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826.

⁹⁷ Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014;e-pub.

⁹⁸ Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;**59**(9):1200–6.

⁹⁹ Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history

of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;**135**(4):1106–13.

¹⁰⁰ Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis* 2010;e-pub.

¹⁰¹ Sedgwick DM, Barton JR, Hamer-Hodges DW, et al. Populationbased study of surgery in juvenile onset Crohn's disease. *Br J Surg* 1991;**78**(2):171–5.

¹⁰² Debruyn JC, Soon IS, Hubbard J, et al. Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**(11): 2423–32.

¹⁰³ Chatu S, Subramanian V, Saxena S, et al. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**(1):23–34.

¹⁰⁴ Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**(10):2098–110.

¹⁰⁵ Garrick V, Stenhouse E, Haddock G, et al. A multidisciplinary team model of caring for patients with perianal Crohn's disease incorporating a literature review, topical therapy and personal practice. *Frontline Gastroenterol* 2013;**4**(2):152–60.

¹⁰⁶ Alrubaiy L, Arnott I, Protheroe A, et al. Inflammatory bowel disease in the UK: is quality of care improving? *Frontline Gastroenterol* 2013;**4**(4):296–301.

¹⁰⁷ Gerasimidis K, McGrogan P, Hassan K, et al. Dietary modifications, nutritional supplements and alternative medicine in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**(2):155–65.

¹⁰⁸ McCartney S. Inflammatory bowel disease in transition: challenges and solutions in adolescent care. *Frontline Gastroenterol* 2011;**2**(4):237–41.

¹⁰⁹ Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;**46**(7):581–9.

¹¹⁰ Ross SC, Strachan J, Russell RK, et al. Psychosocial functioning and health-related quality of life in paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;**53**(5):480–8.

¹¹¹ Hyams JS, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otle A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezo A, Wyllie R, Tolia V, Delrosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N, for the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 **4**: 1118-23.

¹¹² Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1991 **119**: 994-7.

¹¹³ Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 **22**: 296-302.

¹¹⁴ Lacaille F, Saint-Raymond A, Mougnot JF, Schmitz J. Rectocolite hémorragique. In J Navarro, J Schmitz, eds. Gastro-entérologie Pédiatrique, 2^e édition, Paris, Flammarion, 2000 338-54.

¹¹⁵ Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006 55 1575-80.

¹¹⁶ LOFTUS E.V. — Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease : Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* , 2004, 126 , 1504-17.

¹¹⁷ site ameli.fr.

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en pédiatrie, restent encore de faible incidence en Algérie. Elle se manifestent le plus souvent sous forme de signes cliniques non spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile à poser au début de la maladie. Le but de ce mémoire est de réaliser une étude rétrospective portant sur les MICI du 2017 au 2021, sur le plan épidémiologique et clinique en ciblant les armes thérapeutiques utilisés. Il s'agit de 04 cas atteints de MICI hospitalisé au niveau du service de pédiatrie A EHS (mère-enfant), dont leurs dossiers étaient conformes et exploitables. La plupart des patients ont présenté un tableau non spécifique de la maladie d'où le retard du diagnostic arrivant au stade des complications. Le problème majeur posé par les MICI chez l'enfant est le retard staturo-pondéral ainsi que l'utilisation des corticoïdes qui altère encore plus le développement et la croissance de l'enfant. Les armes thérapeutiques utilisés étaient principalement des anti-inflammatoires, des corticoïdes, les immunosuppresseurs et la biothérapie selon le cas.

En conclusion, l'importance de la concordance entre les différents examens paracliniques (biologiques, histologiques, endoscopiques) et l'utilisation des marqueurs plus spécifiques afin de poser un diagnostic précocement ainsi que l'utilisation de la nutrition entérale au lieu des corticoïdes améliore considérablement la prise en charge des patients en évitant les complications.

Summary

Pediatric inflammatory bowel disease (IBD), are still of low incidence in Algeria. It most often manifests in form of non-specific clinical features, which make the diagnosis difficult to make at the beginning of the disease.

The purpose of this thesis is to carry out a retrospective study on the IBD, from 2017 to 2021, on an epidemiological and clinical level, by targeting the therapeutic strategies used. There were 04 cases of IBD admitted to the pediatric service in (EHS mother-child of Tlemcen), whose files were exploitable. Most patients have presented non-specific features of the disease, hence the delay in the first diagnosis, and the complications found. The major problem posed by pediatric IBD, is growth failure, that deepens with the use of steroids. The therapeutic strategies used were mainly anti-inflammatory drugs, steroids, immunosuppressants and biotherapy when needed.

In conclusion, the importance of concordance between the various paraclinical explorations (biological, endoscopic, histological), and the use of more specific markers in order to make an early diagnosis, as well as the use of enteral nutrition (EN), instead of steroids, will improve considerably the management of patients of IBD by avoiding the complications.

مُلخَص

أمراض التهاب الأمعاء المزمن عند الأطفال تبقى قليلة الانتشار في الجزائر، والتي غالباً ما تظهر عند الأطفال بشكل أعراض عامة لا تخص المرض بحد ذاته مما يُصعِّبُ تشخيصه في البداية. الهدف من هذا العمل هو إنجاز دراسة بأثر رجعي حول أمراض التهاب الأمعاء المزمن عند الأطفال من سنة 2017 إلى 2021 وذلك على الصعيد الوبائي و المرضي مع تحديد الأدوية المستعملة. تناولنا 4 حالات مرضية في مستشفى الأمومة و الطفل يقسم طب الأطفال " أ " الذين كانت ملفاتهم قابلة للدراسة. أغلبهم كانت لديهم أعراض عامة مما أخرج التشخيص وصولاً إلى ظهور مضاعفات خطيرة في بعض الحالات. المشكل الأساسي في هذا المرض هو تأخر النمو عند الطفل زيادة على ذلك الأدوية المستعملة (الستيرويدات) التي تضاعف أكثر من هذا المشكل. الأدوية المستعملة تمثلت في الستيرويدات، مضادات الالتهاب، مخفضات المناعة و ذلك حسب الحالة.

و في الأخير أهمية التوافق ما بين مختلف الفحوصات (النسجة/البيولوجية/بالمناظر) واستعمال فحوصات خاصة بهذا المرض من أجل تشخيص مبكر واستعمال التغذية المعوية بدلاً من الستيرويدات تحسن بشكل فعال علاج المرضى و تجنب المضاعفات.