



HAL
open science

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques sur l'île de la Réunion : épidémiologie descriptive et suivi à 1 an

Martin Hingant

► **To cite this version:**

Martin Hingant. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques sur l'île de la Réunion : épidémiologie descriptive et suivi à 1 an. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01635805

HAL Id: dumas-01635805

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01635805>

Submitted on 15 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux – Collèges des Sciences de la Santé

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°197

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2017

Par Martin HINGANT

Interne des hôpitaux de l'île de la Réunion

Né le 11 novembre 1986 à Lorient

**MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
PEDIATRIQUES SUR L'ILE DE LA REUNION :
EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET SUIVI A 1 AN**

Dirigée par Madame le Docteur Anne TURQUET

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU, Professeur Universitaire-Praticien Hospitalier

PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Docteur Philippe DESMARCHELIER, Maître de Conférences Associé, Médecin

Généraliste

RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Professeur Frédérique SAUVAT, Professeur Universitaire-Praticien Hospitalier

1^{er} ASSESSEUR

Madame le Docteur Aude FISCHER, Pédiatre, Praticien Hospitalier Contractuel

2nd ASSESSEUR

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
TABLEAUX ET GRAPHIQUES.....	6
ABREVIATIONS.....	8
REMERCIEMENTS	9
PREAMBULE.....	12
1) GENERALITES.....	12
2) PHYSIOPATHOLOGIE	12
a. Facteurs de risque environnementaux	13
b. Facteurs de susceptibilité génétiques.....	13
c. Rôle du microbiote intestinal	14
3) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	15
a. Manifestations cliniques	15
b. Biologie.....	16
c. Radiologie.....	16
d. Endoscopie et anatomo-pathologie.....	17
4) TRAITEMENTS.....	20
a. La nutrition entérale exclusive (NEE)	20
b. Corticothérapie	21
c. 5 amino-salicylés (5-ASA)	21
d. Antibiothérapie	21
e. Thiopurines.....	22
f. Méthotrexate (MTX)	23
g. Biothérapies (anti-TNF alpha)	23
h. Autres immunosuppresseurs	24

i. Chirurgie	24
I/ INTRODUCTION.....	26
II/ MATERIEL ET METHODE	28
1) TYPE D'ETUDE.....	28
2) POPULATION D'ETUDE	28
a. Critères d'inclusion.....	28
b. Critères d'exclusion	28
3) OBJECTIF DE L'ETUDE	28
4) RECUEIL DES DONNEES	29
5) DEFINITION ET MESURE DES VARIABLES.....	30
6) ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	33
7) CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	34
III/ RESULTATS	35
1) CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	35
2) INCIDENCE ET PREVALENCE	37
a. Incidence	37
b. Prévalence	38
3) PRINCIPAUX ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX	39
a. Antécédents personnels.....	39
b. Antécédents familiaux de MICI	39
4) PARCOURS DE SOINS ET DELAI AVANT DIAGNOSTIC	40
a. Médecin orientant vers le gastro-pédiatre	40
b. Délai diagnostique	40
5) SYMPTOMES AU DIAGNOSTIC.....	41
6) MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES.....	41
7) EVALUATION STATURO-PONDERALE AU DIAGNOSTIC ET DURANT LE SUIVI	42

8) CLASSIFICATION AU DIAGNOSTIC.....	45
a. Chez les patients MC	45
b. Chez les patients RCH	46
9) ENDOSCOPIE, IMAGERIE ET DONNEES HISTO-BIOLOGIQUES.....	47
a. Endoscopie et imagerie	47
b. Biologie	47
c. Histologie.....	50
10) TRAITEMENT INITIAL PUIS EN COURS DE SUIVI	50
a. Chez les patients MC	50
b. Chez les patients RCH	52
11) NOMBRE D’HOSPITALISATIONS et POUSSEES EVOLUTIVES DE LA MALADIE	53
12) COMPLICATIONS.....	54
13) EVOLUTION ET EVALUATION DE LA MALADIE DURANT LE SUIVI	55
a. Evolution d’après la classification de paris	55
b. Evaluation de l’activité d’après le PCDAI et le PUCAI	57
IV/ DISCUSSION	58
1) INCIDENCE ET PREVALENCE A LA REUNION ET DANS LE MONDE	58
a. Incidence	58
b. Prévalence	64
c. Analyse	65
2) PRESENTATION DE LA MALADIE :	67
a. Sexratio.....	67
b. Age au diagnostic	68
c. Symptomatologie au diagnostic :.....	69

3) MEDECIN ORIENTANT AU GASTRO-PEDIATRE ET DELAI DIAGNOSTIC	71
a. Médecin orientant au gastro-pédiatre.....	72
b. Délai diagnostic	72
4) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE : QUELLES ADEQUATIONS AVEC LES CRITERES DE PORTO REVISES CONCERNANT LA BIOLOGIE, L'ENDOSCOPIE ET L'IMAGERIE ?	73
a. Biologie.....	73
b. Endoscopie	74
c. Imagerie.....	74
5) FORMES PHENOTYPIQUES D'APRES LA CLASSIFICATION DE PARIS.....	74
a. Classification de Paris au diagnostic chez les patients MC	74
b. Classification de Paris au diagnostic chez les patients RCH	76
6) TRAITEMENT INDUCTEUR ET D'ENTRETIEN ET EVOLUTION DE LA MALADIE	78
a. Chez les patients MC	78
b. Chez les patients RCH.....	81
c. Comparaison entre MC et RCH	83
7) FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE	85
8) ORIGINALITE DE L'ETUDE	86
V/ CONCLUSION	87
ANNEXES.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	100
SERMENT D'HIPPOCRATE	110

TABLEAUX ET GRAPHIQUES

TABLEAU n°1 : principales différences endoscopiques, topographiques et anatomopathologiques entre MC et RCH.....	19
TABLEAU n°2 : définition et mesure des variables.....	30
TABLEAU n°3 : incidence annuelle moyenne sur la période d'étude pour 100.000 enfants	37
TABLEAU n°4 : principaux antécédents des patients atteints de MC et de RCH.....	39
TABLEAU n°5 : symptômes initiaux des patients MC et RCH.....	41
TABLEAU N°6 : MEI chez les patients MC et RCH.....	41
TABLEAU n°7 : classification de Paris pour la MC au diagnostic.....	45
TABLEAU n° 8 : classification de Paris pour la RCH au diagnostic.....	46
TABLEAU n°9 : résultats hématologiques et biochimiques au diagnostic.....	47
TABLEAU n° 10 : ASCA/pANCA au diagnostic et statut tuberculinique.....	49
TABLEAU n° 11 : nombre de cas incidents pour 100.000 enfants et évolution de l'incidence sur la période d'étude selon le lieu.....	59
TABLEAU N° 12 : nombre de cas prévalents pour 100.000 enfants au début et à la fin de la période d'étude selon le lieu.....	64
GRAPHIQUE n°1 : répartition selon le sexe pour chaque maladie.....	36
GRAPHIQUE n°2 : médianes et moyennes d'âge en années selon la maladie.....	36
GRAPHIQUE n°3 : évolution de l'incidence entre 2011 et 2015.....	36
GRAPHIQUE n°4 : nombre de nouveaux cas par an.....	37
GRAPHIQUE n°5 : nombre de cas prévalents en 2011 et 2015 selon la maladie.....	38
GRAPHIQUE n° 6 : évolution de la prévalence entre 2011 et 2015.....	38
GRAPHIQUE n° 7 : spécialité du médecin orientant vers le gastro-pédiatre.....	40

GRAPHIQUE n° 8 : moyenne et médiane du délai diagnostique en mois.....	40
GRAPHIQUE n° 9 : patients présentant une VC < - 2DS au diagnostic et à 1 an de suivi.....	42
GRAPHIQUE n° 10 : patients en insuffisance pondérale au diagnostic et à 1 an de suivi.....	43
GRAPHIQUE n° 11 : patients en état de dénutrition au diagnostic et à 1 an de suivi.....	47
GRAPHIQUE n° 12 : réalisation des examens endoscopiques et d'imagerie au diagnostic.....	50
GRAPHIQUE n° 13 : évolution des différentes thérapeutiques chez les patients MC durant la 1 ^{ère} année de suivi.....	50
GRAPHIQUE n° 14 : évolution des différentes thérapeutiques chez les patients RCH durant la 1 ^{ère} année de suivi.....	52
GRAPHIQUE n° 15 : poussées évolutives et hospitalisations selon la maladie.....	54
GRAPHIQUE n° 16 : évolution d'après la classification de Paris durant la 1 ^{ère} année de suivi chez les patients MC.....	55
GRAPHIQUE n° 17 : évolution d'après la classification de Paris durant la 1 ^{ère} année de suivi chez les patients RCH.....	56
GRAPHIQUE n° 18 : évolution de l'activité selon le PCDAI au diagnostic, à 6 mois et 1 an de suivi.....	57
GRAPHIQUE n° 19 : évolution de l'activité selon le PUCAI au diagnostic, à 6 mois et 1 an de suivi.....	59

ABREVIATIONS

5-ASA : 5 Amino-Salicylés

ATB : Antibiothérapie

ALD : Affection Longue Durée

ASCA : Anticorps Anti-Saccharomyces Cerevisiae

AZT : Azathioprine

CF : Calprotectine Fécale

CI : Colite Indéterminée

CRP : C-Reactive Protein

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

HAI : Hépatites auto-immunes

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IDR : Intra-Dermo-Réaction à la tuberculine

IMC : Indice de Masse Corporelle

MC : Maladie de Crohn

MEI : Manifestations Extra-Intestinales

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

MTX : Méthotrexate

NEE : Nutrition Entérale Exclusive

NEP : Nutrition Entérale Partielle

P/PAT : Poids mesuré sur Poids Attendu pour l'âge (indice de Waterlow)

pANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme péri-nucléaires des Polynucléaires Neutrophiles

PCDAI : Pediatric Crohn Disease Activity Index

PUCAI : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

RCH : Rectocolite Hémorragique

RVC : Ralentissement de la Vitesse de Croissance

T/A : Taille mesurée sur Taille Attendue pour l'âge

TPMT : Thiopurine S-Méthyl Transférase

VCE : Vidéo-Capsule Endoscopique

VC : Vitesse de croissance

VS : Vitesse de Sédimentation des Erythrocytes

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Lamireau, président du jury,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de présider mon jury de thèse alors que nous ne nous sommes jamais rencontrés. Votre promptitude sans faille à répondre à mes sollicitations a été pour moi une source de respect et d'admiration. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Anne Turquet, directeur de thèse,

Pour avoir répondu à mon désir de réaliser ma thèse sur un sujet de pédiatrie en me proposant ce travail. Je ne me doutais pas du chemin qu'il restait à parcourir en m'engageant dans cette voie. Ta patience à mon égard, ta réassurance dans mes moments d'errance ont été des sources de motivation supplémentaires. J'ai également pris la mesure de ton engagement auprès de « tes » patients et en cela, tu représentes pour moi un exemple d'implication et de dévouement que je garderai à l'esprit dans ma pratique future. Je te prie ici d'accepter toute ma gratitude et mes remerciements.

A Monsieur le Docteur Philippe Desmarchelier, rapporteur de thèse,

Pour vos critiques constructives et votre rigueur qui m'ont aidé dans la dernière ligne droite ainsi que pour le temps que vous avez consacré à la relecture de mon manuscrit, recevez ici tous mes remerciements.

A Madame le Professeur Frédérique Sauvat, juge,

Pour la disponibilité dont vous avez fait preuve. Vous me faites l'honneur de prendre part à mon jury de thèse, acceptez pour cela mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Aude Fischer, juge,

Pour ta gentillesse et ton écoute attentive lorsque nous travaillions ensemble et que je découvrais la réalité de la pédiatrie hospitalière. Tu auras grandement participé à mon épanouissement professionnel lors de ce semestre et tes nombreux conseils auront fait de moi un meilleur médecin. Merci d'accepter d'être juge de mon travail. C'est un honneur pour moi que tu fasses partie du jury.

Aux secrétaires, aides-soignants, infirmiers que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon internat,

Vous m'avez fait prendre conscience de l'importance du travail en équipe et de la nécessaire remise en question de nos prétendues certitudes.

Aux médecins qui m'ont encadré au cours de ces trois années,

Vous avez tous, à votre façon, participé à la construction du médecin que je suis aujourd'hui. Certains d'entre vous conserveront une place particulière dans ma mémoire de par l'exemple qu'ils ont pu être dans des situations aussi diverses que variées rencontrées durant mon cursus.

A mes parents,

Chacun à votre manière, vous avez dû contribuer à mon désir de suivre vos traces ? En tant que médecins mais aussi et surtout en tant qu'Hommes, vous resterez toujours des exemples pour moi.

A thomas, « Toto »,

Sans toi, j'aurais peut-être jeté l'éponge durant mes nombreux moments de doute qui ont jalonné notre externat commun. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est un peu de ta faute ! Bon vent pour la folle et belle aventure que tu débutes avec Yuna et Erell.

A Christine, notre voisine bien-aimée,

Ton grand cœur est à nul autre pareil ! Merci encore pour ton soutien indéfectible d'ancienne « thésarde byzantine ».

A Fabien, « Fab », « Farid », « Fab marec »,

C'est à ce genre de choses, plus ou moins importantes, que l'on reconnaît les amis d'enfance. Merci d'avoir désobscurci partiellement le ciel voilé du monde des statistiques pour moi.

A Caro, « la paul »,

Merci pour ta relecture et tes conseils avisés. Ne t'avise surtout pas de changer !

A Coralie,

Tu auras été mon soutien, mon exutoire, ma bouffée d'air frais, ma 1^{ère} supportrice, au propre comme au figuré ! une oreille attentive et toujours disponible tout au long de ce travail qui est aussi un peu le tien. Merci pour ta patience et ta compréhension, ta douceur et ta joie de vivre.

PREAMBULE

1) GENERALITES

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite indéterminée ou colite inclassée (CI).

Chroniques et évolutives, elles ont en commun le fait d'évoluer par poussées entrecoupées de phases de rémission.

L'entérite régionale, 1^{ère} dénomination de la MC, a été rapportée pour la première fois en 1913 par Dalziel, chirurgien écossais. En 1932, Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer, trois médecins américains, en font une véritable entité nosologique qui portera par la suite le nom de MC (1). La MC peut atteindre l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus avec une atteinte muqueuse discontinue.

La RCH, comme son nom l'indique, touche uniquement le rectum et le colon, s'étendant plus ou moins loin en distalité, sans intervalle de muqueuse saine.

Le terme de CI est utilisé pour décrire des formes coliques pures, sans critères endoscopiques ou histologiques caractéristiques de MC ou de RCH, dont le diagnostic peut être reconsidéré en fonction de l'évolution.

2) PHYSIOPATHOLOGIE

Actuellement, l'hypothèse physiopathologique qui prévaut est celle de maladies multifactorielles, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis de la microflore intestinale survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.

a. Facteurs de risque environnementaux

Le tabac et l'appendicectomie sont les 2 seuls facteurs de risque environnementaux de MICI clairement établis à ce jour.

Protecteur chez les patients RCH, le tabagisme est au contraire délétère chez les patients MC, venant aggraver l'évolutivité de la maladie.

L'appendicectomie a également un rôle protecteur démontré vis-à-vis de la RCH et pourrait augmenter le risque de déclarer une MC.

Cependant et malgré plusieurs travaux sur le sujet, les mécanismes précis protecteurs ou aggravants ne sont toujours pas clairement élucidés (2).

La prise d'une contraception orale augmenterait le risque relatif de développer une MICI respectivement de 24 et 30% pour la MC et la RCH. En revanche, cela ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution de la maladie (3,4).

Enfin, plusieurs autres facteurs environnementaux tels que le niveau de vie, le type d'alimentation, le stress, l'exposition répétée aux antibiotiques dans la petite enfance ou encore l'allaitement maternel ont été avancés sans qu'un lien de cause à effet ait pu être scientifiquement établi (5).

b. Facteurs de susceptibilité génétiques

L'aspect multifactoriel des MICI sous-entend une prédisposition génétique polygénique et non une entité nosologique exclusivement génétique.

Ainsi, le taux de concordance entre jumeaux homozygotes varie selon les études de 38 à 62% pour la MC et de 6 à 27% pour la RCH (6). De même, le risque relatif de contracter la maladie chez les parents du premier degré d'un patient atteint de MICI est augmenté d'un facteur 14 à 15 par rapport à la population normale (7).

Le premier gène identifié de la MC grâce à la technique du clonage positionnel a été le gène NOD2/CARD15 (Nucleotide Oligomerization Domain 2 / Caspase recruitment Domain-containing Protein 15) situé sur le chromosome 16q12, découvert en 1996. Plus de 30 mutations de ce gène ont été identifiées depuis. Le risque de développer une MC serait multiplié de 2 à 35 fois selon les différentes combinaisons de mutations envisagées. Ces variations génétiques ne sont donc ni

nécessaires ni suffisantes pour que la maladie survienne. Il code pour une protéine impliquée dans la reconnaissance par les macrophages et les entérocytes de composants membranaires bactériens. Ces variations génétiques ne sont pas associées à la RCH (8,9).

En 2000, 2 autres gènes de susceptibilité, OCTN1 et OCTN2 (Organic Cation Transporter Novel 1 et 2), ont été découverts sur le chromosome 5q31-33 mais leurs rôles dans la survenue et les différentes formes phénotypiques des MICI dont les formes pédiatriques restent à préciser (10,11).

Depuis une dizaine d'années, près de 70 gènes de prédisposition ont été découverts en utilisant la technique du criblage du génome par association utilisée dans de nombreuses études, mettant en évidence, entre autres :

- l'importance de la voie de L'IL23 codée par le gène IL23R (Interleukine-23 Receptor gene) en 1p31 dans la différenciation des lymphocytes T en Th 17,
- le rôle des gènes ATG16L1 (Autophagy Related Gene 16-like 1) et IRGM (Immunity Related GTPase family M) dans l'autophagie bactérienne intestinale (12).

c. Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe constitué d'environ 10^{13} à 10^{14} micro-organismes par gramme de matière (principalement des bactéries anaérobies strictes mais également des archées, virus et levures). Il est considéré comme un véritable organe métabolique impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques essentielles (fermentation des sucres, métabolisme des acides biliaires etc.) (13,14)

L'étude de cet écosystème complexe a été rendue possible grâce à l'avènement de techniques de biologie moléculaires permettant de s'affranchir des contraintes de culture (bactéries essentiellement anaérobies strictes).

Une dysbiose du microbiote existerait chez les patients atteints de MICI avec une prolifération d'espèces bactériennes pro-inflammatoires, délétères tels que les Escherichia Coli adhérent-invasifs (AIEC) ou Mycobacterium avium paratuberculosis et une diminution de celles anti-inflammatoires, protectrices tels que Faecalibacterium prausnitzii appartenant au groupe

des firmicutes (14). Cette dysbiose intéresserait également les espèces virales (dont les phages), fongiques et les archées (15).

Une hypothèse incriminant un déficit en défensines, peptides antibactériens produits par les cellules de Paneth et jouant un rôle dans l'immunité innée de l'intestin grêle, est également avancée. Les études publiées jusqu'à présent sont cependant contradictoires (16,17).

En résumé, des variations génétiques pouvant entraîner une modification de l'immunité innée empêcheraient l'élimination de certaines bactéries composant le microbiote présentes au niveau des cellules muqueuses intestinales. Leur persistance induirait alors une activation de l'immunité adaptative secondairement responsable d'une inflammation pariétale digestive.

Les MICI résulteraient donc d'une réponse dérégulée du système immunitaire muqueux intestinal vis-à-vis d'un microbiote intestinal modifié chez des sujets génétiquement prédisposés.

3) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic certain de MICI est basé sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et anatomo-pathologiques.

a. Manifestations cliniques

L'anamnèse met en évidence un antécédent familial de MICI chez les apparentés au 1^{er} degré dans 5 à 10% des cas (6).

Les manifestations cliniques sont dominées par la douleur abdominale et les diarrhées. Les rectorragies sont fréquentes dans la RCH, plus rares dans la MC. A l'inverse, une atteinte périnéale avec fistules, abcès et/ou fissures multiples est l'apanage de la MC, rare en cas de RCH. Une altération de l'état général est plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC (18–20).

Des manifestations extra-intestinales (MEI) sont également décrites (21) :

- les manifestations articulaires, aussi bien axiales que périphériques, plus souvent retrouvées dans la MC (22),

- les manifestations cutanéomuqueuses dont l'érythème noueux et l'aphtose buccale en sont les plus fréquentes. S'y ajoute le pyoderma gangrenosum, plus rare,
- les manifestations ophtalmologiques, uvéites, épisclérites et sclérites, plus fréquentes chez la femme et en cas de MC,
- les manifestations hépato-biliaires avec la cholangite sclérosante primitive (CSP), rare et essentiellement décrite chez les patients RCH, ainsi que les hépatites auto-immunes (HAI) et granulomateuses (23).

b. Biologie

Comme dans toute pathologie à composante inflammatoire prépondérante, on retrouve fréquemment une anémie de profil inflammatoire avec augmentation des paramètres classiques de l'inflammation, VS et CRP. La profondeur de l'anémie peut être majorée du fait de saignements digestifs importants et d'une malabsorption.

Le dosage spécifique des Anticorps Anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) et des Anticorps Anti-Cytoplasme péri-nucléaires des Polynucléaires Neutrophiles (pANCA) peut orienter le diagnostic entre RCH et MC. La présence d'ASCA associée à l'absence de pANCA orientera plus vers une MC, celle de pANCA vers une RCH (24).

D'autres anticorps comme les anticorps anti-glycoprotéine 2 (anti-GP2) et anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor (anti-GM-CSF), les anticorps anti I2 ou OmpW (Outer membrane protein W) ont plus récemment été identifiés comme pouvant avoir un intérêt diagnostique dans les MICI mais ne sont pas utilisés en pratique courante (25,26).

La calprotectine fécale (CF) libérée par les polynucléaires neutrophiles sanguins et fécaux, bien que non spécifique des MICI, est un marqueur inflammatoire intéressant avec une utilité démontrée dans le suivi de l'activité de la maladie et en particulier une bonne corrélation avec la guérison endoscopique (27).

c. Radiologie

L'échographie abdominale est bien souvent l'examen réalisé en 1^{ère} intention lorsqu'une MICI est suspectée. Elle a une bonne valeur prédictive négative lorsqu'elle ne met pas en évidence d'anomalies de la paroi digestive, surtout pour la MC (28). Elle ne permet pas de

préciser l'atteinte muqueuse superficielle et l'étude de la région ano-périnéale est limitée en échographie (29).

L'IRM pelvienne vient préciser les trajets fistuleux, la localisation d'abcès en cas d'atteinte périnéale clinique. L'entéro-IRM permet d'évaluer de manière peu invasive et simultanément l'atteinte grêlo-colique chez les patients MC. L'utilisation de ces techniques d'imagerie est validée dans la détection des MICI et l'évaluation de leur activité (30).

La tomodensitométrie abdomino-périnéale et l'entéroscanner, irradiants et non supérieurs aux techniques de résonance magnétique ne sont pas à privilégier, à plus forte raison en pédiatrie. Leur utilisation devrait se cantonner aux cas d'urgence, lorsque les moyens d'imagerie non irradiants ne sont pas disponibles (31).

Le transit baryté ou entéroclyse, examen historique de référence pour étudier l'intestin grêle ne doit plus être utilisé dans la démarche diagnostic et le suivi des patients MC avec atteinte grêlique (32).

Les recommandations pédiatriques actuelles issues de la révision des critères de Porto imposent une imagerie de l'intestin grêle par entéro-IRM ou par vidéo-capsule endoscopique (VCE) chez tous les patients suspects de MICI sauf en cas de RCH typique endoscopique et histologique (33).

d. Endoscopie et anatomo-pathologie

L'endoscopie digestive, comprenant la Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale (FOGD), l'iléo-colonoscopie et dans une moindre mesure la VCE, est l'examen clé du diagnostic de MICI.

Il est recommandé de réaliser chez tous les patients d'âge pédiatrique suspects de MICI une FOGD couplée à une iléo-colonoscopie (33,34).

L'iléo-colonoscopie permet de visualiser l'ensemble du tube digestif de l'anus à la portion distale de l'iléon lorsque le franchissement de la valvule de Bauhin est possible et de réaliser des biopsies multiples des différents segments étudiés. Cet examen permet de différencier MC et RCH. Il définit l'étendue et la sévérité des lésions (33).

La FOGD permet de visualiser le tube digestif de la bouche au duodénum à la recherche d'une localisation digestive haute. Elle doit être réalisée même en l'absence de signes cliniques d'atteinte du tractus digestif haut (34).

L'étude anatomopathologique des prélèvements endoscopiques évalue en détail l'atteinte des différentes couches muqueuses. Elle oriente fortement le diagnostic en faveur d'une MC lorsque des granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséuse sont retrouvés. La présence, entre autres, d'abcès cryptiques avec distorsion sera en faveur d'une RCH (1).

La VCE est indiquée, comme vu plus haut, chez tous les patients suspects de MICI sauf en cas de RCH typique endoscopique et histologique (33). Une méta-analyse de 2006 plaçait la VCE au 1^{er} rang des techniques diagnostiques de MC non sténosantes de localisation grêlique (35). Cet examen est contre-indiqué en cas de suspicion de sténose, de trouble de la motricité digestive ou chez les patients porteurs de pace-maker (36). Il est réalisable chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans (dépose duodénale per endoscopique de la capsule) mais aucune recommandation ne fait consensus en pratique pédiatrique à l'heure actuelle (36,37).

Le tableau n°1 résume les principales différences endoscopiques, topographiques et anatomopathologiques entre MC et RCH.

TABLEAU n°1 : PRINCIPALES DIFFERENCES ENDOSCOPIQUES, TOPOGRAPHIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES ENTRE MC ET RCH		
	MC	RCH
Aspect macroscopique des lésions	<p>Ulcérations apthoïdes avec rails longitudinaux</p> <p>Atteinte transmurale</p>	<p>Inflammation continue restant essentiellement muqueuse.</p> <p>Ulcérations de profondeur variée en cas d'atteinte plus sévère</p>
Aspect microscopique des lésions	<p>Mucosécrétion généralement conservée</p> <p>Granulomes épithélioïdes complets spécifiques de la MC dans 20 à 30% des cas</p>	<p>Déplétion de mucus</p> <p>Diminution de la densité cryptique</p> <p>Abcès cryptiques</p> <p>Surface muqueuse villoseuse</p>
Topographie et distribution des lésions	<p>Lésions typiquement segmentaires et multifocales, discontinues, pouvant s'étendre de la bouche à l'anus</p>	<p>Lésions typiquement homogènes et continues.</p> <p>Iléite terminale sur quelques cm possible dite iléite de reflux en cas de pan-colite</p> <p>Possible inflammation péri-appendiculaire</p>
Lésions ano-périnéales	<p>Ulcérations canalaies anales</p> <p>Pseudo-marisques ulcérées</p> <p>Fissures multiples</p> <p>Abcès et/ou fistules complexes</p>	<p>Fissures postérieures</p> <p>Abcès et/ou fistules simples admises mais rares et devant faire remettre en question le diagnostic</p>

4) TRAITEMENTS

Les MICI sont des pathologies chroniques, évoluant par poussées successives entrecoupées de phase de rémission plus ou moins longues. Les différentes thérapeutiques existantes ont donc un but double ; prendre en charge les poussées de la maladie dans le but d'obtenir une rémission d'une part, la maintenir le plus longtemps possible afin d'éviter les complications d'autre part.

Outre la rémission clinique, la guérison muqueuse, endoscopique et anatomo-pathologique, concept récent, est également recherchée. Une étude américaine de 2017 montrait qu'un tiers des enfants en rémission clinique présentait des signes endoscopiques d'activité de la maladie (38).

Des recommandations récentes ont été établies concernant la stratégie thérapeutique à adopter chez les patients d'âge pédiatrique atteints de MC (39) et de RCH (40).

a. La nutrition entérale exclusive (NEE)

La NEE est recommandée en 1^{ère} intention dans la MC en traitement d'induction. Elle consiste à délivrer de manière exclusive per os ou à l'aide d'une sonde naso-gastrique, un mélange polymérique sans fibre, normo-protidique, normo-énergétique enrichi en TGF-béta2, cytokine aux effets anti-inflammatoires, immuno-régulateurs et cicatrisants sur la muqueuse intestinale (41). Une méta-analyse de 2007 ne montrait pas de supériorité de la corticothérapie en traitement d'induction par rapport à la NEE en pédiatrie (42). Une étude de 2009 suggérait déjà que la NEE pouvait être envisagée en traitement d'induction quelque-soit la localisation luminale de la maladie (43).

L'administration du traitement s'effectue classiquement sur une durée de 6 à 8 semaines de manière exclusive. La réintroduction d'une alimentation normale doit se faire progressivement, parallèlement à une diminution progressive de la nutrition entérale spécifique (39).

La NEE n'a pas d'efficacité démontrée dans la RCH. Elle ne constitue pas un traitement de fond des MICI.

b. Corticothérapie

La corticothérapie orale est indiquée en traitement d'induction de seconde intention dans la MC lorsque la NEE n'est pas envisageable. Le budésonide est une alternative à la voie systémique en cas d'atteinte iléo-caecale isolée (39).

La corticothérapie orale voire intra-veineuse est indiquée dans la RCH en 1^{ère} intention en cas de présentation initiale sévère ou modérée et lorsque des symptômes extra-digestifs sont présents. Elle est indiquée en 2^{nde} intention derrière les amino-salicylés en cas d'échec de ceux-ci dans les formes peu actives à modérées de la maladie. Les différentes galéniques intra-rectales sont à réserver aux formes rectales pures, en 2^{nde} intention également après les lavements à base d'amino-salicylés (40).

Elle n'a pas sa place dans le traitement d'entretien des MICI (39,40).

Rappelons que l'épargne cortisonique est une préoccupation permanente, à fortiori en pédiatrie.

c. 5 amino-salicylés (5-ASA)

Les 5-ASA ont une action anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale. Ils constituent le traitement d'induction et d'entretien de 1^{ère} intention de la RCH dans les présentations initiales peu actives à modérée de la maladie.

La sulfasalazine et la mésalazine, par voie orale et/ou rectale sont les 5-ASA de choix. Un manque d'efficacité après 2 semaines de traitement bien conduit doit faire envisager une alternative thérapeutique (40).

Ils ne sont pas ou peu utilisés dans la prise en charge de la MC et réservés aux formes coliques pures de faible gravité. Seule la sulfasalazine aurait un effet thérapeutique démontré dans la MC, inférieur à celui des corticoïdes (44).

d. Antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques comme outil thérapeutique en traitement d'induction des MICI en pédiatrie est essentiellement basée sur l'extrapolation d'études concernant les adultes.

Les antibiotiques, au 1^{er} rang desquels le métronidazole et la ciprofloxacine, sont indiqués en traitement d'induction de la MC de localisation périnéale. Ils constituent une alternative aux thérapies immunosuppressives et aux biothérapies dans les présentations cliniques de moyenne gravité (45,46).

2 études pédiatriques ont également montré une efficacité de l'azythromycine combinée au métronidazole (47) et de la rifamycine (48) dans l'induction d'une rémission dans les formes de faible ou moyenne gravité de la MC non périnéales.

Concernant la RCH, l'utilisation des antibiotiques en traitement d'induction ou dans le maintien de la rémission n'est pas consensuelle. Une méta-analyse de 2011 montrait une hétérogénéité dans les différentes classes d'antibiotique utilisées avec cependant un effet bénéfique retrouvé en traitement d'induction chez l'adulte (45).

e. Thiopurines

Les thiopurines, thérapies immunosuppressives, comprenant l'azathioprine (AZT) et le 6-mercaptopurine sont indiquées dans la MC comme traitement d'entretien en cas de cortico-dépendance, de maladie évolutive marquée par des poussées fréquentes (au moins 2 poussées annuelles) et sévères ainsi qu'en prévention des récurrences post-opératoires (39). Leur utilisation dans la RCH est recommandée dans le maintien de la rémission en cas d'intolérance aux 5-ASA, de cortico-dépendance, de rechutes fréquentes malgré une utilisation optimale des 5-ASA et en relais à la corticothérapie après obtention de la rémission dans les formes initialement sévères (40).

Seules, elles ne sont pas recommandées en traitement d'induction. En effet, entre 8 à 14 semaines sont nécessaires à l'obtention d'une efficacité optimale (39,40).

Le phénotypage de l'activité Thiopurine S-méthyl transférase (TPMT) est essentiel avant d'initier un traitement par thiopurines et permet d'identifier les sujets à risque hématologique. Ainsi, les thiopurines sont contre-indiquées chez les patients présentant un déficit génétique en thiopurine-méthyl transférase.

En cours de traitement, il peut être intéressant de doser les métabolites actifs des thiopurines, 6-thioguanine nucleotides pour l'azathioprine et 6-méthylmercaptopurine pour la 6-

mercaptopurine afin d'apprécier l'observance, modifier la posologie en cas de maladie active ou d'effet indésirable (49).

f. Méthotrexate (MTX)

Le MTX représente une option thérapeutique dans le maintien de la rémission chez les patients MC d'âge pédiatrique dont le risque de rechute est considéré comme élevé. En pratique courante, son utilisation est réservée aux cas d'intolérance ou de contre-indication aux thiopurines lorsqu'un traitement immunosuppresseur est indiqué (50).

Dans la RCH, d'anciennes études concernant les adultes retrouvaient des résultats contradictoires quant à la capacité du MTX à maintenir la rémission (51,52). Une étude pédiatrique de 2010 montrait une efficacité du MTX dans le maintien de la rémission chez des patients en majorité non-répondeurs ou intolérants aux thiopurines (53). D'autres études sont cependant nécessaires afin de préciser l'utilisation du MTX dans la RCH (40).

g. Biothérapies (anti-TNF alpha)

Les anti-TNF alpha sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF alpha, cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle important dans la pathogénie des MICI.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF- α , inhibant ainsi son activité fonctionnelle.

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il diminue également le taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

L'infliximab serait plus efficace que l'adalimumab dans l'obtention et le maintien de la rémission chez les patients RCH, d'efficacité similaire dans la MC (54).

Les anti-TNF alpha sont recommandés en traitement d'induction et dans le maintien de la rémission chez les patients cortico-dépendants ayant une maladie toujours active malgré une thérapie immunosuppressive (et/ou par 5-ASA dans la RCH) bien conduite, en cas de cortico-

résistance. Son utilisation en 1^{ère} intention est réservée aux formes initialement graves. Dans la MC, c'est le traitement inducteur de choix des formes périnéales fistulisantes actives, en combinaison avec la chirurgie, si besoin, et l'antibiothérapie.

Les schémas thérapeutiques sont bien codifiés. Le statut tuberculeux doit être déterminé avant d'initier le traitement (39,40).

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des anti-TNF alpha dans l'induction et le maintien de la rémission, l'épargne cortisonique, la guérison muqueuse, que ce soit dans la MC (55,56) ou la RCH (57) dans les indications citées plus haut. Dans la MC, des reports de cas retrouvent un intérêt particulier des anti-TNF alpha dans la prise en charge des MEI de la maladie (58,59).

Bien que pratiquée en pédiatrie, le rapport bénéfices-risques et les indications de la combinaison associant thiopurines ou MTX et anti-TNF alpha restent à préciser.

h. Autres immunosuppresseurs

Le thalidomide, immunosuppresseur puissant appartenant à la famille des anti-TNF alpha, classiquement utilisé pour son activité anti-tumorale, peut présenter une alternative à l'infliximab ou l'adalimumab dans le traitement d'entretien de la MC en cas de non-réponse ou de perte de réponse aux anti-TNF alpha classiquement utilisés. Du fait des nombreux effets indésirables qu'il peut engendrer, son utilisation doit rester exceptionnelle (39).

Dans la RCH, le tacrolimus ou la cyclosporine, puissants immunosuppresseurs inhibiteurs de la calcineurine modulant la réponse immunitaire lymphocytes T médiée peuvent être envisagés en cas de colite aiguë grave (40,60).

i. Chirurgie

La chirurgie est à envisager en dernier recours dans la prise en charge thérapeutique des MICI.

Dans la MC, le drainage chirurgical d'un abcès, une fissurectomie et/ou la mise à plat d'une fistule peuvent être décidés en complément d'un traitement antibiotique. L'adjonction dans ce cas d'un traitement d'entretien par anti-TNF alpha ou thiopurines est la règle (39). Une résection

digestive s'impose chez les patients réfractaires à un traitement médicamenteux optimal bien conduit ayant une atteinte iléale isolée, peu étendue, dans les formes sténosantes ou encore en cas de perforation digestive. La résection dans ce cas doit être la plus courte possible en particulier en prévention du syndrome du grêle court. On estime que 80 % des patients auront une ou plusieurs interventions chirurgicales dans les vingt 1ères années d'évolution de la maladie (61).

Dans la RCH, on considère que la résection du segment digestif atteint est curatrice. La colectomie, plus ou moins étendue, est indiquée chez les enfants cortico-résistants dont la maladie est toujours active malgré un traitement médicamenteux optimal ou en cas de dysplasie. Elle se fait le plus souvent en 2 temps avec réalisation d'une iléostomie de décharge, création d'un réservoir iléal et rétablissement de la continuité iléo-anale dans un second temps (40,62).

I/ INTRODUCTION

L'épidémiologie descriptive des MICI chez l'adulte a permis de mettre en avant une hétérogénéité temporelle dans leur avènement. Ainsi, l'émergence de la RCH a précédé de quelques années celle de la MC. L'incidence actuelle de la RCH semble se stabiliser tandis que celle de la MC poursuit une progression ascendante (5,63,64).

Une hétérogénéité géographique a également été mise en évidence. En effet, l'incidence et la prévalence des MICI débutant à l'âge adulte les plus élevées sont classiquement décrites en Europe du Nord et en Amérique du Nord mais également en Australie et en Nouvelle-Zélande, plus faibles dans les pays en développement et en Asie dans un contexte globale d'augmentation de ces paramètres (65).

Il est supposé que différents facteurs de risque environnementaux joueraient un rôle central dans l'émergence des MICI et leur disparité géographique mais leurs définitions et mécanismes d'action demeurent incomplètement connus. De même, la relation entre susceptibilités génétiques et rôle de l'environnement dans la pathogénèse des MICI n'est pas clairement élucidée (65–67).

Jusqu'à 25% des MICI diagnostiquées le sont à l'âge pédiatrique (68,69). Chez l'enfant, l'incidence et la prévalence des MICI augmentent dans les pays développés comme dans les pays en développement, phénomène dû principalement à l'augmentation de l'incidence de la MC. Les données de l'épidémiologie descriptive sont moins univoques et les études moins nombreuses en pédiatrie, en particulier concernant les pays en développement, ne permettant pas d'affirmer la présence ou non d'une hétérogénéité spatiale dans leur répartition (67).

Les MICI débutant chez l'enfant se caractérisent par une atteinte digestive plus étendue au diagnostic. Ainsi, dans la MC, une localisation exclusivement grêlique est rare alors qu'une présentation iléo-colique est plus fréquente. Dans la RCH, une pan-colite est plus souvent retrouvée par rapport à l'adulte. La progression des lésions est plus rapide et l'intensité de l'activité inflammatoire semble plus importante dans les MICI pédiatriques (69–73). Ces constatations suggèrent que les MICI de l'enfant auraient des mécanismes pathogéniques différents comparativement aux formes débutant à l'âge adulte (74).

Par ailleurs, leur prise en charge thérapeutique repose sur des recommandations précises, souvent extrapolées d'études réalisées chez l'adulte (39,40,60). Plusieurs registres constitués en pédiatrie décrivent les patients atteints de MICI au diagnostic et durant une période de suivi prédéfinie en termes de traitement délivré et d'évolution de la maladie. Il en ressort que les MICI pédiatriques présentent une course évolutive agressive, comme vu plus haut, et que le recours aux thérapies immuno-modulatrices (immunosuppresseurs et biothérapies) occupe une part prépondérante dans leur prise en charge (72,75,76).

A travers notre expérience professionnelle, les MICI pédiatriques sur l'île de la Réunion nous semblaient particulièrement sévères, nécessitant une prise en charge thérapeutique intense. Elles nous paraissaient également relativement fréquentes.

A notre connaissance, il n'y avait pas d'étude épidémiologique concernant les MICI à la Réunion, aussi bien en médecine adulte qu'en pédiatrie. Maladies émergentes, source de nombreux travaux de recherche fondamentale, il nous paraissait intéressant de situer la population pédiatrique réunionnaise face à ce problème naissant de santé publique.

L'île de la Réunion étant une île française développée située dans l'océan indien, l'incidence et la prévalence des MICI pédiatriques étaient-elles comparables à celle des autres pays développés ?

II/ MATERIEL ET METHODE

1) TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU de l'île de la Réunion.

2) POPULATION D'ETUDE

a. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients d'âge pédiatrique (de la naissance à 17 ans révolus) suivis au CHU de la Réunion (sites de Saint-Pierre et Saint-Denis) et pour lesquels le diagnostic certain de MICI avait été posé sur l'île entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015.

b. Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels un diagnostic différentiel avait finalement été posé, les patients perdus de vue avant la certitude diagnostic de MICI, les patients dont les 1ers symptômes évocateurs apparaissaient à l'âge pédiatrique mais diagnostiqués à l'âge adulte, les patients évacués sanitaires mahorais ou comoriens diagnostiqués MICI avant leur arrivée sur l'île de la Réunion et pris en charge ponctuellement du fait de la carence de moyens sur l'île de Mayotte ont été exclus.

3) OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'incidence et la prévalence des MICI en pédiatrie sur l'île de la Réunion durant la période d'étude et de les comparer aux données de la littérature.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire les différentes formes phénotypiques au diagnostic,
- mettre en évidence les éventuelles particularités régionales des MICI pédiatriques sur l'île de la Réunion,
- préciser les différentes thérapeutiques introduites initialement et durant la 1^{ère} année de suivi,
- évaluer l'évolution de la maladie durant cette 1^{ère} année.

4) RECUEIL DES DONNEES

Le recueil de données s'est effectué à l'aide des dossiers médicaux de chaque patient, consultés soit au CHU sud ou au CHU nord. Aucun élément de ces dossiers n'a été dupliqué. Les données ont été colligées sur tableur accompagné de son dictionnaire des variables.

Afin de conserver l'anonymat des patients inclus, nous les avons simplement numérotés sans faire de distinction entre MC, RCH et CI selon l'ordre d'intégration dans le tableur.

Nous avons procédé au recueil de données en s'intéressant tout d'abord au centre où était suivi chaque patient (CHU Nord ou Sud) puis nous avons précisé pour chacun d'entre eux la date de diagnostic, l'âge au diagnostic et le sexe.

Dans un souci d'exhaustivité, tous les hépato-gastro-entérologues libéraux du territoire, les services d'hépatogastro-entérologie adulte du CHU ainsi que les services de pédiatrie des autres centres hospitaliers publics (sites de Saint-Paul et Saint-Benoît) de l'île de la Réunion ont été contactés via courriel informatique ou directement par téléphone pour ne pas méconnaître d'autres cas de MICI pédiatriques non suivies au CHU.

Par ailleurs, les registres Affection Longue Durée (ALD) des patients d'âge pédiatrique présents dans la base de données Hippocrate Décisionnel de la Caisse Générale de Sécurité Sociale de la Réunion (CGSS) (comprenant les affiliés au régime Général, au régime Agricole et aux sections locales mutualistes) atteints de MICI à la Réunion au 1^{er} janvier 2011 et au 31 décembre 2015 ont été recueillis avec l'accord du service médical de la sécurité sociale, ceci afin

de nous permettre le calcul de la prévalence et le suivi de son évolution sur la période d'étude prédéfinie.

5) DEFINITION ET MESURE DES VARIABLES

L'incidence a été exprimée en nombre de nouveau cas par an et pour 100.000 habitants réunionnais d'âge pédiatrique. Elle a été estimée pour chaque année d'étude (incidence annuelle) ainsi que pour la durée totale de notre étude (incidence annuelle moyenne).

La prévalence a été estimée au début et à la fin de l'étude et exprimée en nombre total de cas répertoriés sur l'île de la Réunion pour 100.000 enfants.

Nous ne disposons pas des données démographiques année par année durant notre étude. Ainsi, nous avons réalisé une normalisation de l'effectif pédiatrique réunionnais entre 2011 et 2015, en prenant en compte la moyenne des recensements de 2011 et 2014, considérant que la population pédiatrique ne variait pas significativement entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015.

Le tableau n°2 renseigne les différentes variables étudiées et apporte quelques précisions sur leur collecte lorsque nous jugions nécessaire de l'explicitier.

TABLEAU n°2 : DEFINITION ET MESURE DES VARIABLES		
DONNEES RECUEILLIES		PRECISIONS
ANTECEDENTS	PERSONNELS	Liste non exhaustive. Recherche systématique d'une appendicectomie.
	FAMILIAUX	Recherche de la présence de MICI chez les apparentés au 1er degré.
MEDECIN ORIENTANT vers le gastro-pédiatre		Renseignement de la spécialité du médecin ayant adressé chaque patient au gastro-pédiatre.
DELAI DIAGNOSTIC		Intervalle de temps exprimé en mois entre l'apparition des 1ers symptômes et le diagnostic de la maladie.
SYMPTOMATOLOGIE	Générale/intestinale	Liste non-exhaustive de symptômes présents au diagnostic.
	MEI	Recherche des MEI articulaires, dermatologiques, ophtalmologiques, buccales (aphtose), présence d'une HAI et/ou d'une CSP associée.

DONNEES ANTHROPOMORPHIQUES (au diagnostic et à 1 an de suivi)	IMC	Calcul de l'Indice de Masse corporelle : insuffisance pondérale lorsqu'inférieur au troisième percentile pour l'âge et le sexe.
	P/PAT	Calcul de l'indice de Waterlow : rapport entre le poids de l'enfant et le poids attendu pour la taille (P/PAT). On parlait de dénutrition aiguë modérée lorsqu'il était inférieur à 0.8 (ou < -2 DS) ou sévère lorsqu'il était inférieur à 0.7.
	T/A	Calcul de l'indice taille pour âge (T/A) qui correspond au rapport de la taille mesurée sur la taille moyenne de la population à l'âge du patient qui signait une dénutrition chronique lorsqu'il était inférieur à 0.8.
	VC	Calcul de la vitesse de croissance (VC) en cm/an.
	Ralentissement/cassure	Ralentissement ou cassure de la courbe staturale et/ou pondérale.
CLASSIFICATION DE LA MALADIE (au diagnostic et à 1 an de suivi)	<p>Utilisation des critères de la classification de Paris chez les patients atteints de MC comme chez ceux atteints de RCH (annexes 1 et 2). La classification de Paris, qui date de 2010, est une actualisation de la classification de Montréal qui apporte quelques précisions supplémentaires en pédiatrie.</p> <p><u>Chez les patients MC :</u></p> <p>Elle sépare en 2 groupes les enfants âgés de plus ou moins de 10 ans au diagnostic, détaille la localisation digestive haute selon sa présence en aval ou en amont de l'angle de Treitz, angle marquant la transition entre la fin du duodénum et le début du jéjunum. Ainsi, un patient L4a aura une localisation digestive haute située entre la bouche et l'angle de Treitz ; un patient L4b aura une localisation située entre l'angle de Treitz et les 2/3 proximaux de l'iléon. Elle introduit un nouveau stade évolutif B2B3 correspondant à une maladie sténosante B2 ET fistulissante B3 au diagnostic et durant le suivi. Enfin, elle permet de préciser la présence ou non d'un retard de croissance au diagnostic.</p> <p><u>Chez les patients RCH :</u></p> <p>elle comprend 2 items : l'extension de la maladie et sa sévérité. La classification de Paris introduit le concept d'extension pan-colique E4 ainsi que l'appréciation de l'évolutivité de la maladie en différenciant les patients qui n'ont pas eu de poussée sévère S0 de ce qui en ont eu une ou plusieurs S1.</p>	

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Endoscopie	Précisions sur la réalisation ou non d'une FOGD et/ou d'une iléo-colonoscopie et/ou d'une VCE.
	Imagerie	Précisions sur la réalisation ou non d'une échographie abdominale, d'une IRM pelvienne, d'une entéro-IRM, d'une entéro-TDM, d'un scanner abdomino-pelvien.
	Biologie	Présence d'ASCA et/ou de pANCA, renseignement du taux d'hémoglobine, de la VS, de la CRP, de l'albuminémie et de la pré-albuminémie au diagnostic. Recherche de la réalisation d'un dosage de la CF. Chez les patients recevant de l'AZT, recherche de la présence préalable ou non d'un phénotypage de l'activité TPMT. Chez les patients recevant un anti-TNF alpha, recherche de la présence ou non d'une évaluation du statut tuberculinique (réalisation d'un test quantiféron et/ou IDR à la tuberculine).
	Histologie	Chez les patients MC, recherche de la présence ou non d'un granulome inflammatoire géant-cellulaire.
TRAITEMENTS PRESCRITS (au diagnostic, à 6 mois et 1 an de suivi) +/- effets secondaires	Traitement diététique	2 situations ont été envisagées : la NEE couvrant l'ensemble des besoins énergétiques du patient et le traitement diététique non-exclusif ou Nutrition Entérale Partielle NEP.
	5-ASA	Précisions sur la délivrance per os et/ou intra-rectale.
	Corticothérapie	Utilisation de prednisone, de prednisolone, de méthyl-prednisolone, de budésonide ou d'acétate d'hydrocortisone par voie intra-rectale. Précision pour chaque patient recevant ou ayant reçu une corticothérapie du statut cortico-sensible, cortico-dépendant ou cortico-résistant.
	Immunosuppresseurs	Usage de MTX, d'AZT ou de son métabolite inactif, la mercaptopurine.
	Anti-TNF alpha	Par voie intra-veineuse IV (Infliximab) ou par voie sous-cutanée SC (Adalimumab),
	Antibiothérapie	Précision de la classe utilisée le cas échéant.
	Combo-thérapie	Prescription concomitante d'immunosuppresseur (MTX ou AZT) et d'anti-TNF alpha.
	Chirurgie	Mise à plat d'une fistule et/ou drainage d'un abcès, nécessité d'une résection digestive.
COMPLICATIONS durant la 1^{ère} année de suivi	Nécessité ou non d'une transfusion en Concentrés de Globule Rouge (CGR), perforation digestive, nécessité ou non d'une prise en charge chirurgicale lourde (résection digestive).	
HOSPITALISATIONS durant la 1^{ère} année de suivi	Nombre d'hospitalisations en 1 an de suivi et précision du motif le cas échéant. N'était pas comptabilisée comme hospitalisation les patients venant au CHU en hôpital de jour pour leurs injections d'anti-TNF alpha SC ou IV.	
POUSSEES EVOLUTIVES DE LA MALADIE	Nombre de poussées évolutives de la maladie en 1 an de suivi.	

<p>ACTIVITE DE LA MALADIE (au diagnostic, à 6 mois et 1 an de suivi)</p>	<p>Activité de la maladie appréciée en calculant au diagnostic puis à 6 mois et 1 an de suivi le Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) chez les patients RCH et le Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) chez les patients MC (annexes 3 et 4) (77,78). Nous avons utilisé le short PCDAI (annexe 5) (79,80) qui est un score d'activité simplifié de la MC lorsque nous ne disposions pas des données suffisantes et nécessaires au calcul du PCDAI. L'activité était alors évaluée comme faible, modérée ou sévère en fonction des scores obtenus. Un score inférieur à 10 était synonyme de rémission clinique.</p>
---	---

6) ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Une analyse descriptive et comparative des données a été menée.

- Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les proportions ont été encadrées de leur Intervalle de Confiance fixé à 95% (IC 95%).
- Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et/ou médiane, accompagnées de leur écart-type ou de leur intervalle interquartile (Q1-Q3).

L'analyse bivariée de comparaison de 2 pourcentages a été effectuée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher selon les conditions d'application.

L'analyse comparative des données quantitatives a été effectuée par le test de Student, de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis selon les conditions d'application.

Les comparaisons sur séries appariées ont été effectuées par le test de Mac-Némar, le test exact de Fischer, le test de la différence de Student ou le test des rangs de Wilcoxon selon les conditions d'application.

Le seuil de significativité (p-value) retenu pour l'ensemble des tests était fixé au chiffre habituel de 0,05.

L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4®.

7) CONSIDERATIONS ETHIQUES

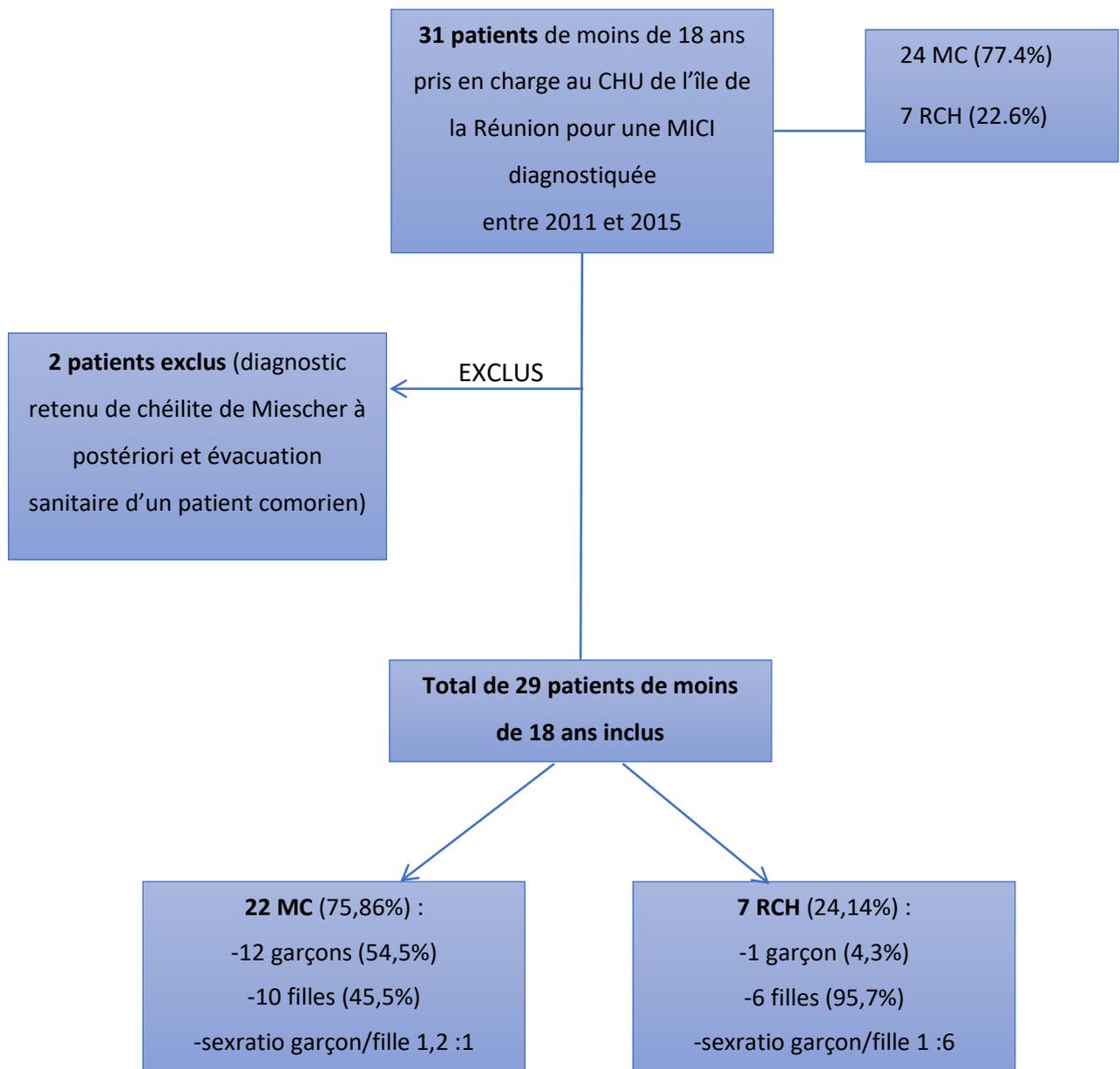
Le format de l'étude, non-interventionnel, monocentrique et le recueil des données réalisé rétrospectivement, portant sur des éléments déjà collectés (travail sur dossier médical uniquement n'intégrant aucune donnée nominative) ne rentrait pas dans le cadre des obligations de la loi Jardé. Nous avons transmis une déclaration normale à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Par ailleurs, une convention a été signée entre le CHU et la sécurité sociale visant à garantir l'anonymat des patients.

III/ RESULTATS

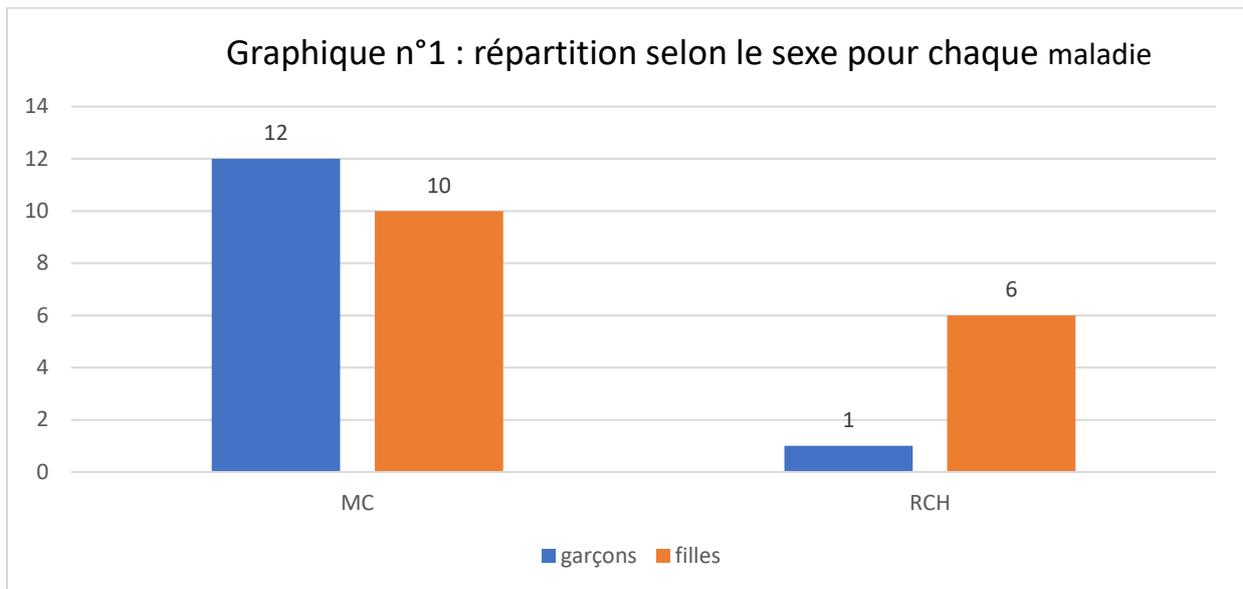
1) CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE

Le Diagramme de flux suivant illustre le cheminement d'inclusion de nos patients. Aucun cas de CI n'a été recensé sur la période d'étude.



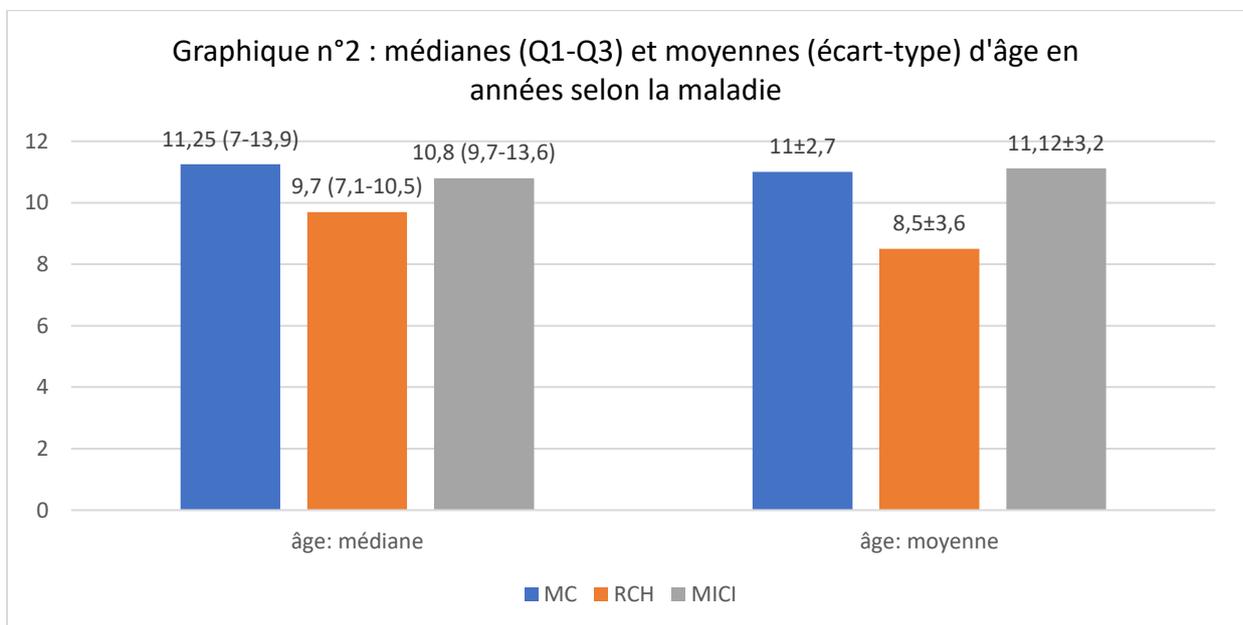
Il n'y avait pas de patient suivi exclusivement par les gastro-entérologues libéraux ou les services de pédiatrie des hôpitaux périphériques de la région.

Le graphique n°1 illustre la répartition selon le sexe pour chaque maladie.



Les prépondérances masculine dans la MC ($p=0.08$), féminine dans la RCH ($p=0.064$) ou concernant les MICI ($p=0.058$) n'étaient pas statistiquement significatives.

L'âge moyen et médian au diagnostic selon la maladie est illustré dans le graphique n°2.



2) INCIDENCE ET PREVALENCE

On comptabilisait 247.589 enfants au 1^{er} janvier 2011 à la Réunion (126.721 garçons et 120.868 filles) et 244.905 enfants en 2014 (124.037 garçons et 118.731 filles) (données de l'Observatoire Régional de la Santé et de l'INSEE). Nous avons considéré la moyenne de ces 2 recensements, soit 246.247 enfants, pour estimer l'incidence et la prévalence.

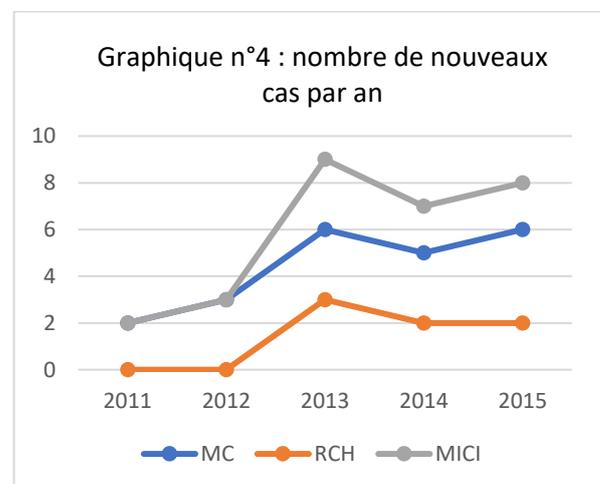
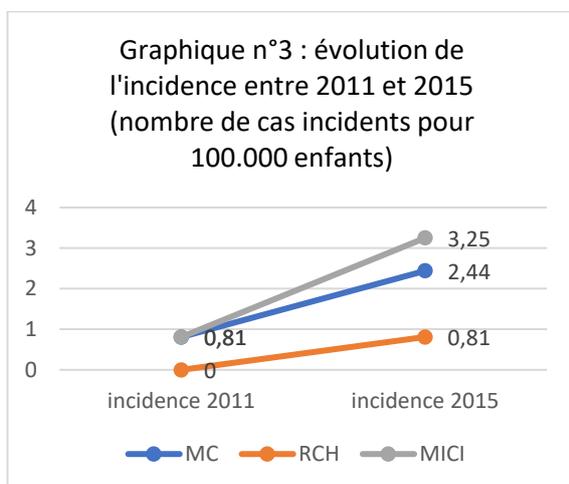
a. Incidence

TABLEAU n°3 : INCIDENCE ANNUELLE MOYENNE SUR LA PERIODE D'ETUDE POUR 100.000 ENFANTS [IC 95%]	
MICI	2.36/100.000 [1.50-3.21]
MC	1.78/100.000 [1.04-2.53]
RCH	0.57/100.000 [0.23-1.17]

L'incidence annuelle moyenne était significativement plus élevée pour la MC, comparativement à la RCH ($p=0.03$).

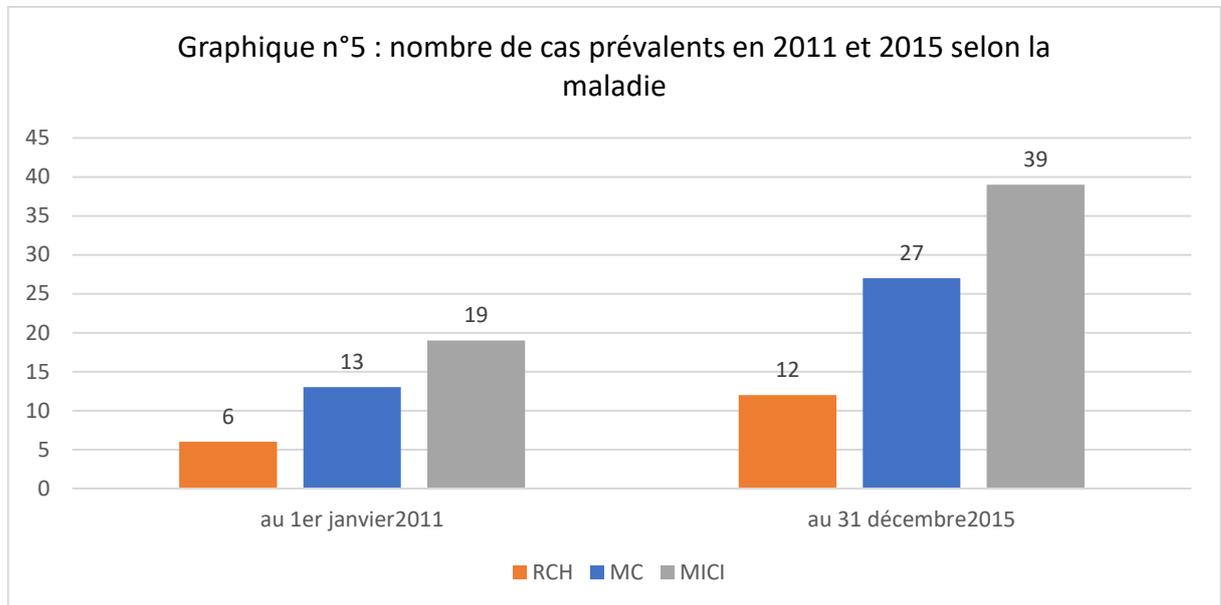
Un pic incident était constaté en 2013 à 3.65 pour 100.000 enfants (IC 95% [2.77-4.53]). L'incidence la plus faible était retrouvée en 2011, estimée à 0.81 pour 100.000 enfants (IC 95% [0.10-2.93]).

Entre 2011 et 2015, l'incidence annuelle des MICI évoluait de 0.81 à 3.25 pour 100.000 enfants (IC 95% [1.40-6.40]) ($p=0.007$), de 0.81 à 2.44 pour 100.000 enfants concernant la MC ($p=0.012$) et de 0 à 0.81 pour 100.000 enfants concernant la RCH ($p=0.012$) (graphique n°3).

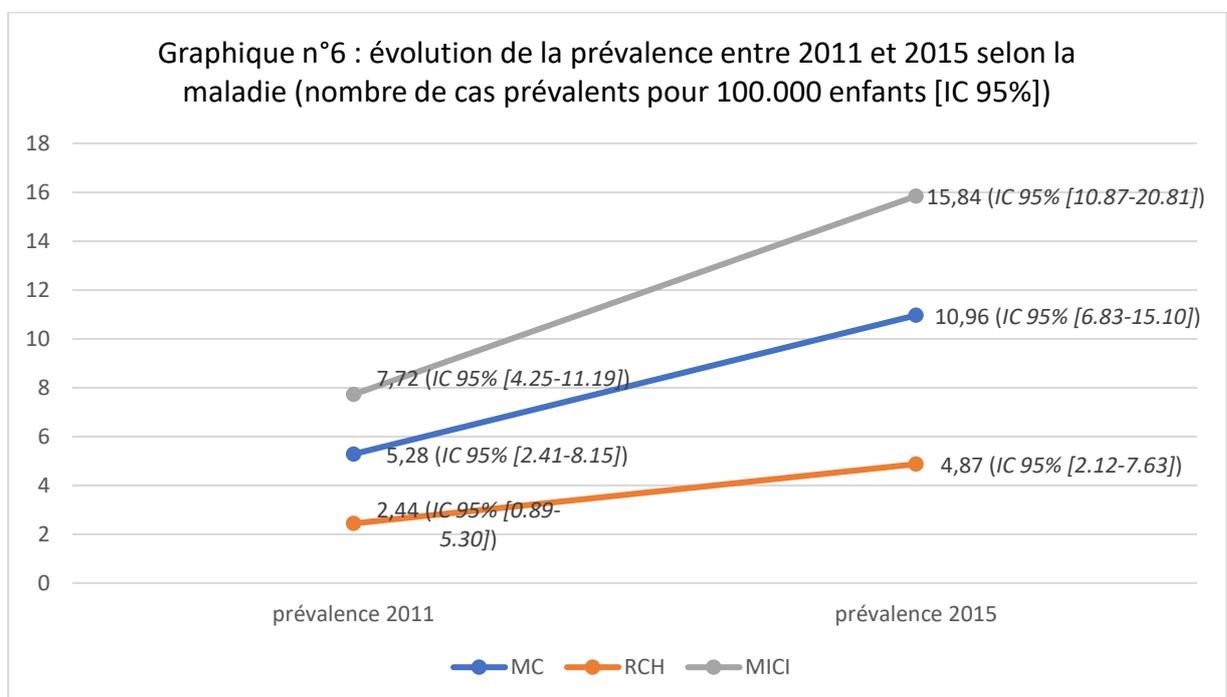


b. Prévalence

Le nombre de cas prévalents de MICI, MC et RCH en 2011 et 2015 est illustré dans le graphique n°5. Le détail des patients prévalents est précisé en annexes 6 et 7.



L'évolution de la prévalence entre 2011 et 2015 est illustrée dans le graphique n°6.



3) PRINCIPAUX ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX

a. Antécédents personnels

Les antécédents personnels des patients atteints de RCH et MC sont résumés dans le tableau n°4.

TABLEAU n°4 : PRINCIPAUX ANTECEDENTS DES PATIENTS ATTEINTS DE RCH ET DE MC		
ANTECEDENTS	RCH	MC
	n(%)	n(%)
Total	7(100)	22(100)
Prématurité	1(14,3) ; 1NA	1(4,5)
Césarienne	1(14,3) ; 1NA	3(13,6) ; 1NA
Asthme du nourrisson	1(14,3) ; 1NA	0(0)
Asthme	2(28,6)	5(22,7)
Eczéma	0(0)	2(9,1)
Adénoïdectomie	0(0)	3(13,6)
Appendicectomie	0(0)	0(0)
Amygdalectomie	1(14,3) ; 1NA	0(0)

b. Antécédents familiaux de MICI

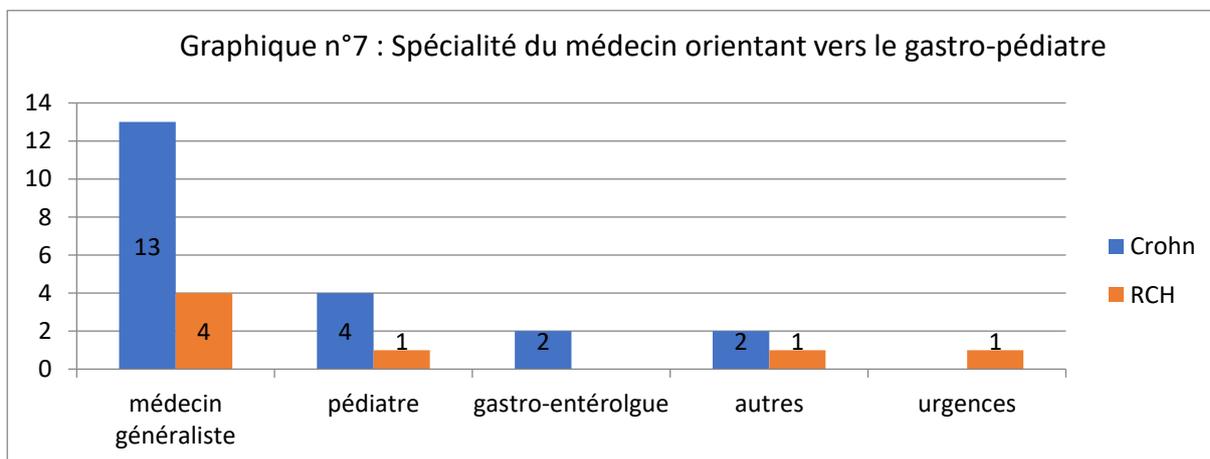
Il n'y avait pas d'antécédent familial connu de MICI chez les apparentés au 1^{er} degré aussi bien pour les patients MC que RCH.

A noter la présence d'une MC chez une parente du 4^{ème} degré chez un patient MC.

4) PARCOURS DE SOINS ET DELAI AVANT DIAGNOSTIC

a. Médecin orientant vers le gastro-pédiatre

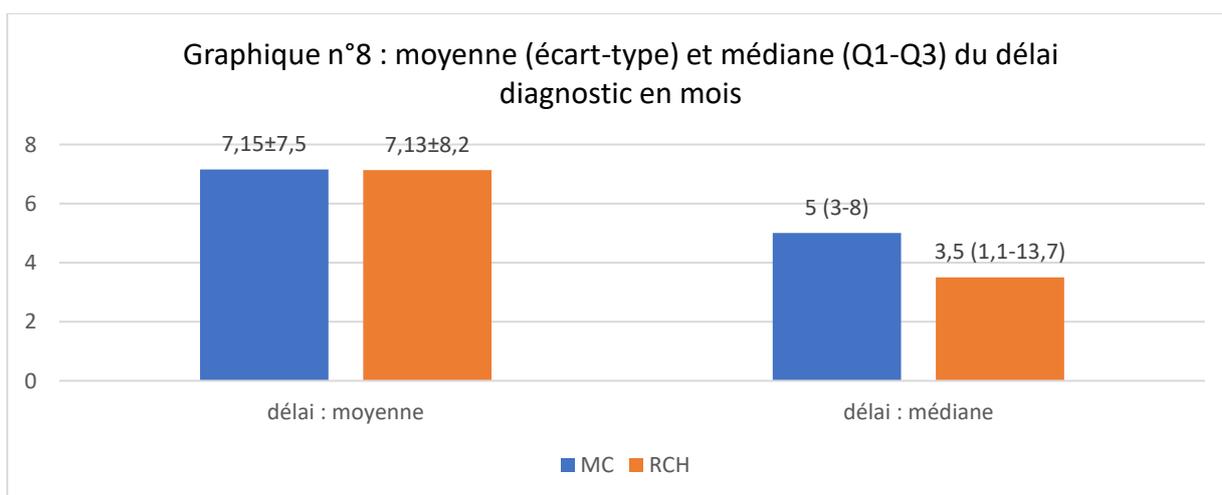
Le mode d'orientation au gastro-pédiatre selon la maladie est résumé dans le graphique n°7.



Une majorité de patients (n=17, 58,6%) avait été adressée au gastro-pédiatre par le médecin traitant.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents parcours menant à l'avis gastro-pédiatrique que l'on considère les MICI, la MC ou la RCH ($p=0.6$).

b. Délai diagnostique



Le délai entre l'apparition des 1ers symptômes et le diagnostic était compris entre 0.3 et 36 mois pour la MC, entre 0.25 et 18 mois concernant la RCH.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la MC et la RCH concernant la moyenne ou la médiane de délai entre les premiers symptômes et le diagnostic ($p=0.36$).

5) SYMPTOMES AU DIAGNOSTIC

Les symptômes initiaux retrouvés au diagnostic sont résumés dans le tableau n°5.

TABLEAU n°5 : SYMPTOMES INITIAUX DES PATIENTS MC ET RCH		
SYMPTOMES	MC	RCH
	n(%)	n(%)
Total	22(100)	7(100)
<i>Diarrhées</i>	15(68,2)	7(100)
<i>Rectorragies</i>	8(36,4)	7(100)
<i>Douleurs abdominales</i>	15(68,2)	4(57,1)
<i>Nausées, vomissements</i>	4(18,2)	2(28,6)
<i>Constipation</i>	5(22,7)	0(0)
<i>Fièvre</i>	7(31,8)	1(14,3)
<i>AEG</i>	15(68,2)	3(42,9)

6) MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES

Les MEI présentes au diagnostic chez les patients MC et RCH sont résumées dans le tableau n°6.

TABLEAU N°6 : MEI CHEZ LES PATIENTS MC ET RCH		
SYMPTOMES	MC	RCH
	n(%)	n(%)
Total	22(100)	7(100)
<i>Aphthose buccale</i>	8(36,4)	0(0)
<i>Arthralgies (+/- arthrite)</i>	2(9,1)	0(0)

Des arthralgies étaient rapportées chez 2 patients MC (9,1%) sous la forme d'une monoarthrite intermittente de la cheville droite chez l'un, non précisées chez l'autre.

Nous n'avons pas retrouvé de manifestations ophtalmologiques (uvéite, sclérite, épisclérite etc.) ou cutanées (à type de rash, d'érythème noueux ou de pyoderma gangrenosum). Aucun patient ne présentait d'HAI ou de CSP associée.

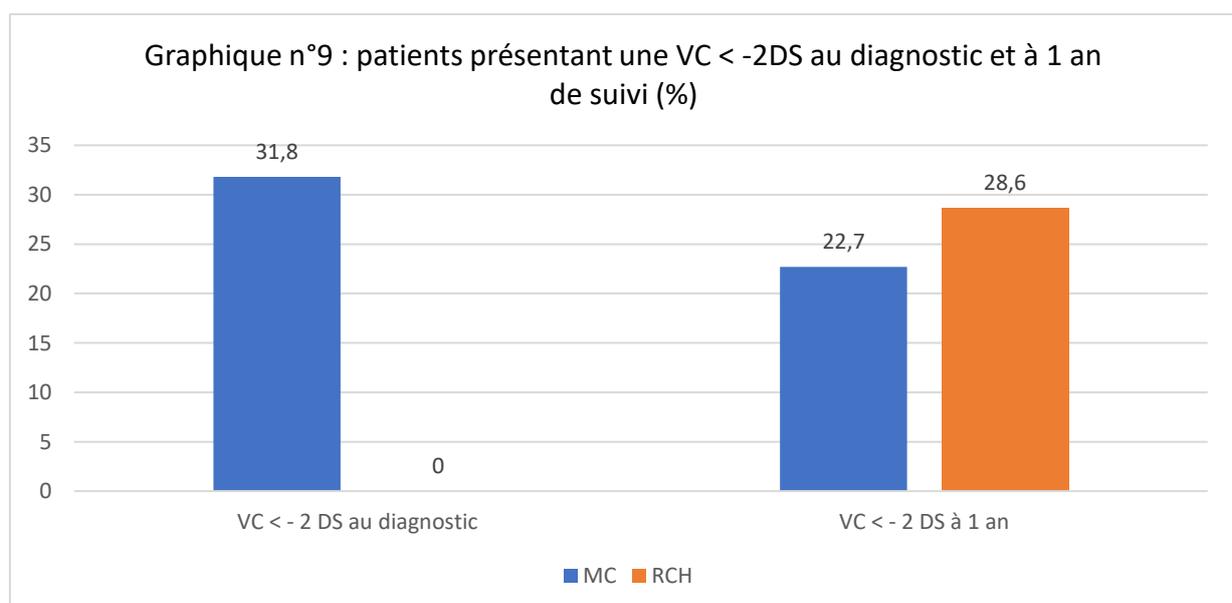
7) EVALUATION STATURO-PONDERALE AU DIAGNOSTIC ET DURANT LE SUIVI

La différence entre le nombre de patients MC (n=18, 81,8%) et RCH (n=3, 42,9%) présentant une stagnation ou une perte de poids au diagnostic était statistiquement significative ($p=0.041$).

4 patients MC (18,2%) et 3 patients RCH (42,9%) ne présentaient ni retard de croissance staturale, ni stagnation ou perte de poids au diagnostic.

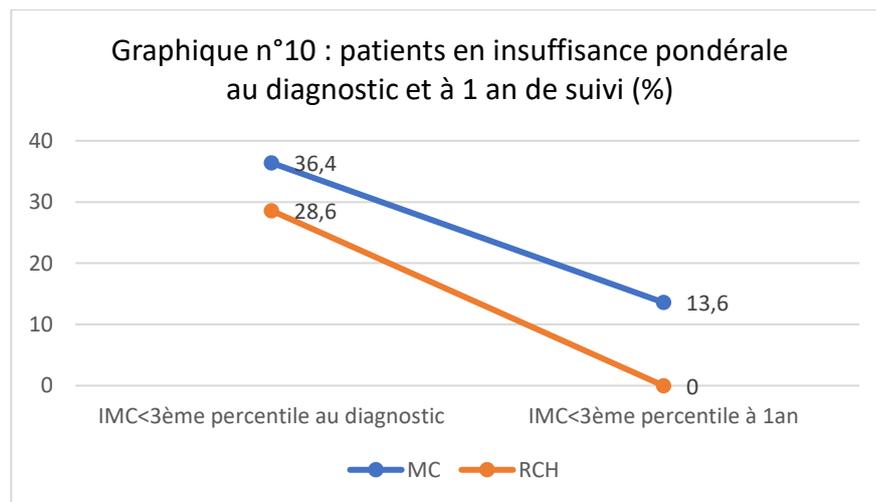
Le rapport T/A était toujours supérieur à 0.8 au diagnostic et à 1 an de suivi, chez les patients MC comme chez ceux RCH. Aucun patient n'avait une taille inférieure à -2 DS que ce soit au diagnostic ou à 1 an de suivi.

Le graphique n°9 illustre l'évolution du pourcentage de patients présentant une VC < -2 DS durant l'année précédant le diagnostic et au terme d'un an de suivi.



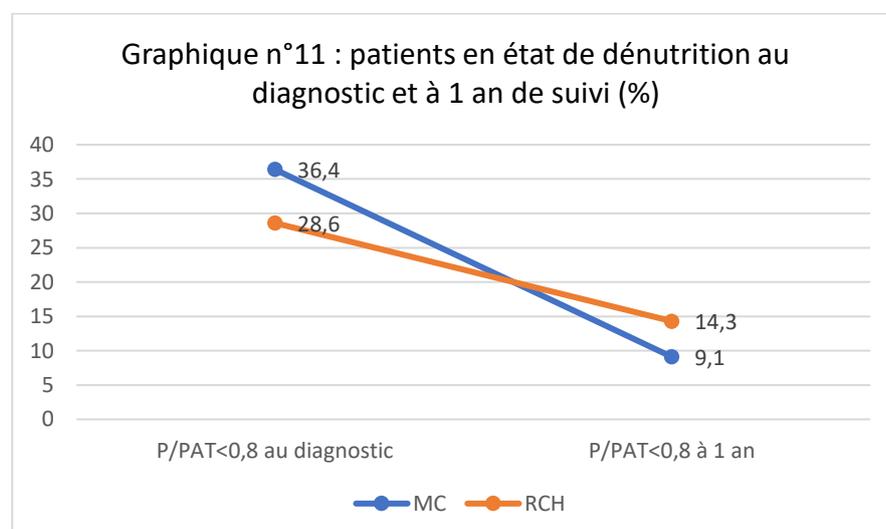
Il n'y avait pas de différence significative entre MC et RCH, au diagnostic comme à 1 an de suivi, concernant le Ralentissement de la Vitesse de Croissance (RVC) ($p=0.14$). 5 patients MC (22,7%) présentaient un RVC entraînant une diminution du Z-score > 1 durant l'année précédant le diagnostic. 4 patients MC (18,2%) présentaient une diminution de leur Z-score de plus de 0.75 à l'issue de la 1^{ère} année de suivi. Cela n'intéressait aucun patient RCH.

Le graphique n°10 illustre l'évolution du pourcentage de patients présentant une insuffisance pondérale, d'après l'IMC, au diagnostic et à 1 an de suivi.



La différence entre le pourcentage de patients MC avec un IMC $<$ au 3^{ème} percentile au diagnostic et à 1 an de suivi n'était pas significative ($p=0.14$), de même pour les patients RCH ($p=0.14$). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 maladies ($p=0.28$).

Le graphique n°11 illustre l'évolution du pourcentage de patients en état de dénutrition, d'après l'indice de Waterlow (P/PAT), au diagnostic et à 1 an de suivi.



Il y avait significativement moins de patients MC considérés dans un état de dénutrition d'après le P/PAT à 1 an de suivi ($p < 0.001$). Cette différence n'était pas significative chez les patients RCH ($p = 0.77$). Nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les 2 maladies ($p = 0.41$)

Chez les patients MC, un IMC inférieur au 3^{ème} percentile était toujours associé à un P/PAT < 0.8 et inversement ($p < 0.001$).

8) CLASSIFICATION AU DIAGNOSTIC

a. Chez les patients MC

TABLEAU n°7 : CLASSIFICATION DE PARIS POUR LA MC AU DIAGNOSTIC	
	n(%)
Total	22(100)
Age au diagnostic	
A1a (<10 ans)	8(36,4)
A1b (10-17 ans)	14(63,6)
Localisation	
L1 seul (1/3 distal iléon +/- caecum)	3(13,6)
L2 seul (colon seul)	1(4,5)
L3 seul (iléo-colique)	10(45,5)
L4a seul (tube digestif au-dessus du Treitz)	1(4,5)
L4b seul (jéjunum et/ou 2/3 proximaux de l'iléon)	0(0)
L3+L4a	5(22,7)
L3+L4a+L4b	1(4,5)
L2+L4a+L4b	1(4,5)
Phénotype/Evolution	
B1 (inflammatoire=non sténosant, non fistulisant)	1(50)
B2 (sténosant)	2(9,1)
B3 (fistulisant)	9(40,9)
B2B3 (sténosante et fistulisant)	0(0)
p (maladie périnéale)	11(50)
Croissance	
G0 (pas de retard de croissance)	17(77,3)
G1 (retard de croissance)	5(22,7)

Il y avait significativement plus de patients A1b au diagnostic ($p < 0.001$).

La localisation était majoritairement iléo-colique (L3) ($n=16$, 72,7%). Cette localisation était significativement plus fréquente que la localisation L1 ($p=0.013$), supériorité qui n'était pas statistiquement démontrée par rapport aux autres localisations ($L3 > L2$, $p=0.06$).

2 patients (9,1%) avaient une évolution sténosante B2 (aspect pseudo-tumoral de la valvule de Bauhin chez l'un, rétrécissement luminal iléal à la jonction entre l'iléon sain-malade chez l'autre).

b. Chez les patients RCH

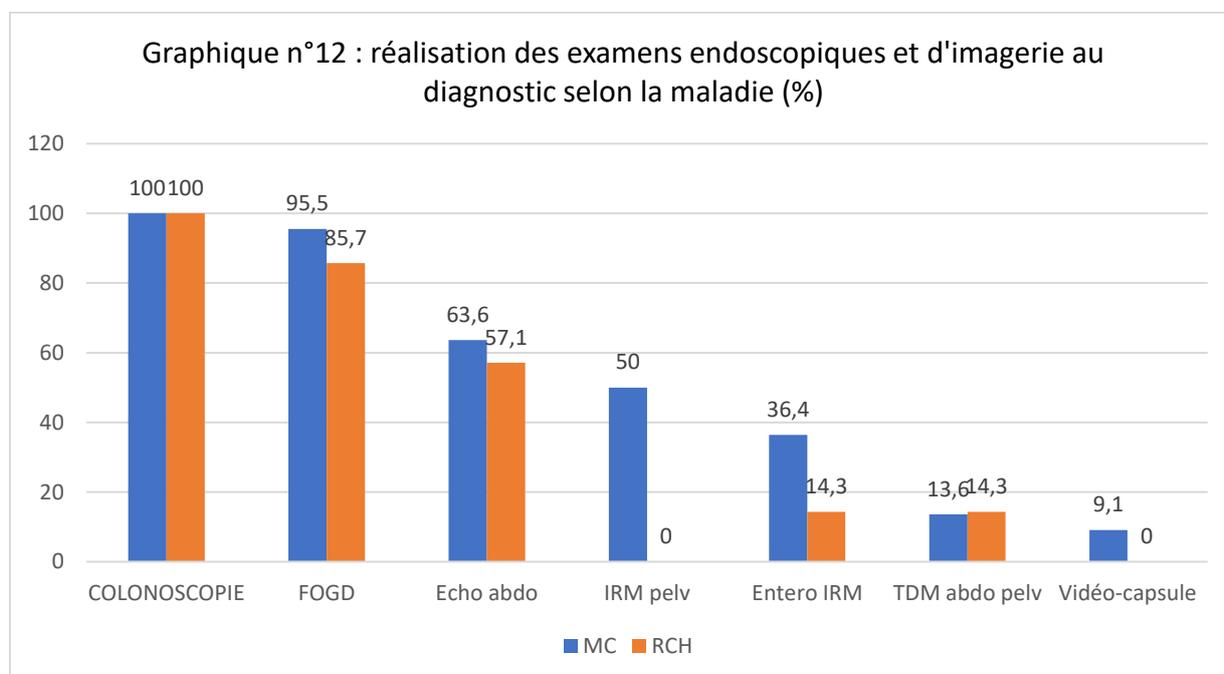
TABLEAU n° 8 : CLASSIFICATION DE PARIS POUR LA RCH AU DIAGNOSTIC	
	n(%)
Total	7(100)
Extension	
<i>E1 (proctite)</i>	0(0)
<i>E2 (colite gauche=distale à l'angle splénique)</i>	3(42,9)
<i>E3 (colite étendue=proximale à l'angle splénique)</i>	0(0)
<i>E4 (pan-colite=proximale à l'angle hépatique)</i>	4(57,1)
Sévérité	
<i>S0 (jamais sévère)</i>	7(100)
<i>S1 (au moins une poussée sévère)</i>	0(0)

- Extension : Une majorité de patients ($n=4$, 57,1%) présentait une pan-colite E4 au diagnostic ($p=0.047$).
- Sévérité : Au diagnostic, aucun patient n'avait une présentation sévère de la maladie avec un PUCAI en moyenne de 31.4 ± 12.1 (valeurs extrêmes de 15 à 50).

9) ENDOSCOPIE, IMAGERIE ET DONNEES HISTO-BIOLOGIQUES

a. Endoscopie et imagerie

La réalisation des examens endoscopiques et d'imagerie est illustrée dans le graphique n°12.



Sept patients MC (31,8%) n'avaient pas eu d'imagerie permettant d'évaluer la région pelvienne au diagnostic dont 2 (9,1%) avaient des manifestations périnéales cliniques (marisque inflammatoire et fissure anale).

Une entéro-IRM avait été réalisée chez 8 patients MC (36,4%) avec à chaque fois la présence de signes radiologiques inflammatoires au niveau grêlique permettant d'en préciser l'atteinte.

b. Biologie

TABLEAU n°9 : RESULTATS HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES AU DIAGNOSTIC (Médianes, Q1-Q3)				
	<i>Hb (g/dL)</i>	<i>VS (mm/h)</i>	<i>CRP (mg/L)</i>	<i>Albumine (g/dL)</i>
MC	10.9 (9.8-11.9)	45 (28-55)	40.4 (25.1-51.9)	34 (33-36)
RCH	8.95 (6-9.5)	30 (23.5-53.7)	10.75 (6.3-29.1)	36 (31-39)

Le taux d'hémoglobine (Hb) médian en g/dL au diagnostic était significativement plus bas chez les patients RCH ($p=0.03$). Il était compris entre des valeurs extrêmes de 8.1 à 13.5 g/dL chez les patients MC et 3.8 à 12.5 g/dL chez les patients RCH.

La VS était inférieure à 20 mm/h chez un patient RCH (14,3%) et 2 patients MC (9,1%). La CRP était positive chez 21 patients MC (95,4%) et 4 patients RCH (57,1%).

Onze patients MC (50%) et 2 patients RCH (28,6%) avaient une albuminémie ≤ 35 g/L.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre MC et RCH concernant la VS ($p=0.31$), la CRP ($p=0.12$) et l'albuminémie ($p=0.78$).

La CF était demandée chez 3 patients MC (13,6%) (à 6 mois chez l'un, >600 $\mu\text{g/g}$ dans un contexte de poussée, à 1 an chez l'autre retrouvée à 116 $\mu\text{g/g}$, résultat manquant chez le dernier). Chez les patients RCH, elle était demandée 2 fois (28,6%) au diagnostic, respectivement retrouvée à 518 et 1067 $\mu\text{g/g}$. Elle était également demandée dans un contexte de poussée à 3 mois (757 $\mu\text{g/g}$) et 6 mois (700 $\mu\text{g/g}$) chez 2 autres patients RCH.

TABLEAU n° 10 : ASCA/pANCA AU DIAGNOSTIC et statut tuberculinique		
	MC	RCH
	n(%)	n(%)
	22(100)	7(100)
ASCA		
positifs	10(45,5)	0(0)
négatifs	7(31,8)	7(100)
non demandés	5(22,7)	0(0)
pANCA		
positifs	1(4,5)	5(71,4)
négatifs	5(22,7)	2(28,6)
non demandés	15(68,2)	0(0)
QUANTIFERON		
positif	0(0)	0(0)
négatif	14(63,6)	2(28,5)
non interprétable	3(13,6)	2(28,5)
non demandé	3(13,6)	1(14,3)
IDR		
positif	0(0)	0(0)
négatif	7(31,8)	2(28,5)
non interprétable	1(4,5)	0(0)
non demandé	11(50)	3(42,9)
demandé, non interprété	1(4,5)	0(0)

On ne retrouvait pas d'association significative entre présence d'ASCA et diagnostic de MC. Les pANCA étaient préférentiellement associés au diagnostic de RCH ($p < 0.001$).

Le statut tuberculinique était inconnu chez 2 patients MC (9,1%) et un patient RCH (14,3%). Un phénotypage de l'activité TPMT était demandé chez 8 patients MC (36,4%) et aucun patient RCH.

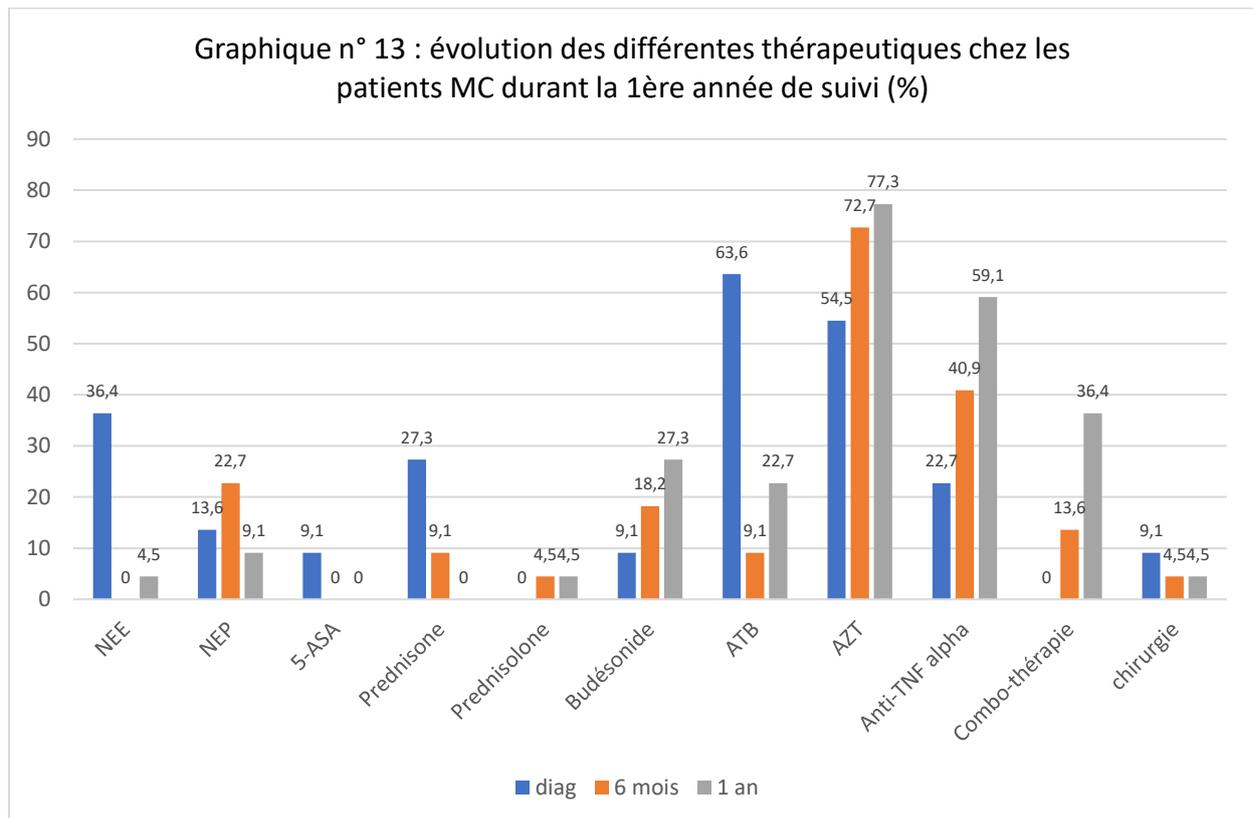
c. Histologie

On retrouvait la présence d'un granulome inflammatoire avec cellules géantes sans nécrose caséuse chez 7 patients MC (31,8%).

10) TRAITEMENT INITIAL PUIS EN COURS DE SUIVI

Les traitements prescrits au diagnostic puis à 6 mois et 1 an de suivi sont respectivement résumés dans les graphiques n°13 et 14.

a. Chez les patients MC



· Au diagnostic :

Concernant l'antibiothérapie (ATB), l'association préférentielle associait une fluoroquinolone à du flagyl (n=6, 42,9%, $p=0.12$).

Une biothérapie par anti-TNF alpha avait été débutée chez 5 patients (22,7%) toujours dans un contexte de forme périnéale. Cette association était statistiquement significative ($p=0.035$).

Une chirurgie était nécessaire pour 2 patients (9,1%) à chaque fois pour mise à plat et drainage d'un abcès de la marge anale.

- Durant les 6 premiers mois de suivi :

Un des 2 patients sous prednisone avait développé une cortico-dépendance (rechute sous forme d'une chéilite associée à des fissures commissurales alors qu'il ne recevait plus que 5 mg de prednisone 1 jour sur deux).

L'AZT était arrêté chez un patient suite à une pancréatite iatrogène.

Un patient avait présenté une réaction anaphylactique lors d'une injection d'anti-TNF alpha intra-veineuse menant à un passage à la forme sous-cutanée.

Un recours chirurgical avait été nécessaire chez 1 patient (4,5%) afin de réaliser le drainage d'un abcès de la marge anale.

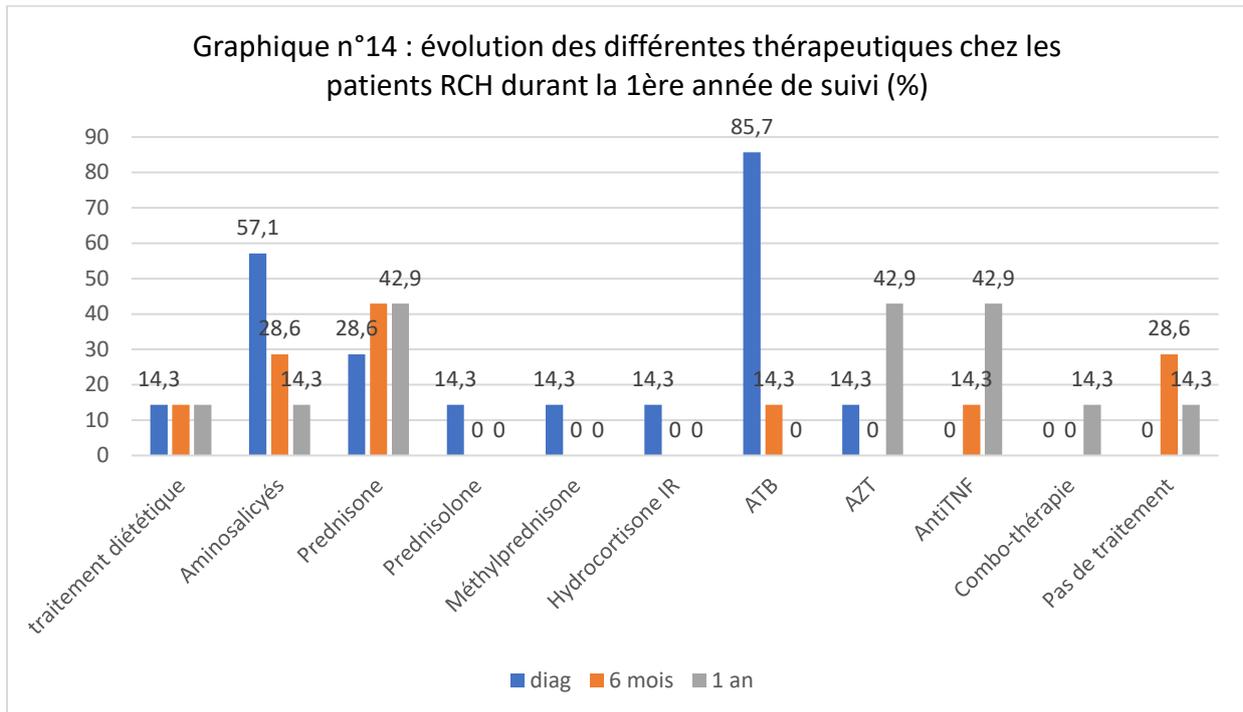
- A 1 an de suivi :

Un patient était sous prednisolone avec développement d'une cortico-résistance et introduction d'une combo-thérapie.

Le recours à la chirurgie avait été nécessaire chez 1 patient pour la mise à plat d'une fistule.

L'augmentation du nombre de patients recevant de l'AZT ou un anti-TNF alpha au diagnostic et à un an de suivi n'était pas significative ($p=0.15$ et $p=0.09$).

b. Chez les patients RCH



- Au diagnostic :

Concernant l'ATB, aucune association ne se dégageait. Les différentes classes utilisées étaient nombreuses, un même patient pouvait recevoir successivement plusieurs associations.

- A 6 mois de suivi

Deux patients étaient cortico-sensibles. La prednisolone avait pu être arrêtée sans rechute 3 mois après son introduction. A 6 mois de suivi, aucun traitement n'était prescrit.

Deux patients avaient développé une cortico-dépendance (recrudescence de la symptomatologie digestive à type de rectorragies chez l'un, apparition d'un érythème noueux chez l'autre menant à la prescription d'anti-TNF alpha).

La corticothérapie et l'AZT prescrits chez un patient avaient dû être arrêtées suite au développement d'un syndrome cushingoïde iatrogène et d'une intolérance digestive à l'AZT, (persistante sous Purinéthol également stoppé).

- A 1 an de suivi :

Un patient était en rémission clinique et ne recevait aucun traitement.

Un patient recevait de la prednisone et de l'AZT, toutes 2 introduites à 11 mois du diagnostic pour une 1^{ère} poussée. On ne pouvait pas statuer sur une éventuelle cortico-dépendance à l'issue de la 1^{ère} année de suivi. Le seul patient sous combo-thérapie était cortico-résistant.

L'augmentation du nombre de patients recevant d'AZT ou un anti-TNF alpha au diagnostic et à 1 an de suivi n'était pas significative ($p=0.2$)

Il y avait significativement plus de patients MC recevant de l'AZT à 6 mois du diagnostic par rapport aux patients RCH ($p=0.001$). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre MC et RCH concernant respectivement la prescription d'anti-TNF α à 6 mois ($p=0.37$) et la prescription d'une combo-thérapie à 1 an du suivi ($p=0.38$).

11) NOMBRE D'HOSPITALISATIONS et POUSSEES EVOLUTIVES DE LA MALADIE

- Chez les patients MC :

Six patients (27,3%) étaient hospitalisés une fois durant la 1^{ère} année suivant le diagnostic (hospitalisation pour une 1^{ère} poussée chez 5 d'entre eux, pour la réalisation d'un contrôle endoscopique chez le sixième).

Deux patients (9,1%) étaient hospitalisés 2 fois ou plus durant la 1^{ère} année de suivi (respectivement 2 et 3 poussées hospitalisées)

Cinq patients (22,7%) présentaient une poussée ne nécessitant pas d'hospitalisation.

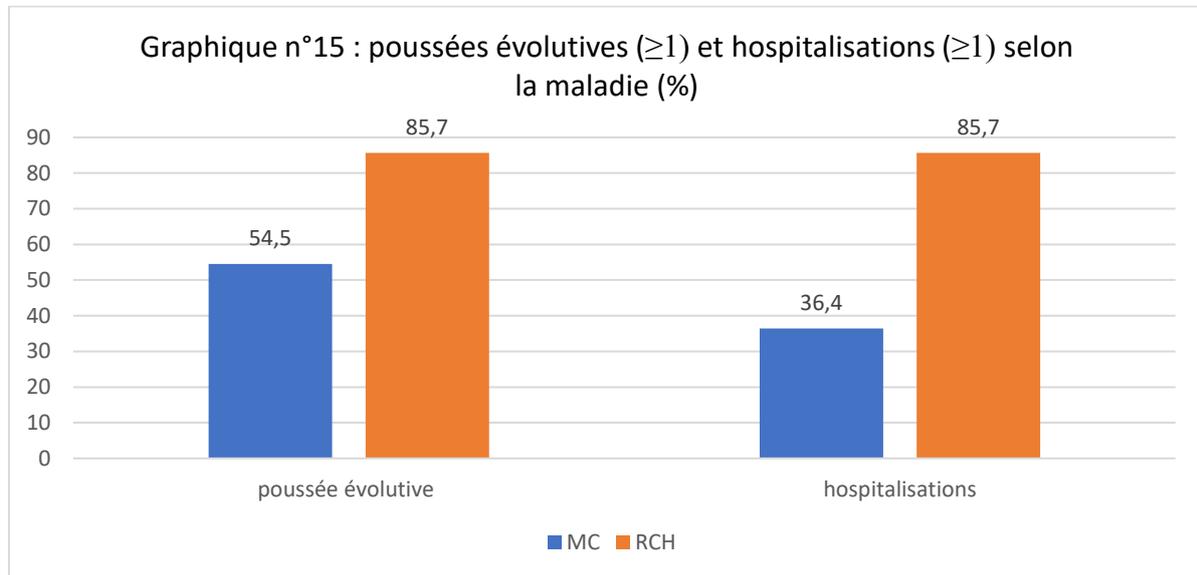
- Chez les patients RCH :

Trois patients (42,9%) étaient hospitalisés 1 fois durant la 1^{ère} année de suivi (hospitalisation pour une 1^{ère} poussée chez 2 d'entre eux, pour une mono-arthrite de la hanche gauche n'étant pas considérée comme en lien avec la RCH chez l'autre).

Trois patients (42,9%) étaient hospitalisés 2 fois ou plus durant la 1^{ère} année de suivi (respectivement 2 et 3 poussées hospitalisées chez 2 patients, 2 poussées ainsi qu'une hospitalisation pour contrôle endoscopique chez le 3^{ème}).

A noter qu'un patient présentait une poussée évolutive à 8 mois de suivi ne nécessitant pas d'hospitalisation (augmentation de la posologie de 5-ASA).

Le graphique n°15 illustre les pourcentages respectifs de patients MC et RCH ayant eu au moins une poussée de la maladie et/ou une hospitalisation durant la 1^{ère} année de suivi.



Le pourcentage de patients hospitalisés était significativement plus élevé chez les patients RCH par rapport aux patients MC ($p=0.01$)

Il n'y avait pas de différence significative entre MC et RCH concernant le nombre de poussées évolutives ($p=0.09$).

12) COMPLICATIONS

Anémie transfusée :

Aucun patient MC n'a été transfusé durant l'année suivant le diagnostic.

Trois patients RCH (42,9%) ont été transfusés durant le suivi. Les 2 premiers lors de la prise en charge initiale devant des taux d'hémoglobine respectivement à 5.2 g/dL et 3.8 g/dL, bien tolérés au plan hémodynamique, le 3^{ème} suite à une déglobulisation survenue lors de la pose d'une voie centrale compliquée d'une thrombose de la veine jugulaire interne gauche lors d'une hospitalisation à 8 mois de suivi pour une poussée sévère de la maladie. Les patients RCH étaient significativement plus transfusés durant le suivi comparativement aux patients MC ($p=0.001$)

A noter que nous ne constatons pas de perforation digestive. Aucun patient n'avait nécessité une prise en charge chirurgicale lourde (résection digestive).

13) EVOLUTION ET EVALUATION DE LA MALADIE DURANT LE SUIVI

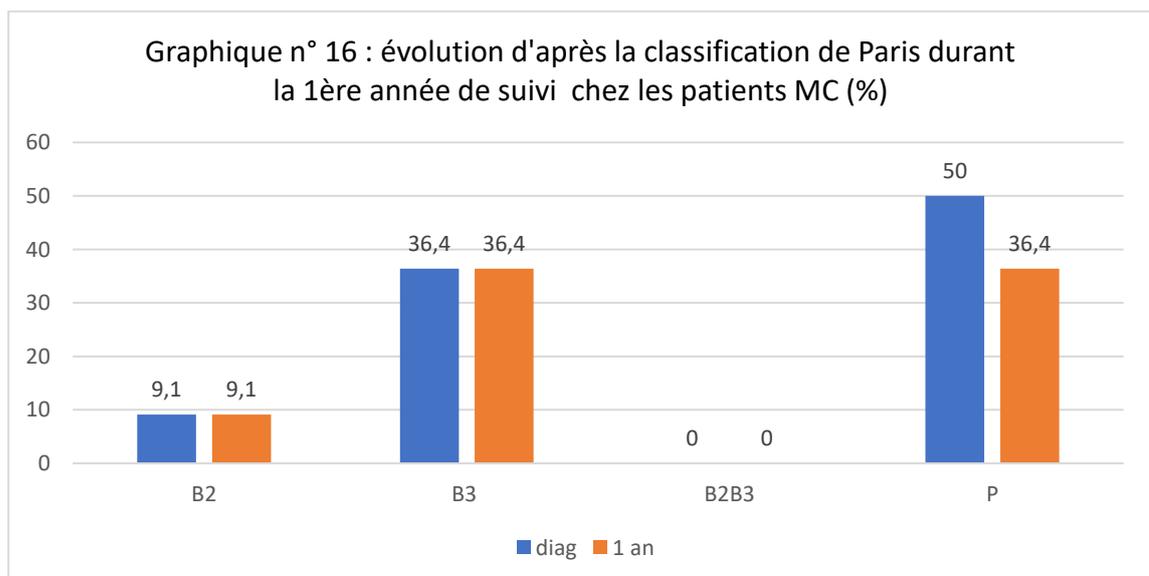
a. Evolution d'après la classification de paris

- Chez les patients MC :

Découverte de 2 iléites sténosantes à 1 an du diagnostic menant à la prescription d'une combo-thérapie. Le rétrécissement luminal iléal et la sténose relative du colon droit sur aspect pseudo-tumoral de la valvule de Bauhin présents chez deux patients au diagnostic n'étaient plus retrouvés à 1 an de suivi.

A 1 an de suivi, 4 patients (18,2%) présentaient toujours une localisation périnéale fistulisante active. 4 autres (18,2%) présentaient une forme fistulisante de novo.

Au total, 8 patients (36,4%) présentaient une forme périnéale à 1 an de suivi sous forme de fistules +/- abcès, parmi lesquels 4 ne présentaient pas de forme périnéale au diagnostic.



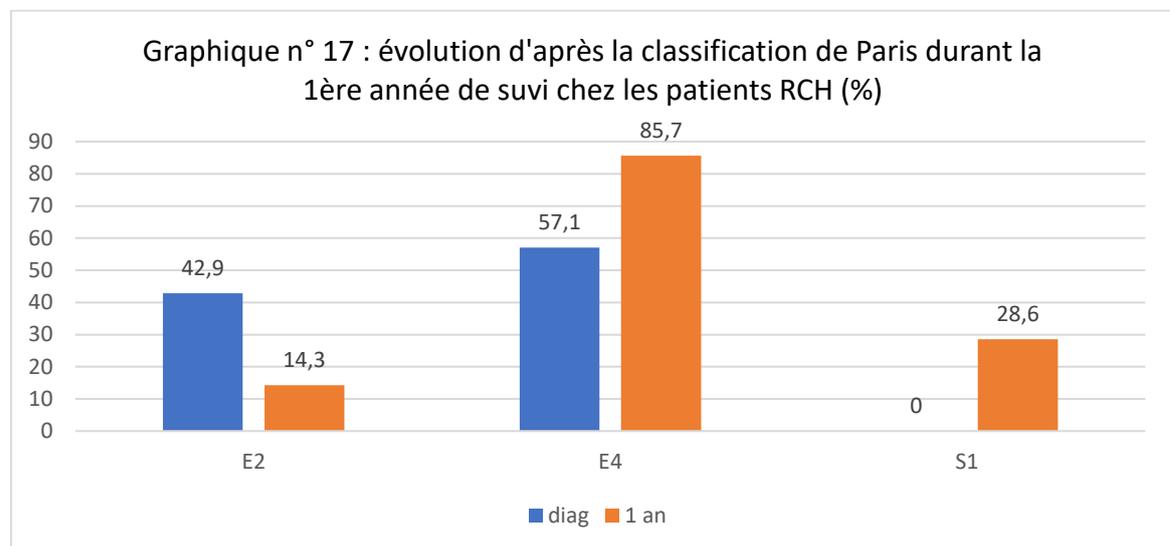
·
·

· Chez les patients RCH :

Deux patients (28,6%) ont présenté une poussée sévère S1 durant la 1^{ère} année de suivi. L'un à 2 mois et l'autre à 8 mois du diagnostic avec extension pan-colique E4 (initialement E2) dans les 2 cas.

Un autre patient présentait également une extension pan-colique E4 alors que la localisation était initialement recto-sigmoïdienne E2 avec 3 poussées durant la 1^{ère} année de suivi.

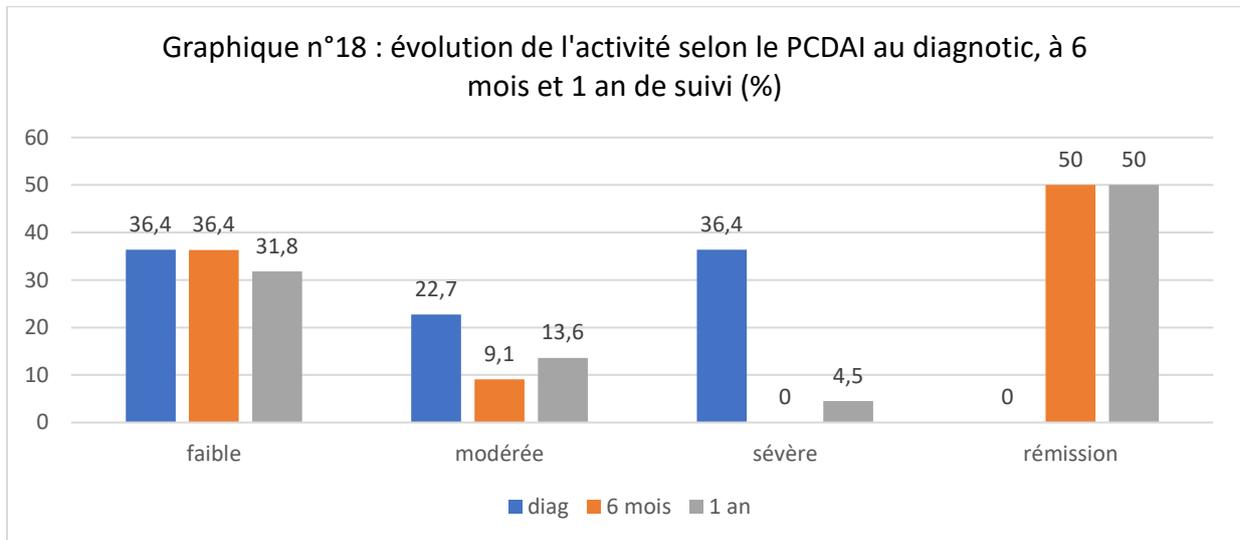
1 patient passait d'une localisation pan-colique E4 à une forme recto-sigmoïdienne E2 après arrêt de la mésalazine et introduction d'AZT, prednisone et traitement diététique non-exclusif dans un contexte de 1^{ère} poussée.



La différence entre le pourcentage de patients présentant une localisation E4 au diagnostic et à 1 an de suivi n'était pas significative ($p=0.29$).

b. Evaluation de l'activité d'après le PCDAI et le PUCAI

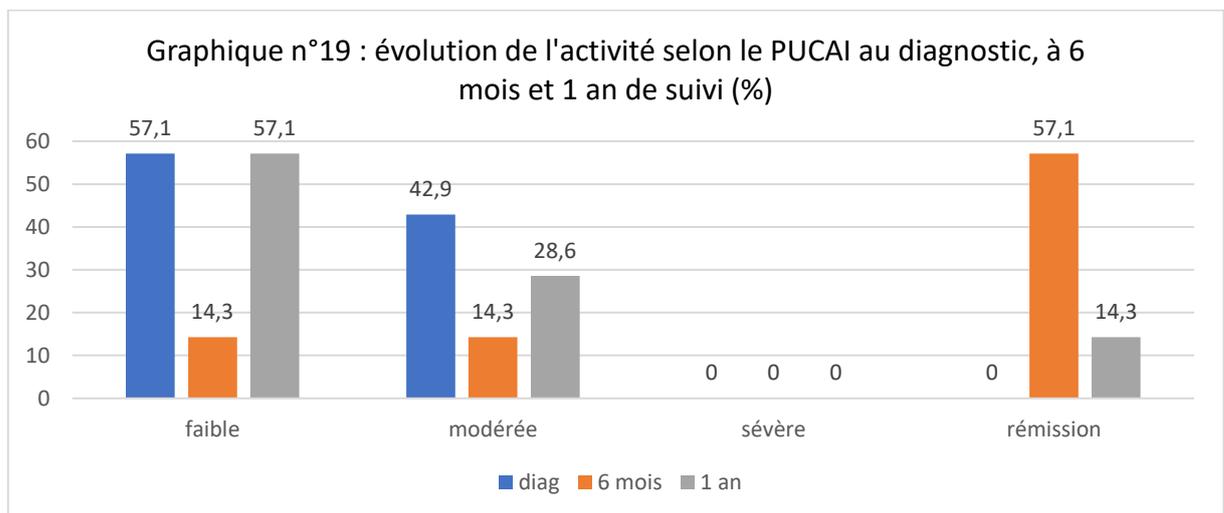
· Chez les patients MC :



A 6 mois du diagnostic, 2 patients (9,1%) avaient une activité considérée comme modérée. Dans les 2 cas, étaient présentes des « MEI » (hyperthermie >38.5°C, 2 à 3 fois par semaine chez l'un et mono-arthrite localisée au genou droit chez l'autre).

A 1 an de suivi, un patient (4,5%) avait un PCDAI à 40 dans un contexte de 2^{ème} poussée.

· Chez les patients RCH :



La différence entre le pourcentage de patients MC et RCH en rémission à 1 an n'était pas statistiquement significative ($p=0.067$).

IV/ DISCUSSION

1) INCIDENCE ET PREVALENCE A LA REUNION ET DANS LE MONDE

a. Incidence

Sur l'île de la Réunion, entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2015, l'incidence annuelle moyenne était de 2.36/100.000 enfants, 1.79/100.000 pour la MC et 0.57/100.000 pour la RCH. Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés en Bretagne (82), en Haute-Normandie (84), en Franche-Comté (85) ou encore au Texas (81), bien en deçà de ceux retrouvés en Amérique du nord excepté le Texas (92,98,99), en Nouvelle-Zélande (95), en Europe du Nord (91,93,97,98,101–103) ou de l'Est (90,96,100) et dans le nord de la France (87–89).

Dans notre étude, l'incidence annuelle moyenne de la MC était plus de 3 fois (3.14) supérieure à celle de la RCH, ce qui était comparable aux données de la littérature excepté en Islande (91), en Californie (92) et en Finlande (103) où le ratio était en faveur de la RCH.

Le tableau n°11, issue d'une revue non-exhaustive de la littérature, établit un classement par ordre croissant de l'incidence des MICI pédiatriques entre différentes localités, en France métropolitaine et à l'étranger. Il renseigne, le cas échéant, son évolution sur la période d'étude concernée.

TABLEAU n° 11 : NOMBRE DE CAS INCIDENTS POUR 100.000 ENFANTS et EVOLUTION DE L'INCIDENCE SUR LA PERIODE D'ETUDE SELON LE LIEU					
LIEU	PERIODE	AGE	PATHOLOGIE	INCIDENCE ANNUELLE MOYENNE	EVOLUTION INCIDENCE
Italie (81)	1996-2003	<18 ans	MICI		0,89 à 1,39 (fois 1.56)
			MC		
			RCH		
			CI		
Réunion	2011-2015	<18 ans	MICI	2,36	0,81 à 3,25 (fois 4.01)
			MC	1,79	0,81 à 2,44 (fois 3.01)
			RCH	0,57	0 à 0,81
			CI	0	
Texas (USA) (82)	1991-1996/ 1997-2002	<17 ans	MICI	2,44	1,1 à 2,4 (fois 2.18)
			MC	1,33	0,66 à 1,33 (fois 2.01)
			RCH	0,45	0,34 à 0,45 (fois 1.32)
			CI	0,66	0,11 à 0,66
Bretagne (83)	1994-1997	<17 ans	MICI	2,5	
			MC	1,6	
			RCH	0,57	
			CI	0,33	
Espagne (84)	1996-2009	<18 ans	MICI		0,97 à 2,8 (fois 2.88)
			MC		0,53 à 1,7 (fois 3.2)
			RCH		0,39 à 0,88 (fois 2.25)
			CI		

Haute-Normandie (85)	2000-2002 / 2009-2011	<15 ans	MICI	2,9	1,86 à 4,2 (fois 2.25)
			MC		fois 2
			RCH		fois 3,5
			CI		
Franche-Comté (86)	2000-2010	<15 ans	MICI	3	
			MC	1,83	1,7 à 1,9 (fois 1.11)
			RCH	1	
			CI	0,17	
Belgique (BELCRO) (87)	2008-2010	<18 ans	MICI		
			MC	2,2	
			RCH		
			CI		
EPIMAD (88)	1988-1999	<18 ans	MICI	3,1	
			MC	2,3	
			RCH	0,8	
			CI	0,12	
Calvados (89)	2000-2005 / 2005-2009	<18 ans	MICI	4	4,4 à 3,6
			MC	2,8	
			RCH	0,6	
			CI	0,6	
EPIMAD (90)	1988-1990 / 2006-2008	<16 ans	MICI	4	
			MC	3	4,3 à 9,6 chez les 10-16 ans
			RCH	0,9	1,6 à 2,9 chez les 10-16 ans
			CI	0,1	

Slovénie (centre-ouest) (91)	1994-1999 / 2000-2005	<18 ans	MICI	4,03	3,04 à 5,14 (fois 1.7)
			MC	2,42	1,99 à 2,88 (fois 1.4)
			RCH	1,14	0,77 à 1,57 (fois 2)
			CI	0,47	
Islande (92)	2000-2010	<16 ans	MICI	5,6	
			MC	2,24	
			RCH	3,1	
			CI	0,25	
Californie (USA) (93)	1996-2006	<18 ans	MICI	5,9	
			MC	2,7	2,2 à 4,3 (fois 1.95)
			RCH	3,2	1,8 à 4,9 (fois 2.97)
			CI	0,5	
Ecosse (sud-est) (94)	2000-2004 / 2005-2010	<16 ans	MICI	6,4	5,6 à 7,2 (fois 1.3)
			MC		
			RCH		
			CI		
Wisconsin (USA) (95)	2000-2001	<18 ans	MICI	7,05	
			MC	4,56	
			RCH	2,14	
			CI	0,35	
Nouvelle-Zélande (96)	1996-2015	<16 ans	MICI	7,18	fois 4
			MC		
			RCH		
			CI		

Slovénie (nord-est) (97)	2002-2004 / 2008-2010	<18 ans	MICI	7,6	5,7 à 8,9 (fois 1.56)
			MC	4,6	3,9 à 5 (fois 1.28)
			RCH	2,8	1,8 à 3,4 (fois 1.9)
			CI	0,2	
Ecosse (cohorte nationale) (98)	1990-1995 / 2003-2008	<16 ans	MICI	7,82	4,45 à 7,82 (fois 1.76)
			MC	4,75	2,86 à 4,75 (fois 1.67)
			RCH	2,06	1,59 à 2,06 (fois 1.3)
			CI	1,01	
Angleterre (sud) (99)	2006-2008 / 2008-2012	<16 ans	MICI	9,37	6,39 à 9,37 (fois 1.9)
			MC	5,85	3,8 à 5,85 (fois 1.5)
			RCH	2,62	2,01 à 2,62 (fois 1.3)
			CI	0,9	
Canada (100)	1999-2010	<16 ans	MICI	9,68	
			MC	6,5	
			RCH	2,4	
			CI	0,78	
République-Tchèque, Pilsen (101)	2000-2015	<19 ans	MICI	10	
			MC	6,2	
			RCH	2,8	
			CI	1	
Norvège (sud-est) (102)	2005-2007	<18 ans	MICI	10,9	
			MC	6,8	
			RCH	3,6	
			CI	0,6	

Suède (Stockholm) (103)	2002-2007	<16 ans	MICI	12,8	
			MC	9,2	
			RCH	2,8	Fois 1.7
			CI	0,8	
Finlande (104)	1987-2003	<18 ans	MICI		5 à 15 (fois 3)
	1992-2003	<18 ans	MC		2 à 5 (fois 2.5)
			RCH		4 à 9 (fois 2.25)
			CI		

Mis à part au Calvados où les auteurs constataient une diminution de l'incidence globale des MICI entre la période 2000-2005 et la période 2005-2009 (89), l'ensemble des autres études, à l'instar de la Réunion, montrait une augmentation de l'incidence des MICI dans le temps, aussi bien pour la MC que la RCH. Ainsi, sur l'île de la Réunion, l'incidence, durant notre période d'étude, était multipliée par 4 pour les MICI ($p=0.007$) et multipliée par 3 pour la MC ($p=0.012$). Seules les études espagnole (MC fois 3.2) (84) et néo-zélandaises (MICI fois 4) (96) retrouvaient une augmentation de l'incidence comparable à celle que nous observions à la Réunion, mais sur des périodes d'étude plus longues (respectivement 13 et 20 ans).

Selon les études, la part des CI dans l'incidence globale des MICI était au plus équivalente (89) ou discrètement supérieure (82) à celle de la RCH, toujours nettement inférieure à celle de la MC. Nous n'avons pas retrouvé d'étude où l'incidence annuelle des CI était nulle, ce que nous avons pourtant mis en évidence à la Réunion. Winter et al. dans une analyse du registre EUROKIDS montraient l'importance de la réalisation d'une exploration diagnostique complète (FOGD, iléo-colonoscopie, entéro-IRM et/ou VCE) dans la classification de la maladie. Ils constataient que seule la moitié des patients diagnostiqués CI avaient eu une exploration complète au diagnostic. En complétant l'exploration durant le suivi, le diagnostic était reconsidéré en MC ou RCH respectivement pour 12% et 20% de ces patients initialement CI. Ils suggéraient qu'avec la clarification de la démarche diagnostique, la proportion de CI serait probablement amenée à diminuer dans le futur (105). A la Réunion, seuls deux patients n'avaient

pas bénéficié d'une FOGD au diagnostic, le bilan endoscopique étant donc complet dans la grande majorité des cas. Neuf des 22 patients (40,9%) diagnostiqués MC avaient eu une exploration de l'intestin grêle par entéro-IRM et/ou VCE. Bien qu'imparfaite, notre démarche diagnostique s'avérait relativement complète, pouvant ainsi constituer une explication à l'absence de cas de CI recensé.

b. Prévalence

Peu d'études s'étaient attachées à calculer la prévalence des MICI en pédiatrie. Comparativement à notre prévalence estimée à 15.84/100.000 enfants au 31 décembre 2015, des valeurs 2 à 7 fois plus élevées étaient retrouvées au Canada, en Nouvelle-Zélande et surtout en Suède (99,105,106).

Sur notre période d'étude, la prévalence des MICI était multipliée par 2.1 (multipliée par 2.3 pour la MC et par 2 pour la RCH) ce qui était comparable avec l'évolution de la prévalence en Ecosse (93) mais sur une période d'étude 2 fois plus étendue.

Le tableau n° 12 établit un classement non exhaustif par ordre croissant de la prévalence des MICI pédiatriques entre différentes localités.

TABLEAU n° 12 : NOMBRE DE CAS PREVALENTS POUR 100.000 ENFANTS AU DEBUT ET A LA FIN DE LA PERIODE D'ETUDE SELON LE LIEU					
LIEU	PERIODE	AGE	PATHOLOGIE	PREVALENCE INITIALE	PREVALENCE FINALE
REUNION	2011-2015	<18 ans	MICI	7,72	15,84
			MC	5,28	10,96
			RCH	2,44	4,87
			CI	0	0
Nouvelle-Zélande (106)	1996-2015	<16 ans	MICI		27,1
			MC		16,5
			RCH		3,3
			CI		1,9

Californie (USA) (93)	1996-2006	<18 ans	MICI		35
			MC		12
			RCH		19,5
			CI		3,5
Canada (100)	1999-2010	<16 ans	MICI		38,25
			MC		25,5
			RCH		10,7
			CI		2,05
Ecosse (sud-est) (94)	2000-2004/ 2005-2010	<16 ans	MICI	23,1	48,7
Suède (cohorte nationale) (107)	2010	<16 ans	MICI		75
			MC		29
			RCH		30
			CI		16

c. Analyse

Ainsi, en conjecturant sur le futur de l'évolution épidémiologique réunionnaise des MICI, bien que l'incidence annuelle globale sur 5 ans soit nettement en deçà de celles retrouvées dans les pays développés, on pourrait imaginer dans les années à venir un rattrapage progressif du « retard » réunionnais par rapport aux nations à forte incidence. Le doublement de la prévalence des MICI en 5 ans ainsi que l'augmentation de 300% de l'incidence entre 2011 et 2015 sur le sol réunionnais étant 2 arguments venant étayer cette projection.

Il est aujourd'hui fortement suspecté que le microbiote intestinal puisse jouer un rôle prépondérant dans la survenue des MICI. Ainsi, une dysbiose du microbiote existerait chez ces patients atteints de MICI (14). Bernstein et al., en 2008, suspectaient que plusieurs aspects de la modification du style de vie et l'exposition à certains facteurs environnementaux (comme l'amélioration de l'état sanitaire avec une moindre exposition aux bactéries telluriques, la

diminution de la taille des familles, la moindre promiscuité, la sédentarité et l'obésité, l'amélioration de la chaîne du froid, la moindre consommation de produits fermentés et l'augmentation de celle des sucres raffinés, des graisses saturées ainsi que l'exposition croissante à la pollution industrielle) pouvaient influencer la composition du microbiote (108). Par ailleurs, J.F Bach, en 2002, avançait qu'un contact plus fréquent dans l'enfance avec les bactéries et/ou parasites pathogènes, à tropisme intestinal ou non, protègerait de l'apparition de maladies dysimmunitaires, dont les MICI, à l'inverse de l'exposition retardée dans la vie aux infections ou encore de l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques (109). Ainsi, nous pouvons émettre quelques hypothèses explicitant en partie la moins grande fréquence des MICI en pédiatrie à la Réunion comparativement aux régions à forte incidence comme « l'occidentalisation » du style de vie plus tardif, en particulier au niveau alimentaire ou encore l'amélioration des conditions d'habitat relativement récente durant ces 20 dernières années.

L'incidence et la prévalence des MICI à la Réunion étaient donc nettement inférieures à celles rencontrées dans les régions à forte incidence et prévalence, dont le nord de la France. Notre étude semblait cependant s'inscrire dans la dynamique épidémiologique actuelle des MICI en pédiatrie.

Signalons ici les limites dans les comparaisons inter-étude, les périodes d'étude et leur durée n'étant pas les mêmes, l'âge limite d'inclusion des patients choisi par les auteurs variable.

Seule la poursuite de l'étude épidémiologique des MICI à la Réunion permettrait de confirmer l'hypothèse avancée plus haut.

Bien que la Réunion soit une terre historiquement multi-ethnique, où le métissage est important, nous avons choisi, pour des considérations éthiques, de ne pas renseigner l'origine ethnique de nos patients. A ce sujet, 2 études américaines retrouvaient des résultats contradictoires. Dans le Wisconsin (95), les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les différents groupes ethniques individualisés (caucasiens, afro-américains, hispaniques et asiatiques) en termes d'incidence. Au Texas (66), les auteurs mettaient en évidence une différence d'incidence des MICI entre les caucasiens (4.15/100.000 enfants), les afro-américains (1.83/100.000) et les latino-américains (0.61/100.000). Il pourrait être intéressant d'évaluer ce paramètre à la Réunion, préambule à un travail de recherche ultérieur sur le statut génétique des patients réunionnais atteints de MICI par rapport aux principaux gènes de susceptibilité ou de prédisposition individualisés à ce jour. En effet, il semble de plus en plus probable que des

différences ethniques existent à ce sujet (6,7). La Réunion, de par son caractère multi-ethnique et sa population limitée pourrait être un terrain d'étude intéressant dans cette optique.

Signalons ici l'absence d'antériorité familiale de MICI chez les apparentés au 1^{er} degré concernant nos patients, ce qui n'était pas retrouvé ailleurs. A titre d'exemple, Tournelier et al. en Bretagne trouvaient un antécédent de MICI chez 8% des apparentés au 1^{er} degré (83), ce pourcentage était de 11.4% chez De Greef et al. en Belgique (87) et de 14.5% en Arabie-Saoudite (110,111). Nous constatons une hétérogénéité inter-auteur dans le recueil de cette information. Ainsi, urlep et al., Orel et al. en Slovénie (91,97), kim et al. en Corée du Sud (112) prenaient en compte les apparentés du 1^{er} et du 2nd degré atteints de MICI, Ashton et al. remontaient jusqu'au 3^{ème} degré avec un chiffre alors avancé de 25% d'apparentés atteints de MICI (113). Ces constatations seraient en faveur du rôle prédominant de l'environnement sur la génétique dans l'occurrence des MICI. Nous pouvons citer ici une étude canadienne abondant dans le même sens. Les auteurs s'étaient intéressés à la population immigrante et sa descendance de 1994 à 2010. Ils mettaient en évidence une corrélation entre l'âge d'arrivée et le risque de développer une MICI -plus celui-ci était jeune et plus le risque de développer une MICI était élevé- renforçant ainsi la théorie du rôle des facteurs environnementaux sur l'apparition des MICI (114). A la Réunion, plusieurs vagues d'immigrations se sont succédées depuis l'origine du peuplement de l'île à la fin du 17^{ème} siècle (115). La dernière en date est essentiellement comorienne, via l'île de Mayotte, depuis l'indépendance de l'archipel en 1975 (116). La réalisation d'une telle étude à la Réunion, évaluant spécifiquement le risque de développer une MICI dans la population immigrante selon l'âge d'arrivée pourrait être intéressante, mais se heurte aux difficultés d'accès à ces populations qui bien souvent ne sont pas prise en charge par le système de soins classique.

2) PRESENTATION DE LA MALADIE :

a. Sexratio

Concernant les MICI, nous retrouvons un sexratio garçon/fille de 0.81. Le sexratio concernant la MC était discrètement en faveur des garçons (1.2 :1) et le sexratio concernant la RCH nettement en faveur des filles (1 :6 ou 0.17). Le profil du sexratio global des MICI était différent dans la littérature, avec par exemple un sexratio garçon/fille pour les MICI de 1.2 :1

dans le Calvados (89) et en Belgique (87), 1.29 :1 en Espagne (84), 1.32 :1 en Suède (103), 1.27 :1 dans la localité de Fudan en Chine (117), 1.5 :1 dans le Wessex en Angleterre (99) et jusqu'à 2.31 :1 dans une étude chinoise réalisée à Shanghai (118) .

Les similitudes apparaissaient en s'intéressant aux sexratios selon la pathologie. Dans la littérature, le sexratio dans la MC était toujours en faveur des garçons, jusqu'à 2.2 :1 en Corée du Sud (112) et 2.96 :1 dans la région de Southampton en Angleterre (113). Concernant la RCH, les données de la littérature étaient moins unanimes mais de nombreuses études retrouvaient un sexratio en faveur des filles, comme dans le Nord de la France (sexratio garçon/fille de 0.45) (90), en Corée du Sud (sexratio garçon/fille de 0.4) (96) ou encore au Texas (sexratio garçon/fille de 0.6) (82). Quelques études retrouvaient un sexratio en faveur des garçons pour la RCH, comme en Allemagne, 1.1 :1 (119), dans le sud de l'Angleterre, 1.27 :1 (97) ou encore en Espagne, 1.12 :1 (84) mais alors le sexratio était plus fortement en faveur des garçons lorsqu'il s'agissait de la MC.

Nos résultats semblaient donc s'accorder avec les données de la littérature concernant le sexratio de la MC, toujours en faveur des garçons. Nous n'avons pas retrouvé d'étude mettant en évidence une telle prédisposition féminine de la RCH, constatation à pondérer par la petite taille de notre échantillon.

b. Age au diagnostic

L'âge médian au diagnostic était de 10.8 ans pour les MICI, 11.25 ans pour la MC et 9.7 ans pour la RCH, chiffres comparables à ce qui était observé en Chine avec un âge médian de 10.1 ans pour la MC et 10.4 ans pour la RCH dans la région de Fudan (117). Les auteurs d'une étude Saoudienne retrouvaient un âge médian de 15.8 ans pour la MC (110) et 9.2 ans pour la RCH (111). Partout ailleurs, l'âge médian au diagnostic était supérieur à nos résultats, aussi bien pour la MC que pour la RCH. Citons par exemple l'étude allemande de Buderus et al. (119) qui retrouvait un âge médian de 12.5 ans pour les MICI, 13 ans pour la MC et 12.6 ans pour la RCH ou l'étude tchèque de Schwartz et al. qui retrouvait un âge médian de 14.2 ans pour les MICI, 14.1 pour la MC et 14.6 pour la RCH (101).

A la Réunion, 58,6% de l'ensemble des patients inclus avaient 10 ans ou plus, 68,2% chez les patients MC et 28,5% chez les patients RCH, en deçà de ce qui est retrouvé ailleurs. Ainsi, au Texas 75% des enfants atteints de MICI avaient 10 ans ou plus (80% pour la MC et 69% pour la

RCH) (82), en Californie, 80,3% des enfants atteints de MICI avaient 10 ans ou plus (82,7% pour la MC et 79,9% pour la RCH) (93).

Par ailleurs, nous avons arbitrairement choisi d'inclure tous les patients âgés de 0 à 17 ans révolus. La classification de Paris, concernant la MC (annexe 1), en incluant les patients de 17 ans et plus dans la tranche d'âge 17-40 ans (A2), définit donc les formes pédiatriques comme celles étant diagnostiquées avant 17 ans. Des études ultérieures concernant l'épidémiologie des MICI pédiatriques à la Réunion devraient donc prendre cela en considération. Cela n'a cependant pas eu d'impact dans notre étude, le patient le plus âgé atteint d'une MC ayant en effet 16.9 ans au diagnostic.

Ainsi, à la Réunion, les MICI semblaient atteindre les enfants plus tôt que dans les pays développés à forte incidence, en particulier concernant la RCH.

c. Symptomatologie au diagnostic :

· Manifestations digestives et générales :

Les rectorragies orientent volontiers vers le diagnostic de RCH (18), ce que nous retrouvons dans notre étude, l'ensemble des patients RCH présentant des rectorragies inaugurales contre seulement un tiers des patients MC. Cette tendance était également décrite dans la littérature (83,86,87,91,110,117). Ainsi, dans la région de Southampton en Angleterre (113), 90% des enfants atteints de RCH présentaient des rectorragies au diagnostic contre seulement 43,9% des enfants MC. Parmi les études ayant retenu notre attention, seuls Kugathasan et al. dans le Wisconsin avaient retrouvé une plus grande occurrence des rectorragies dans la MC (55%) comparé à la RCH (50%) (95).

A la Réunion, diarrhées (68,2% chez les patients MC, 100% chez les patients RCH) et douleurs abdominales (68,2% chez les patients MC, 57,1% chez les patients RCH), étaient des manifestations cliniques classiquement rencontrées dans les MICI, en accord avec les résultats de nombreuses autres études (86,110,113,117).

Nous retrouvons un syndrome fébrile chez 31,8% des patients MC, 2 fois plus fréquemment que chez les patients RCH, tendance également décrite dans la littérature comme en Slovénie (26% de patients MC fébriles au diagnostic contre 16% des patients RCH) (91).

Les principaux symptômes digestifs et généraux retrouvés au diagnostic chez les enfants atteints de MICI à la Réunion paraissent donc comparables avec les données de la littérature.

· Données anthropométriques :

Dans notre étude, au diagnostic, 36,4% des patients MC et 28,6% des patients RCH présentait un IMC inférieur au 3^{ème} percentile (ou ≤ -2 DS). Ashton et al. dans la région de Southampton en Angleterre (113), en considérant un seuil de -1 DS pour l'IMC, retrouvaient respectivement 56% des patients MC et 18,9% des patients RCH en dessous de ce seuil. Dix-huit patients MC (86,4%) et 42,9% des patients RCH présentaient une stagnation ou une perte de poids au diagnostic, des chiffres supérieurs à ce que décrivaient Kugathasan et al. (55% chez les patients MC, 38% chez les patients RCH) (95) ou Orel et al. dans le centre-ouest Slovénien (21% chez les patients MC, 10% chez les patients RCH) (97).

Levine et al., dans une analyse des différents items de la classification de Paris, proposaient de définir la présence d'un retard de croissance G1 en cas de Z-score au diagnostic significativement inférieur à celui attendu, c'est-à-dire inférieur à -2 DS, en prenant si possible en compte la taille attendue pour l'âge en fonction de la taille cible génétique ou en cas de diminution de plus de 1 du Z-score par rapport au Z-score antérieur (changement de couloir sur la courbe de taille) (120). Aucun de nos patients ne présentait une taille inférieure à -2 DS au diagnostic sans que nous ne disposions des données suffisantes pour comparer le Z-score constaté à celui obtenu si nous avons pu calculer la taille cible génétique. En revanche, nous pouvions déduire du RVC présents chez certains de nos patients MC que 5 d'entre eux (22,7%) présentaient un retard de croissance G1 selon les critères que nous venons de préciser. Urlep et al. dans le nord-est de la Slovénie (91) retrouvaient selon ces critères 30,7% de patients MC et 12,8% des patients RCH présentant un retard de croissance, De Greef et al. en Belgique jusque 72% pour la MC (87).

Ashton et al., en considérant un seuil de -1 DS pour la taille, retrouvaient 30,9% des patients MC et 2,7% des patients RCH en dessous de ce seuil (113).

De nombreuses autres études évaluaient également le statut anthropomorphique de leurs patients mais avec une méthodologie disparate. Il était souvent question de « retard staturo-pondéral », terminologie pouvant manquer de précision.

A la Réunion, une stagnation ou une perte de poids au diagnostic était donc prépondérante chez les patients MC comparativement aux patients RCH, tendance retrouvée ailleurs. De même, la présence d'une atteinte staturale selon les critères définis plus haut semblait plus fréquente chez les patients MC.

- Manifestations extra-intestinales (MEI) :

Des MEI n'étaient retrouvées que chez les patients MC. Elles étaient alors dominées par l'aphtose buccale (36,4%), puis les arthralgies (9,1% dont un cas d'arthrite). Leur fréquence était présente en proportion variable dans la littérature, telle que rapporté par Orel et al. où 17% des patients MC présentait une arthrite, 10% un érythème noueux, 7,7% des patients RCH présentait une HAI (97), de même pour Urlep et al. dans le nord-est du même pays avec 30,8% des patients MC et 7,7% des patients RCH présentant une arthrite, une aphtose buccale chez 16,9% des patients MC (91). Asthon et al. dans la région de Southampton en Angleterre (97) retrouvaient, chez les patients MC, 5,6% d'arthralgies sans arthropathie, 2,8% d'arthropathie, 0,95% (1 seul patient) d'érythème noueux et chez les patients RCH, 2 % d'hépatite auto-immune et 8% d'arthralgies sans arthropathie.

Une relative hétérogénéité des MEI semblerait donc exister dans les MICI pédiatriques rendant délicat l'établissement de comparaisons entre les constatations issues de diverses études. Leur présence, associée aux signes plus classiques intestinaux, est un élément supplémentaire notable à prendre en compte lorsqu'une MICI est suspectée.

3) MEDECIN ORIENTANT AU GASTRO-PEDIATRE ET DELAI DIAGNOSTIC

Les symptômes révélant une MICI sont le plus souvent peu spécifiques. Ils peuvent s'inscrire dans le temps, se révélant de manière progressive ou alors brutalement lors d'une poussée inaugurale.

a. Médecin orientant au gastro-pédiatre

Le médecin généraliste est bien souvent et en toute logique le 1^{er} praticien consulté lorsque surviennent les 1^{ères} manifestations de la maladie. Ainsi, dans notre série, près de 60% des patients avaient été adressés au gastro-pédiatre à l'initiative du médecin généraliste.

Il convient donc de garder à l'esprit les signes d'alarme devant faire suspecter une organicité devant des troubles digestifs présentant de prime abord une apparence bénigne chez l'enfant. L'association d'un retentissement staturo-pondéral à des troubles digestifs chroniques -comme une diarrhée évoluant depuis plus d'un mois- dans un contexte d'AEG constitue une sonnette d'alarme incitant à approfondir les explorations complémentaires.

b. Délai diagnostic

Au vu de la dispersion des valeurs concernant le délai diagnostic (entre 0.25 et 36 mois), il nous a semblé plus licite de discuter de la médiane de temps intéressant cet intervalle de temps.

Nous retrouvons un délai diagnostic médian de 5 mois pour les MICI, également 5 mois pour la MC et 3.5 mois pour la RCH, tendance inverse chez Tourtelier et al. en Bretagne qui retrouvaient un délai diagnostic médian de 3 mois pour la MC et 5 mois pour la RCH (83). Ghione et al. dans le nord de la France et De Greef et al. en Belgique retrouvaient un délai médian de 3 mois pour les MICI (87,90), Urlep et al. un délai médian de 6.2 mois pour les MICI, 8.1 mois pour la MC et 3.1 mois pour la RCH (91).

Ainsi, de par sa présentation clinique volontiers plus franche, avec entre autres la présence de rectorragies éventuellement pourvoyeuse d'une déglobulisation nécessitant une transfusion, le délai diagnostic de la RCH semblait plus court que celui de la MC.

Il n'en reste pas moins que l'intervalle de temps entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et la certitude diagnostic de MICI excédait fréquemment plusieurs mois, ce qui ne semble pas dénué de répercussions dans l'évolution de la maladie. Ainsi, Sawczenko et al. démontraient, dans une étude rétrospective concernant 123 patients MC, que cet intervalle influençait négativement la taille au diagnostic, elle-même liée à la taille finale (70). Identifier les patients suspects de MICI de tout âge aussi tôt que possible représenterait donc un enjeu de taille.

4) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE : QUELLES ADEQUATIONS AVEC LES CRITERES DE PORTO REVISES CONCERNANT LA BIOLOGIE, L'ENDOSCOPIE ET L'IMAGERIE ?

a. Biologie

Les critères de Porto révisés en 2014 (33) recommandent d'exclure une cause infectieuse avant de poser le diagnostic de MICI. La présence d'une infection digestive parasitaire, bactérienne ou virale ne doit cependant pas faire éliminer systématiquement le diagnostic de MICI. Une infection digestive inaugurale peut volontiers constituer la porte d'entrée dans la MICI et en aggraver la présentation initiale (60). Nous n'avons pas évalué cela dans la présente étude, ce qui pourrait constituer une piste ultérieure de recherche à la Réunion dans un but d'évaluation de notre pratique clinique.

Sont également recommandés la réalisation d'une NFS complète, le dosage d'au moins 2 marqueurs de l'inflammation, une albuminémie, un bilan hépatique comprenant transaminases et GGT. A noter que la CF est considérée comme supérieure aux autres marqueurs de l'inflammation (CRP, VS).

Dans notre étude, 19% des patients MC et 16,7% des patients RCH n'avaient pas bénéficié d'un dosage initial de l'albuminémie.

La CF n'était que rarement demandée chez les patients MC et jamais au diagnostic. Chez les patients RCH, elle était demandée 2 fois (28,6%) au diagnostic, respectivement retrouvée à 518 et 1067 $\mu\text{g/g}$. Elle était également demandée dans un contexte de poussée à 3 mois (757 $\mu\text{g/g}$) et 6 mois (700 $\mu\text{g/g}$) chez 2 autres patients RCH. La faible proportion de patients RCH voire l'absence de patient MC chez lesquels un dosage de la CF a été réalisé au diagnostic pouvait s'expliquer en partie par la non disponibilité du test sur l'île de la Réunion et la nécessité d'envoyer les prélèvements en métropole. Son coût relativement élevé (environ 60 euros) et son non-remboursement par la sécurité sociale pourraient également être des facteurs limitant à sa prescription (121).

b. Endoscopie

Les critères de Porto révisés recommandent la réalisation d'une FOGD et d'une iléo-colonoscopie chez tous les patients suspects de MICI (33).

Un patient MC (4,5%) et un patient RCH (14,3%) n'avaient pas eu de FOGD au diagnostic. Il s'agissait d'une forme périnéale fistulisante abcédée (pB3) associée à une atteinte iléo-caecale modérée (L1) chez le patient MC, d'une atteinte colique gauche isolée (E2) associée à des lésions endoscopiques typiques chez le patient RCH.

c. Imagerie

Une imagerie de l'intestin grêle par entéro-IRM ou par vidéo-capsule endoscopique chez les patients suspects de MICI est recommandée sauf en cas de RCH typique endoscopique et histologique. Une IRM pelvienne est recommandée pour évaluer les patients MC en cas de suspicion ou de preuve clinique d'une atteinte périanale (33).

Dans notre étude, on retrouvait 2 patients MC (9,1%) avec une atteinte périnéale clinique (marisque inflammatoire et fissure) qui n'avaient pourtant pas bénéficié d'une IRM pelvienne au diagnostic. Seulement 8 patients MC (36,4%) avaient bénéficié d'une entéro-IRM. A noter la réalisation d'une VCE chez deux patients MC, en complément de l'entéro-IRM chez l'un.

Ces constatations représentent donc une incitation à l'amélioration de nos pratiques dans la démarche diagnostique.

5) FORMES PHENOTYPIQUES D'APRES LA CLASSIFICATION DE PARIS

a. Classification de Paris au diagnostic chez les patients MC

Dans notre étude, la localisation élective était iléo-colique L3 (72,7%). Cette nette prépondérance de la localisation iléo-colique en pédiatrie était également retrouvée dans la littérature (81,83,86,87,90,102,111–113,117,118,122). Seuls Kugathan et al. dans le Wisconsin (USA) (95) et Malmberg et al. en suède (103) retrouvaient une prépondérance colique L2

(respectivement 32% et 71%), sans que nous ne retrouvions une explication à ces chiffres discordants avec les données de la littérature délivrée par les auteurs.

Dans le Connecticut aux USA en 2002, Van Kruijning et al. avaient mis en évidence une relative paucité des plaques de Peyer au niveau de l'iléon distal aux âges extrêmes de la vie, suggérant ainsi une moindre probabilité d'une atteinte iléale de la MC avant l'âge de 9-10 ans (123,124). Dans la littérature, un âge précoce de survenue de la MC semble être associé à une localisation colique isolée L2. Citons Heyman et al. à San Francisco en 2005 qui, en considérant un âge de survenue de 8 ans et moins comme précoce, retrouvaient une localisation colique isolée L2 chez 63% de ces patients (125). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'âge et la localisation de la maladie. Nos 2 patients âgés de moins de 8 ans présentaient une atteinte L3 au diagnostic.

Cinq de nos patients (22,7%), avaient une localisation L3+L4a associée. Un patient (4,5%) présentait une localisation « pan-entérique » L3+L4a et b. Urlep et al. dans leur série retrouvaient jusqu'à 16,3% de leurs patients L3+L4a et b (91). Cette notion de « pan-entérisme », évoquée par Van Limbergen et al. en 2008, semblait être l'apanage de la population pédiatrique (72), démontrant ainsi la plus grande agressivité de la maladie par rapport à l'adulte. La classification de Paris, en divisant l'atteinte digestive haute L4 de la classification de Montréal en une atteinte L4a (tube digestif en amont de l'angle de Treitz) et L4b (jéjunum +/- 2/3 proximaux de l'iléon) vient préciser et pondérer cette atteinte « pan-entérique » (120).

La moitié de nos patients avaient une présentation inflammatoire, non-sténosante, non-fistulisante B1, une proportion inférieure à ce qui était généralement retrouvé dans la littérature. Ainsi, la présentation était B1 pour 71% des patients chez Orel et al. (97), 90 % des patients chez Kugathasan et al. (95), 95% des patients chez Malmberg et al. (103) et jusqu'à 95,1% chez Buderus et al. (119). Ceci s'expliquait par la grande proportion de patients dans notre série ayant une présentation initiale fistulisante B3 (40,9%).

A noter enfin que huit de nos 9 patients B3 étaient également L3 sans qu'une association statistique puisse être démontrée, ce que décrivaient aussi Van Limbergen et al. en Ecosse (37).

Concernant La localisation périnéale « p », les recommandations issues de la classification de Paris retiennent une localisation périnéale uniquement en cas de fistule, d'ulcération du canal anal ou d'abcès. Nous retrouvions alors 11 patients (50%) présentant une localisation périnéale

selon ces critères ce qui était nettement supérieur à ce que nous retrouvions par ailleurs (au maximum 29% de formes périnéales chez Orel et al. (97), excepté en Corée du Sud où Kim et al. retrouvaient jusqu'à 50% de « symptômes périnéaux » (112). Signalons ici que nous ne retrouvions pas de différence significative entre le PCDAI initial moyen des patients présentant une atteinte périnéale inaugurale de ceux qui en étaient indemnes (PCDAI moyen respectivement de 37.5 et 33.3, $p=0.22$).

N'est donc pas fait mention des fissures (latérales, antérieures ou postérieures) pourtant décrites comme lésions ano-périnéales de la MC dans la classification de Cardiff (annexe 8) ou le Perineal Crohn Disease Activity Index (PDAI) (annexe 9). En les prenant également en compte, nous retrouvions 14 patients (63,6%) avec une localisation ano-périnéale active de leur MC au diagnostic.

La proportion de patients MC présentant une forme périnéale et/ou B3 au diagnostic apparaissait comme importante à la Réunion.

Dans une méta-analyse chez l'adulte d'Adler et al., en 2011, la présence de deux mutations ou plus de NOD2 était associée à une augmentation du risque de forme B2 et/ou B3 mais n'influaient pas sur le risque d'être atteint d'une forme périnéale (126). Zhou et al. en Chine évoquaient plus récemment le lien entre potentiel invasif de certaines espèces bactériennes, en particulier les fusobacterium, présentes dans le microbiote et évolutivité des MICI (127). Existerait-il des particularités dans le génome et le microbiote des enfants réunionnais atteints de MC ? Seule l'étude ultérieure de ces 2 facteurs intimement liés dans la pathogénèse des MICI permettrait d'y répondre.

Précisons enfin que 59,1% de nos patients avaient une présentation initiale modérée à sévère d'après le PCDAI ce qui était comparable avec les études slovènes d'Urlep et al. ainsi qu'Orel et al. (respectivement 56,9 et 53%) (91,97) ou encore l'étude chinoise de Zhou et al (59,8%) (117).

b. Classification de Paris au diagnostic chez les patients RCH

Dans notre étude, la localisation élective était pan-colique E4 (57,1%) ce qui était également décrit dans la littérature (86,91,97,103,113,119). A noter que cette tendance était moins

prononcée chez Ghione et al., dans le registre EPIMAD, qui ne retrouvaient que 33% de leurs patients E4, puis 31% E1, 25,4% E2 et 10,5% E3 (90).

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre le PUCAI initial moyen des patients E2 et celui des patients E4 (30 versus 32.5, $p=0.37$), cette prépondérance pan-colique n'en était pas moins révélatrice de l'agressivité initiale de la maladie chez nos patients.

Les critères de Porto révisés introduisent la notion de RCH atypique chez l'enfant qui peut revêtir 5 formes distinctes :

- rectum macroscopiquement épargné,
- courte durée des symptômes, essentiellement dans les formes à début précoce rapidement diagnostiquées, avec atteinte discontinue et absence de distorsions cryptiques évocatrices,
- patch caecal, devant une atteinte colique gauche E2 associée à une atteinte caecale isolée et donc un intervalle colique macroscopiquement sain,
- une atteinte du tractus gastro-intestinal haut (UGI) associée sous la forme d'érosions ou d'ulcérations gastriques,
- colite aiguë sévère, atteinte continue pan-colique pouvant être transmurale avec possibilités d'ulcérations profondes. (33)

Levine et al. dans leur cohorte EUROKIDS retrouvaient 4,3% d'atteinte du tractus gastro-intestinal haut essentiellement sous la forme d'érosions gastriques et la présence d'un patch caecal chez 2% de leurs patients (128). Aloi et al. en Italie, sur une population d'étude de 110 enfants rapportaient un patch caecal et un rectum macroscopiquement épargné dans respectivement 18% et 15% des cas (129). Cela illustre bien l'importance de réaliser une étude endoscopique complète du tube digestif chez tout patient suspect de MICI.

Dans notre étude, nous ne retrouvons, à postériori, pas d'atypies de la RCH sous réserve qu'un patient n'avait pas eu de FOGD. Cela pouvait constituer une autre explication à l'absence de CI dans notre série de patients du fait de présentations d'emblée évocatrices soit d'une MC, soit d'une RCH ? Cette notion d'atypie dans la présentation initiale de la RCH a cependant été récemment introduite. Il est donc possible que la démarche diagnostique concernant nos

patients ait été marquée par une moins grande vigilance dans la détection et le signalement de ces présentations phénotypiques atypiques.

6) TRAITEMENT INDUCTEUR ET D'ENTRETIEN ET EVOLUTION DE LA MALADIE

Les principaux messages concernant le traitement des MICI issus des recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) et de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) sont précisés en annexe 10 et 11 respectivement pour la MC et la RCH.

a. Chez les patients MC

· Traitement d'induction :

Dans notre étude, le traitement d'induction faisait essentiellement appel à la NEE, à la corticothérapie et à l'antibiothérapie. Ainsi, 36,3% des patients avaient reçu une NEE, 31,8% une corticothérapie systémique et 63,6% une antibiothérapie. Une biothérapie par infliximab avait été initiée d'emblée chez 22,7% d'entre eux, toujours dans un contexte de maladie périnéale fistulante (pB3). Cela illustre d'une part la sévérité initiale de la maladie avec un recours aux corticoïdes encore nécessaire dans près d'un tiers des cas et le recours d'emblée à une biothérapie pour près d'un quart des patients. D'autre part, nos résultats montraient l'importance de la place prise par la NEE dans l'induction de la rémission. On pouvait se demander si son utilisation n'était pas encore insuffisante au vu de l'épargne cortisonique qu'elle permet, la corticothérapie ne montrant pas de supériorité par rapport à la NEE dans le traitement d'induction de la rémission, comme le suggéraient déjà Dziechciarz et al. en 2007 (42). Ainsi, dans notre étude, trois patients auraient été éventuellement éligibles à une NEE inductrice plutôt qu'à la corticothérapie prescrite. Le fait qu'elle se substitue totalement à l'alimentation orale dans cette indication pourrait représenter un frein à sa prescription du fait d'un refus du patient ou de la crainte émanant du clinicien d'une mauvaise observance.

Un recours 2 fois plus fréquent à la corticothérapie était retrouvé chez Buderus et al. dans leur cohorte de patients entre 2004 et 2014, ce qui pouvait être expliqué, selon les auteurs, par une moindre prescription de la NEE avant 2008 (119). Ashton et al. entre 2010 et 2013

rapportaient une prescription initiale de NEE chez 72% des patients MC, bien supérieure à celle d'une corticothérapie (26,1%) (113). Il nous était permis de penser que cette prescription de NEE inductrice était plus importante que dans notre étude en partie du fait d'un moindre pourcentage (6,6% versus 40,9%) de formes fistulisantes B3 dans leur cohorte de patients.

Enfin, autre constatation notable, 54,5% de nos patients recevaient précocement un traitement par AZT. La moitié d'entre eux avaient une présentation initiale modérée à sévère d'après le PCDAI, justifiant ainsi l'instauration rapide d'une thérapie immunosuppressive. Cela n'était pas retrouvé de manière aussi importante ailleurs. A titre d'exemple, Buderus et al. retrouvaient une introduction de thiopurines dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic chez 45,4% de leurs patients MC (97).

- Traitement d'entretien :

A un an de suivi, la totalité de nos patients étaient exposés à une thérapie immunosuppressive et/ou une biothérapie par anti-TNF alpha. Parmi les 8 patients ayant reçu une corticothérapie (budésonide exclu), un (4,5%) était considéré cortico-résistant, un autre cortico-dépendant. On constatait qu'à un an de suivi, le recours à une corticothérapie orale (excepté le budésonide, exerçant son action localement et moins pourvoyeur d'effets secondaires) était exceptionnel dans notre cohorte, mais ce au prix d'un recours systématique aux thérapies immunomodulatrices. Cela démontrait d'une part une escalade thérapeutique rapide dans un but d'épargne cortisonique, corolaire d'une activité et d'une présentation de la maladie incitant le clinicien à cette intensification. Vernier-Massouille et al., dans une analyse du registre EPIMAD entre 1988 et 2002, constataient un recours à l'AZT chez 61% des patients, un recours à une biothérapie chez 24% d'entre eux sans aborder la notion de combo-thérapie. Ils mettaient également en évidence une augmentation du recours à l'AZT et aux anti-TNF alpha au cours du temps. La faible proportion de patients traités par anti-TNF alpha pouvait être expliquée, selon les auteurs, par l'avènement des biothérapies au début des années 2000 et de ce fait une moindre fréquence, voire absence, de leur prescription durant la majeure partie de l'étude. 24% de leur patients ayant reçu une corticothérapie (incluant le budésonide) étaient cortico-dépendants, 5% étaient cortico-résistants (75). En prenant en compte le budésonide, nous retrouvions des chiffres de cortico-dépendance (23%) et cortico-résistance (4,5%) comparables. Van Limbergen et al., dans un suivi rétrospectif d'une cohorte de patient

diagnostiqués à l'âge pédiatrique débutant en 2002, retrouvaient au terme de 10 ans de suivi un recours aux thérapies immunomodulatrices (AZT, 6-mercaptopurine, MTX et/ou anti-TNF alpha) chez 88,5% des patients MC (72). De Greef et al. en Belgique, dans une cohorte de patients MC constituée entre 2008 et 2010, constataient un recours aux anti-TNF alpha à 3 ans de suivi chez 60% de leurs patients (76).

Nos résultats semblaient donc s'intégrer dans l'évolution des pratiques cliniques actuelles où le recours aux thérapies immunomodulatrices est de plus en plus fréquent.

A noter que parmi les 18 patients (81,8%) ayant été exposés à de l'AZT au cours de la 1^{ère} année de suivi, nous ne retrouvons une évaluation biologique de l'activité TPMT que chez 8 d'entre eux (44,4%).

Parmi les 13 patients (59,1%) ayant été exposés à une biothérapie au cours de la 1^{ère} année de suivi, le statut tuberculinique était inconnu chez l'un d'entre eux avec un test Quantiféron non interprétable et une IDR dans ce cas précis non demandé.

Ces constatations représentent une incitation à l'amélioration de notre pratique clinique à la Réunion lors de l'utilisation de telles molécules.

Enfin, concernant la chirurgie, aucune résection digestive n'était à déplorer durant la 1^{ère} année de suivi. Seuls Trois patients MC bénéficiaient d'actes chirurgicaux résidant dans le drainage d'abcès et/ou la mise à plat d'une fistule. Cependant, il nous paraissait difficile d'apprécier ce facteur sur une seule année de suivi, le recours à une éventuelle résection digestive semblant globalement plus tardif. Ainsi, Van Limbergen et al. retrouvaient une médiane de temps avant la 1^{ère} résection de 13.7 ans (72), Vernier-Massouille et al. une probabilité cumulée de résection intestinale estimée à 0.07 à 1 an de suivi (75).

· Parallèle avec l'évolution de la maladie durant l'année de suivi :

D'après la classification de Paris, sur la 1^{ère} année de suivi, nous constatons une apparente stabilité des formes fistulisantes et une diminution des manifestations périnéales (de 50% à 36,4%) ce qui dans un 1^{er} temps pouvait interpeller au vu de l'intensification thérapeutique entreprise évoquée plus haut. Cependant, l'occurrence, durant le suivi, de deux nouvelles formes sténosantes chez des patients non B2 initialement et de quatre nouvelles formes fistulisantes chez des patients non B3 initialement menant à chaque fois à la prescription d'une combo-

thérapie venaient d'une part pondérer l'apparente diminution des formes périnéales et/ou fistulisantes et d'autre part expliciter en partie l'exposition croissante à une thérapie immunomodulatrice à l'issue de la 1^{ère} année de suivi.

Le nombre de patient présentant ou ayant présenté une forme B2, B3 et/ou périnéale semblait donc augmenter dans le temps, et ce dès la 1^{ère} année de suivi. Cette tendance était également retrouvée chez Van Limbergen et al. après 4 ans de suivi (augmentation des phénotypes B2 de 4,4 à 12,9%, B3 de 4,4 à 11,4% et « p » de 13,9 à 22,2%) (72) et chez Vernier-Massouille et al. durant une médiane de suivi de 7 ans (augmentation des phénotypes B2 de 25 à 44%, B3 de 4 à 15% et « p » de 9 à 27%) (75).

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour apprécier l'extension ou non de la maladie dans son atteinte luminale.

D'après le PCDAI, à l'issue de la 1^{ère} année de suivi, seule la moitié des patients étaient considérés en rémission. Un taux de rémission identique (46%) était retrouvé en Belgique par De Greef et al. à 1 an de suivi (76).

La moitié des patients présentait donc une maladie encore active à 1 an de suivi, justifiant ainsi l'intensité de la prise en charge thérapeutique.

b. Chez les patients RCH

· Traitement d'induction :

Dans notre étude, les traitements d'induction étaient relativement hétérogènes mais comprenaient dans 85,7% des cas une antibiothérapie. Un recours aux 5-ASA et/ou à la corticothérapie, traitements inducteurs classiques et recommandés, était constaté chez tous nos patients. Un patient (14,3%) recevait précocement de l'AZT, chiffre comparable à ce que retrouvait Urlep et al. en Slovénie (10% de patients recevant de l'AZT durant le 1^{er} mois) (91).

Une des raisons à cette hétérogénéité dans la prise en charge initiale, où se dégageait cependant un recours fréquent aux antibiotiques, pourrait être les difficultés diagnostiques rencontrées dans la RCH. En effet, la présentation clinique initiale de nos patients était marquée par les rectorragies et les diarrhées, toujours constatées, certes rarement fébriles (seulement un patient présentant de la fièvre au diagnostic), mais posant le problème du diagnostic différentiel

d'une diarrhée infectieuse de mécanisme invasif avec syndrome dysentérique, d'autant plus que les lésions siègent le plus fréquemment au niveau colique dans ces situations infectieuses (130,131). Une seconde hypothèse pourrait résider dans une appréhension du clinicien à entreprendre une corticothérapie inductrice sans antibiothérapie « de couverture », au moins durant le temps nécessaire à l'analyse bactériologique des selles. Khurram al. en 2011, dans une méta-analyse d'études évaluant l'efficacité d'une antibiothérapie dans l'induction de la rémission de la RCH chez l'adulte, retrouvaient cependant un bénéfice de leur utilisation dans ce but, sous réserve de nombreux biais et d'une grande hétérogénéité dans les différentes classes d'antibiotiques évaluées (45).

- Traitement d'entretien :

Durant la 1^{ère} année de suivi, quatre patients avaient été exposés à de l'AZT (57,1%), ce qui était comparable aux données de la littérature. Ainsi, dans une étude menée par Jakobsen et al. au Danemark entre 2001 et 2006, 47% des patients avaient reçu de l'AZT à 2 ans de suivi (132). Ce chiffre était de 51% chez Urlep et al. en Slovénie (91). Un recours aux anti-TNF alpha était nécessaire chez 3 patients (42,9%). Peu d'études s'étaient intéressées à l'usage des biothérapies chez les enfants atteints de RCH. Citons tout de même une étude d'Adamiak et al. dans le Wisconsin qui, entre 2000 et 2007, au terme de la 1^{ère} année suivant le diagnostic, retrouvaient un recours aux anti-TNF alpha chez 30% des patients (133).

Un recours fréquent aux corticoïdes était nécessaire durant la 1^{ère} année de suivi afin de juguler les poussées. Ainsi, tous nos patients avaient reçu des corticoïdes, à un moment ou à un autre, au terme de la 1^{ère} année de suivi. 3 patients (42,9%) développaient une cortico-dépendance, un patient était cortico-résistant (14,3%). L'usage d'une corticothérapie systémique nous apparaissait plus fréquent, le pourcentage de patients cortico-dépendants plus élevé que dans d'autres études évaluant ces paramètres. Citons ici une étude de Gower-Rousseau et al., qui dans une analyse du registre EPIMAD entre 1988 et 2002 retrouvaient, à un an de suivi, 26% de patients cortico-dépendants et 13% de patients cortico-résistants parmi les 68% de patients ayant reçu une corticothérapie (134). En Hongrie, au sujet d'une cohorte de 88 patients, au terme d'un suivi moyen de 11 mois, 52,3% des enfants avaient été exposés à une corticothérapie systémique parmi lesquels 10% étaient considérés cortico-dépendants (135).

L'usage des thérapies immunomodulatrices dans notre étude semblait s'accorder avec les données de la littérature. Le recours à la corticothérapie systémique nous apparaissait comme plus fréquent à la Réunion.

A noter que nous n'avions pas retrouvé de trace dans les dossiers des patients RCH ayant été exposés à l'AZT d'un phénotypage de l'activité TPMT ce qui nous mène aux mêmes incitations d'amélioration de notre pratique clinique que vues plus haut.

Enfin, malgré les difficultés rencontrées dans l'obtention d'une rémission, aucun patient RCH n'avait subi d'intervention chirurgicale à l'issue de la 1^{ère} année de suivi. La probabilité cumulée de colectomie à 1 an était estimée à 0.06 que ce soit dans une étude finlandaise (71) ou canadienne (136). La petite taille de notre échantillon ne nous permettait cependant pas de pouvoir avancer que nos patients RCH étaient moins opérés qu'ailleurs au terme de la 1^{ère} année de suivi.

- Parallèle avec l'évolution de la maladie durant l'année de suivi :

D'après la classification de Paris, on constatait une tendance à l'extension de la maladie durant la 1^{ère} année de suivi, 85,7% des patients présentant un phénotype pan-colique E4 contre 57,1% au diagnostic. Cette tendance était également retrouvée chez Van Limbergen et al. (72) et Urlep et al (91). Par ailleurs, 2 patients (28,6%) présentaient une poussée sévère durant la 1^{ère} année de suivi ce qui était comparable à la cohorte slovène (31%) mais au terme d'un suivi plus long (2.8 ans en moyenne) (91).

c. Comparaison entre MC et RCH

L'évolution, au terme de la 1^{ère} année de suivi, semblait être plus sévère dans la RCH avec une rémission à 1 an chez 14,3% des patients versus 50% des patients MC ($p=0.067$).

Les patients RCH étaient plus souvent hospitalisés que les patients MC (85,7% versus 36,4%, $p=0.01$) et la proportion de patients RCH présentant une ou plusieurs poussées durant la 1^{ère} année de suivi paraissait plus élevée que pour les patients MC (85,7% versus 54,5%, $p=0.09$). Cela pouvait participer à expliquer le recours plus fréquent à la corticothérapie chez nos patients RCH.

Nous avons choisi de calculer arbitrairement les scores d'activité au diagnostic, puis à 6 mois et 1 an mais nous ne l'avons pas fait lors de chaque poussée, ce qui ne nous permettait pas de comparer objectivement la sévérité des poussées entre MC et RCH au moment de leur occurrence, ni d'appuyer les constatations de poussée sévère dans la RCH issues d'une évaluation globale des cliniciens. Bien que Les 2 principaux scores d'évaluation de l'activité diffèrent entre la MC et la RCH, les calculer de manière systématique lors de chaque poussée permettrait d'établir une comparaison de leur sévérité entre les 2 pathologies.

Les recommandations concernant les traitements d'induction de la rémission d'une part et de son maintien d'autre part, diffèrent entre les 2 pathologies. Ainsi, la décision de son introduction semblait arriver plus tard dans la RCH après échec d'un traitement par 5-ASA, devant une cortico-dépendance ou une cortico-résistance, avec comme possible conséquence un moindre pourcentage de rémission à un an ?

Bien que l'évaluation du ralentissement de la croissance, d'après la classification de Paris, n'intéresse que les patients MC (les auteurs considéraient une réduction du Z-score pour la taille de plus de 0.75 depuis le diagnostic comme un ralentissement de la croissance) (120), L'analyse du retentissement sur le développement statural entre les patients MC et RCH était cependant paradoxale au vu des différences constatées en termes de rémission à 1 an, de nombre de poussées et d'hospitalisations. Ainsi, quatre des cinq patients MC présentant un ralentissement de leur croissance au diagnostic en étaient toujours atteints à 1 an de suivi. Cela n'était retrouvé chez aucun patient RCH aussi bien au diagnostic qu'à 1 an de suivi. De même, concernant l'évolution de la corpulence selon l'IMC, trois des huit patients MC qui présentaient un IMC au diagnostic < au 3^{ème} percentile, étaient toujours en insuffisance pondérale d'après ce critère à 1 an de suivi alors qu'il n'y avait plus de patient RCH avec un IMC < au 3^{ème} percentile (contre deux patients initialement).

L'évaluation du patient atteint de MICI passe donc par le calcul des scores d'activités, reflet de l'activité de la maladie à un instant « t » donné. Par ailleurs, l'appréciation du retentissement sur le développement staturo-pondéral, en particulier à l'âge pédiatrique et l'analyse de l'évolutivité de l'atteinte anatomique des lésions, s'inscrivant dans le temps, sont révélateurs des répercussions plus globales de la maladie.

7) FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE

La petite taille de nos effectifs de patients induisait, de manière paradoxale, avantages mais également inconvénients. Nous avons pu en effet étudier en détails chaque patient en examinant un grand nombre de variables pour chacun d'entre eux. Ainsi, nous disposions pour chaque patient d'un tableau clinique précis et complet aussi bien au diagnostic que durant le suivi. A contrario, la multiplication des variables retenues associées à la petite taille de nos effectifs (particulièrement pour la RCH) rendait l'analyse statistique délicate avec bien souvent des résultats manquant de puissance significative ne permettant que de dégager des tendances.

Du fait de la méthode employée dans l'inclusion, un biais de recrutement était présent. Deux paramètres pouvaient expliquer que nous présentions des chiffres d'incidence et de prévalence en deçà de la réalité :

- L'inclusion des cas incidents a été réalisée dans les 2 sites du CHU réunionnais, nord à Saint-Denis et sud à Saint-Pierre. Nous étions initialement partis du postulat que les patients d'âge pédiatriques présentant une MICI étaient systématiquement suivis dans ces deux centres. Afin de s'assurer qu'il n'y avait pas de patients d'âge pédiatrique suivis ailleurs, nous avons joint par téléphone ou par courriel les différents services de gastro-entérologie adulte des hôpitaux publics réunionnais, les services de pédiatrie générale des hôpitaux périphériques ainsi que tous les gastro-entérologues de l'île. A l'issue de cette vérification, à priori aucun patient d'âge pédiatrique atteint de MICI ne nous était inconnu. La méthode employée à cette fin (téléphone ou courriel) était cependant perfectible et bien souvent, concernant en particulier les médecins libéraux, la réponse était donnée directement à l'oral après un court délai de réflexion et donc potentiellement erronée.
- De même, la méthode employée pour répertorier les cas prévalents en utilisant les registres ALD de l'assurance maladie pour la MC et la RCH, au début de l'année 2011 et à la fin de l'année 2015, ne couvraient que 95% de la population pédiatrique totale ce qui induisait automatiquement une sous-estimation potentielle du nombre de cas prévalents. Nous pouvons également penser que la déclaration ALD des patients présentant une MICI n'était pas forcément systématique, induisant également une sous-estimation de nos effectifs.

8) ORIGINALITE DE L'ETUDE

Les différentes études s'intéressant à l'épidémiologie descriptive des MICI en pédiatrie, à notre instar, évaluaient fréquemment le délai diagnostique entre les 1^{ers} symptômes révélant la maladie et la confirmation diagnostique. Nous n'avons cependant pas retrouvé, dans la littérature, d'étude évaluant le parcours de soin antérieur au diagnostic chez les enfants atteints de MICI. Notre travail, en précisant le mode d'exercice du médecin orientant le patient suspect de MICI vers le gastro-pédiatre, a permis d'évoquer ce parcours. Afin de mieux comprendre ce délai diagnostique avec comme finalité de proposer des pistes de réflexion pour tenter de le réduire, il pourrait être intéressant d'étudier spécifiquement cette période « pré-diagnostique ».

Décrire les patients atteints de MICI au diagnostic ainsi qu'estimer l'incidence et la prévalence de ces maladies dans la population pédiatrique générale réunionnaise d'une part puis suivre l'évolution à 1 an de ces patients en termes de thérapeutiques reçues et de progression de la maladie d'autre part offrait une vue d'ensemble intéressante.

Enfin, rappelons ici qu'il s'agissait de la première étude réunionnaise s'intéressant à l'épidémiologie des MICI, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

V/ CONCLUSION

La présente étude posait donc les bases de l'épidémiologie réunionnaise des MICI en pédiatrie. Elle constituait également la 1^{ère} étape de la constitution d'un registre local de ces maladies.

Comme mis en évidence dans de nombreuses publications, il ressortait de notre étude que ces pathologies, bien que rares, semblaient être en augmentation dans la population pédiatrique générale.

Les spécificités locales mises en avant, comme l'âge au diagnostic, semblant être plus précoce ou encore la fréquence de l'atteinte périnéale dans la MC étaient des éléments incitant à poursuivre les recherches afin de mieux caractériser les patients atteints de MICI sur l'île de la Réunion.

Aussi, interpréter les données épidémiologiques d'une pathologie donnée offre des perspectives de réflexion sur l'amélioration de sa prise en charge.

Pathologies complexes, dont la physiopathologie n'est pas encore clairement élucidée, ayant un impact certain sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints, elles affectent bien des aspects inhérents au développement physique, psychique et social normal de l'enfant. Nécessitant bien souvent des traitements lourds, sur lesquels nous n'avons encore que peu de recul, un suivi régulier en lien avec le centre de référence est essentiel.

Chroniques et évolutives, elles nécessitent une coordination étroite entre les différents acteurs de santé entourant l'enfant atteint d'une MICI. En particulier à l'adolescence, lorsque la question de la transition vers la médecine adulte se pose et où les réactions face à la maladie telles que le déni, la colère ou l'incompréhension peuvent mener au rejet du projet de soin global, de par sa proximité avec l'enfant et son entourage immédiat, le médecin traitant peut avoir une action apaisante et constructive dans un but de ré-adhérence à la prise en charge proposée et nécessaire.

Avoir à l'esprit que ces pathologies sont en augmentation, chez l'enfant comme chez l'adulte, revêt toute son importance en soins primaires. Le médecin généraliste ou le pédiatre sont en effet en 1^{ère} ligne dans la détection des patients suspects de MICI. Identifier les situations

où le diagnostic doit être évoqué et savoir évaluer durant le suivi la sévérité d'une poussée sont des éléments que tout médecin devrait pouvoir apprécier.

ANNEXES

Annexe 1 :

Classification de Montréal et de Paris pour la MC

	Montréal	Paris
Age au diagnostic	A1: <17ans	A1a: <10ans
	A2: 17-40 ans	A1b: 10-17 ans
	A3: > 40ans	A2: 17-40 ans
		A3: > 40ans
Localisation	L1: Iléon +/- caecum	L1: 1/3 distal de l'iléon +/- caecum
	L2: côlon seul	L2: côlon seul
	L3: iléon et colon	L3: iléon et colon
	L4: tube digestif haut*	L4a: tube digestif au dessus du Treitz*
		L4b: jéjunum et/ou 2/3 proximaux de l'iléon*
Evolution	B1: inflammatoire	B1: inflammatoire (non sténosante, non fistulissante)
	B2: sténosante	B2: sténosante
	B3: fistulissante	B3: fistulissante
	P: maladie périnéale	B2B3: sténosante ET fistulissante, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie
		P: maladie périnéale
		GO: pas de retard de croissance
		G1: retard de croissance

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

Annexe 2 :

Classification de Montréal et de Paris pour la RCH

	Montréal	Paris
Extension	E1: proctite	E1: proctite
	E2: colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2: colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3: colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3: colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4: pan-colite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0: Rémission	S0: Jamais sévère
	S1: Légère	S1: au moins une poussée sévère
	S2: Modérée	
	S3: Sévère	

Annexe 3 :

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

L'activité de la maladie est définie selon les scores obtenus avec un maximum de 85 points:

- sévère: \geq à 65
- moyenne: entre 35 et 64
- faible: entre 10 et 34
- rémission: $<$ à 10

Item	Catégorie/Points
Douleur abdominale	Pas de douleur = 0
	Douleur modérée (peut être ignorée) = 5
	Douleur intense (ne peut être ignorée) = 10
Rectorragies	Aucune = 0
	Petite quantité, dans moins de 50% des selles = 10
	Petite quantité, dans la plupart des selles = 20
	Grande quantité (plus de 50% du contenu des selles) = 30
Consistance des selles	Normales = 0
	Molles = 5
	Liquides = 10
Nombre de selles par 24h	0-2 = 0 points
	3-5 = 5 points
	6-8 = 10 points
	>8 = 15 points
Selles nocturnes	Non = 0 points
	Oui = 10 points
Retentissement sur les activités	Pas de limitation = 0
	Limitation occasionnelle = 5
	Limitation fréquente/sévère = 10

Annexe 4 : Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

L'activité de la maladie est définie selon les scores obtenus avec un maximum de 95 points :

- sévère : \geq à 40
- modérée : entre 30 et 37.5
- faible : entre 10 et 27.5
- rémission : $<$ à 10

ITEM	POINTS			
Douleur abdominale				
Aucune	0			
Faible (épisodes brefs, n'interférant pas avec les activités)	5			
Modérée à sévère (Fréquentes ou persistante, affectant les activités)	10			
Selles				
0-1 selle liquide, pas de rectorragie	0			
2-5 selles liquides ou plus de 2 selles molles, rectorragie de moyenne abondance	5			
>6 selles liquides, ou rectorragies abondantes ou diarrhée nocturne	10			
Bien-être général, répercussion sur les activités (au cours de la semaine passée)				
Bon, Pas de limitation des activités	0			
Moyen, difficultés occasionnelles dans le maintien des activités	5			
Mauvais, limitation fréquente des activités	10			
EXAMINATION				
Poids				
Gain de poids ou perte volontaire	0			
Perte de poids 1-9%	5			
Perte de poids >10%	10			
Taille				
Changement de couloir <1 (ou VC > -1 DS)	0			
Changement de couloir $> 1 < 2$ (ou VC $< -1SD > -2SD$)	5			
Changement de couloir > 2 (ou VC < -2 DS)	10			
Abdomen				
Pas de douleur, pas de masse palpée	0			
Douleur ou masse palpée sans douleur	5			
Défense et/ou masse sensible	10			
Manifestations péri-anales				
Aucune, lésion asymptomatique	0			
1-2 fistules indolores, lésions inflammatoires, écoulement de faible abondance	5			
Fistule active, écoulement abondant, abcès ou tension douloureuse	10			
MEI				
Fièvre >3 jours durant la semaine précédente, ulcérations buccales, arthrite, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum				
Aucune	0			
Une	5			
Deux ou plus	10			
BIOLOGIE				
Hématocrite (%)				
< 10ans	11-14 (garçon)	11-19 (fille)	15-19 (garçon)	
>33	>35	>34	>37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	2,5
<28	<30	<29	<32	5
VS (mm/h)				
< 20				0
20-50				2,5
> 50				5
Albumine (g/L)				
> 35				0
31-34				5
< 30				10

Annexe 5 :

Short PCDAI

L'activité de la maladie est définie selon les scores obtenus avec un maximum de 90 points :

- modérée à sévère : ≥ 30
- faible : $> \text{à } 10 \text{ et } < \text{à } 30$
- remission : $\leq \text{à } 10$

ITEM	SCORE
Douleur abdominale	20 points
Bien-être	20 points
Perte de poids	20 points
Diarrhées	10 points
Palpation abdominale anormale	10 points
MEI	10 points
Total	90 points

Annexe 6 :

Données de la prévalence au 1^{er} janvier 2011 (uniquement les enfants de 0 à 17 ans révolus au 01/01/2011)

Age au 01/01/2011	Code CIM 10	F	M	Total général
8	K50	1		1
	K51			
10	K50		1	1
	K51	2		2
12	K50	1	1	2
	K51			
13	K50	1		1
	K51			
14	K50	1		1
	K51	1		1
15	K50	1	1	2
	K51			
16	K50	1	1	2
	K51	1	1	2
17	K50	2	1	3
	K51	1		1
Total général		13	6	19

13 MC et 6 RCH au 1^{er} janvier 2011

Annexe 7 :

Données de la prévalence au 31 décembre 2015 (uniquement les enfants de 0 à 17 ans révolus au 31/12/2015)

Age au 31/12/2015	Code CIM 10	F	M	Total général
3	K50			
	K51		1	1
6	K50			
	K51	1		1
7	K50		1	1
	K51			
10	K50	1	1	2
	K51			
11	K50	1	1	2
	K51	1		1
12	K50		1	1
	K51	2		2
13	K50		1	1
	K51	1		1
14	K50	1	2	3
	K51			
15	K50	2	5	7
	K51	2		2
16	K50	2	1	3
	K51		1	1
17	K50	2	5	7
	K51	1	2	3
Total général		17	22	39

27 MC et 12 RCH au 31/12/2015

Source : Hippocrate Décisionnel (Régime Général + Régime Agricole + Sections locales mutualistes) environ 95% de la population protégée

Sont recensés uniquement les avis rendus par le Service Médical.

Annexe 8 :

Classification de Cardiff

U pour Ulcération	F pour Fistule et abcès	S pour Sténose
0 = Absente	0 = Absente	0 = Absente
1 = Fissure superficielle -postérieure ou antérieure -latérale	1 = Fistule basse/superficielle -péri-anale -inter-sphinctérienne -ano-vaginale	1 = Réversible : -canal anal (spasme) -rectum distal (diaphragme) -spasmes douloureux
2 = Ulcère creusant : -canal anal -rectum distal -ulcération périnéale extensive/agressive	2 = Fistule haute/profonde -Extension supralevatorienne -directe haute -complexe haute (anorectale) -recto-vaginale -iléo-périnéale	2 = Irréversible -sténose anale -sténose rectale (tunnélaire)

Annexe 9 :

Perineal Disease Activity Index

Présence d'un écoulement fistuleux:	Score
Pas d'écoulement	0
Écoulement muqueux minime	1
Écoulement muqueux modéré ou purulent	2
Écoulement important	3
Écoulement stercoral	4
	5
Douleur et retentissement sur l'activité:	
Pas d'inconfort et pas de retentissement	0
Inconfort léger	1
Inconfort moyen quelques limitations	2
Inconfort et limitation des activités	3
Douleur sévère et limitation sévère des activités	4
Limitation de l'activité sexuelle:	
Pas de limitation	0
Limitation légère	1
Limitation modérée	2
Limitation marquée	3
Incapacité totale	4
Caractéristiques de la LAP:	
Pas de maladie périnéale ou d'ulcération	0
Fissure ou ulcération	1
Moins de 3 fistules	2
Au moins 3 fistules	3
Ulcération creusante	4
Degré d'induration:	
Pas d'induration	0
Induration minime	1
Induration modérée	2
Induration marquée	3
Abcès	4

Annexe 10 :

Recommandations de l'ESPGHAN et de l'ECCO concernant le traitement d'induction et d'entretien dans la MC de l'enfant

Sont recommandés en traitement d'induction de la rémission :

- En 1^{ère} ligne la NEE indépendamment de la sévérité dans les cas de maladies lumineales. Elle n'a pas d'efficacité prouvée dans la prise en charge des formes périnéales fistulisantes et des MEI.
- La prednisone ou la prednisolone orales sont recommandées en 2^{nde} intention dans les formes modérée à sévère de la maladie. La voie intra-veineuse (IV) est à envisager en cas de non réponse à l'administration orale ou de présentation d'emblée sévère.
- Le budésônide oral est une option dans les formes iléo-caecales de gravité faible à modérée.
- Les antibiotiques sont recommandés en cas de maladie périanale +/- fistulissante et pourraient représenter une option dans les maladies lumineales de gravité faible à modérée.
- Les anti-TNF alpha sont à réserver aux cas réfractaires à la corticothérapie ou à la NEE, en cas de maladie périanale fistulissante sévère inaugurale (associée à une antibiothérapie +/- un geste chirurgical).

En traitement de maintien de la rémission :

- Pour tous les patients, exceptés ceux chez qui l'activité de la maladie est considérée comme faible où la NEP ou la mésalazine peuvent être envisagées, le traitement d'entretien doit comporter de l'AZT, du MTX ou un anti-TNF alpha.

Annexe 11 :

Recommandations de l'ESPGHAN et de l'ECCO concernant le traitement d'induction et d'entretien dans la RCH de l'enfant

En traitement d'induction de la rémission :

- La mésalazine est recommandée pour les formes de faible à moyenne activité en combinant prise orale et rectale.
- La prednisolone orale est recommandée dans les formes de moyenne activité, par voie IV dans les formes sévère d'emblée.

En traitement de maintien de la rémission :

- La mésalazine orale doit être préférée autant que possibles aux autres thérapies dans le maintien de la rémission.
- L'AZT est recommandée dans les suites d'une colite aiguë sévère initialement traitée par corticoïdes, en cas de cortico-dépendance ou de poussées fréquentes (plus de 2 poussées par an) et en cas d'intolérance à la mésalazine.
- Les anti-TNF alpha peuvent être envisagés en cas de maladie non contrôlée par les 5-ASA ou l'AZT, en cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martinez-Vinson C, Viala J, Jung C, Belarbi N, Berrebi D, Hugot J-P. Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique. [Internet]. mai 2016; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/1051535>
2. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. juin 2004;18(3):481-96.
3. Cornish J, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. sept 2008;103(9):2394-400.
4. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mai 2017;1.
5. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin?: maladies génétiques ou de l'environnement? *Gastroentérologie Clin Biol*. août 2009;33(8-9):681-91.
6. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2014;27(4):294-303.
7. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz*. déc 1998;16(6):351-5.
8. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 31 mai 2001;411(6837):603-6.
9. Yazdanyar S, Weischer M, Nordestgaard BG. Genotyping for NOD2 Genetic Variants and Crohn Disease: a Metaanalysis. *Clin Chem*. 1 nov 2009;55(11):1950-7.
10. Wang J, Wang X, Yang H, Wu D, Wang L, Qian J. Contribution of the IBD5 locus to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Hum Genet*. 1 juin 2011;129(6):597-609.
11. Babusukumar U, Wang T, McGuire E, Broeckel U, Kugathasan S. Contribution of OCTN Variants Within the IBD5 Locus to Pediatric Onset Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. juin 2006;101(6):1354-61.
12. Cho JH, Weaver CT. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. oct 2007;133(4):1327-39.
13. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
14. Seksik P. Microbiote intestinal et MICI. *Gastroentérologie Clin Biol*. sept 2010;34(4):48-55.
15. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. 1 mai 2014;146(6):1489-99.

16. Wehkamp J. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal -defensin expression. *Gut*. 1 nov 2004;53(11):1658-64.
17. Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL. Reduced -defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut*. 27 févr 2008;57(7):903-10.
18. Escande A. Anticorps associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. [Internet]. nov 2008; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/193168>
19. Manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn. [Internet]. févr 2008; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98307>
20. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn - [Internet]. Disponible sur: https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES02_2011
21. Roux O, Bouhnik Y. Manifestations extradiigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. [Internet]. sept 2013; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/832334>
22. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. avr 2001;96(4):1116-22.
23. Buffet C. Manifestations hépatiques et biliaires des maladies inflammatoires chroniques des intestins. *EMC - Hépatologie*. oct 2012;7(4):1-8.
24. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 1 oct 2007;56(10):1394-403.
25. Jentzer A, Depincé-Berger A-E, Genin C, Roblin X, Paul S. Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques des maladies chroniques inflammatoires intestinales. *Rev Francoph Lab*. juill 2016;2016(484):49-56.
26. Iltanen S, Tervo L, Halttunen T, Wei B, Braun J, Rantala I, et al. Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2006;12(5):389-94.
27. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. janv 2009;41(1):56-66.
28. Alison M, Kheniche A, Azoulay R, Roche S, Sebag G, Belarbi N. Ultrasonography of Crohn disease in children. *Pediatr Radiol*. 9 oct 2007;37(11):1071-82.
29. Horsthuis K, Stokkers PCF, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging*. juill 2008;33(4):407-16.
30. Colavolpe N, Desvignes C, Aschero A, Bourlière-Najean B, Sorensen C, Devred P, et al. Imagerie des maladies inflammatoires intestinales chez l'enfant. [Internet]. nov 2013; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/850583>

31. Sempere GAJ, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, Benages A, Tome Toyosato A, Canelles P, et al. MRI Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *Am J Roentgenol*. juin 2005;184(6):1829-35.
32. Lee SS, Kim AY, Yang S-K, Chung J-W, Kim SY, Park SH, et al. Crohn Disease of the Small Bowel: Comparison of CT Enterography, MR Enterography, and Small-Bowel Follow-Through as Diagnostic Techniques. *Radiology*. juin 2009;251(3):751-61.
33. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. nov 2013;1.
34. Diagnostic Role of Upper Gastrointestinal Endoscopy in PIBD : *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. Disponible sur: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2004/09000/Diagnostic_Role_of_Upper_Gastrointestinal
35. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Non-Stricturing Small Bowel Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. mai 2006;101(5):954-64.
36. Le Gall C, Rivet C, Lachaux A. La vidéocapsule : réalisation pratique et intérêt en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. juin 2009;16(6):808-10.
37. Dupont-Lucas C, Bellaïche M, Mouterde O, Bernard O, Besnard M, Campeotto F, et al. Quelles indications pour l'endoscopie du grêle par vidéocapsule en pédiatrie ? *Arch Pédiatrie*. sept 2010;17(9):1264-72.
38. Santha SL, Shankar PR, Pan A, Schoen B, Kugathasan S, Sauer CG. Mucosal Healing in Clinical Practice: A Single-Center Pediatric IBD Experience. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2017;1.
39. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. oct 2014;8(10):1179-207.
40. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. sept 2012;55(3):340-61.
41. Dray X, Marteau P. Nutrition orale et entérale thérapeutique dans la maladie de Crohn de l'adulte : études et stratégies récentes. *Nutr Clin Métabolisme*. mars 2006;20(1):17-25.
42. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children: meta-analysis: enteral nutrition in crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 7 juill 2007;26(6):795-806.
43. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2009;30(5):501-7.
44. Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 juill 2016;7:CD008870.

45. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):661-73.
46. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis: Antibiotics for Crohn's disease. *J Dig Dis.* févr 2015;16(2):58-66.
47. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* juin 2011;5(3):222-6.
48. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and Safety of Rifaximin in Children With Inflammatory Bowel Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2009;49(4):400-4.
49. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of Thiopurine Metabolite Testing and Thiopurine Methyltransferase Determination in Pediatric IBD: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2013;56(3):333-40.
50. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A Single-center Experience With Methotrexate After Thiopurine Therapy in Pediatric Crohn Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2010;51(6):714-7.
51. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* mai 1996;110(5):1416-21.
52. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* nov 2000;12(11):1227-33.
53. Aloï M, Di Nardo G, Conte F, Mazzeo L, Cavallari N, Nuti F, et al. Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: a retrospective survey at a single tertiary referral centre: Methotrexate in paediatric ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 16 août 2010;32(8):1017-22.
54. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2017;45(10):1291-302.
55. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard J-P, Morali A, Maurage C, Giniès J-L, et al. Efficacy of Infliximab in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Multicenter Open-Label Trial Comparing Scheduled to On Demand Maintenance Therapy: *Inflamm Bowel Dis.* mars 2009;15(3):388-94.
56. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab Therapy in Children With Concurrent Perianal Crohn Disease: Observations From REACH: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2009;49(2):183-90.
57. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* avr 2012;10(4):391-399.e1.

58. Dermatologic Manifestations of Crohn Disease in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. Disponible sur: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2003/08000/Dermatologic_Manifestations_of_Crohn_Disease
59. Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J. Granulomatous Pneumonitis, Sclerosing Cholangitis, and Pancreatitis in a Child with Crohn Disease: Response to Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2006;42(3):324-6.
60. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):574-88.
61. Pediatric Crohn Disease Surgery Treatment & Management: Medical Therapy, Surgical Therapy, Preoperative Details. déc 2016; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/937574-treatment>
62. Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, Tekkis PP, Darzi AW, Haddad MJ. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* nov 2006;41(11):1799-808.
63. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2007;13(3):254-61.
64. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* 1 juin 2004;53(6):843-8.
65. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology.* janv 2012;142(1):46-54.e42.
66. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* mai 2010;6(5):339-46.
67. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends: *Inflamm Bowel Dis.* janv 2011;17(1):423-39.
68. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: The difference between children and adults: *Inflamm Bowel Dis.* oct 2008;14:S9-11.
69. Sauer C, Kugathasan S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Highlighting Pediatric Differences in IBD. *Gastroenterol Clin.* juill 2009;38:611-628
70. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical Features Affecting Final Adult Height in Patients With Pediatric-Onset Crohn's Disease. *Pediatrics.* 1 juill 2006;118(1):124-9.
71. Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Kolho K-L. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):56-62.

72. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 oct 2008;135(4):1114-22.
73. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Rueger V, Koller R, Heyland K, et al. Prevalence of intestinal complications in inflammatory bowel disease: a comparison between paediatric-onset and adult-onset patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. août 2017;29(8):926-31.
74. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. août 2012;46(7):581-9.
75. Vernier–Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural History of Pediatric Crohn’s Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. oct 2008;135(4):1106-13.
76. De Greef E, Hoffman I, Smets F, Van Biervliet S, Bontems P, Hauser B, et al. Paediatric Crohn’s Disease: Disease Activity and Growth in the BELCRO Cohort after 3 Years Follow-Up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 29 janv 2016;
77. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *J pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2005; 41: 416-421.
78. Van limbergen J, Russel R, Drummond H, Aldhous M, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. oct 2008; 135: 1114-22
79. Kappelman MD, Crandall WV, Colletti RB, Goudie A, Leibowitz IH, Duffy L, et al. Short pediatric Crohn’s disease activity index for quality improvement and observational research. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2011;17(1):112-7.
80. Mathematical weighting of the pediatric Crohn’s disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions [Internet]. Disponible sur: http://www.naspghan.org/files/documents/training/curriculumresources/ibd/weighted_PCDAI.pdf
81. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis*. sept 2008;14(9):1246-52.
82. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising Incidence of Inflammatory Bowel Disease Among Children: A 12-year Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2010;50(1):27-31.
83. Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif chez l’enfant en Bretagne (1994-1997) - EM Premium [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.ubordeaux.fr/article/6554>
84. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996–2009): The SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2013;19(1):73-80.
85. Inrad Y, Bertrand V, Dumant C, Vasies I, Selik S, Damont MN, et al. SFP P-044 – Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif en Haute Normandie : Analyse et comparaison de deux sources de données. *Arch Pédiatrie*. mai 2014;21(5):754.

86. Comte A, Ursulescu N, Taghian M, Carbonnel F, Jantchou P. P045 - Épidémiologie des MICI en Franche-Comté : de 2000 à 2010. *Arch Pédiatrie*. juin 2010;17(6):61-2.
87. De Greef E, Mahachie John JM, Hoffman I, Smets F, Van Biervliet S, Scaillon M, et al. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis*. déc 2013;7(11):e588-598.
88. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2005;41(1):49-55.
89. Charpentier C, Dupont-Lucas C, Laurans M, Guillois B, Duhamel JF, Brouard J. SFP P-043 – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à l'âge pédiatrique : description et incidence dans le Calvados de 2000 à 2009. *Arch Pédiatrie*. mai 2014;21(5):753.
90. Augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez l'adolescent sur une période de 21 ans - EM Premium [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1050527/resultatrecherche/2>
91. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and Phenotypic Characteristics of Pediatric IBD in Northeastern Slovenia, 2002–2010: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mars 2014;58(3):325-32.
92. Agnarsson Ú, Björnsson S, Jóhansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951–2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol*. déc 2013;48(12):1399-404.
93. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. août 2010;157(2):233-239.
94. Henderson P, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The epidemiology and natural history of paediatric inflammatory bowel disease in a UK region: a prospective 14-year study. *Arch Dis Child*. 1 mai 2012;97(Suppl 1):A53-4.
95. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. oct 2003;143(4):525-31.
96. Lopez RN, Appleton L, Geary RB, Day AS. Rising incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996–2015: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2017;1.
97. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in Central and Western Slovenia, 1994–2005: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mai 2009;48(5):579-86.
98. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset MW, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland: *Inflamm Bowel Dis*. juin 2012;18(6):999-1005.
99. Ashton JJ, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child*. 1 juill 2014;99(7):659-64.

100. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol.* juill 2017;112(7):1120-34.
101. Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M, et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):4090.
102. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005–07, showing increased incidence in Crohn’s disease. *Scand J Gastroenterol.* janv 2009;44(4):446-56.
103. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Northern Stockholm County, 2002–2007: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2013;57(1):29-34.
104. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho K-L, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003, a nationwide study: *Inflamm Bowel Dis.* août 2011;17(8):1778-83.
105. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK, et al. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2015;21(9):2145-53.
106. Lopez RN, Evans HM, Appleton L, Bishop J, Chin S, Mouat S, et al. Point Prevalence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in New Zealand in 2015: Initial Results from the PINZ Study. *Inflamm Bowel Dis.* août 2017;23(8):1418-24.
107. Ludvigsson JF, Büsch K, Olén O, Askling J, Smedby KE, Ekblom A, et al. Prevalence of paediatric inflammatory bowel disease in Sweden: a nationwide population-based register study. *BMC Gastroenterol.* déc 2017;17(1).
108. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* sept 2008;57(9):1185-91.
109. Bach J. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. 2002; [Internet]. Disponible sur: <http://www.fortressbiotech.com/pdfs/bach>
110. Saadah OI, El Mouzan M, Al Mofarreh M, Al Mehaidib A, Al Edreesi M, Hasosah M, et al. Characteristics of Pediatric Crohn’s Disease in Saudi Children: A Multicenter National Study. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709618>
111. AlSaleem K, El Mouzan MI, Saadah OI, AlSaleem B, Al-Hussaini A, Hassosa M, et al. Characteristics of pediatric ulcerative colitis in Saudi Arabia: a multicenter national study. *Ann Saudi Med.* févr 2015;35(1):19-22.
112. Kim BJ, Song SM, Kim KM, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Dig Dis Sci.* juill 2010;55(7):1989-95.

113. Ashton J, Coelho T, Ennis S, Batra A, Afzal N, Beattie R. Presenting phenotype of paediatric inflammatory bowel disease in Wessex, Southern England 2010-2013. *Acta Paediatr. août 2015;104(8):831-7.*
114. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Immigrants to Canada And Their Children: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol. avr 2015;110(4):553-63.*
115. Andoche J, Hoarau L, Rebeyrotte J-F, Souffrin E. La Réunion. *Hommes Migr Rev Fr Réf Sur Dyn Migratoires.* 1 mars 2009;(1278):218-31.
116. Grimaud C. Perception de l'immigration mahoraise à la Réunion; [Internet]. Disponible sur: https://memoires.sciencespo-toulouse.fr/uploads/memoires/2012/5A/memoire_GRIMAUD-CHRISTEL.pdf
117. Zhou Y, Huang Y. Inflammatory bowel disease in Chinese children: A retrospective analysis of 49 cases. *Exp Ther Med.* nov 2016;12(5):3363-8.
118. Wang X, Zhang Y, Xu C, Jiang L, Huang Y, Du H, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2013;19(2):423-8.
119. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller K-M, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arzteblatt Int.* 20 févr 2015;112(8):121-7.
120. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson D et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2011;17(6):1314-21
121. Boschetti G. Calprotectine fécale: quel intérêt? Disponible sur: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/MG_2014_930_765.pdf
122. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2013;19(2):378-85.
123. Van Kruiningen HJ, West AB, Freda BJ, Holmes KA. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2002;8(3):180-5.
124. Particularités des micri chez l'enfant [Internet]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/particularites-des-micri-chez-l-enfant.pdf>
125. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* janv 2005;146(1):35-40.
126. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The Prognostic Power of the NOD2 Genotype for Complicated Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):699-712.
127. Zhou M, He J, Shen Y, Zhang C, Wang J, Chen Y. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8201672.

128. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2013;19(2):370-7.
129. Aloï M, D'Arcangelo G, Pofi F, Vassallo F, Rizzo V, Nuti F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. déc 2013;7(11):e509-515.
130. Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant. *ecnpilly2016-ue6-172-web.pdf* [Internet]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-172-web.pdf>
131. Abrégé d'HGE 2012 - Chap 8 - Item 118 - [Internet]. 2012; Disponible sur: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012_chap8-item118.pdf
132. Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2011;34(10):1217-24.
133. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2013;19(6):1218-23.
134. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. août 2009;104(8):2080-8.
135. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, et al. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2014;46(5):405-11.
136. Benchimol EI, Guttman A, To T, Rabeneck L, Griffiths AM. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. oct 2011;17(10):2153-61.

SERMEN D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

OBJECTIF : L'objectif de cette étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des Maladies Inflammatoires Chroniques intestinales (MICI) pédiatriques diagnostiquées sur l'île de la Réunion.

METHODE : Les enfants de moins de 18 ans résidant sur l'île de la Réunion ayant eu un diagnostic de MICI entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015 ont été inclus.

RESULTATS : Au total, 29 enfants ont été inclus, parmi lesquels 76% avait une Maladie de Crohn (MC), 24% une Rectocolite Hémorragique (RCH). Il n'y avait pas de Colite Indéterminée (CI). L'incidence annuelle moyenne des MICI était de 2.36/100.000 enfants, 1.79 pour la MC et 0.57 pour la RCH. L'incidence annuelle des MICI augmentait significativement durant la période d'étude. La prévalence en fin d'étude était de 15.84/100.000 enfants pour les MICI, 10.96 pour la MC et 4.87 pour la RCH. Au diagnostic, l'âge médian de nos patients était de 11.25 ans pour la MC, 9.7 ans pour la RCH ; la localisation était majoritairement iléo-colique (73%), l'atteinte périnéale fréquente (50%) dans la MC ; la localisation était majoritairement pan-colique dans la RCH (57%). A 1 an de suivi, 100% des patients MC et 86% des patients RCH avaient reçus de l'azathioprine et/ou une biothérapie. Les patients RCH étaient plus souvent hospitalisés que ceux MC (85,7% versus 36,4%, $p=0.01$).

CONCLUSION : L'incidence et la prévalence des MICI pédiatriques sur l'île de la Réunion étaient plus faibles que dans les pays développés à forte incidence. L'âge médian au diagnostic semblait plus précoce, surtout pour la RCH, l'atteinte périnéale plus fréquente dans la MC. Les immunomodulateurs étaient largement prescrits.

ABSTRACT

AIM: The present study aims to define epidemiologic and clinical characteristics of newly diagnosed Pediatric Inflammatory Bowel Diseases (PIBD) on Reunion island.

METHODS: Children less than 18 years old living on Reunion island diagnosed IBD between January 1st, 2011 and December 31, 2015 were included.

RESULTS: All in all, 29 children were included, of whom 76% had a Crohn Disease (CD), 24% an Ulcerative Colitis (UC). There was no indeterminate colitis (IC). The mean annual incidence of IBD was 2.36/100.000 children, 1.79 for CD and 0.57 for UC. The annual incidence of IBD rose significantly during the study period. The point prevalence at December 31, 2015 was 15.84/100.000 children for IBD, 10.96 for CD and 4.87 for UC. At diagnosis, median age of our patients was 11.25 years for CD, 9.7 years for UC; the most common location was ileo-colonic (73%), perineal involvement frequent (50%) for CD; pancolitis was the most common location for UC (57%). At one-year follow-up, 100% of CD patients and 86% of UC patients were exposed to azathioprine and/or anti-TNF alpha. UC patients were more often hospitalized than CD patients (85,7% versus 36,4%, $p=0.01$).

CONCLUSION: The incidence and the prevalence of PIBD on Reunion island are lowest than those of developed countries with high incidence. Median age at diagnosis appeared to be younger, specially for UC, perineal involvement more common for CD. Immunomodulators were widely prescribed.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

MOTS CLES : Maladie inflammatoire Chronique de l'Intestin, Epidémiologie, Maladie de Crohn, Rectocolite Hémorragique, Pédiatrie.

ADRESSE UFR: Université de Bordeaux, Collège Sciences de la santé, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux CEDEX