



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Mémoire de fin de spécialité :

**L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES
DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT**

SPECIALITE : PEDIATRIE

Réalisé par :

Docteur Siham SAHNOUN

Née le 12/01/1986 à Nador

Sous la direction de :

Professeur IDRISSI LAKHDAR Mounia

Session Juillet 2017

Remerciements

A notre maître, Monsieur le professeur Hida Moustapha

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction. Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

*A notre maître, Monsieur, le professeur Abdelhak
Bouharrou*

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

A notre maître, Monsieur le professeur Samir Atmani

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître, Madame le professeur Sana Chaouki

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

*A notre maitre, Madame le professeur Idrissi Lakhdar
Mounia*

Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle. Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profonde gratitude et notre grande estime.

*A TOUS NOS MAITRES : Abourazzak Sana, Souilmi
Fatimazahra, Benmiloud Sarra, Oulmaati Abdellah
Hmami Fouzia*

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être. Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

PLAN

INTRODUCTION	9
RAPPELS	12
I. Anatomique	13
II. Physiopathologie de la maladie de crohn	15
1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défensines	15
2. L'immunité non spécifique, l'inflammation	16
3. L'immunité adaptative : rôle des lymphocytes Th1 /Th17	18
4. La tolérance immunitaire au sein du tube digestif	19
5. La composante génétique	20
6. Le Rôle du microbiote dans la survenue d'une maladie de Crohn.....	22
III. Anatomie pathologique de la MC :	25
MATERIELS ET METHODES	28
I. La population	29
II. Les critères d'inclusion	29
III. La fiche d'exploitation	29
IV. La méthodologie	29
RESULTATS ET ANALYSE	30
I. Epidémiologie	38
1. Incidence	38
2. Age	38
3. Sexe Ratio	39
II. Clinique	39
1. Signes digestifs	39
2. Signes extradiigestifs	40
3. Signes généraux	41
III. La paraclinique	41
1. Intérêt des marqueurs biologiques dans le diagnostic	41

a. Les marqueurs de l'inflammation	41
b. Les anticorps sériques	42
c. Les marqueurs nutritionnels	43
d. Le bilan infectieux : la coproculture et parasitologie des selles.....	43
e. Corrélation clinico-biologique	43
2. L'endoscopie	43
a. Coloscopie	43
b. FOGD	46
3. Anatomopathologie	47
a. Résultats des biopsies sur coloscopie	48
b. Résultats des biopsies sur FOGD	48
4. Radiologie	48
IV. La prise en charge thérapeutique	49
V. Intérêt des marqueurs biologiques dans le suivi ultérieur	50
DISCUSSION	54
I. Le diagnostic biologique la MC	55
1. Les explorations biologiques à visée diagnostique	55
a. explorations biologiques reliées à l'inflammation	55
b. pANCA, anticorps anti-glycanes et anticorps anti-antigènes microbiens ..	59
2. Bilan de retentissement	63
II. Corrélation entre les marqueurs biologiques et l'activité de la MC	64
III. Intérêt des marqueurs biologiques dans le diagnostic différentiel	65
1. Tuberculose intestinale	65
2. Recto-colite hémorragique (RCH)	66
3. Lymphome digestif	66
4. Colites infectieuses	66
5. Colites médicamenteuses	67

6. Colites allergiques	67
IV. Le suivi biologique dans la MC	68
1. Bilan biologique en cas de poussée	68
2. Bilan biologique en phase de rémission	69
3. Surveillance biologique liée au traitement	69
a. 5-amino salycilés	69
b. Corticothérapie	69
c. Traitements immunosuppresseurs	71
4. Examens biologiques chez les malades opérés	75
Annexes	77
CONCLUSION	84
RESUME.....	86
Référence	88

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est surtout une maladie de l'adulte jeune survenant entre 15 et 30 ans. Néanmoins, sa survenue durant l'enfance n'est pas exceptionnelle, 10 à 15 % des MC survenant avant l'âge de 15 ans. C'est l'une des affections les plus sévères pouvant survenir chez l'enfant. Elle peut atteindre l'ensemble du tractus digestif avec une prédilection pour l'iléon, le colon et l'anus. L'atteinte, inflammatoire, ulcéreuse et nécrosante, y est discontinue, hétérogène et trans pariétale [1].

Le plus souvent, le diagnostic de cette pathologie est porté lors de la première poussée, après un délai variable, sur des arguments essentiellement cliniques complétés par des données endoscopiques et anatomopathologiques. Si les marqueurs biologiques ne permettent pas d'apprécier le stade d'évolution de la maladie, certains d'entre eux participent à l'établissement d'index d'évolutivité dont le plus couramment utilisé est l'index de Best ou pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) [2, 3], ou fournissent des informations complémentaires sur le stade d'évolution de la maladie [4]. Les insuffisances de reproductibilité de l'index de Best sont liées à l'introduction de données subjectives (bien être, par exemple), insuffisamment précises (selles liquides) et parfois définies de manière différente d'un pays à l'autre (poids théorique, taux d'hématocrite...). Aussi, le développement de marqueurs biologiques pourrait représenter une voie de recherche afin de compléter les données fournies par la clinique dans le suivi de cette maladie, voire dans l'élaboration de marqueurs prédictifs des rechutes.

Notre travail est effectué au sein du service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 20 cas de maladie de crohn répertoriés au service de pédiatrie et à la consultation de gastroentérologie pédiatrique sur une durée de 10 ans (2006–2016).

L'objectif de notre étude est de rapporter notre expérience, développer le domaine des marqueurs biologiques d'évolution et exposer les marqueurs présentant un intérêt potentiel pour le suivi biologique de la MC mais qui doivent faire encore l'objet de recherches et de mises au point.

RAPPELS

I. Anatomique :

Le tube digestif est un long tube qui s'étend de la bouche jusqu'au canal anal, il présente un mouvement appelé péristaltisme permettant la circulation des aliments en cours de digestion. Sa paroi est composée de quatre couches ou tuniques : à l'intérieur ; la muqueuse, puis la sous muqueuse, la tunique musculueuse et enfin à l'extérieur ; la couche séreuse ou adventice. Il comprend de haut en bas : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon et le rectum.

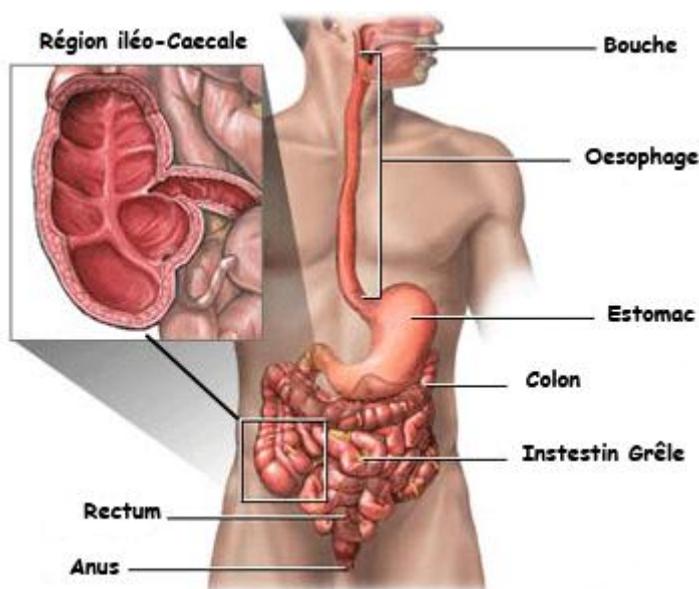


Figure 1 : le tube digestif

Le jéjuno-iléon

Commence à l'angle duodéno-jéjunal et se termine dans le côlon ascendant. Il est relié à la paroi abdominale par le mésentère. Sa longueur est d'environ 6.5m, son calibre qui est de 3cm à l'angle duodéno-jéjunal, diminue graduellement jusqu'au gros intestin et ne mesure que 2cm au voisinage de sa terminaison. Il décrit, de son origine à sa terminaison, de 15 à 16 grandes flexuosités appelées

anses intestinales. Chacune d'elles a la forme d'un U dont les branches plus ou moins parallèles sont en contact l'une avec l'autre. On reconnaît deux groupes principaux d'anses intestinales : Un groupe supérieur gauche, formé d'anses horizontales, placées les unes au-dessous des autres, et un groupe inférieur droit, formé d'anses verticales, juxtaposées de gauche à droite et d'avant en arrière. La paroi du jéjuno-iléon est constituée, comme celle du duodénum, par quatre tuniques. On trouve, de plus, dans le jéjuno-iléon, des plaques de Peyer qui sont des amas de follicules clos qui dessinent à la surface de la muqueuse des plaques blanchâtres, d'aspect gaufré, de forme elliptique, de 5 à 6cm de longueur ; elles siègent particulièrement dans la deuxième moitié du jéjuno-iléon et le long du bord libre de l'intestin. Les artères sont des branches intestinales de la mésentérique supérieure. Les veines sont disposées comme les artères et se jettent dans la grande veine mésentérique. Les lymphatiques qui sortent de la paroi du jéjuno-iléon sont les chylifères d'Asellius qui conduisent la lymphe vers le tronc lombaire gauche ou dans la citerne de Pecquet. Les nerfs viennent du plexus solaire par le plexus mésentérique supérieur.

Le gros intestin ou côlon

C'est le segment du tube digestif qui s'étend de la valvule iléo-caecale à l'anus. D'une longueur totale de 1,50 mètre environ, il débute à la fosse iliaque droite par le caecum, puis se continue par plusieurs segments disposés en cadre à la périphérie de l'abdomen. La muqueuse du colon ne présente ni villosités, ni valvules conniventes. Elle est soulevée par des plis appelés crêtes ou valvules coliques. Ces valvules répondent aux sillons de la surface externe et limitent des dépressions ou cellules, qui correspondent aux bosselures externes.

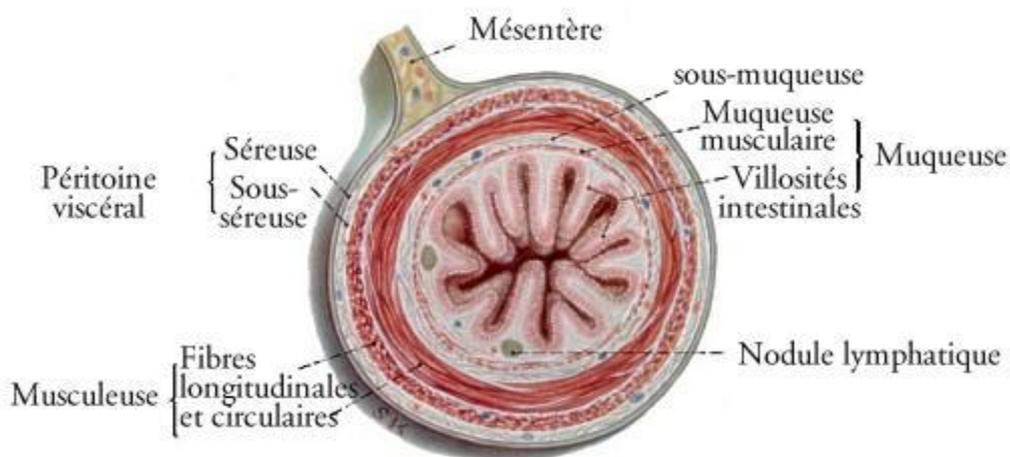


Figure 2: les différentes tuniques histologiques de l'intestin

II. Physiopathologie de la maladie de crohn :

L'étiologie des IBD reste inconnue mais l'atteinte de la muqueuse intestinale est liée à un dysfonctionnement de l'immunité. Les hypothèses actuelles portent sur la survenue, chez les individus présentant des facteurs de risque génétiques, d'interactions anormales entre le système immunitaire et la flore intestinale qui provoque une réaction inflammatoire. L'étude des modèles animaux, les progrès des études génomiques et la meilleure connaissance de la physiologie cellulaire permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la MC sans toutefois en élucider tous les mécanismes pathogéniques [5].

Les hypothèses physiopathologiques :

1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défensines :

La barrière intestinale dispose de multiples structures qui préviennent la pénétration de microorganisme ou de composés toxiques :

- Les cellules de Paneth sécrètent les défensines, peptides antibactériens qui dégradent les membranes bactériennes tout en préservant les cellules intestinales.

- Les jonctions serrées, qui contrôlent le flux de molécules dans l'espace intracellulaire, sont des complexes protéiques dont les « claudins » sont un des composants principaux.
- Les cellules caliciformes produisent le mucus qui agit comme une barrière physique contre les bactéries commensales et qui empêche l'apparition de réactions inflammatoires contre ces agents.

Une altération de l'épithélium intestinal et de ces différentes structures favorise la pénétration de bactéries et entraîne une inflammation locale.

2. L'immunité non spécifique, l'inflammation :

L'inflammation chronique est la composante principale de la MC. Si la barrière épithéliale est un composant important dans la résistance à une agression, son altération mène à une immunité non spécifique, avec sa composante indissociable : la réaction inflammatoire. L'épithélium intestinal est en contact avec la flore commensale et tous les antigènes apportés par l'alimentation.

Au contact de composants microbiens, les récepteurs situés à la surface des cellules dendritiques, des macrophages et des autres cellules de la lamina propria déclenchent une réaction inflammatoire par l'intermédiaire de cytokines.

Les macrophages intraluminaux, chez l'individu en bonne santé, régulent négativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires contribuant à la tolérance immunitaire locale. Par contre dans la MC, ces macrophages exacerbent la réponse immunitaire, avec en particulier une expression augmentée de TNF- α .

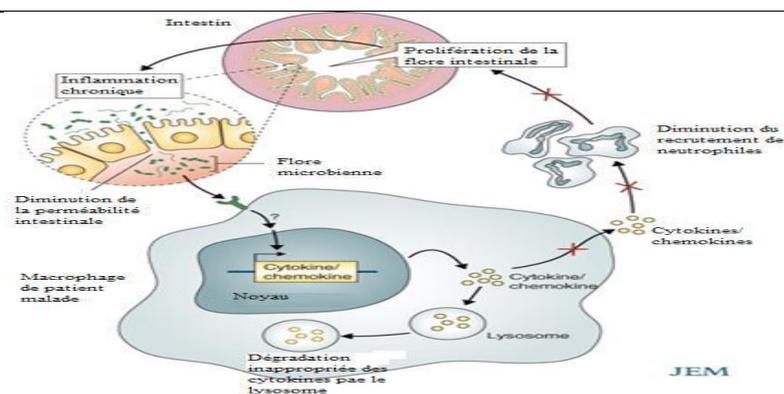


Figure n°3 : Modèle d'inflammation chronique provoquée par un trouble inné du macrophage chez les patients atteints de maladie de Crohn (Casanova et Abel, 2009)

Une proposition d'étiologie unifiée de la MC a été proposée, reliant cette maladie à une atteinte des macrophages, qui présenteraient une sécrétion de lymphokines altérée par dégradation au sein des lysosomes intracytoplasmiques (Figure n°3). On constate ainsi qu'un traitement visant à inhiber les lysosomes restaure la sécrétion de cytokines. Les macrophages n'assurent plus le recrutement des polynucléaires, ce qui diminue la capacité de la muqueuse intestinale à éliminer une population bactérienne ainsi que les débris microbiens. Ceci entraîne une réponse granulomateuse médiée par les cellules T. Cette atteinte des macrophages serait généralisée à l'ensemble de l'organisme. La présence d'une flore abondante dans l'intestin favoriserait la survenue d'une réaction inflammatoire locale, et du fait d'une sensibilité particulière à l'infection, l'atteinte des macrophages se traduirait par la survenue de symptômes principalement intestinaux [6]. Cette hypothèse étiologique est compatible avec une origine systémique, et non purement intestinale.

En effet, les atteintes extradiigestives de la MC sont en faveur d'une maladie de système. Les atteintes articulaires, cutanées ou oculaires ne sont pas spécifiques de

la MC et sont fréquentes dans d'autres atteintes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la RCH ou la spondylarthrite ankylosante, ce qui est en faveur d'une immunodéficience primaire similaire dans ces pathologies.

3. L'immunité adaptative : rôle des lymphocytes Th1 /Th17 :

Les macrophages, activés en présence d'une lésion de l'épithélium ou de microorganismes, secrètent de l'IL-23 qui provoque la différenciation de lymphocytes CD4 naïfs en TH17. Pour le moment, les antigènes contre lesquels sont dirigés les lymphocytes TH ne sont pas connus. Ces cellules secrètent l'IL-17, lymphokine pro-inflammatoire. La présence des TH-1 et TH-17 au sein de la muqueuse est caractéristique de la MC comme l'ont confirmé tous les modèles animaux [7]. L'action de ces cellules est réprimée par les cellules régulatrices Th3 [FOXP3(+)] et Treg [FOXP3(-)] qui préviennent l'installation d'une réaction inflammatoire (Figure n°4) par la sécrétion d'IL-10 et de TGF- β (« Transforming Growth Factor β ») et d'IL-35.

Les cellules B régulatrices (BREG), qui assurent la régulation des cellules T, B et NKT par l'intermédiaire de la sécrétion d'IL10, de TGF- β et d'anticorps anti-molécules proinflammatoires, pourraient également jouer un rôle [8].

Le dysfonctionnement de ces systèmes de régulation entraîne la diminution de production des lymphokines anti-inflammatoires, en particulier de l'IL-10 [6]. Ceci favorise une inflammation locale qui induit un recrutement des PNN.

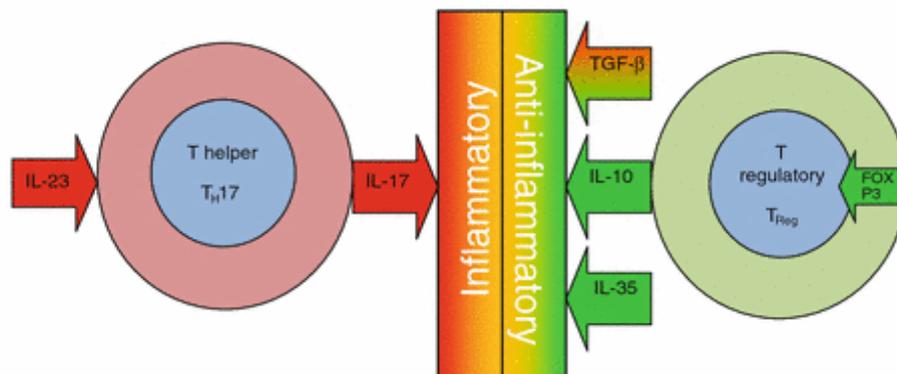


Figure n°4 : Régulation des phénomènes inflammatoires dans la maladie de Crohn

4. La tolérance immunitaire au sein du tube digestif :

La présence dans l'intestin de la très grande variété antigénique des bactéries du microbiote, ainsi que des produits ingérés, soumet l'individu à une pression continue. Chez le sujet en bonne santé, une tolérance immunitaire de ces antigènes est nécessaire afin, d'assurer une homéostasie. Celle-ci est possible du fait de plusieurs éléments qui restent, cependant, imparfaitement connus :

- Absence de contact direct entre le microbiote et la surface de l'épithélium intestinal par effet mécanique du mucus ;
- Absence de récepteurs TLR à la surface apicale des entérocytes ;
- NOD2 n'est exprimé qu'à la surface des cellules de Paneth au fond des cryptes. Il est présent sur les entérocytes (uniquement au niveau des parois latérales) et il n'est activé qu'en cas de rupture de l'intégrité de l'épithélium;
- Excrétion par les bactéries de métabolites qui contribuent à l'homéostasie en agissant sur les cellules épithéliales (butyrate) ;
- Production de défensines (peptides antibactériens) par les cellules de Paneth ;
- Présence de cellules régulatrices ;

- Sécrétion de lymphokines à activité anti-inflammatoire (IL-10 et TGF- β) par les cellules dendritiques quiescentes qui assurent la différenciation des cellules T naïves en Treg ;
- Sécrétions locales d'IgA qui opsonisent les bactéries commensales au sein du mucus ainsi que les microorganismes pathogènes et en limitent la prolifération.

Une rupture de cet équilibre entre les différents composants, quelle qu'en soit la cause, se traduit par une altération du microbiote et favorise la survenue de phénomènes inflammatoires.

Il est vraisemblable qu'une altération de l'immunité mucoale, ainsi que des mécanismes de régulation immunitaire, sont des facteurs principaux de la maladie et pour le moment, la thérapeutique immunodépressive reste la clef de voûte du traitement.

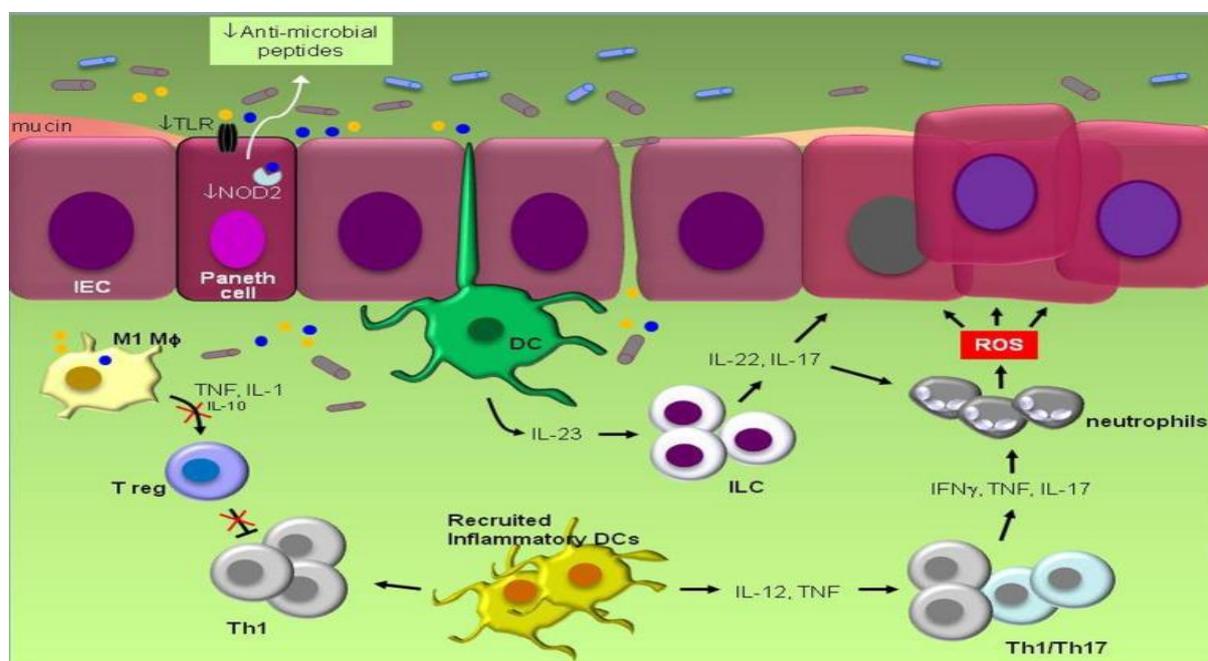


Figure n°5 : Représentation schématique des évènements physiopathologiques actuellement identifiés dans les maladies inflammatoires chroniques expérimentales

5. La composante génétique :

Le gène *NOD2*, localisé sur le chromosome 16, code la protéine NOD2 (« Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 ») également appelée CARD15 (« caspase recruitment domain-containing protein 15 ») ou IBD1 (« inflammatory bowel disease protein 1 »). Ce récepteur cytosolique, qui reconnaît le muramyl dipeptide (monomère entrant dans la composition du peptidoglycane constituant de la paroi des bactéries), est un activateur du système immunitaire.

Trois mutants principaux de ce gène ont été identifiés ainsi que 27 variants peu fréquents. Au total 140 loci associés à la maladie ont été identifiés. Toutes ces mutations sont associées à la MC. Elles sont absentes dans les populations japonaises, coréennes et chinoises, qui présentent pourtant des MC. La population juive ashkénaze a un risque de 4,3 à 7,7 fois plus élevé de MC que les autres populations européennes, sans doute du fait d'un relatif isolement et d'une endogamie. Cette particularité a été récemment rattachée à un haplotype unique, présent seulement dans cette population, associée à une mutation également unique R642S du gène *HEATR3* qui fait partie de la voie du NF- κ B [9].

Il est à noter que des mutations de *NOD2* sont également associées à la RCH. Malgré l'association de *NOD2* à la MC (ses mutations sont associées à une plus grande fréquence de recours à la chirurgie), son rôle exact dans la maladie est inconnu et plusieurs hypothèses sur le mode d'action ont été avancées. La protéine mutée pourrait entraîner une réponse inappropriée de l'immunité innée aux bactéries. Mais ces mutations ne sont pas nécessaires, puisqu'elles ne sont pas présentes chez tous les individus atteints de MC. D'autres gènes, également associés à cette maladie, sont impliqués dans l'immunité ou la physiologie du tube digestif.

La survenue d'une MC et son entretien met en jeu des phénomènes complexes au sein desquels la structure génétique de l'individu reste, bien entendu, un facteur

de risque. Pour le moment la mise en évidence de ces mutations n'a eu aucune conséquence thérapeutique

6. Le Rôle du microbiote dans la survenue d'une maladie de Crohn

⇒ Arguments épidémiologiques :

De nombreux facteurs extérieurs modifient la flore intestinale :

- Le tabac, responsable d'une dysbiose ;
- L'alimentation et les boissons, par l'apport de microorganismes et d'éléments nutritifs pour la flore et d'antigènes ;
- La prise de médicaments et notamment d'antibiotiques,
- Les agents infectieux pathogènes ou non ;
- Le stress, les facteurs psychosomatiques et l'hygiène de vie ;

Tous ces éléments ont été associés à la MC et sont directement liés à la modernisation du mode de vie.

⇒ Agents infectieux mis en cause dans la maladie de Crohn

De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans la genèse de la MC (*Mycoplasma*, *Listeria monocytogenes*, *Adherent-invasive Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitic*, *Cytomegalovirus* ...). Mais à ce jour, aucune preuve suffisante n'a cependant été apportée de l'implication d'un ou plusieurs micro-organismes dans la MC et il est plus probable que c'est l'ensemble de la flore qu'il faut considérer.

Aussi, si quelques espèces bactériennes ou virales ont été mises en cause du fait d'une plus forte prévalence chez les patients souffrant de MC, il s'agit sans doute plus d'une conséquence des perturbations locales que de leur cause.

⇒ Rôle de la dysbiose dans la maladie de Crohn

L'étude du microbiote intestinal s'avère délicate puisqu'il y a encore peu, elle reposait uniquement sur la culture bactérienne. Or, 70% des espèces du microbiote ne sont pas cultivables avec les techniques usuelles aérobies et anaérobies, ce qui

ne permet pas son exploration. Les données microbiologiques disponibles ne concernent principalement que les études bactériologiques classiques, qui étudiaient la flore fécale et ne mettaient en évidence que des bactéries considérées comme pathogènes (*Salmonella*, *Yersinia* ; *Escherichia coli* pathogènes...), ne tenant pas compte des autres espèces.

L'intérêt porté aux dérèglements de la flore fécale, la découverte d'agents pathogènes opportunistes et le développement des techniques de biologie moléculaire ont abouti à une meilleure caractérisation du microbiote. Parmi les dérèglements de la composition du microbiote au cours de la MC ont été décrits une diminution des espèces du groupe *C. leptum* et des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* [10] ou encore une sous-représentation du phylum Firmicutes et des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* [11].

Malgré ces observations, on ne sait toujours pas si la dysbiose est une cause ou une conséquence de la pathologie. Cependant son dérèglement à la suite de perturbations immunitaires locales pourrait contribuer à l'altération de l'épithélium intestinal, entraînant la pénétration de bactéries dans la muqueuse qui se traduirait par une mise en jeu de l'immunité non spécifique, aboutissant à un processus inflammatoire chronique.

Le dérèglement de la composition du microbiote pourrait être favorisé par des facteurs environnementaux ou individuels favorisant la survenue de poussées. Le microbiote pourrait également contribuer à aggraver la symptomatologie des poussées survenant du fait de causes autres.

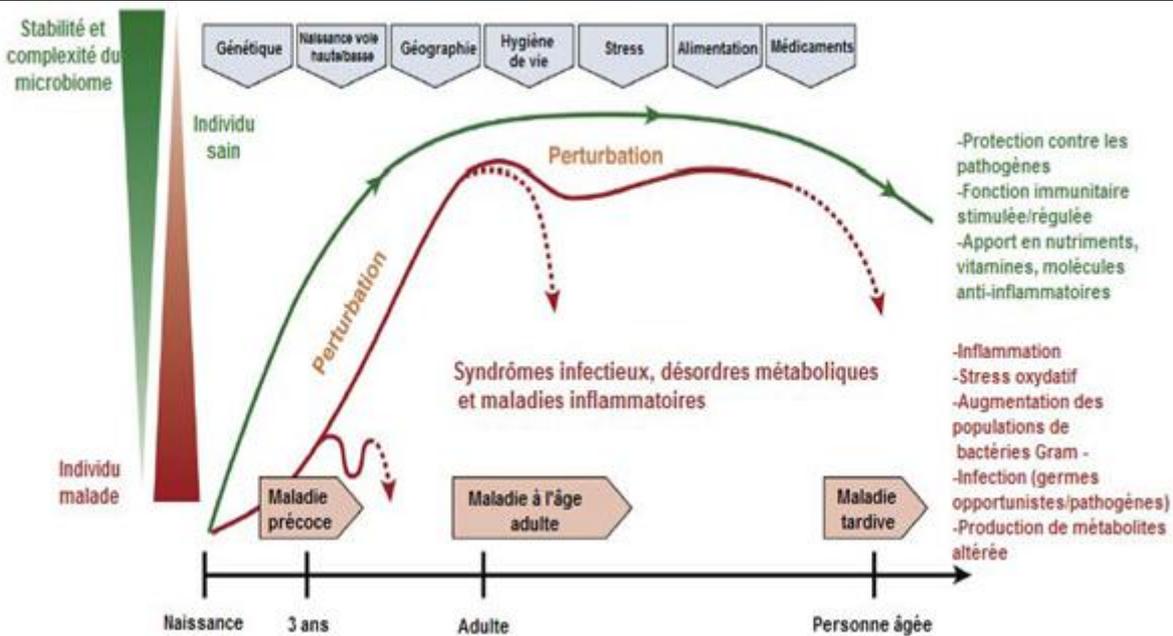


Figure n°6 : Facteurs affectant la stabilité et la complexité du microbiote intestinal et pouvant conduire à l'apparition d'une maladie chronique intestinale

⇒ Importance du microbiote dans la survenue et l'évolution de la maladie :

Les hypothèses sur le rôle du microbiote dans la MC sont nombreuses.

- L'amélioration de l'hygiène, depuis plus d'un siècle (découverte de l'asepsie et des bactéries), s'est traduite par un moindre contact avec les bactéries dès la première enfance et une modification de la flore intestinale. Celle-ci a pu se traduire par une diminution, au sein de la flore, de bactéries à propriétés anti-inflammatoires au bénéfice de bactéries qui, bien qu'*a priori* non pathogènes, seraient plus susceptibles d'entraîner une inflammation locale (*Escherichia coli* entéro-adhérent par exemple).
- Une stimulation antigénique locale moins importante dans les premières années de la vie, pourrait être responsable d'une plus grande sensibilité aux agents microbiens.
- Le contact entre le contenu intestinal et l'épithélium met en relation le système immunitaire avec une très grande diversité d'antigènes.

Cependant, le microbiote ne peut pas être seul en cause dans l'établissement d'une inflammation chronique.

Une prédisposition individuelle est vraisemblablement nécessaire pour permettre une telle évolution. Dans l'état actuel des connaissances, des facteurs génétiques de prédisposition ont été identifiés, ils sont nombreux, différents avec les populations étudiées et ne sont associés qu'à environ la moitié des cas de MC. De plus du fait de leur diversité, la relation avec un processus physiopathologique est difficile à établir. D'autres facteurs sont sans doute à découvrir.

III. Anatomie pathologique de la MC :

➤ **Les localisations :**

Bien que les lésions de la maladie de Crohn puissent atteindre tout le tube digestif, trois localisations principales sont habituellement décrites (l'iléon terminal le plus souvent et le colon). La MC peut se manifester par une atteinte rectale et par une atteinte périnéale avec présence de fissures et abcès périnéaux.

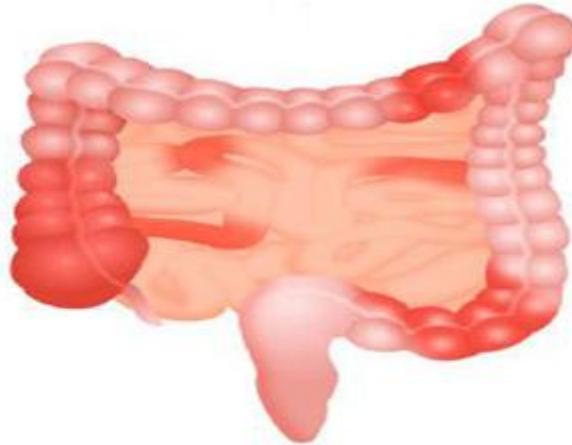
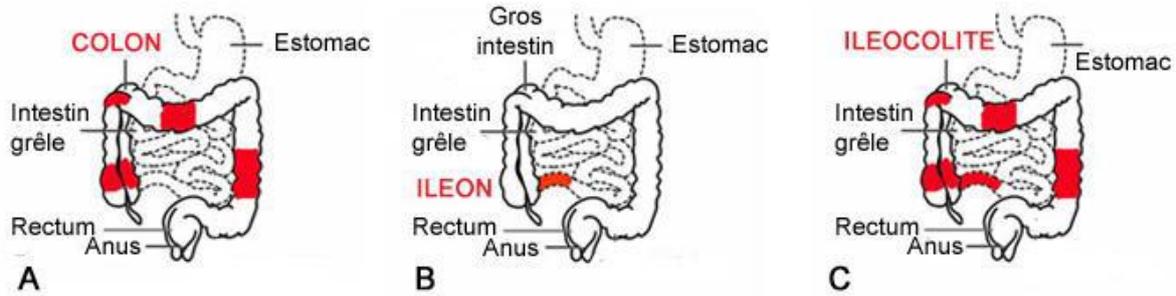


Figure 7 : la localisation de la maladie de Crohn



La Maladie de Crohn peut affecter simultanément ou successivement un ou plusieurs segment du tube digestif. Elle siège le plus souvent sur le côlon (A), on parle alors d'une colite. Elle peut également siéger sur la partie terminale de l'intestin grêle (B), il s'agit alors d'une iléite. Elle peut enfin s'attaquer aux deux parties (C) on parlera dans ce cas d'une iléo-colite.

Figure 8 : les différentes atteintes au cours de la MC

➤ Les aspects des lésions.

▪ L'aspect macroscopique :

L'atteinte est polymorphe et asymétrique associant diversement des ulcérations, des anomalies muqueuses variables mais le plus souvent atrophiques et des lésions sténosantes .La lésion élémentaire est l'ulcération aphtoïde avec des haustrations élargies. L'évolution des lésions se fait vers la fissuration et la fibrose. Elle s'agit d'une pathologie dont la localisation d'abord muqueuse progresse de façon trans pariétale vers la séreuse. Les lésions digestives sont segmentaires discontinues, laissant des intervalles de muqueuses saines entre les lésions, et hétérogènes (coexistence de lésions d'importance variable). Elles peuvent toucher toute l'épaisseur de la paroi avec des ulcérations parfois profondes, des sténoses fibreuses ou inflammatoires sont fréquentes.

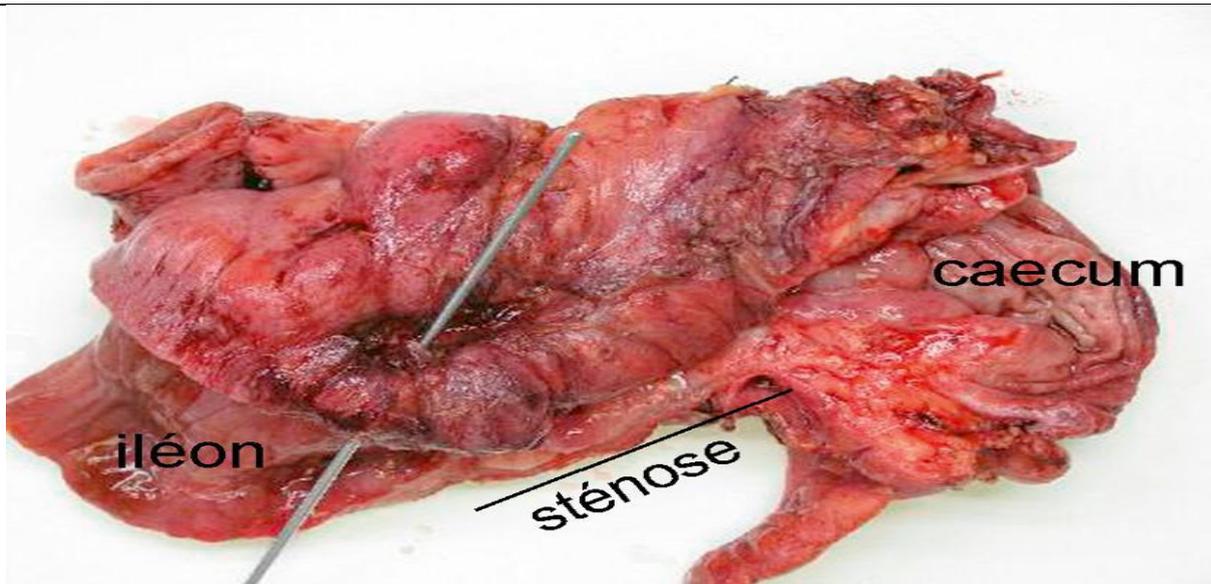


Figure 9 : l'aspect macroscopique de la MC.

- L'aspect microscopique :

La MC est une iléo colite ulcérate. Les lésions histologiques sont hétérogènes d'un prélèvement à un autre. L'inflammation est transmurale avec œdème de la sous muqueuse, et parfois infiltration focale dans la muqueuse, sous muqueuse, séreuse et péricolique avec des granulomes épithéloïdes sans nécrose caséuse dans 50 à 60% des cas. La présence de tel granulome est quasi-pathognomonique de la MC dans les pays occidentaux.

MATERIELS ET METHODES

I. La population :

Nous avons réalisé une étude rétrospective étudiant les 20 cas de maladie de crohn répertoriés au service de pédiatrie et de la consultation de gastroentérologie pédiatrique sur une période de 10 ans (2006–2016).

II. Les critères d'inclusion :

Nous avons inclut dans notre étude tous les cas de MC confirmés par un certain nombre d'arguments plus ou moins associés : cliniques, endoscopiques, radiologiques, biologiques et histologiques.

III. La fiche d'exploitation

Pour exploiter les données relevées à partir des dossiers des malades, nous avons établi une fiche d'exploitation analysant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs (voir annexe 1)

IV. La méthodologie :

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude descriptive de toutes les variables (caractéristiques épidémiologiques, données cliniques et paracliniques, aspects thérapeutiques et évolutifs).

Par la suite nous avons mené une étude analytique étudiant l'intérêt des marqueurs biologiques dans le diagnostic initial et dans le suivi des enfants atteints de la MC concernant l'évolution de la maladie et les effets liés aux traitements prescrits.

RESULTATS ET ANALYSE

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

Tableau 1 : tableau récapitulatif des résultats de l'analyse épidémiologique, clinique, paraclinique, de la prise en charge et de l'évolution des malades

N°	P/N	Données épidémiologiques			Données cliniques		Marqueurs bio.			Endoscopie		Radiologie			Histologie		Traitement		Evolution				
		An de diagnostic	Age au diagnostic	sexe	Sx fcls	Ex clinique	inflammation	Sérologie		Nutritionnels	Coloscopie	FOGD	Echographie	Entéro TDM	Entéro IRM	Coloscopie	FOGD	Hospitalisation	médicamenteux	poussées	Bilan lors des poussées	Traitement des poussées	Bilan inflammatoire en dehors des poussées
								A S C A	p A N C A														
1	M.S	2012	6 mois	F	Fistules anales Diarrhée	Fistules anales	CRP=75 VS=45/90 PLQ=750000	-	-	Fer : bas Hb=5,9 Albumine : normal	Trainées ulcéreuses, fausses membranes, lésions aphthoïdes sur toute la muqueuse colique avec intervalle de muqueuse saine	normale		épaississement pariétal inflammatoire du colon transverse, descendant et sigmoïde	crohn	normale	Oui	5-ASA	3	- CRP=71 VS=46/110 Thrombocytose - CRP=48 VS=75/131 Thrombocytose - CRP=51 VS=73/107 thrombocytose	5-ASA + alimentation entérale 5-ASA+ATB 5-ASA+ATB+Corticostéroïde	CRP : - VS : modérée PLQ : normales	

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

2	C.B		7 mois	F	Fistules anales Diarrhée	Fistules anales Poids< 2DS Taille< 2DS	CRP=206 VS=90/100 PLQ=730000 Ferritinémie élevée		Albumine : normale Hb=9,7	Ulcérations creusantes et superficielles avec zones saines (à 10cm de la marge anale puis de 30 à 40cm)	normale	épaississement digestif : rectum, sigmoïde, colon descendant		Epaississement digestif du rectum, sigmoïde, colon descendant jusqu'à l'angle colique gauche	Colite aiguë ulcéraive	normale	oui	5-ASA + ATB	2	CRP=115 VS=75/98 Thrombocytose	5-ASA + alimentation entérale	CRP : - VS : - PLQ : normales
3	I.T		2010	11 ans	F	Diarrhée Fièvre	Poids< 2DS	CRP=91 VS=49 :72 PLQ : normales Ferritinémie : élevée	+ -	Albumine : normale Hb=12,3	Muqueuse congestive par endroits	normale	Pas d'épaississement ADP coelio mésentériques 5à8mm		Colite congestive non spécifique	normale	oui	5-ASA	1	CRP=55 VS=31/61 PLQ : normales	Augmentation dose 5-ASA	CRP : - VS : - PLQ : normales
4	F.A		2007	15 ans	F	Douleurs abdominales Diarrhée Arthralgies	Arthrite	CRP=45 VS=39/76 PLQ : normales		Albumine : normale Hb=11,5	Muqueuse fragile érythémateuse saignant facilement au contact	normale	normale		crohn	normale	non	5-ASA + corticothérapie	1	CRP=58 VS=23 :52 PLQ : normales	5-ASA + corticothérapie	Adressée en gastrologie adulte
5	M.		2011	F	Douleur	Poids<	CRP=23	- +	Albumi	lésions	Muque		Epaissi		crohn	crohn	oui	5-	1	CRP=30	5-ASA	CRP : -

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

	M				rs abdominales Diarrhée	2DS Taille<1,5DS	VS=30/76 PLQ :normales			ne=normale Fer :bas Hb=10	érythématueuses ulcérées : region rectosigmoïdienne et colique par endroits	use fundique et bulbaire pétéchiale et inflammatoire		ssement pariétal régulier circonférentiel, Angle Colique Droite et boucle sigmoïdienne	n	n		ASA		VS=17 :40 PLQ :normales	+ cortico thérapie	VS : - PLQ :normales	
Perdue de vue																							
6	O.M	2016	6 ans	F	Douleurs abdominales Diarrhée arthralgies	normal	CRP=30 VS=33/64 PLQ :normales	-	-	Albumine=normale Fer :bas Hb=8,8	Lésions aphtoïdes et pseudo-polyplioïdes étendues du rectum jusqu' a la dernière anse iléale avec intervalle sain	Bulbite congestive	Epaississement digestif de tout le cadre colique		crohn	-	oui	5-ASA + ATB +Corticothérapie	1	CRP=16 VS=30/60 PLQ :normale	5-ASA + Alimentation entérale	CRP : - VS : - PLQ :normales	
7	H.M	2014	6 ans	F	Douleurs abdominales Diarrhée arthralgies	AEG Arthrite Poids : -2DS	CRP=95 VS=110/120 PLQ :normales	+	-	Hypalbuminémie Fes :bas Hb=9 VitD = 16ng	muqueuse rectocolique congestive micronodulaire, Lésions aphtoïdes	normale	épaississement de quelques anses intestinales		Normale (faite en dehors de poussée)	colite inflammatoire subaiguë non spécifique	-	oui	5-ASA + corticothérapie	1	CRP=155 VS=90/123 PLQ :normales	5-ASA + Alimentation entérale +corticothérapie →azathioprine	CRP : - VS : - PLQ :normales

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

8	M.K	2014	8 ans	M	Douleurs abdominales Diarrhée arthralgies	AEG	CRP=172 VS=61 :102 PLQ=836000 Ferritinémie :élevée		Albumine :normale Hb=9,4	muqueuse fragile inflammatoire saignant au contact	normale				colite subaiguë d'origine infectieuse	-	non	5-ASA	1	CRP=19 VS=45/92 thrombocytose	5-ASA + corticothérapie	CRP : - VS : - PLQ :normales
9	A.D	2014	15 ans	M	Douleurs abdominales arthralgies	Pds :-4ds Taille :-4DS	CRP=74 VS=30 /60 PLQ=604000 Ferritinémie élevée	+ -	Hypoalbuminémie Hb=10	muqueuse congestive hyperhémique	normale	épaississement de la dernière anse iléale	épaississement de la dernière anse iléale		Crohn	-	non	5-1S1	Adressé au service de gastroentérologie adulte			
10	Y.B	2013	13 ans	F	Douleurs abdominales Rectorragie Fistules anales	Pds :-2DS Fistules, fissures anales	CRP=44 VS=85/130 PLQ=540000 Ferritinémie :élevée		Albumine :normal Hb=10,6 VitD=23ng	muqueuse infiltrée oedématisée saigne au contact lésions inflammatoires lymphoïdes ulcérées avec zones saines	muqueuse gastroduodénale nodulaire aphtoi de.oesophagite à éosinophile	épaississement 4mm dernière anse iléale caecum colon descendant sigmoïde		Normale (faite en dehors de poussée)	crohn	-	oui	5-ASA + corticothérapie	2	-CRP=10 VS=45/75 PLQ :normales -CRP=20 VS=60/88 PLQ :normales	5-ASA + ATB 5-ASA + ATB	CRP : - VS : - PLQ :normales
11	H.B	2006	9 ans	F	AEG Diarrhée	Pds :-3DS	CRP=60 VS=62/110 PLQ :normales		hypoalbuminémie Fer :bas Hb=5,6	ulcerations avec fausses membranes. lésions cicatricielles pseudo polyplodes	normale				crohn	-	oui	5-ASA +NE DC +ATB +Corticotérapie	Perdue de vue			
12	D.B	2011	11 ans	F	AEG	Arthrit	CRP=60	- -	Hypoal	muqueuse	normal	normale	épaissi		crohn	-	oui	5-	1	-CRP=55	Azathi	CRP : -

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

					Diarrhée Douleurs abdominales	e Pds :- 2DS Lésions anales	VS=62/10 PLQ=622000 Ferritinémie élevée			buminémie Hb=9,8	fragile érythémateuse et saignant au contact	e		ssement 12mm outlet cadre colique		n			ASA + corticothérapie		VS=85/15 thrombocytose	poprine	VS : accélérée PLQ : normale s → corticothérapie
Adressée au service d'entéro-gastrologie adulte																							
13	S.B	2013	13 ans	F	Diarrhée Douleurs abdominales	Pds :- 3DS Taille : -2DS AEG	CRP=98 VS=96/140 PLQ : normales			Albumine : normale Fer bas Hb=5,6	lésion inflammatoires ulcérées, lésions pseudo polyploïdes de tout le colon avec zone saine	normale	épaississement dernière anse iléale		épaississement dernière anse iléale et colon droit	Crohn	-	oui	5-ASA + corticothérapie	1	CRP=100 VS=110/135 PLQ : normales	5-ASA + nutrition entérale + ATB + Corticothérapie	CRP : - VS : accélérée PLQ : normales
14	D.M	2014	11 ans	M	Diarrhée Douleurs abdominales	AEG Pds :- 3DS Taille :- 3DS	CRP=115 VS=70/90 PLQ : normales	+	-	hypoalbuminémie Fer : bas Hb=9,5	Sténose à 50 cm de la marge anale	normale	épaississement dernière anse iléale	Epaississement régulier de carrefour iléocaecal compliqué de fistules et abcès	colite chronique non spécifique	-	oui	NED C+ 5-ASA + corticothérapie + ATB + drainage abcès	1	CRP=83 VS=78/90 PLQ : normales	5-ASA + ATB + Corticothérapie	CRP : - VS : - PLQ : normales	

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

15	N.B	2015	14 ans	M	AEG Diarrhée Douleurs abdominales	pds :- 2ds taille :- 2ds	CRP=152 VS=65/140 PLQ=780000 Ferritinémie : élevée	+	+	Albumine : normal Hb=10,6	muqueuse érythémateuse fragile saignant au contact ulcération blanchâtres diffuses	-	épaississement dernière anse iléale et paroi caecale	épaississement paroi iléocaecal et ano-rectal	crohn	-	non	5-ASA +Corticothérapie +ATB	Perdu de vue			
16	A.T	2010	15 ans	M	Diarrhée Douleurs abdominales	Pds :- 2ds Lesions anales	CRP=12 VS=63/17 PLQ=958000 Ferritinémie élevée	+	-	Albumine : normal Hb=8,1	muqueuse fragile lésions aphtoïdes et ulcérées ceacum ,muqueuse rectale inflammée	-	épaississement dernière anse iléale	épaississement DAI et ceacolon droit	crohn	-	non	5-ASA +Corticothérapie	1	CRP=23 VS =62/80 thrombocytose	5-ASA +Corticothérapie	
																			Adressée au service d'entéro-gastrologie adulte			
17	H.K	2016	12 ans	F	Douleurs abdominales rectorragie	AEG	CRP=78 VS=60/80 PLQ :578000 Ferritinémie : élevée			Hypalbuminémie Hb=9	muqueuse fragile érythémateuse et saignant au contact	-	épaississement dernière anse iléale		crohn	-	oui	5-ASA +Corticothérapie	Aucune poussée		CRP : - VS : - PLQ : normales	
18	I.D	2008	13 ans	F	Diarrhée Douleurs abdominales arthralgie	Pds :- 3ds Taille : -2ds Arthrite	CRP=24 VS=99/110 PLQ=876000 Ferritinémie élevée			Albumine : normale Hb=9	muqueuse fragile érythémateuse et saignant au contact lésions aphtoïdes	-	épaississement 7mm dernière s anses ileales		crohn	-	oui	5-ASA	1	CRP=50 VS=60/92 thrombocytose	5-ASA +Corticothérapie	
																			Adressée au service d'entéro-gastrologie adulte			

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

19	M.Z	2014	12 ans	M	Diarrhée Douleurs abdominales	Pds :- 3ds Taille : -3ds	CRP=120 VS=115/ 124 PLQ=650 000 Ferritine mie élevée	+	-	Hypoalbuminémie Hb=8	muq rectale hyperhémisée /petit polype uniq/muq colique inflammée saignant au contact, pseudopolypes ulcérations en travées, sténose franchissable à 50 cm de la marge anale	-			épaississement colon et ileo-caecopappendice	crohn	-	non	5-ASA + corticothérapie	Perdu de vue
20	M.K	2014	15 ans	M	AEG diarrhée	Pds>- 3ds Taille>- 3ds Lésions anales	CRP=170 VS=60/140 PLQ=560 000 Ferritine mie élevée	-	-	Hypoalbuminémie Hb=9,1 vitD=12ng	muqueuse très inflammée, aphtoïde, en cartilage, saignant au contact	-		Epaississement digestif + infiltration de la graisse mésentérique	Colite non spécifique	-	oui	5-ASA + ATB +corticotérapie	Décédé	

I. Epidémiologie :

1. Incidence

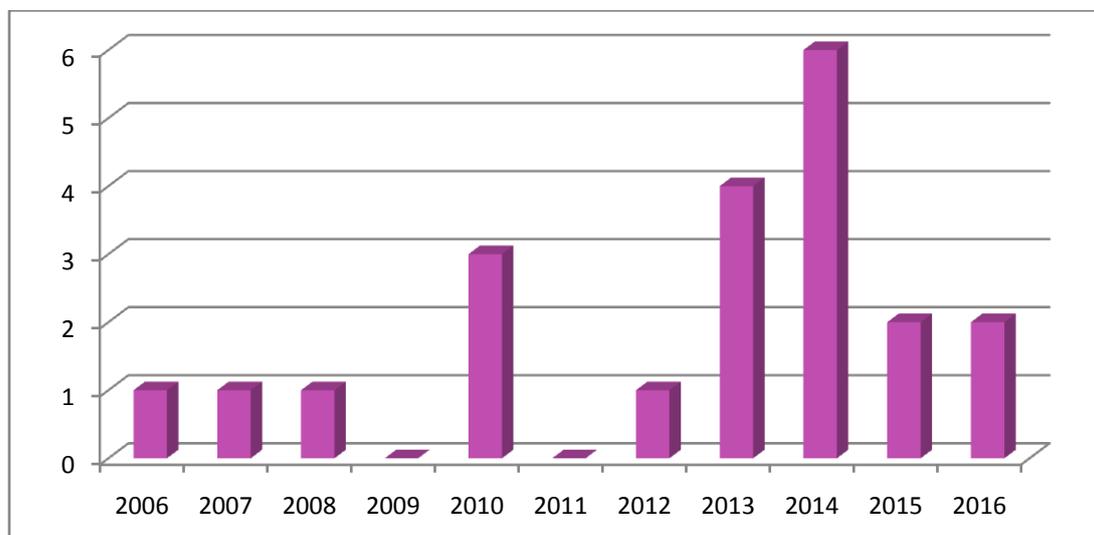


Figure 9: répartition des nouveaux cas selon les années

On note l'incidence croissante de la MC au fil des années.

2. Age :

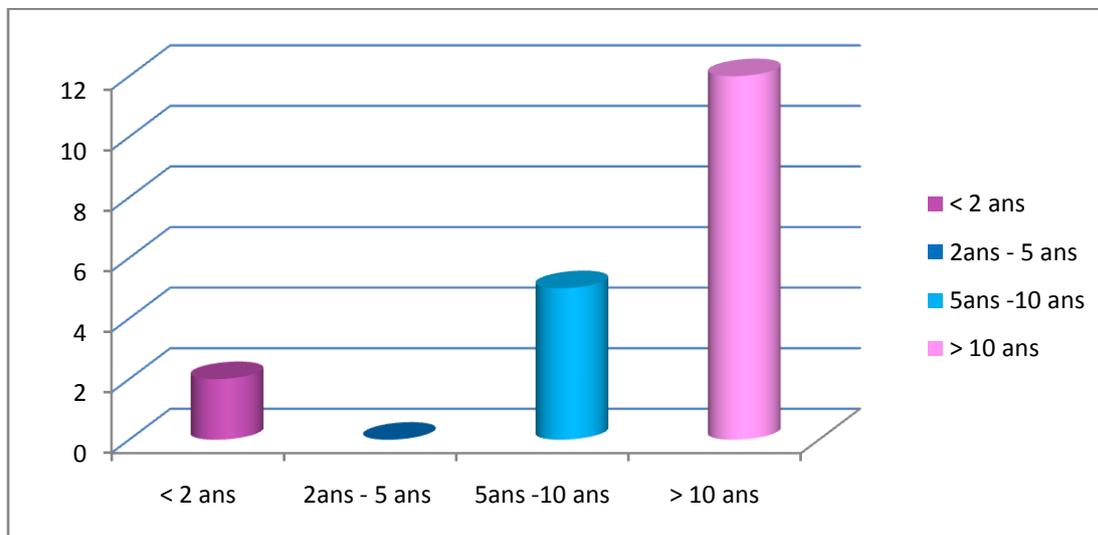


Figure 10: répartition des cas en tranches d'âge

L'âge moyen de nos malades est de 11 ans, avec des extrêmes de 7 mois et 17 ans.

Deux patientes avaient un âge inférieur à 2 ans au moment de diagnostic (6 et 7 mois)

3. Sexe Ratio :

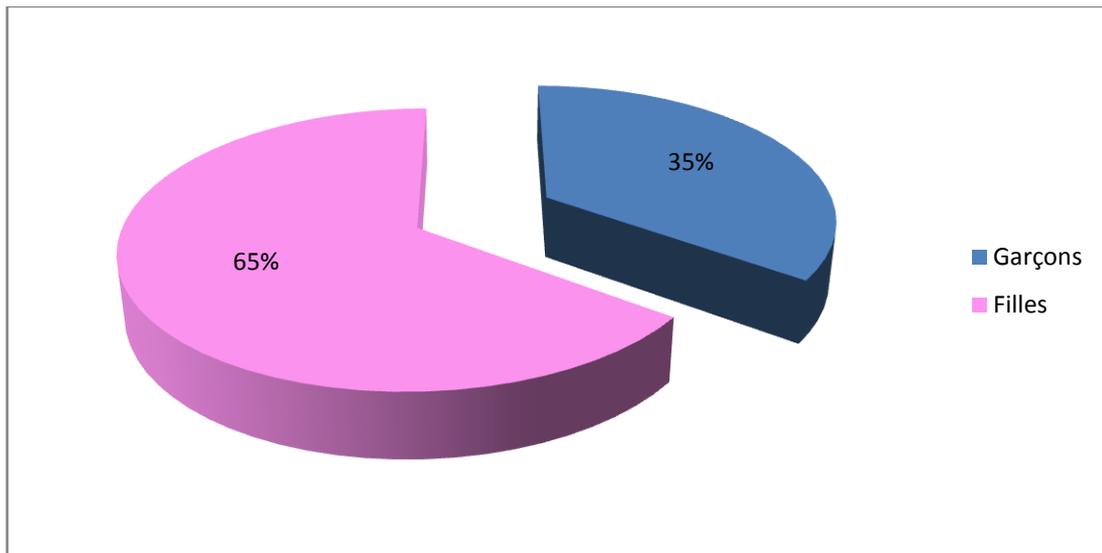


Figure 11: répartition des cas en fonction du sexe

Nette prédominance féminine parmi nos patients avec 13 filles et 7 garçons.

Sexe ratio égal à 1,85.

II. Clinique :

1. Signes digestifs :

- Douleurs abdominales :

Dans notre étude, les douleurs abdominales ont été retrouvées chez 16 de nos patients

- Diarrhée :

Dans notre série la diarrhée chronique a été retrouvée chez 18 patients ; les selles sont glaireuses chez 7 patients, liquidiennes dans 5 cas et glairo- sanglantes dans 5 d'autres.

- Syndrome rectal :

Retrouvé chez deux patients

- Rectorragie :

Deux patients ont présenté des rectorragies

- Lésions anales :

Lésions anales (fissures et fistules) observées chez 6 patients (images 1 et 2).



Image(1) : marisques chez une grande fille Image (2) : fistules anales chez un nourrisson de 7 mois

2. Signes extradigestifs :

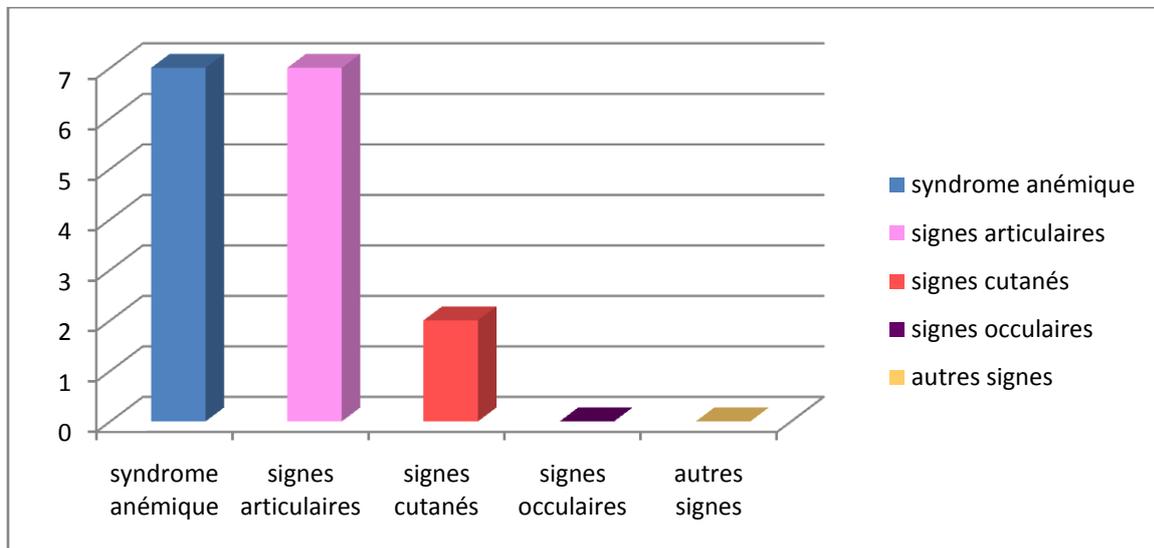


Figure 12: répartition des manifestations extradigestives

Les manifestations extra-digestives notées chez nos malades sont :

- Articulaires : des arthralgies chez 7 malades et une arthrite notée dans 4 cas
- 2 enfants ont présenté des lésions cutanées

- Le syndrome anémique a été retrouvé chez 7 patients

3. Signes généraux :

Les principaux signes généraux observés sont :

- un retard statural $< -2DS$ et un retard pondéral $< -2DS$ étaient retrouvés chez 8 malades
- un retard pondéral $< -2DS$ sans retard statural était présent dans 7 cas
- La fièvre présente dans 12 cas
- Asthénie, anorexie, amaigrissement observés chez 15 patients.

III. La paraclinique :

1. Intérêt des marqueurs biologiques dans le diagnostic :

a. Les marqueurs de l'inflammation :

- VS :

Accélérée chez 100% des patients lors du diagnostic (tableau 1)

Tableau 2 : Les résultats de mesure de la VS chez nos malades

La valeur de la VS la première heure	Nombre de cas
Inférieure à 20mm	0
Entre 20 et 60 mm	8
Entre 60 et 100 mm	9
Supérieure à 100 mm	2

- CRP :

Réalisée lors de diagnostic : revenue élevée dans 100% des cas (tableau 2)

Tableau 3 : Les résultats du dosage de la CRP chez nos malades

Valeur de la CRP (mg/l)	Nombre de cas
-------------------------	---------------

Inférieure à 20	2
Entre 20 et 60	5
Supérieure à 60	13

• Autres :

- ✓ Une thrombocytose est objectivée au moment du diagnostic chez 12 patients (60% des cas)
- ✓ Une anémie inflammatoire est retrouvée chez 11 enfants au moment de diagnostic (55% des cas)

b. Les anticorps sériques :

- ⇒ Le dosage des ASCA (anti-Saccharomyces cervisiae antibodies) a été réalisé chez 12 malades, revenu positif dans 7 cas.
- ⇒ Le dosage des ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) a été fait chez les mêmes patients (12 cas), revenu positif chez 2 enfants.
- ⇒ On n'a pas retrouvé ces bilans chez 8 malades de cette série. (tableau 3)

Tableau 4 : Résultats du dosage des Ac sériques dans notre série

Anticorps sériques	Nombre de cas	pourcentage
ASCA positif	7	58%

pANca positif	2	16%
ASCA + /pANCA -	6	50%
ASCA - /pANCA -	4	33%
ASCA + /pANCA +	1	8%
ASCA - /pANCA +	1	8%

c. Les marqueurs nutritionnels :

⇒ L'hypoalbuminémie est objectivée au moment de diagnostic chez 8 patients.

⇒ L'anémie ferriprive est retrouvée dans 7 cas

⇒ Une carence en vitamine D est objectivée chez 3 malades.

d. Le bilan infectieux : la coproculture et parasitologie des selles

Dans notre série 10 malades ont bénéficié d'un examen des selles :

⇒ La coproculture est revenue positive chez 2 patients ; le premier à Klebsiella Oxytoca et l'autre à Proteus Mirabilis

⇒ La parasitologie des selles faite chez les mêmes malades (10) a objectivé des kystes d'Entamoeba histolytica chez un enfant et des kystes de Giardia intestinalis chez un autre.

e. Corrélation clinico-biologique :

Tous les malades de notre série ont eu un bilan inflammatoire positif lors de diagnostic (VS accélérée et CRP élevée), une anémie est objectivée dans 18 cas dont 11 sont d'origine inflammatoire et 7 ferriprives et la thrombocytose est retrouvée chez 12 patient.

2. L'endoscopie :

a. Coloscopie :

Une préparation à l'endoscopie digestive basse a été prescrite à tous nos malades. Celle là est à base de :

- Lavement évacuateur avec une solution rectale hypertonique de phosphate de sodium « Normacol » pour les enfants < 5ans
- Enfants > 5ans : Lavement rectal + laxatif osmotique contenant le macrogol « Fortrans ».

Réalisée chez tous les malades, la coloscopie a objectivé des lésions en faveur d'une maladie de crohn dans 100% des cas. (tableau 4)

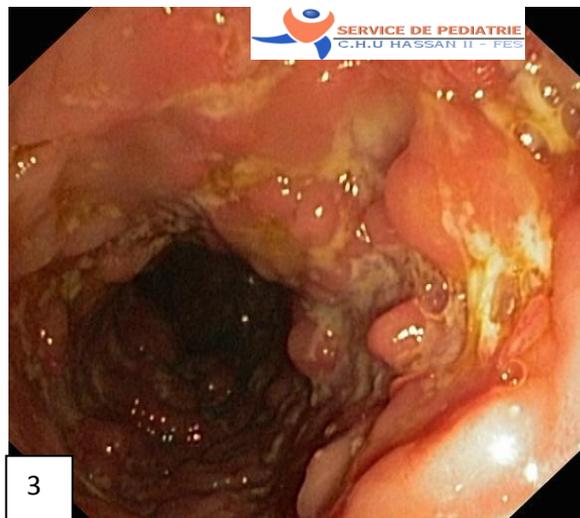
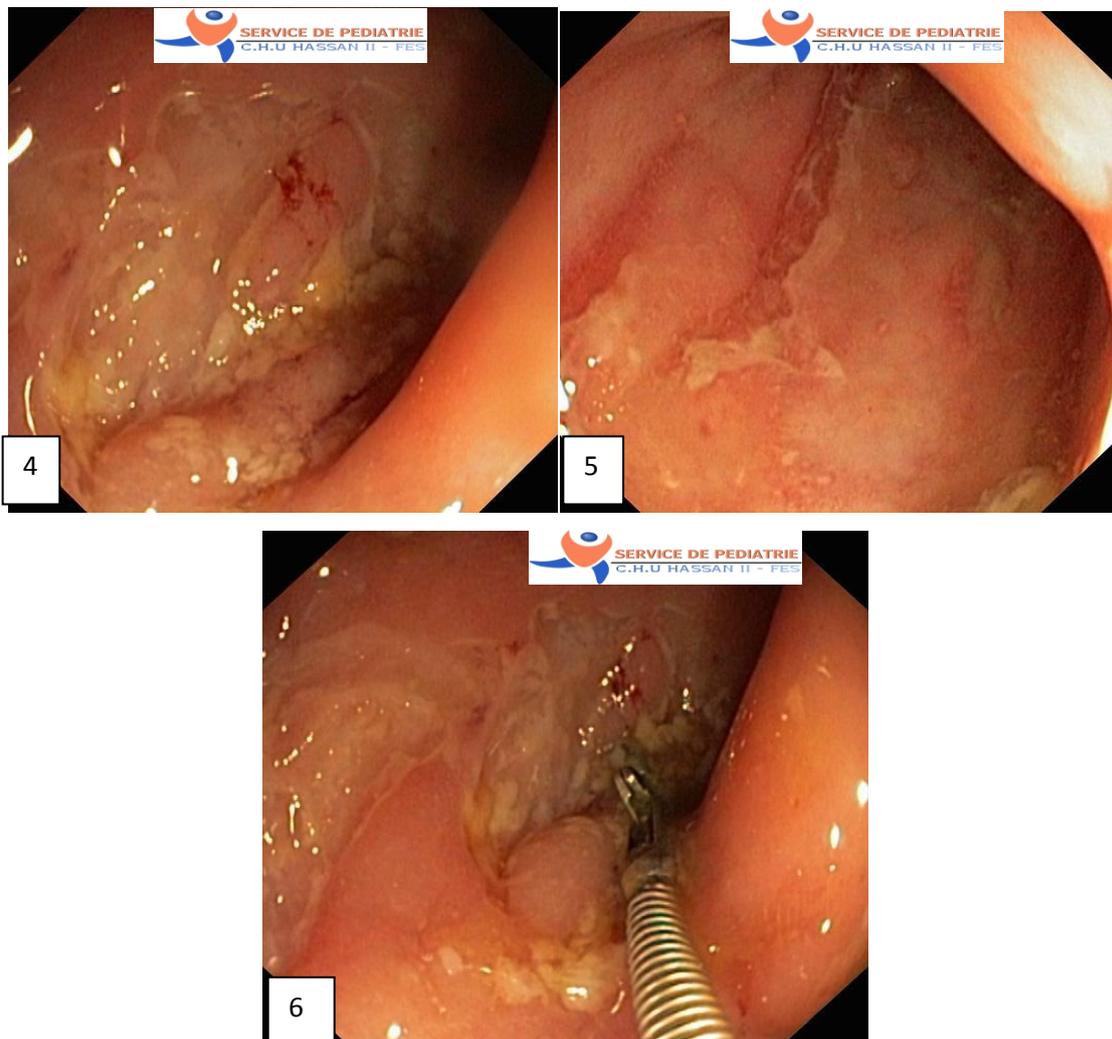
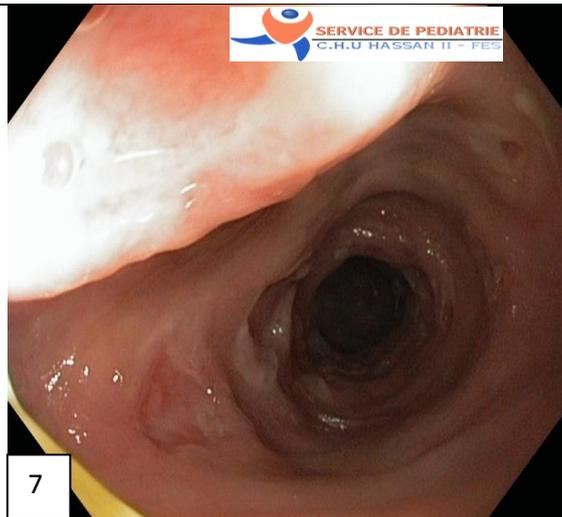


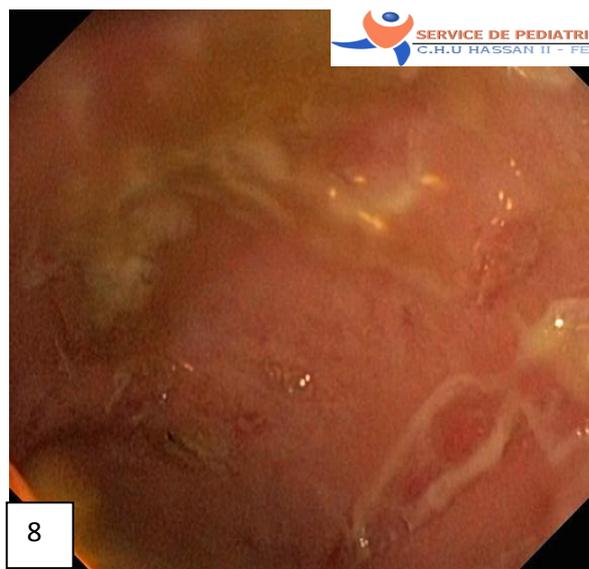
Image 3 : aspects endoscopiques montrant des lésions aphtoïdes et pseudo polyploïdes



Images 4 ,5 et 6 : aspects endoscopiques en faveur d'une maladie de crohn montrant des ulcérations en carte géographique plus creusantes et des fausses membranes



Images 7 : aspect endoscopique montrant des zones d' ulcération aphtoide parfois en coup d'angle



Images 8 : Aspect endoscopique montrant des ulcérations en carte géographique

b. FOGD :

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une FOGD, celle là est revenue sans anomalies dans 17 cas, et pathologique chez 3 patients. Le tableau suivant expose les données endoscopiques chez tous nos patients. (tableau 4)

Tableau 5 : différentes lésions objectivées lors de l'endoscopie digestive haute et basse

Examens endoscopiques	Nature des lésions	nombre de cas
coloscopie	Lésions aphtoïdes	6
	Ulcérations	9
	Muqueuse érythémateuse, fragile saignant au contact	12
	Sténose	2
FOGD	Muqueuse fundique et bulbaire pétéchiiale et inflammatoire	1
	Bulbite congestive	1
	muqueuse gastroduodénale nodulaire aphtoïde + aspect d'oesophagite à éosinophile	1

3. Anatomopathologie :

a. Résultats des biopsies sur coloscopie :

L'étude anatomopathologique est réalisée chez nos 20 malades .Les résultats étaient en faveur d'une maladie de crohn dans 14 cas, d'une colite inflammatoire non spécifique chez 5 malades et d'une colite infectieuse dans un cas.

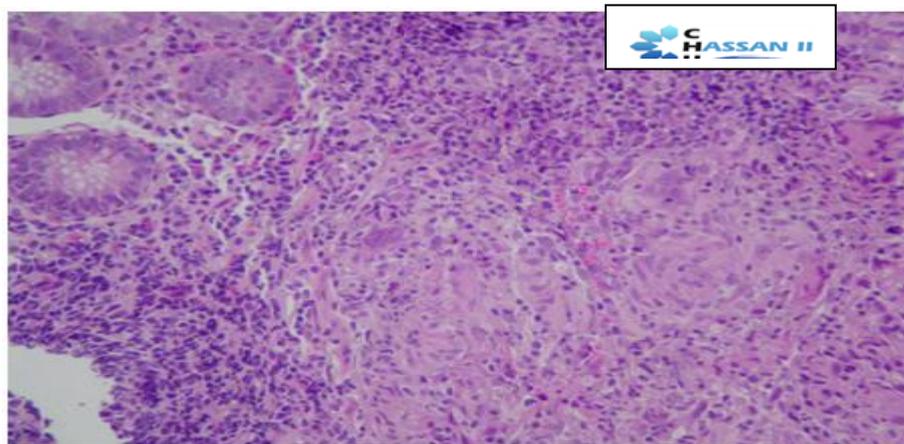


Image 9 : granulomes épithélioïde et gigan-to-cellulaire sans nécrose caséuse au niveau d'une muqueuse colique évoquant une maladie de crohn

b. Résultats des biopsies sur FOGD :

L'aspect histologique oesogastroduodéal n'était concluant dans aucun cas.

4. Radiologie :

✓ L'échographie :

Quatorze patients ont bénéficié d'une échographie abdominale qui a objectivé un épaissement digestif chez 11 patients, des adénopathies coelio mésentériques dans un cas et qui est revenue normale dans 2 cas.

✓ L'entéro IRM :

Réalisée chez 6 patients, l'entéro IRM a objectivé un épaissement digestif dans 4 cas et était sans anomalies chez 2 patients « examen fait à distance d'une poussée »

✓ L'entéro scanner :

Fait chez 7 malades qui n'ont pas pu bénéficier d'une IRM, le résultat était en faveur d'un épaissement digestif dans tous les cas. En plus de l'épaississement un patient avait des fistules avec un abcès de psoas.

(Tableau 5)

Tableau 6: différents aspects retrouvés à l'imagerie

Imagerie	Type de lésions	Nombre de cas
Echographie abdominale	Epaississement digestif	11
	Adénopathie coelio mésentérique	1
	Normale	2
Entéro IRM	Epaississement digestif	4
	Normale	2
L'entéro scanner	Epaississement digestif isolé	6
	Epaississement digestif +abcès de psoas	1

IV. La prise en charge thérapeutique :

Tous les malades de notre série sont hospitalisés. Un traitement anti inflammatoire à base de 5-ASA est instauré chez tous nos patients. La corticothérapie est prescrite chez 16 enfants. Deux patients sont mis sous immunosuppresseurs et 10 sous antibiothérapie.

Le Modulen IBD a été instauré comme traitement nutritionnel de poussée chez 3 malades qui ont pu se le procurer de l'étranger.

En dehors de l'apport nutritionnel thérapeutique, 4 patients ont nécessité une prise en charge nutritionnelle pour dénutrition avec anorexie et RSP par sonde nasogastrique à débit continu.

Le traitement chirurgical a consisté en une cure de fistule anale chez 2 malades, une colectomie subtotala est pratiquée chez un patient ayant présenté un syndrome

subocclusif avec à l'exploration chirurgicale une masse sigmoïdienne avec polypose rectale et un drainage d'abcès de psoas dans un cas.

Deux patients ont bénéficié d'une transfusion de culot globulaire pour anémie sévère mal tolérée.

V. Intérêt des marqueurs biologiques dans le suivi ultérieur :

A part les périodes d'hospitalisation, tous les patients sont suivis en consultation externe avec une surveillance des paramètres cliniques et biologiques.

Un bilan inflammatoire fait de dosage de la CRP, mesure de la vitesse de sédimentation et d'une NFS est demandé lors des contrôles chez tous nos patients :

⇒ VS :

Accélérée chez 100% des patients lors des poussées, la VS est restée accélérée en dehors des poussées dans 1 seul cas.

⇒ La CRP lors du suivi :

La différence des valeurs de la CRP variaient de façon significative en fonction du stade évolutif de la maladie. Ainsi, elle était positive dans tous les cas de poussées et était toujours négative en phase de rémission.

⇒ Le taux des plaquettes :

Alors que la thrombocytose est objectivée chez 12/20 patients au moment du diagnostic, elle est absente chez tous les malades en rémission et présente chez six malades en poussée. Parmi ces derniers, 2 patients ont fait 2 et 3 poussées toutes associées à une thrombocytose.

⇒ Une anémie modérée a persisté chez 2 patients même en phase de rémission

⇒ La calprotectine n'a pas été utilisée comme marqueur de surveillance chez nos malades vu sa non disponibilité.

Le bilan inflammatoire réalisé chez nos patients lors des poussées est revenu positif chez tous les malades. Aucune discordance clinico-biologique n'a été notée dans cette série.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des résultats de bilan inflammatoire réalisé chez nos patients

	Lors de diagnostic				Lors de suivi							
	CRP(mg/l)	VS(mm)	Anémie(g/dl)	thrombocytose	en poussées				en dehors des poussées			
					CRP	VS	anémie	Thrombocytose	CRP	VS	Anémie	thrombocytose
S.M	57	45 /90	5,9 / ferriprive	oui	71 48 51	46/110 75/131 73/107	7 10,6 7,5	oui oui oui	normale	normale	modérée	non
B.C	206	90 /100	9,7/ inflammatoire	oui	115 157	75/98 63/88	9,2 8,6	oui oui	normale	normale	modérée	non
T.I	91	49 /72	non /12,3	non	55	31 /61	non	non	normale	normale	non	non
A.F	45	39 /76	non	non	58	23 / 52	9,1	Non	Adulte			
M.M	23	30 /76	10 / ferriprive	non	30	17/40	9,4	non	normale	normale	non	non
									Perdue de vue			

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

M.O	30	33 /64	8,8 / ferriprive	non	16	30/60	10,7	non	normale	normale	non	non
M.H	95	110/120	9 / Ferriprive	non	155	90/123	9,1	non	normale	normale	non	non
K.M	172	61/102	9,4 / inflammatoire	oui	19	45/92	8,8	oui	normale	normale	non	non
D.A	74	30/ 60	10/ inflammatoire	oui	Adressé au service de gastrologie adulte							
B.Y	44	85/130	10,6 / inflammatoire	oui	10 20	45/75 60/ 88	10 10,3	Non Non	normale	Normale	non	non
B.H	96	68/115	5,6 / ferriprive	non	Perdue de vue							
B.D	60	62/110	9,8 / inflammatoire	oui	55	85/ 115	9,1	oui	négative	accélé rée	non	Non
B.S	98	96/140	5,6/ ferriprive	non	100	110/135	7,3	non	négative	normale	non	Non
M.D	115	70/ 90	9,5/ ferriprive	non	83	78/90	9, 6	non	négative	Normale	non	non
B.N	152	65/ 140	10,6/ Inflammatoire	oui	Perdu de vue							

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

T.A	12	63/ 117	8,1 / Inflammatoire	oui		62/80	9	oui		adulte	
K.H	78	60/80	9 / Inflammatoire	oui	Aucune poussée						
D.I	24	99/110	9 / Inflammatoire	oui	50	60 / 92	9,1	oui	Adressé au service de gastrologie adulte		
Z.M	120	115/124	8 / Inflammatoire	oui	Perdu de vue						
K.M	170	60/140	9,1 / Inflammatoire	oui	Décédé						

DISCUSSION

I. Le diagnostic biologique la MC:

1. Les explorations biologiques à visée diagnostique

a. explorations biologiques reliées à l'inflammation :

- Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation est toujours accélérée, mais parfois de façon modeste, notamment dans les formes peu étendues et peu actives. Une étude a montré que dans la MC, la corrélation entre l'index clinique et la VS est positive lorsque l'affection est colique dominante et négative lorsque la localisation est iléale dominante, ce qui souligne la nécessaire prudence avec laquelle doit être analysée l'absence de modification significative de la VS dans le diagnostic de la MC [12].

Dans notre étude tous nos patients ont eu une VS accélérée au diagnostic et lors des poussées ultérieures. La VS est resté accélérée chez un seul patient alors qu'il est en phase de rémission

- CRP

La CRP (*C-reactive protein*) est une protéine produite par le foie en réponse à une inflammation systémique aiguë ou chronique, principalement après stimulation par l'interleukine 6 (IL-6). Elle apparaît 6 heures après le début de l'inflammation et sa demi-vie est de 19 heures.

En cas de poussée de MC, le taux de CRP peut varier selon la sévérité de la maladie, mais cette augmentation n'est pas spécifique et peut être associée à une infection digestive virale ou bactérienne. Par ailleurs, il existe une hétérogénéité des taux de CRP chez les patients atteints de MC, potentiellement liée à la profondeur de l'inflammation et à la différence de production d'IL-6 [12]. Une étude prospective évaluant la présence de lésions endoscopiques chez les patients cliniquement symptomatiques (*Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] > 150) associées à un taux

de CRP < 5 mg/L, retrouvait des lésions mineures chez la majorité des patients, mais plus d'un tiers avait des lésions endoscopiques significatives (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* [DEIS] > 6), expliquant la symptomatologie clinique[13].

Dans l'évaluation de la réponse au traitement, il a également été montré qu'une augmentation persistante de la CRP sous anti-TNF était associée à un échec secondaire du traitement [14].

L'intérêt du dosage de la CRP est aussi démontré dans la prise en charge de la colite aiguë sévère. En effet, un taux de CRP > 45 mg/l associé à la persistance de 3 à 8 évacuations sanglantes quotidiennes le 3ème jour de corticothérapie intraveineuse permet de prédire le risque de colectomie chez l'adulte, avec une valeur prédictive positive de 85 % [15].

Au final, la CRP est utilisée en pratique courante comme un des marqueurs de sévérité lors d'une poussée et permet le suivi de la maladie chez les patients pour lesquels elle est reconnue comme informative.

Dans notre étude tous les malades ont eu une CRP élevée lors du diagnostic et des poussées ultérieures. En dehors des poussées la CRP est devenue négative chez tous les patients.

- Calprotectine et lactoferrine fécales :

La calprotectine est un hétérodimère ou hétérotrimère combinant les protéines S100A8 et S100A9. Elle est présente dans le cytoplasme des PNN et des cellules mononuclées, représentant environ 60 % des protéines solubles.

La lactoferrine est une protéine de 80 kDa contenue dans les granules spécifiques secondaires des PNN. Ces deux protéines sont libérées dans la lumière intestinale en cas de stimulation, de rupture membranaire ou de mort cellulaire des

PNN, leur présence dans les selles étant alors un marqueur non spécifique d'inflammation muqueuse.

La calprotectine et la lactoferrine ont toutes les deux des propriétés antimicrobiennes et sont résistantes à la protéolyse bactérienne. Leur stabilité dans les selles est établie jusqu'à une semaine à température ambiante et plusieurs mois en cas de congélation à -20 °C [16] permettant un recueil des selles à domicile puis une mesure par ELISA [17].

L'intérêt du dosage de la calprotectine fécale pour le diagnostic de MC a été évalué dans plusieurs études. Une méta-analyse à partir d'essais prospectifs sur un total de

1 207 patients adultes (663 MC, 361 RCH et 183 MICI sans précision) a retrouvé une sensibilité de 89 % et une spécificité de 81 % [18]. Ces valeurs sont similaires pour la lactoferrine [19].

L'intérêt principal du dosage fécal de ces protéines à l'heure actuelle est dans la confirmation d'une activité inflammatoire liée à la maladie. En effet, près de 50 % des patients avec MICI présentent de façon associée des troubles fonctionnels intestinaux (TFI), et il existe un risque de sur-traitement si les symptômes liés aux TFI sont attribués à la maladie inflammatoire. Seul l'examen endoscopique peut, à l'heure actuelle, formellement distinguer une maladie inflammatoire d'une maladie fonctionnelle.

La plupart des études évaluant l'intérêt des marqueurs fécaux dans cette situation ont été réalisées sur la calprotectine.

Dans une méta-analyse portant sur des adultes [20], l'association d'une CRP $< 5\text{ mg/l}$ et d'une calprotectine fécale $< 200\text{ }\mu\text{g/g}$ chez des patients cliniquement symptomatiques (CDAI > 220) permettait de prédire l'absence de lésions endoscopiques significatives (CDEIS ≤ 6), avec une sensibilité de 83 % et une

spécificité de 71 % ; 40 à 50 coloscopies auraient alors pu être évitées. Chez les patients en rémission clinique (CDAI < 150), l'association d'une CRP < 10 mg/l et d'une calprotectine fécale < 200 µg/g prédisait la cicatrisation muqueuse (CDEIS ≤ 3), avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 58 % ; 30 à 40 coloscopies auraient pu être évitées dans cette situation.

De nombreuses études ont également évalué l'intérêt de la calprotectine fécale dans l'évaluation de la réponse au traitement, que ce soit avec l'infliximab (Rémicade[®]) ou l'adalimumab (humira[®]) [18]. Ces études ont toutes montré une diminution significative de ce marqueur après traitement. Cependant, ces marqueurs fécaux ne permettent pas de distinguer l'inflammation muqueuse liée à la MICI d'une inflammation liée à une autre pathologie digestive telle qu'une infection. Les autres limites à leur utilisation sont une sensibilité inférieure en cas d'atteinte iléale isolée, la nécessité de répéter les tests du fait de variations intra-individuelles au cours du temps [18] et l'absence de seuil consensuel.

Le consensus européen sur la prise en charge de la MC, réactualisé en 2014, considère que les marqueurs fécaux d'inflammation intestinale comme la calprotectine ou la lactoferrine peuvent être utilisés pour guider le traitement, le suivi à court terme et prédire la rechute clinique, et que la calprotectine fécale peut aider à différencier la MC du syndrome de l'intestin irritable.

Malheureusement, le dosage de la calprotectine n'est pas fait dans notre étude par manque de moyens et la non disponibilité à l'hôpital.

- L'hémogramme :

Bien que considéré comme un marqueur classique d'évolution de la maladie de Crohn et à cet effet intégré dans le calcul de l'index de Best [21], la détermination de l'hématocrite semble être d'un intérêt limité actuellement. Une étude récente réalisée par Tromm et coll [22] a ainsi montré qu'il n'existait pas de différence

significative dans la valeur moyenne de ce paramètre chez les patients présentant une atteinte muqueuse nulle à modérée en comparaison avec ceux présentant une inflammation sévère de la muqueuse intestinale.

De même, la numération des plaquettes a pu être proposée comme marqueur d'activité de la maladie [23,24] bien que l'hyperplaquettose soit directement dépendante du fer sérique (inflammatoire ou hémorragique).

Dans notre étude l'hyperplaquettose est présente chez 12 patients (60% des cas) au moment de diagnostic et lors de 9 poussées qui sont au nombre de 18.

b. pANCA, anticorps anti-glycanes et anticorps anti-antigènes microbiens :

De nombreux anticorps ont été associés aux MICI, mais les deux les plus étudiés sont les pANCA et les ASCA.

Les ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) sont classiquement associés aux vascularites des petits vaisseaux et sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur les polynucléaires neutrophiles (PNN). Les pANCA (*perinuclearANCA*) sont dirigés contre un déterminant cytoplasmique des PNN et se caractérisent par un marquage de type périnucléaire très fin qui les distingue des ANCA associés aux

vascularites. Ils sont retrouvés chez 41 à 73 % des patients avec RCH, 6 à 38 % des patients avec MC et chez jusqu'à 8 % des sujets sains [25].

Les ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*) sont dirigés contre un phosphopeptidomannane (appelé communément mannane) de la paroi d'une levure : *Saccharomyces cerevisiae* (SC). Ils font partie du groupe des anticorps anti-glycanes, qui reconnaissent des déterminants antigéniques membranaires trouvés dans le microbiote comme les parasites, les levures et les bactéries. Les ASCA sont retrouvés chez 29 à 69 % des patients avec MC, jusqu'à 29 % des patients avec RCH et chez 16 % des sujets sains [25].

D'autres anticorps antiglycanes détectés en ELISA et associés aux MICI ont été plus récemment identifiés, tels que les anticorps anti-laminaribioside carbohydate (ALCA) de type IgG, les anticorps anti-chitobioside carbohydate (ACCA) de type IgA, les anticorps anti-mannoside synthétique (ASMA ou AMCA) [26], les anticorps anti-laminarine carbohydate (anti-L), et les anticorps anti-chitine carbohydate (anti-C) [27]. Ces anticorps ont une spécificité similaire aux ASCA pour le diagnostic de MC, mais une sensibilité moindre.

Un autre groupe d'anticorps, les anticorps anti-antigènes microbiens (anticorps anti-porine OmpC de *Echerichia coli*, anticorps anti-séquence I2 de *Pseudomonas fluorescens*, anticorps anti-flagelline CBir1, anticorps anti-flagelline A4-Fla2 et Fla-X), ont été également associés à la MC [28,29].

Les anticorps anti-pancréas exocrine (*pancreatic autoantibodies*, PAB) et les anticorps anti-cellule caliciforme (*goblet cell autoantibody*, GAB) ont également été étudiés [30,31].

Cependant, ces anticorps sont tous retrouvés dans d'autres pathologies, expliquant leur faible spécificité pour le diagnostic de RCH ou de MC. Ainsi, les pANCA sont retrouvés dans 10 % des cas de colite collagène et de colite à éosinophiles. Quant aux ASCA, ils sont présents dans près de 50 % des cas de maladie de Behçet, dans 22 % des cirrhoses biliaires primitives, 19 % des hépatites auto-immunes et 43 % des maladies cœliaques. Ces anticorps ne sont donc pas utilisés pour le diagnostic de MICI par rapport à d'autres pathologies digestives, le diagnostic positif de RCH ou MC reposant essentiellement sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques (pour l'intestin grêle) et histologiques.

Par ailleurs, malgré ces outils, le diagnostic de MC ou de RCH ne peut être porté au début de la maladie chez 5 à 15 % des patients avec MICI affectant le côlon, aboutissant alors au diagnostic de colite inclassée (*inflammatory bowel disease*

unclassified, IBD-U. Ce diagnostic est le plus souvent temporaire, puisqu'environ 80% des patients seront reclassés en RCH ou en MC durant leur suivi.

La plupart des études ayant évalué l'intérêt diagnostique des marqueurs sérologiques pour la distinction entre MC et RCH se sont basées sur l'association ASCA/pANCA, tandis que peu de données sont disponibles concernant les autres anticorps anti-glycanes et les anticorps anti-antigènes microbiens.

Le profil ASCA+/pANCA- augmente la spécificité et la valeur prédictive positive en faveur du diagnostic de MC par rapport au profil ASCA+ isolé, tandis que l'association pANCA+/ASCA- augmente la spécificité et la valeur prédictive positive en faveur du diagnostic de RCH. Le profil ASCA-/pANCA- est associé au diagnostic de colite inclassée ; dans une étude prospective incluant 97 patients avec colite inclassée, ce profil était retrouvé chez 50 % des patients, dont 85 % gardaient le diagnostic de colite inclassée à 6 ans de suivi [32].

La valeur pronostique des anticorps dans l'évolution de la maladie a également été étudiée. Dans la plupart des études, la présence d'ASCA chez les patients avec MC est reliée à une évolution compliquée, définie par un phénotype « sténosant » ou « pénétrant » (apparition de fistules ou d'abcès). Une méta-analyse d'études cas-témoins et de cohortes confirme que la présence d'ASCA est un facteur de risque d'évolution compliquée (odd ratio [OR] = 2,11 ; intervalle de confiance [IC] 95 % = 1,81 - 2,46), d'apparition de lésions ano-périnéales (OR = 1,6 ; IC 95 % = 1,34 - 2,04), et d'intervention chirurgicale (OR = 1,64 ; IC 95 % = 1,37 - 1,95) [33]. Dans une cohorte pédiatrique de 196 enfants avec un suivi moyen de 18 mois, la présence d'anticorps anti-OmpC était significativement associée à une évolution compliquée [34].

En pratique, la recherche combinée d'anticorps ASCA et pANCA peut, dans certains cas, être une aide au diagnostic en présence d'une colite inclassée. Le

développement et la recherche d'anticorps associés aux MICI permettent également une meilleure compréhension physiopathologique de ces maladies

Dans notre série seul les dosages des ASCA et pANCA sont faits dans 12 cas : le profil ASCA + / pANCA - est retrouvé chez 6 patients , l'association ASCA - /pANCA - : est présente dans 4 cas ,on a noté la présence des deux anticorps dans un seul cas et un seul profil ASCA - /pANCA - .

Au total :

Les examens biologiques ont pour but d'étayer le diagnostic :

Une anémie associée à des marqueurs inflammatoires (VS, CRP), une thrombocytose et une hypoalbuminémie suggèrent une MC [35 ,36].

Chez les enfants suspects de MICI, l'association anémie-thrombocytose a une valeur prédictive positive de 90 % et une valeur prédictive négative de 81 %. La présence d'ASCA ou d'ANCA est en faveur du diagnostic de maladie de crohn et de recto-colite hémorragique respectivement. Ainsi, l'association pANCA+/ASCA- a une sensibilité de 57 % et une spécificité de 97 % pour la RCH ; l'association pANCA-/ASCA+ a une sensibilité de 47 % et une spécificité de 97 % pour la MC [37].

Le dosage de la calprotectine est un marqueur puissant (mais non spécifique) d'inflammation intestinale aiguë. Il peut être réalisé comme test de dépistage pour l'ensemble des patients suspects de MICI, puis pour suivre de manière objective la cicatrisation muqueuse une fois le traitement initié

2. Bilan de retentissement :

La gravité de la MC chez l'enfant et l'adolescent est liée à son retentissement fréquent sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire. Ainsi, une carence nutritionnelle même infra-clinique doit être recherchée (fer, folates, vitamine B12, vitamines liposolubles [A, D, E et K], zinc, calcium, phosphore).

L'hypo albuminémie est fréquente et elle s'explique par l'anorexie, l'entéropathie exsudative [38]. (tableau 8). Des carences en certains nutriments sont fréquentes (tableau 9).

Tableau 8: Causes et mécanismes de la dénutrition au cours des MICI

Facteurs et Mécanismes favorisant	la dénutrition
Diminution des apports alimentaires	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syndrome occlusif Trouble du contrôle de l'appétit dû à l'inflammation chronique (rôle des cytokines et de la leptine) Périodes de jeûne au cours des hospitalisations Régimes abusifs ("sans sel" au cours des corticothérapies, "sans résidu" prolongé).
Anomalies métaboliques	Augmentation de la dépense énergétique Augmentation de l'oxydation des lipides
Entéropathie exsudative, Saignement chronique	Atteinte sévère, prolongée et étendue
Malabsorption	Atteinte jéjunale Résection intestinale étendue
Rôle des médicaments	Azathioprine, méthotrexate, salazopyrine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Cholestyramine : diminution de l'absorption des vitamines liposolubles Corticoïdes : ostéoporose, amyotrophie

Tableau 9 : Marqueurs nutritionnels sériques de 32 patients porteurs d'une maladie de Crohn comparativement à 32 témoins. Adapté d'après Geerling et al. [39].

Indice nutritionnel	Patients	Témoins	p
Albumine (g/l)	37,7 ± 3,3	42,5 ± 3,3	< 0,001
Préalbumine (g/l)	0,29 ± 0,14	0,27 ± 0,04	NS
Cholestérol (mmol/l)	4,3 ± 0,9	5,7 ± 1,2	< 0,001
Vitamine A (µmol/l)	2,6 ± 1,3	2,5 ± 0,6	NS
Vitamine B1 (nmol/l)	119 ± 27	114 ± 26	NS
Vitamine B12 (pmol/l)	403 ± 282	263 ± 91	NS
Vitamine C (µmol/l)	35,3 ± 25,8	57,8 ± 22,3	< 0,001
Vitamine E (µmol/l)	29,2 ± 10,7	34,8 ± 8,6	< 0,05
Acide folique (nmol/l)	14,4 ± 13,4	13,4 ± 5,9	NS
Magnésium (mmol/l)	0,79 ± 0,07	0,85 ± 0,07	< 0,01
Sélénium (µmol/l)	0,86 ± 0,14	1,03 ± 0,15	< 0,001
Zinc (µmol/l)	12,0 ± 1,6	13,4 ± 2,2	< 0,01
Cuivre (µmol/l)	19,1 ± 4,6	20,1 ± 6,9	NS
Glutathion perox. (U/mmol Hb)	768 ± 232	967 ± 296	< 0,05

II. Corrélation entre les marqueurs biologiques et l'activité de la

MC :

Une évaluation précise de l'activité de la MC est essentielle pour la gestion appropriée des symptômes cliniques. La relation quantitative entre les moyens et les essais qui mesurent l'activité clinique endoscopique et biologique de la MC est peu caractérisée.

Nous rapportons les résultats d'une étude canadienne portant sur 164 patients atteints de MC et qui a évalué la corrélation entre le score d'activité de la MC (Crohn's Disease Activity Index CDAI), le score simple d'endoscopie (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease SES-CD) et les marqueurs biologiques (protéine C réactive hautement sensible (HsCRP), l'interleukine-6 (IL-6), la calprotectine fécale et la lactoferrine [40].

Cette étude n'a pas révélé d'associations significatives entre le CDAI et le score de SES-CD ou entre le score CDAI et les concentrations sériques de hsCRP et d'IL-6, ou les concentrations fécales de La calprotectine et la lactoferrine. En revanche, le dosage de la hsCRP, de l'IL-6 et les concentrations de la calprotectine et la lactoferrine fécales sont significativement plus élevées chez les patients avec une activité endoscopique plus sévère (SES-CD Score > 7 points) (P < 0,001 pour toutes les comparaisons).

Les résultats de cette étude sont étayés par les résultats d'autres [41,42,43,44]. Ainsi, selon ses études les marqueurs biologiques (sériques et fécaux) sont corrélés à l'activité endoscopique mais pas à l'activité clinique de la MC.

III. Intérêt des marqueurs biologiques dans le diagnostic différentiel :

1. Tuberculose intestinale :

La localisation intestinale de la tuberculose est une forme extra-pulmonaire de la maladie, secondaire à une contamination par voie sanguine, par extension locale ou à partir d'expectorations contaminées dégluties chez les patients atteints de formes pulmonaires actives [45,46]. La localisation pulmonaire permet d'orienter et de faciliter le diagnostic.

La vitesse de sédimentation est accélérée dans la tuberculose intestinale.

L'IDR à la tuberculine ainsi que les tests de détection de l'interféron (QuantiFERON -TB) peuvent être utiles à l'établissement du diagnostic [47,48]. Ces 2 tests ont des résultats comparables en termes de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive positive et de valeur prédictive négative [48]. L'intérêt du test QuantiFERON-TB réside essentiellement dans l'absence de réaction croisée avec le

vaccin BCG qui peut être responsable d'une IDR > 5 mm en l'absence de tuberculose. Ainsi, le QuantiFERON-TB est plus spécifique que l'IDR dans la population vaccinée par le BCG [47,49].

La mise en évidence de BK par culture sur milieux spéciaux n'est pas plus performante puisque sa sensibilité n'est que de 40 % [50].

La recherche de *Mycobacterium tuberculosis* par amplification génomique (PCR) a une meilleure sensibilité et spécificité grâce à la détection de l'ADN bactérien [47,51].

2. Recto-colite hémorragique (RCH) :

Il n'existe pas de signes biologiques permettant de différencier entre la MC et la RCH. Toutefois, il y a un certain nombre d'arguments biologiques.

Comme dans la MC, l'anémie associée à des marqueurs inflammatoires (VS, CRP), une thrombocytose et une hypoalbuminémie sont observés dans la RCH. Cependant le dosage de la CRP a été proposé pour contribuer au diagnostic différentiel de la MC et de la RCH dans la mesure où sa concentration serait plus élevée dans la MC [52], mais des séries ont été étudiées n'ayant pas retrouvé ce résultat.

La présence d'ANCA est en faveur d'une RCH. Ainsi, l'association pANCA+/ASCA- a une sensibilité de 57 % et une spécificité de 97 % pour la RCH.

3. Lymphome digestif :

Le bilan de lyse tumoral peut orienter le diagnostic d'un lymphome digestif.

L'examen anatomo-pathologique est l'examen de confirmation.

4. Colites infectieuses :

A côté de la présentation clinique, l'augmentation des plaquettes peut être utilisée comme moyen biologique permettant de distinguer les MICI des diarrhées

infectieuses chez un sujet se présentant avec une diarrhée sanglante [53,54]. La coproculture et la parasitologie des selles peuvent également orienter vers une origine infectieuse. Des sérodiagnostics sont utiles dans certains cas notamment dans le cas de la salmonellose, de la colite à Yersinia, des shigelloses et de l'infection à campylobacter.

Toute fois l'identification d'un pathogène ne doit pas nécessairement exclure le diagnostic de MC.

5. Colites médicamenteuses :

Pour cette entité, l'interrogatoire minutieux est généralement suffisant pour poser le diagnostic.

6. Colites allergiques :

L'interrogatoire cherchant le terrain atopique , d'autres allergies connues, des signes associés permet l'orientation diagnostique. Sur le bilan biologique : le bilan inflammatoire est généralement négatif, la numération formule sanguine peut montrer une hypereosinophilie et on peut avoir une élévation du taux des immunoglobulinesE dans les formes allergiques Ig E médiées.

IV. Le suivi biologique dans la MC :

1. Bilan biologique en cas de poussée :

Une infection digestive peut mimer une poussée de la maladie ou être en soi un facteur de déclenchement d'une authentique poussée. Dix pour cent des patients avec MICI colique sont porteurs chroniques de *Clostridium difficile*, indépendamment de la prise d'antibiotiques. Ainsi, en cas de symptômes relatifs à une poussée, il convient d'abord de penser à une infection digestive et pratiquer une coproculture, associée à une recherche de *C. difficile* et de ses toxines. Bien que cela reste discuté, une surinfection colique à cytomégalovirus (CMV) peut également aggraver une poussée ou jouer un rôle dans l'échec du traitement. Le diagnostic est typiquement réalisé à partir des biopsies coliques par la recherche d'un effet cytopathogène et d'inclusion virales, potentiellement complétée par une immunohistochimie ou une PCR CMV [55]. Une PCR CMV sanguine peut également être réalisée, sa valeur étant fortement corrélée aux lésions histologiques. En pratique, la PCR CMV sur le sang est à réaliser systématiquement en cas de poussée sévère réfractaire au traitement et à discuter d'emblée en cas de poussée sévère.

Les marqueurs biologiques liés à l'inflammation ont pour but de détecter une poussée et de s'assurer que l'amélioration des anomalies biologiques initiales s'effectue parallèlement à l'amélioration clinique : par exemple retour vers la normale du taux d'hémoglobine en cas d'anémie, de celui des globules blancs en cas d'hyperleucocytose, de la VS et de la CRP en cas de syndrome inflammatoire.

Rappelant que le taux de plaquettes n'est pas retenu dans les écrits comme marqueur d'inflammation, mais d'autres études utilisent la thrombocytose comme marqueur orientateur de diagnostic positif, diagnostic différentiel et suivi [23,24,53]. Cependant, dans notre travail on a trouvé un taux élevé des plaquettes dans 9 poussées sur 17, qui se normalisent lors des rémissions.

L'activité de la MC (rémission ou poussée de sévérité variable) est mesurée au cours des essais cliniques thérapeutiques grâce à des index d'activité .Ils comportent certaines données biologiques par exemple l'hématocrite dans l'*index de Best* (voir annexe 2).

2. Bilan biologique en phase de rémission :

Après une poussée, la normalisation des marqueurs inflammatoires n'est pas toujours obtenue ; il peut ainsi persister une anémie modérée. La VS peut rester légèrement élevée. Le taux de CRP « réagit » en général plus rapidement que la VS. Le taux de ferritine peut être élevé du fait de la poussée inflammatoire et s'abaisser à la fin de la crise voire même s'avérer inférieur à la normale « démasquant » alors une carence martiale (carence en fer).

Le rythme des examens est variable selon le traitement. Un examen biologique semestriel semble « raisonnable » pour ne pas méconnaître la constitution à bas bruit d'un syndrome inflammatoire ou de certaines carences comme une anémie par carence martiale.

3. Surveillance biologique liée au traitement :

a. 5-amino salycilés :

Il est conseillé de réaliser une surveillance biannuelle de la fonction rénale devant le risque faible mais réel de néphropathie interstitielle. Par ailleurs, de très rares cas d'hépatites aiguës sévères cytolytiques ont été décrits chez des patients sous sulfasalazine, un hétérodimère de 5-ASA associé à un dérivé de sulfamide (sulfapyridine), en rapport avec des mécanismes immunoallergiques induits par le composant sulfapyridine.

b. Corticothérapie :

Largement prescrits dans la MC pédiatrique, les corticoïdes sont efficaces mais entraînent des effets secondaires nécessitant une surveillance biologique (Tableau 10)

Tableau 10 : les effets secondaires de la corticothérapie avec les moyens de surveillance biologiques

Action sur	Inconvénients	Surveillance biologique	Prévention
Le sodium	Rétention d'eau	Ionogramme sanguin et urinaire	Régime hyposodé
Le potassium	Fuite de potassium	Ionogramme sanguin et urinaire	Prescription de potassium
Le calcium	Inhibent l'absorption du calcium par l'intestin. Diminuent voire arrêtent la croissance osseuse. Troubles osseux: tassement, ostéoporose	Calcémie Calciurie	Apport de calcium et vitamine D
Les glucides	Hyperglycémie diabète	Glycémie régulière Glycosurie de 24h	Régime pauvre en glucides
Les protides	Entraînent une fonte musculaire	Protidémie Urée (sang + urines)	Régime alimentaire hyperprotidique
Les lipides	Mauvaise répartition des graisses	Bilan lipidique sanguin	Régime pauvre en graisse
Les défenses immunitaires et le système hématopoïétique	Baisse des défenses immunitaires Leucopénie Important risque infectieux	NFS VS CRP	Hygiène Asepsie rigoureuse

c. Traitements immunosuppresseurs:

Il n'y a pas de surmortalité globale par infection sous immunosuppresseurs dans la sous-population des patients atteints de MICI. En revanche, il a été rapporté chez les patients sous immunosuppresseurs (particulièrement les thiopurines), quel que soit leur âge, un risque spécifique de développer une forme mortelle de varicelle et de mononucléose infectieuse, ainsi qu'une réactivation d'infection chronique latente par le CMV ou l'Epstein-Barr virus (EBV), avec ou sans syndrome d'activation macrophagique (lymphohistiocytose hémophagocytaire). Un traitement par anti-TNF est associé à un risque de tuberculose, potentiellement disséminée, notamment en cas d'infection tuberculeuse latente. Il existe également un risque de réactivation d'hépatite virale, principalement lié au virus de l'hépatite B (VHB), quel que soit le type d'immunosuppresseur.

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan pré-thérapeutique spécifique, de préférence dès le diagnostic ou avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, selon les recommandations européennes récemment réactualisées [56] (Tableau 11).

Tableau 11: Bilan biologique à visée infectieuse à réaliser au diagnostic ou avant introduction d'un traitement immunosuppresseur. D'après les recommandations européennes ECCO [56].

Tuberculose (spécifique aux anti-TNF)	Test Quantiféron (ou IDR à la tuberculine)
VIH	Sérologie VIH
Hépatite B et C	Sérologie VHB et VHC
CMV et EBV	Sérologie CMV et EBV avant introduction, PCR EBV en cas de suspicion de réactivation sévère avec ou sans HLH PCR CMV en cas de poussée sévère ou si réfractaire au traitement
Varicelle	Sérologie VZV en l'absence d'antécédent de varicelle clinique typique
Anguillulose	Sérologie de l'anguillulose en cas de séjour prolongé (> 1 mois) en zone d'endémie
En présence de signes cliniques en faveur d'une infection aiguë	Prélèvement bactériologique selon le site infectieux (contre-indication temporaire à l'introduction du traitement en l'absence de contrôle de l'infection)

IDR : intradermo-réaction ; HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*)

c.1 Thiopurines :

La famille des thiopurines est composée de deux molécules : la 6-mercaptopurine (6-MP) et sa prodrogue, l'azathioprine.

La 6-MP peut être métabolisée selon trois voies :

- conversion en acide 6-thiourique par la xanthine oxydase (XO) ;
- méthylation en 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) par la thiopurine méthyltransférase (TPMT) ;
- conversion en thioinosine monophosphate (TIMP) par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) . Le TIMP est secondairement converti en 6-thioguanine nucléotides (6-TGN), considérés comme les métabolites actifs et responsables de la myélotoxicité.

En cas de déficit d'activité de la TPMT le métabolisme est dévié vers la production de 6-TGN. Il existe alors un risque de neutropénie sévère, responsable d'une mortalité associée évaluée à 1 / 10 000 patients-années [57].

Avant introduction du traitement, il est possible de réaliser un génotypage et/ou un test d'activité de la TPMT, un traitement par thiopurines devenant généralement contre-indiqué en cas de déficit complet.

Le taux de 6-TGN peut également être mesuré en cas d'échec ou de réponse initiale incomplète au traitement, ce taux pouvant être en dehors de la fourchette thérapeutique malgré une posologie optimale chez les patients à haute activité de TPMT ou non compliants. Mais deux essais randomisés évaluant l'efficacité des thiopurines selon une posologie adaptée au taux de 6-TGN comparée au poids n'ont pas retrouvé de différence significative [58]. Le dosage de la TPMT et des 6-TGN ne fait pas l'objet de recommandations consensuelles et peut être utilisé selon les pratiques et l'accessibilité de ces analyses.

Une surveillance mensuelle de la numération sanguine pendant les 3 premiers mois, puis trimestrielle, doit être maintenue pendant tout le traitement.

Les thiopurines sont également responsables dans 4 % des cas d'anomalies asymptomatiques du bilan hépatique [59]. Il est recommandé de doser les enzymes hépatiques avant le traitement puis après son introduction de façon mensuelle pendant 3 mois, puis trimestrielle. Ces anomalies sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Une pancréatite aiguë d'origine immunoallergique survient chez 4 % des patients[60]. Une lipasémie doit donc être réalisée en cas de suspicion clinique de pancréatite aiguë chez un patient sous thiopurines.

c2 .Méthotrexate :

Le méthotrexate est un antimétabolite antagoniste de l'acide folique, qui est utilisé depuis de nombreuses années dans la prise en charge des MICI.

Le risque de cytopénie, plus rare qu'avec les thiopurines, justifie une surveillance similaire de la formule sanguine. Les hépatites aiguës (surtout

cytolytiques) sont rares. Des anomalies modérées et persistantes des tests hépatiques sont observées dans environ 5 % des cas. Il existe un risque d'hépatopathie chronique, comportant des lésions de stéatose, parfois une fibrose, voire une cirrhose, ce risque apparaissant pour des doses cumulées de plus de 2 g [61]. La survenue d'une hépatopathie chronique est exceptionnelle. Un bilan hépatique doit être réalisé selon la même fréquence qu'en cas de traitement par thiopurines.

c3. Anti TNF

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T et les cellules NK lors de la phase aiguë de l'inflammation. Il est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques.

Deux anti-TNF sont indiqués dans le traitement de la MC (infliximab et adalimumab).

Jusqu'à 30 % des patients ne répondent pas au traitement lors de la phase d'induction (non-répondeurs primaires) et il est admis qu'en cas de perte de réponse secondaire, le traitement peut être optimisé en doublant la posologie ou en réduisant les intervalles d'injection.

Les causes d'échec ne sont pas clairement connues et des outils pharmacologiques pourraient être une aide à la décision thérapeutique.

Les taux résiduels d'anti-TNF sont actuellement dosables selon plusieurs techniques (ELISA, , radioimmunoassay (RIA), ou « *homogeneous mobility shift assay* » (HMSA)). Toutes les études retrouvent une association entre le taux résiduel d'infliximab et l'obtention d'une réponse clinique, le seuil discriminant variant selon les études de 2 à 3 µg/mL. La détection d'un taux résiduel d'infliximab comparée à

un taux indétectable est également associée à une CRP basse et à une diminution des lésions endoscopiques dans la MC [62].

Concernant l'adalimumab, une étude récente sur 40 patients retrouve un taux résiduel significativement plus élevé chez les patients en rémission clinique et ceux avec cicatrisation muqueuse [63].

Le développement d'une immunogénicité est un facteur important dans l'efficacité des anti-TNF et la survenue d'effets secondaires. En effet, la formation d'anticorps

anti-drogues (anti-infliximab, anti-adalimumab), réunis sous l'acronyme « ADA » (*anti-drugs antibodies*) pourrait expliquer l'absence ou la perte d'efficacité chez certains patients, en étant responsable d'une augmentation de clairance du médicament et d'une diminution du taux résiduel ; les ADA pourraient aussi être responsables de réactions d'hypersensibilité lors de la réadministration du produit. La formation d'ADA chez des patients avec MC a été évaluée de 12 à 70 % sous infliximab (8 études) et de 3 à 17 % sous adalimumab (4 études) [64].

Le consensus de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) de 2014 considère comme possible l'utilisation de la mesure des taux résiduels d'anti-TNF et des ADA pour guider la stratégie d'optimisation. La limite principale est l'accessibilité à ces dosages, qui ne sont pas encore réalisés en pratique courante mais qui pourraient le devenir au cours des prochaines années.

4. Examens biologiques chez les malades opérés :

⇒ qui ont subi une résection de la partie terminale du grêle(iléon), il faut penser à surveiller le taux de vitamine B12 pour pouvoir mettre en œuvre la supplémentation nécessaire éventuelle.

⇒ Chez ceux qui ont subi une résection très étendue de l'intestin grêle, il peut exister des troubles de l'absorption intestinale qui nécessite une

surveillance biologique plus complète des paramètres nutritionnels comme le taux de protides, d'albumine, du cholestérol, des triglycérides...mais aussi de l'équilibre des électrolytes (sodium, potassium...) des sels minéraux (calcium, magnésium, phosphore) et des diverses vitamines.

⇒ Lorsque la diarrhée postopératoire a un volume très important, par exemple en cas de stomie, il existe un risque latent de déshydratation ; le meilleur témoin du bon équilibre biologique est représenté par les urines qui doivent avoir un volume suffisant (voisin d'un litre par jour) et contenir suffisamment de sodium avec un rapport sodium/potassium supérieur à 1.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom.....

Age actuel :.....

Age au moment de diagnostic:.....

Sexe :.....

Origine:.....

NSE :.....

Période d'hospitalisation :

ATCD :

- | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|---------------|
| - Grossesse : suivie | oui | non | |
| - Déroulement : normal : | oui | non | |
| - Accouchement : médicalisé | oui | non | |
| - Développement psychomoteur : | bon | | retard mental |

HDM :

Age de début :.....

date de début :.....

Signes révélateurs :

1. Manifestations digestives :

- | | | |
|------------------------|-----|-----|
| - Diarrhée | oui | non |
| - Rectorragie | oui | non |
| - Syndrome rectal | oui | non |
| - Douleurs abdominales | oui | non |
| - Vomissement : | oui | non |

2. Manifestations extradigestives :

Manifestations osteo-articulaires :

- arthralgies
- sacro-iléite isolée
- Spondylarthrite ankylosante

Manifestations hépatiques biliaires :

- cholangite sclérosante

Manifestations cutané-muqueuses :

- Erythème noueux - Pyodermie gangrenosum
- Aphtes buccaux - Abcès péri anale

Manifestations thoraciques

Manifestations oculaires :

- Iritis
- Episclérite
- Uvéite

Manifestations hématologiques

Autres manifestations : -Atteintes neurologiques ; thyroïdiennes ,rénales ,
pancréatiques.

3. Signes généraux :

- Fièvre : oui non
- Asthénie : oui non
- Anorexie : oui non
- Amaigrissement : oui non
- RSP oui non

Examen clinique :

Poids :.....(DS)

Taille :.....(DS)

PC :.....(DS)

Examen abdominal :

Examen proctologique :

Examen cutané :

Examen ostéo-articulaire :

Examen neurologique :

Autres :

Examens para cliniques :

A :biologie :

1 /bilan inflammatoire :

- NFS - VS - CRP

2/Syndrome carentiel

- Anémie : oui non
- Hypo-albuminémie : oui non
- Hypo cholestérolémie : oui non
- Déficits vitaminiques :

Folates :

Vit B12 :

3 /Bilans immunologiques : – ANCA – ASCA

4 /Autres bilans : – Parasitologie des selles – Bilan de crase – Autres

B : Endoscopie digestive :

– Haute :

– Basse :

C : Radiologie :

– Transit du grêle :

– Lavement baryte :

–Echographie abdominale

– Entéroscanner :

–Entéro–IRM

Traitement :

A . Médical :

1 – Traitement à visée anti- inflammatoire :

– 5 asa

– Corticoïdes

– Immunosuppresseurs

2 – antibiotiques

3– Traitement nutritionnel

4 – autres

B . Traitement chirurgical

Evolution :

Poussées ultérieures : oui non

Si oui Combien :

Bilan biologiques lors des poussées :

Traitement des poussées :

Annexe 2 : Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

L'INTERET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT

ITEM	POINTS			
Abdominal pain				
None	0			
Mild (brief episodes, not interfering with activities)	5			
Moderate/severe (frequent or persistent, affecting with activities)	10			
Stools				
0-1 liquid stools, no blood	0			
2-5 liquid or up to 2 semi-formed with small blood	5			
Gross bleeding, >6 liquid stools or nocturnal diarrhoea	10			
Patient functioning, general well-being (Recall, 1 week)				
No limitation of activities, well	0			
Occasional difficulties in maintaining age appropriate activities, below par	5			
Frequent limitation of activities, very poor	10			
EXAMINATION				
Weight				
Weight gain or voluntary weight loss	0			
Involuntary weight loss 1-9%	5			
Weight loss >10%	10			
Height				
< 1 channel decrease (or height velocity > -SD)	0			
> 1<2 channel decrease (or height velocity < -1SD> -2SD)	5			
> 2 channel decrease (or height velocity < -2SD)	10			
Abdomen				
No tenderness, no mass	0			
Tenderness, or mass without tenderness	5			
Tenderness, involuntary guarding, definite mass	10			
Peri-rectal disease				
None, asymptomatic tags	0			
1-2 indolent fistula, scant drainage, tenderness of abscess	5			
Active fistula, drainage, tenderness or abscess	10			
Extra-intestinal manifestations				
Fever > 38.5 x 3 days in week, arthritis, uveitis, erythema nodosum, or pyoderma gangrenosum				
None	0			
One	5			
Two	10			
LABORATORY				
Hct (%)				
<u><10yrs</u>	<u>11-14 (male)</u>	<u>11-19 (female)</u>	<u>15-19 (male)</u>	
> 33	> 35	> 34	> 37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	2.5
< 28	< 30	< 29	< 32	5
ESR (mm/hr)				
< 20				
20-50				
> 50				
				0
				2.5
				5
Albumin (g/L)				
>35				
31-34				
<30				
				0
				5
				10

Disease activity
 <10 – remission
 10-27.5 – mild
 30-37.5 – moderate
 >40 – severe

TOTAL =

Annexe 3 : Score CDEIS

Permet une évaluation endoscopique de l'activité de la maladie de Crohn

	Profondeur des ulcérations (12 points)	Surface des ulcérations (6 points)	Étendue des ulcérations (0-10 cm)	Étendue des lésions (0-10 cm)
Iléon	0 ou 12	0 ou 6	0 - 10	0 - 10
Côlon droit	0 ou 12	0 ou 6	0 - 10	0 - 10
Côlon transversal	0 ou 12	0 ou 6	0 - 10	0 - 10
Côlon gauche	0 ou 12	0 ou 6	0 - 10	0 - 10
Rectum	0 ou 12	0 ou 6	0 - 10	0 - 10

Additionner tous les points, puis les diviser par le nombre de segments (entre 1 et 5). A cet effet 3 points peuvent être ajoutés deux fois de plus, selon la présence de sténoses ulcérées ou non ulcérées.

- Le score est compris entre 0 et 44 points.

0 : absence de lésion

44 : lésions les plus sévères

Rémission endoscopique définie par un CDEIS < ou égal à 7

Définition de cicatrisation muqueuse = disparition d'ulcération muqueuse

Annexe 4 : Simple endoscopic score (SES-CD)

Score simplifié présentant une bonne corrélation avec le CDEIS

Variable	0	1	2	3
Size of ulcers (cm)	None	Aphthous ulcers (diameter 0.1-0.5)	Large ulcers (diameter 0.5-2)	Very large ulcers (diameter > 2)
Ulcerated surface	None	< 10%	10-30%	> 30%
Affected surface	Unaffected segment	< 50%	50-75%	> 75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

SES-CD = sum of all variables for the 5 bowel segments.
Values are given to each variable for every examined bowel segment

Source: Daperno, M. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* 60, 505-512 (2004).

Des points sont attribués en fonction des observations résultant de l'examen de chacun des segments (iléon , colon droit, colon transverse , colon gauche ,rectum) et doivent ensuite être additionnés:

- Taille des ulcérations : aucune ulcération – 0 ; aphtes – 1 ; ulcérations importantes (jusqu'à 2 cm) – 2 ; ulcérations très importantes (> 2 cm) – 3
- Etendue des ulcérations : aucune ulcération – 0 ; < 10 % – 1 ; 10 à 30 % – 2 ; > 30 % – 3
- Etendue des lésions : segment non touché – 0 ; < 50% – 1 ; 50 à 75 % – 2 ; > 75 % – 3
- Sténoses : aucune sténose – 0 ; sténose unique, franchissable – 1 ; sténoses multiples, franchissables – 2 ; sténose non franchissable – 3

CONCLUSION

L'exploration biologique des MC s'étend de l'aide au diagnostic et l'évaluation de retentissement jusqu'au monitoring des traitements, afin de modifier la stratégie thérapeutique.

Dans certaines situations, elle permet d'éviter des explorations invasives comme l'endoscopie, notamment grâce aux marqueurs fécaux en cas de suspicion de poussée ou de perte de réponse au traitement. Le dosage des taux résiduels d'anti-TNF et des ADA en pratique courante devrait devenir un élément déterminant dans la stratégie thérapeutique chez un patient sous anti-TNF au cours des prochaines années.

Le développement de ces explorations biologiques permettra d'ouvrir la voie à une médecine personnalisée dans la prise en charge de la MC.

RESUME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont rares chez l'enfant. La maladie de crohn en représente la partie majeure. C'est une affection qui évolue par poussées de gravités variables, entrecoupées de phase de rémission. Le

diagnostic fait intervenir un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et anatomo-pathologiques.

Les explorations biologiques ont une place prépondérante à toutes les étapes de la prise en charge du diagnostic initial jusqu'au suivi. Le traitement des enfants atteints de la maladie de crohn doit assurer une bonne croissance staturo-pondérale et une bonne qualité de vie.

Nous avons réalisé une étude rétrospective étudiant les 20 cas de maladie de crohn répertoriés au service de pédiatrie et de la consultation de gastroentérologie pédiatrique sur une période de 10 ans (2006-2016).

L'objectif de notre étude est de rapporter notre expérience et montrer l'intérêt des marqueurs biologiques dans l'établissement de diagnostic, l'évaluation de retentissement et le suivi des enfants atteints de la maladie de crohn.

Au terme de ce travail nous avons constaté une incidence en perpétuelle croissance ces dernières années, une nette prédominance féminine avec un âge moyen au moment de diagnostic égal à 11 ans.

Une bonne corrélation clinico-biologique a été mise en évidence puisque : tous les malades de notre série ont eu un bilan inflammatoire positif au diagnostic et lors des poussées ultérieures. Le dosage des anticorps anti-saccharomyces

cerevisiaie réalisé chez 12 patients, revenu positif dans 58% des cas . La limite de notre travail est la non disponibilité de dosage de la calprotectine fécale.

Le bilan de retentissement réalisé chez nos malades a objectivé une hypoalbuminémie chez 8 patients, une anémie ferriprive dans 8 cas et une insuffisance en vitamine D est retrouvée chez 3 patients.

L'exploration biologique de la MC s'étend de l'aide au diagnostic et l'évaluation de retentissement jusqu'au monitoring des traitements, afin de modifier la stratégie thérapeutique. Dans certaines situations, elle permet d'éviter des explorations invasives comme l'endoscopie, notamment grâce aux marqueurs fécaux en cas de suspicion de poussée ou de perte de réponse au traitement. Le dosage des taux résiduels d'anti-TNF et des anticorps anti-drogues en pratique courante devrait devenir un élément déterminant dans la stratégie thérapeutique chez un patient sous anti-TNF au cours des prochaines années.

Le développement de ces explorations biologiques permettra d'ouvrir la voie à une médecine personnalisée dans la prise en charge de la MC chez l'enfant.

Référence:

1. Colin R, Hecketsweitler Ph, Lerebours E, Hemet J. Maladie de Crohn chez l'adulte. In : Bernier J.Eds. Gastroenterologie. Paris : Flammarion Mdecine Science ;1986 : 975-1008.
2. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn'disease activity index. Gastroenterology 1976 ; 70 : 439-444.

3. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of a Crohn's disease activity index (CAI). *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 843–846.
4. Beck IT. Laboratory assessment of inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis. Sci.* 1987 ; 32 (suppl. 12): 26S–41S.
5. HISAMATSU T., KANAI T., MIKAMI Y., YONENO K., MATSUOKA K., HIBI T. (2013). Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther*, 137:283–287.
6. CASANOVA J-L., ABEL L. (2009). Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J Exp Med*, 206: 1839–1843.
7. DE HERTOOGH G., AERSSSENS J., GEBOES K.P., GEBOES K. (2008). Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's Disease. *World J Gastroenterol*, 14: 845–852.
8. PETERSON R.A. (2012). Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol.* 40:186–204.
9. ZHANG W., HUI K.Y., GUSEV A., WARNER N., FERGUSON J., CHOI M., BURBERRY A., ABRAHAM C., MAYER L., DESNICK R.J., CARDINALE C.J., HAKONARSON H., WATERMAN M., CHOWERS Y., KARBAN A., BRANT S.R., SILVERBERG M.S., GREGERSEN P.K., KATZ S., LIFTON R.P., ZHAO H., NUÑEZ G., PE'ER I., PETER I., CHO J.H. (2013). Extended haplotype association study in Crohn's disease identifies a novel, Ashkenazi Jewish-specific missense mutation in the NF- κ B pathway gene, HEATR3. *Genes Immun*, 14: 310–316.
10. CORTIER G., DORE J. (2010). Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine. *Gastroenterol Clin Biol*, 34: 1–6.
11. SEKSIK P. (2010). Microbiote intestinal et MICI. *Gastroen Clin Biol*, 34: 48–55.
12. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 514–9.
13. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1100–5.
14. Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, *et al.* Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 421–7.e1.

15. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996 ; **38** : 905–10.
16. Ayling RM. New faecal tests in gastroenterology. *Ann Clin Biochem* 2012 ; **49** : 44–54.
17. Hessels J, Douw G, Yildirim DD, Meerman G, van Herwaarden MA, van den Bergh FAJTM. Evaluation of Prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC* 2012 ; **50** : 1079–82
18. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007 ; **102** : 803–13.
19. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez–Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López–Palacios N, Calvo M, *et al.* Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; **15** : 1190–8.
20. Bondjemah V, Mary JY, Jones J, Sandborn W, Schoepfer A, Louis E, Sipponen T, Vieira A, Colombel JF, Allez M. P133 Fecal calprotectin and CRP asbiomarkers of endoscopic activity in Crohn's disease: a meta–study. *J Crohns Colitis* 2012 ; **6** : S63.
21. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR,Becktel JM, Lenk LF, Kern F. National Cooperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979 ; **77** : 829–842
22. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M,May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting activity of Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992 ; **27** : 774–778.
23. Harries AD, Fitzsimons E, Fifiels R, Dew MJ, Rhodes J. Platelet count : a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br. Med. J.* 1983 ; **286** : 1476.
24. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1973 ; **8** : 135–138.
25. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; **18** : 1340–55.
26. Rieder F, Schleder S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, *ea.* Association of the novel serologic anti–glycan antibodies anti–laminarin and anti–chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; **16** : 263–74.

27. Seow CH, Stempak JM, Xu W, Lan H, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Dotan N, Silverberg MS. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009 ; **104** : 1426–34.
28. Joossens S, Colombel JF, Landers C, Poulain D, Geboes K, Bossuyt X, Targan S, Rutgeerts P, Reinisch W. Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. *Gut* 2006 ; **55** : 1667–9.
29. Sutton CL, Kim J, Yamane A, Dalwadi H, Wei B, Landers C, Targan SR, Braun J. Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000 ; **119** : 23–31.
30. Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, *et al.* Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; **15** : 365–74.
31. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, *et al.* Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; **55** : 429–35.
32. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, *et al.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002 ; **122** : 1242–7.
33. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, Guo Y, Zhi F. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012 ; **57** : 2944–54.
34. Shaoul R, Karban A, Reif S, Weiss B, Shamir R, Tamir A, *et al.* Disease behavior in children with Crohn's disease: the effect of disease duration, ethnicity, genotype, and phenotype. *Dig Dis Sci* 2009;**54**:142–50.
35. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;**41**:1–7.
36. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;**58**:795–806.

37. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;**33**(suppl3):S158–73
38. Cezard JP, Navarro J, Shinitz J. Maladie de Crohn, Flammarion médecine–sciences Paris 1986, 241–246.
39. Geerling B, Badart–Smook A, Stockbrügger R, Brummer R. *Comprehensive nutritional status in patients with long–standing Crohn disease currently in remission. Am J Clin Nutr* 1998 ; **67** : 919–26.
40. JENNIFER JONES,* , ‡ EDWARD V. LOFTUS JR,* et al. Relationships Between Disease Activity and Serum and Fecal Biomarkers in Patients With Crohn’s Disease. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2008;**6**:1218–1224
41. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:1309–1314.
42. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C–reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;**11**:707–712.
43. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;**119**: 15–22.
44. Poullis A, Zar S, Sundaram K, et al. A new, highly sensitive assay for C–reactive protein can aid in the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation and diarrhea–predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; **14**:409–412
45. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;**88**:989–98.
46. Cagatay A, Caliskan Y, Aksoz S, et al. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2004;**36**: 799–806.
47. Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, et al. Differentiation of Crohn’s disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol* 2011 **28**;17:433–43.
48. Kim BJ, Choi YS, Jang BI, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of interferon–g assay in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1308–13.

49. Painter JA, Graviss EA, Hai HH, et al. Tuberculosis Screening by Tuberculosis Skin Test or QuantiFERONW-TB Gold In-Tube Assay among an Immigrant Population with a High Prevalence of Tuberculosis and BCG Vaccination. *PLoS One* 2013;19(8):e82727.
50. Bhargava DK, Kushwaha AK, Dasarathy S, et al. Endoscopic diagnosis of segmental colonic tuberculosis. *Gastrointest Endosc* 1992;38:571-4.
51. Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD, et al. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004;52:863-7.
52. André C, Descos L, Andre F, Vignal J, Druguet M. IntdrOt du dosage de la prot dine C dans le diagnostic et la mesure de l'activité de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorrhagique. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1979 ; 3 : 789-794.
53. Harries AD, Fitzsimons E, Fifiels R, Dew MJ, Rhodes J. Platelet count : a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br. Med. J.* 1983 ; 286 : 1476.
54. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1973 ; 8 : 135-138.
55. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR,Becktel JM, Lenk LF, Kern F. National Cooperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 829-842
56. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M,May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting activity of Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992 ; 27 : 774-778.
57. Harries AD, Fitzsimons E, Fifiels R, Dew MJ, Rhodes J. Platelet count : a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br. Med. J.* 1983 ; 286 : 1476.
58. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1973 ; 8 : 135-138.
59. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002 ;122 : 904-15.
60. Chaparro M, Ord s I, Cabr  E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Pe alva M, Gomoll n F, García-Planella E, Merino O, Gutiérrez A, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1404-10.

61. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 3150-6.
62. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; **4** : 1248-54.
63. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; **12** : 80-4.e2.
64. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013 ; **72** : 165-78.