

## L'année pédiatrique

# Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



**J. LEMALE**

Service de Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

L'année 2019 a encore une fois été riche en publications dans le domaine de la gastroentérologie pédiatrique. Ce fut aussi l'année du 40<sup>e</sup> congrès du Groupe francophone d'hépatologie-gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP), organisé sur le thème d'un partage d'expérience entre les différentes générations de pédiatres gastroentérologues. Cette année encore, plusieurs mises au point ont été établies par les comités scientifiques de la Société européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN). Nous progresserons dans le tube digestif selon un sens céphalo-caudal pour revoir quelques travaux qui ont marqué cette année.

### Œsophagites à éosinophiles : quels sont les patients à risque d'une évolution défavorable à long terme ?

L'incidence des œsophagites à éosinophiles ne cesse d'augmenter depuis quelques années. Le diagnostic évoqué notamment devant des vomissements, un reflux gastro-œsophagien atypique ou une dysphagie est établi lorsqu'il existe plus de 15 éosinophiles par champ HPF (X 400) sur les biopsies œsophagiennes [1]. Une fois le diagnostic posé, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est mis en place puis, selon la réponse à ce traitement, des corticoïdes déglutis et/ou un régime alimentaire d'éviction sont prescrits. Cependant, il est difficile de prévoir l'évolution et de savoir quels patients vont nécessiter d'avoir un suivi plus rapproché.

Collins *et al.*, dans un travail prospectif pédiatrique, ont étudié les données démographiques, cliniques, histologiques et ont évalué lesquelles pouvaient avoir un impact sur l'évolution à long terme de la maladie [2]. L'étude a été réalisée sur une cohorte de 146 enfants comprenant 70,5 % de garçons dont le diagnostic avait été fait à l'âge moyen de 7,23 ans et suivis en moyenne pendant 5,13 ans (2-13 ans). Les auteurs ont défini, au cours du suivi, 3 catégories de patients selon leur réponse au traitement :

- les répondeurs continus ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur plus de 75 % de leurs biopsies de suivi ;
- les répondeurs intermittents ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur 25 à 75 % des biopsies de suivi ;
- les non-répondeurs ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur moins de 25 % des biopsies.

En analyse multivariée, il apparaissait que les filles avaient 3 fois plus de chance d'avoir une rémission sur le long terme. Par ailleurs, la réponse initiale au traitement quel qu'il soit était un indicateur de réponse prolongée, les répondeurs continus avaient un *Odds Ratio* de réponse prolongée de 9,97 (4,20-26,81) par rapport aux répondeurs intermittents et aux non-répondeurs si la thérapeutique initiale était efficace. Les signes endoscopiques sévères n'influençaient pas significativement l'évolution.

Enfin, chez les non-répondeurs, il existait une corrélation entre la sévérité des signes histologiques et la présence d'une hyperéosinophilie sanguine.

### Maladie cœliaque : quel risque pour quels patients ?

Parmi les différentes publications cette année sur la maladie cœliaque de l'enfant, on retiendra les 2 suivantes, l'une s'intéressant à l'impact de la quantité de gluten consommé à l'âge de 1 an sur la survenue de la maladie cœliaque chez des enfants génétiquement prédisposés et l'autre sur l'évolution à long terme des formes latentes.

Dans une étude prospective menée de 1993 à 2017, Marild *et al.* ont évalué si la quantité de gluten consommée à l'âge de 1 an influençait la survenue d'une maladie cœliaque chez des enfants génétiquement prédisposés [3]. 1 875 enfants âgés de 1 à 2 ans étaient répartis en 3 groupes selon leur consommation de gluten : faible (6,4 g/jour), modérée (10,9 g/j) et élevée (18,1 g/j). Les auteurs retrouvaient que les enfants avec une consommation élevée de gluten avaient 2 fois plus de risque de développer une maladie cœliaque au cours du temps (aHR : 1,96 ; IC 95 % : 0,90-4,24 ; p = 0,09) par rapport à ceux ayant une consommation faible.

## L'année pédiatrique

L'association entre la quantité de gluten consommée et la survenue ultérieure d'une maladie cœliaque n'était pas liée à un génotype HLA prédisposant particulier. Enfin, l'incidence des maladies cœliaques augmentait avec la prise cumulative de gluten au cours de l'enfance.

L'évolution à long terme des formes latentes de maladie cœliaque, caractérisées par un HLA prédisposant, la présence d'IgA anti-transglutaminases (ATG) et/ou anti-endomysium positives et l'absence d'atrophie villositaire (MARSH 0 ou 1) sur les biopsies duodénales, est peu connue. Actuellement, un régime sans gluten n'est pas préconisé pour ces patients. L'étude multicentrique italienne CELIPREV suit des enfants à risque de développer une maladie cœliaque, depuis la naissance de façon prospective [4]. Un sous-groupe d'enfants asymptomatiques ayant une forme latente de maladie cœliaque a été évalué tous les 6 mois jusqu'à 1 an puis tous les ans jusqu'à l'âge de 10 ans. En cas de persistance de la positivité des anticorps ou en cas d'apparition de signes digestifs, une fibroscopie était réalisée tous les 2 ans.

Sur les 553 enfants de la cohorte CELIPREV avec un HLA DQ2/8 positif, 26 avaient une maladie cœliaque latente, diagnostiquée à un âge médian de 24 mois. Tous les enfants étaient asymptomatiques, 58 % avaient une classification endoscopique MARSH 0 et 42 % MARSH 1. Au cours du suivi, 3 patients ont eu un régime sans gluten par choix parental, les 23 autres consommaient en moyenne 15 g de gluten par jour. Après 10 ans de suivi, 3 des 23 enfants ont développé une maladie cœliaque silencieuse ou symptomatique. Parmi ces 3 enfants, 2 avaient des taux élevés d'ATG à chaque suivi et ont présenté une atrophie villositaire lors de la fibroscopie faite 2 ans après la première, l'autre patient avait des taux fluctuant d'ATG au cours du suivi avec une atrophie villositaire diagnostiquée à l'âge de 8 ans. Tous les autres patients (n = 19) sauf un

ont vu leurs taux d'ATG devenir négatifs au cours du suivi.

Cette étude confirme donc que le risque de développer une véritable maladie cœliaque symptomatique en cas de forme latente est faible, soit 13 % des enfants dans ce travail. Plus particulièrement, il semble que la persistance d'un taux élevé d'anticorps au cours du suivi soit le principal risque indiquant la réalisation de fibroscopies répétées au cours de la surveillance.

### Douleurs abdominales fonctionnelles : toujours plus de mesures alternatives !

La prise en charge des douleurs abdominales fonctionnelles de l'enfant et de l'adolescent reste toujours difficile aujourd'hui, les traitements médicamenteux standards étant inefficaces chez certains patients. En contrepartie, l'approche cognitivo-comportementale a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs travaux.

Des équipes suédoise et néerlandaise ont évalué dans un essai randomisé l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale en ligne pendant 6 semaines (n = 46) chez des enfants âgés de 8 à 12 ans par rapport à une prise en charge classique (médicaments, régimes..., n = 44) [5]. Les enfants et leurs parents participaient à un échange régulier sur internet avec des psychothérapeutes expérimentés (**fig. 1**). Cette prise en charge permettait d'obtenir une diminution



Fig. 1 : Thérapie en ligne.

des symptômes abdominaux et une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par l'échelle PedsQL par rapport aux enfants recevant une prise en charge classique. De plus, cette amélioration des symptômes persistait 6 mois après la fin du traitement. Enfin, le coût de la prise en charge était inférieur avec la thérapie en ligne par rapport au coût du traitement conventionnel [6]. Il s'agit donc d'une approche simple, facile à mettre en place au domicile qui pourrait aider certains patients.

### Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une nouvelle option diététique pour le traitement des poussées

Bien que le sujet soit constamment discuté, plusieurs articles ont cette année évalué le rôle de l'alimentation sur la survenue des poussées de la maladie de Crohn [7]. Parmi ceux-ci, on retiendra l'article de Levine *et al.* [8]. La nutrition entérale exclusive (NEE) est un traitement de choix dans la prise en charge des poussées des enfants ayant une maladie de Crohn [9]. Cependant, l'usage de la sonde nasogastrique et la monotonie du régime compliquent parfois son observance. Certains auteurs ont donc tenté une nutrition entérale partielle (NEP) combinée à une alimentation normale, mais cette stratégie n'était pas efficace sur la rémission des poussées et de l'inflammation. Les auteurs de ce nouveau travail ont comparé, dans un essai randomisé prospectif, la tolérance et l'efficacité d'une NEP (50 %) associée à une alimentation orale excluant les produits riches en graisse animale, le blé, les produits laitiers, les émulsifiants, les sucres artificiels et les sulfites (groupe 1, n = 40) pendant 6 semaines à une NEE (groupe 2, n = 38) chez des enfants de 4 à 18 ans présentant une maladie de Crohn légère à modérée dont l'activité était définie par un score PCDAI > 10 et < 40.

Hormis la tolérance de la nutrition significativement meilleure dans le groupe 1

## I L'année pédiatrique

par rapport au groupe 2, à la 6<sup>e</sup> semaine, 75 % des enfants du groupe 1 étaient en rémission sans corticoïdes *versus* 59 % dans l'autre groupe ( $p = 0,38$ ). À la 6<sup>e</sup> semaine, la nutrition entérale était diminuée à 25 % des apports caloriques totaux dans le groupe 1 et 2, le premier groupe gardant un régime d'exclusion alors que l'autre reprenait une alimentation normale. À la 12<sup>e</sup> semaine, 75,6 % des enfants du groupe 1 *versus* 45,1 % de ceux du groupe 2 étaient en rémission sans corticoïdes ( $p = 0,01$ ). La cicatrisation de la muqueuse n'était pas évaluée dans ce travail. Le microbiote intestinal des patients changeait dans les groupes à 6 semaines avec une diminution des *Proteobacteria*, taux qui avait tendance à revenir à son niveau antérieur à 12 semaines, après la reprise d'une alimentation normale dans le groupe 2.

Les auteurs concluaient donc qu'une NEP associée à un régime d'exclusion spécifique était mieux tolérée qu'une NEE et permettait d'obtenir une rémission soutenue ainsi qu'une réduction de l'inflammation plus importante, probablement liée à un changement du microbiote intestinal secondaire à l'alimentation reçue.

### Transplantation de microbiote fécal : où en est-on en 2019 ?

La transplantation de microbiote fécal (TMF) suscite toujours beaucoup d'espoir dans le traitement de diverses affections pédiatriques, mais y a-t-il eu de réelles avancées cette année ? Une prise de position commune des comités scientifiques de l'ESPGHAN et du NASPGHAN est parue au début de l'année et revient sur les indications, les modalités et la sécurité de l'utilisation des TMF dans les infections à *Clostridium difficile* (CD) et liste les potentielles autres indications [10].

En effet, les infections récurrentes et/ou sévères à CD augmentent chez les enfants actuellement et, contrairement à

l'adulte, ces infections sont communautaires dans 70 à 80 % des cas. En pédiatrie, le risque de survenue est majoré en cas de prise d'antibiotiques récente, de chirurgie, de cancer, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), de transplantation d'organe, de prise d'IPP et en cas de port de trachéotomie ou gastrostomie. Un portage asymptomatique est fréquent chez l'enfant de moins de 2 ans et, à cet âge, en cas de signes cliniques digestifs, les autres causes de diarrhée doivent être éliminées avant de parler d'infection à CD. Les complications de type mégacolon toxique, perforation, recours à une chirurgie sont rares en pédiatrie et surviennent dans moins de 2 % des cas.

Le diagnostic d'infection à CD est fait sur l'association d'au moins 3 selles liquides/jour avec la présence de toxines A et/ou B de CD dans les selles. En cas de formes peu sévères, un traitement par métronidazole doit être mis en place en ambulatoire. En cas de forme modérée, une hospitalisation dépend de l'état du patient, un traitement par métronidazole ou vancomycine orale doit être débuté. Pour les formes sévères, une hospitalisation est recommandée avec un traitement par vancomycine orale en première intention.

Comme chez l'adulte, la TMF est indiquée en cas de non-réponse au traitement standard au bout d'une semaine de traitement (par vancomycine) dans les formes modérées et après 48 h d'évolution dans les formes fulminantes. Elle est aussi considérée en cas d'infections récurrentes à CD, soit au moins 3 épisodes d'infection légère à modérée avec un échec de traitement pendant 6-8 semaines par vancomycine ou au moins 2 épisodes d'infection sévère. La TMF doit être réalisée dans une unité de soins adaptée par des professionnels de santé. Toutes les études dans cette indication ont été réalisées chez l'adulte, il n'existe en pédiatrie que des petites séries ou des cas cliniques dans la littérature. Publiée après ce consensus, la série pédiatrique la plus importante, évaluant

l'efficacité des TMF chez 355 enfants avec une infection résistante ou récurrente à CD, retrouvait un taux de succès dans 86 % des cas après une ou plusieurs TMF et un taux d'effets indésirables, mineurs, d'environ 5 % [11].

Concernant les modalités de réalisation, les donneurs, âgés de plus de 18 ans, doivent être sélectionnés avec la recherche d'une hépatite, du VIH et de la syphilis dans le sang. L'analyse de selles doit comprendre une coproculture et une parasitologie des selles ainsi que la recherche des toxines de CD. Les selles des donneurs sont stockées dans des banques spécifiques. Pour le receveur, un traitement antibiotique contre le CD doit être réalisé au moins 3 jours avant avec un arrêt 12-48 h avant la TMF. Une préparation colique ne donne pas de meilleurs résultats chez l'adulte mais la seule série rétrospective pédiatrique suggère une efficacité supérieure après celle-ci. L'administration concomitante d'IPP reste discutée, il n'existe pas d'étude comparative. Concernant le mode d'administration de la TMF, une efficacité a été retrouvée chez l'adulte quel que soit le mode d'administration (SNG, capsules, lavements) et il ne semble pas y avoir de différence en termes de réponse au traitement que les selles soient fraîches ou congelées. Le volume à administrer recommandé est de 30 à 100 g de selles diluées dans 300-700 mL de solution, des volumes moindres sont donnés par SNG.

On parle de succès si les symptômes disparaissent en 2-3 jours sans récurrence dans les 2-3 mois qui suivent la procédure. Une nouvelle TMF peut être réalisée en cas d'échec de la précédente. Un suivi des patients est nécessaire une semaine plus tard par téléphone puis lors d'une consultation après 2-3 mois (la recherche des toxines de CD ne doit pas être réalisée si le patient est asymptomatique). Une autre consultation est réalisée à un an de la TMF. Les effets indésirables rapportés sont faibles, 5-10 % en pédiatrie et souvent limité à un vomissement

unique. Les effets à long terme restent inconnus.

L'intérêt de la TMF a été évalué dans les MICI chez l'adulte mais pas chez l'enfant. Dans la rectocolite hémorragique (RCH), 3 essais randomisés contrôlés retrouvent une efficacité modérée, il n'existe pas d'essai randomisé dans la maladie de Crohn. Au moins 2 essais randomisés contrôlés retrouvent une réponse clinique des patients adultes atteints d'un syndrome de l'intestin irritable après TMF par rapport à un placebo mais des études supplémentaires sont nécessaires, notamment chez l'enfant. D'autres indications semblent prometteuses, notamment la TMF concomitante d'une greffe de moelle en prévention indirecte d'une GVH (réaction du greffon contre l'hôte) et son indication pour éliminer des bactéries multirésistantes. Enfin, d'autres travaux sont réalisés dans les troubles du spectre autistique en considérant l'axe intestin-cerveau [12]. En 2019, les travaux sur la TMF se multiplient mais son utilisation dans certains cas d'infections à CD reste à ce jour toujours la seule indication validée.

### Prise en charge des polyposes : enfin des consensus chez l'enfant !

Des consensus adultes existent pour la prise en charge des polyposes, notamment de la polyadénomatoase familiale (PAF) (**fig. 2**). Jusqu'à maintenant, la prise en charge des enfants et adolescents était très variable selon les centres et les pays. Des experts de l'ESPGHAN ont réalisé cette année le premier consensus

pédiatrique [13]. La PAF est une maladie autosomique dominante en rapport avec une mutation du gène *APC*, touchant 1 à 3 nouveau-nés/10 000 naissances avec une pénétrance de 100 %. Elle se manifeste par des adénomes coliques et de possibles atteintes extra-coliques (osseuse, dentaire, oculaire, thyroïdienne, intestin grêle).

Les experts ont établi qu'un dépistage génétique doit être proposé chez l'enfant à risque à l'âge de 12-14 ans et les familles doivent avoir un conseil génétique avant et au moment du dépistage. Celui-ci est préconisé plus précocement en cas de signes cliniques, notamment de rectorragies. Si l'enfant présente la mutation familiale du gène *APC*, le diagnostic est confirmé et la première coloscopie doit être réalisée entre 12 et 14 ans avec une surveillance, selon le phénotype, tous les 1 à 3 ans. Il n'y a pas d'indication à réaliser une fibroscopie œsogastro-duodénale avant l'âge de 25 ans car il n'existe pas de description de cancer duodénal avant 20 ans. La colectomie pour prévenir le risque de cancer colorectal, dont le risque est de 0,2 % avant 20 ans, doit être décidée selon le nombre et les caractéristiques des polypes, le contexte social et la situation personnelle. L'intérêt d'une anastomose iléo-rectale ou iléo-anale, qui ont toutes les deux des avantages et des inconvénients, doit être discuté avec le chirurgien. Le recherche d'un hépatoblastome n'est pas recommandée en routine et les autres cancers sont exceptionnels à l'âge pédiatrique. Il faut cependant être vigilant quant à la survenue de tumeurs desmoïdes se développant chez 10 à 30 % des enfants présentant une PAF. Enfin, aucune chimiothérapie

préventive n'est recommandée chez l'enfant.

Des consensus ont également été établis pour d'autres polyposes moins fréquentes que la PAF comme les syndromes de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile [14-15].

### BIBLIOGRAPHIE

1. VINIT C, DIEME A, COURBAGE S *et al.* Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr*, 2019;26:182-190.
2. COLLINS CA, PALMQUIST J, PROUDFOOT JA *et al.* Evaluation of long-term course in children with eosinophilic esophagitis reveals distinct histologic patterns and clinical characteristics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019 [Epub ahead of print].
3. MÅRILD K, DONG F, LUND-BLIX NA *et al.* Gluten intake and risk of celiac disease: long-term follow-up of an at-risk birth cohort. *Am J Gastroenterol*, 2019;114:1307-1314.
4. LIONETTI E, CASTELLANETA S, FRANCAVILLA R *et al.*; SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk. Long-term outcome of potential celiac disease in genetically at-risk children: the prospective CELIPREV cohort study. *J Clin Med*, 2019;8.
5. LALOUNI M, LJÓTSSON B, BONNERT M *et al.* Clinical and cost effectiveness of online cognitive behavioral therapy in children with functional abdominal pain disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. SAMPAIO F, BONNERT M, OLÉN O *et al.* Cost-effectiveness of internet-delivered cognitive-behavioural therapy for adolescents with irritable bowel syndrome. *BMJ Open*, 2019;9:e023881.
7. SVOLOS V, HANSEN R, NICHOLS B. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*, 2019;156:1354-1367.
8. LEVINE A, WINE E, ASSA A *et al.* Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2019;157:440-450.
9. ROLANDSDOTTER H, JÖNSSON-VIDESÅTER K, L FAGERBERG U *et al.* Exclusive enteral nutrition: clinical effects and changes

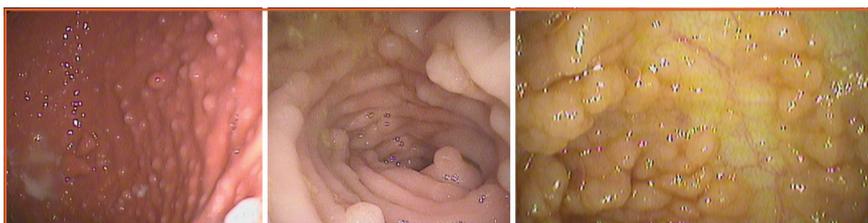


Fig. 2: Polyadénomatoase familiale.

## I L'année pédiatrique

- in mucosal cytokine profile in pediatric new inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 2019;11.
10. DAVIDOVICS ZH, MICHAEL S, NICHOLSON MR *et al.* Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: a joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:130-143.
  11. NICHOLSON MR, MITCHELL PD, ALEXANDER E *et al.* Efficacy of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019 [Epub ahead of print].
  12. GURRAM B, SUE PK. Fecal microbiota transplantation in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:623-629.
  13. HYER W, COHEN S, ATTARD T *et al.* Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:428-441.
  14. LATCHFORD A, COHEN S, AUTH M *et al.* Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:442-452.
  15. COHEN S, HYER W, MAS E *et al.* Management of juvenile polyposis syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:453-462.

---

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.