

## I L'année pédiatrique

# Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



**J. LEMALE**

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

L'année 2020 restera en mémoire avant tout pour la crise sanitaire liée au coronavirus SARS-CoV-2. Même si de nombreux séminaires et congrès ont été annulés, l'année a été riche en publications dans tous les domaines de la gastroentérologie pédiatrique.

### ■ Coliques du nourrisson

#### 1. Développement d'une application mobile pour tenter d'évaluer la cause des pleurs des nourrissons

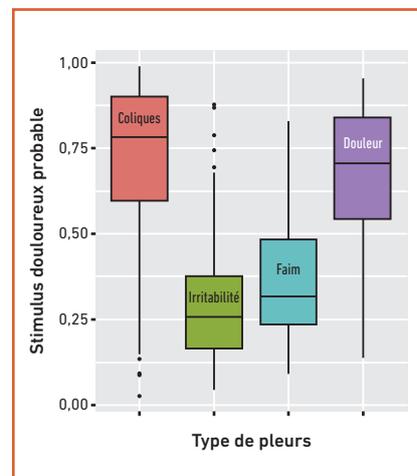
Les pleurs sont très fréquents chez les nourrissons, avec un pic d'intensité vers 6-8 semaines de vie. Il est souvent difficile pour l'entourage d'en connaître la cause. Des études antérieures ont déjà réussi, en fonction des caractéristiques acoustiques, à distinguer des pleurs pathologiques (enfants avec une atteinte neurologique ou un syndrome) ou non, avec un taux de précision de plus de 96 % [1]. Récemment, des auteurs ont développé une application mobile, ChatterBaby, permettant de distinguer sur le plan acoustique des pleurs liés à une douleur, à une irritabilité ou à la faim [2]. Pour cela, ils ont analysé 353 pleurs de nourrissons après un stimulus douloureux (vaccination) et 171 et 167 pleurs respectivement reliés à une irritabilité ou à la faim. Des algorithmes étaient développés pour caractériser les pleurs sur le plan acoustique.

Ainsi, les auteurs ont mis en évidence que les caractéristiques des pleurs attribués aux coliques par rapport à ceux en lien avec une irritabilité ou la faim étaient significativement différentes. Les

pleurs de coliques étaient assez proches des pleurs en rapport avec une douleur (fig. 1), tout en étant plus intenses, plus prolongés et épuisants. Ces données suggèrent que les coliques pourraient en partie partager les mêmes voies neurologiques que les stimuli douloureux.

#### 2. Après avoir dépisté les coliques sur le plan acoustique, comment les prendre en charge en 2020 ?

Les coliques atteignent entre 3 et 40 % des nourrissons et restent un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Elles sont souvent une source d'anxiété parentale importante. La prise en charge préconisée consiste en une réassurance de l'entourage. Plusieurs autres traitements ont été évalués comme la siméticone, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les probiotiques, le sucrose ou encore les thérapies manuelles (chiropractie, ostéopathie, physiothérapie).



**Fig. 1 :** Caractéristiques acoustiques des pleurs du nourrisson (d'après [2]).

Cette année, une nouvelle mise au point ayant inclus 32 revues systématiques comparant les différentes prises en charge a été réalisée [3]. L'analyse des résultats par méta-analyse a montré que seuls les probiotiques chez les enfants allaités et les thérapies manuelles permettaient une réduction significative des pleurs. Le niveau de preuve était plus élevé pour les probiotiques, en particulier *Lactobacillus reuteri*, que pour les manœuvres manuelles. Aucun effet secondaire sérieux n'était rapporté avec ces mesures. L'effet de la siméticone a été jugé inefficace voire néfaste. Les IPP avaient une efficacité comparable au placebo.

En résumé, il n'y a pas eu de révolution dans la prise en charge des coliques du nourrisson cette année, mais distinguer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre reste difficile en raison de multiples variables et de leur évolution naturellement favorable.

## Maladies inflammatoires chroniques intestinales

### 1. Des maladies en augmentation en Europe ?

Roberts *et al.* ont réalisé cette année une revue systématique pour établir l'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) en pédiatrie dans les 51 états européens, en reprenant toutes les études publiées sur le sujet entre janvier 1970 et décembre 2018 [4]. Les études n'étaient cependant pas toujours nationales, parfois limitées à une région du pays, comme pour la France où seule la région nord était étudiée.

Dans l'ensemble des pays, pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH), les taux d'incidence étaient plus élevés dans les pays d'Europe du nord que dans les autres pays, avec un gradient nord-sud plutôt qu'est-ouest. Il y avait une augmentation franche de l'incidence des MICI sur les 50 dernières années partout en Europe. Les taux d'incidence de la maladie de Crohn et de la

RCH dans les différents pays ou régions d'Europe sont représentés sur la **figure 2**. Les taux de d'incidence pour la maladie de Crohn pédiatrique ont augmenté de 9 à 10 pour 100 000 individus dans certaines parties de l'Europe, notamment en Scandinavie. Depuis 2000, 77 % des études européennes retrouvent une incidence plus élevée pour la maladie de Crohn par rapport à la RCH. Cela n'est pas le cas des études françaises, finlandaises, italiennes et hollandaises où l'incidence de la RCH est plus élevée chez l'enfant. Les travaux ayant évalué l'incidence selon l'âge de début de la maladie ont retrouvé une augmentation de l'incidence plus importante chez les adolescents, mais les études internationales montrent actuellement une augmentation des maladies à début précoce ou très précoce [5] grâce à la contribution de la génétique pour le diagnostic [6].

Peu d'études ont rapporté la prévalence des MICI pédiatriques en Europe, elle est évaluée pour la maladie de Crohn à 8,2-60 pour 100 000 enfants et pour la RCH à 8,3-30 pour 100 000 enfants. Des études prospectives multinationales avec l'uti-

lisation de registres spécifiques standardisés sont nécessaires pour l'obtention de résultats plus précis.

### 2. MICI et COVID-19

La COVID-19 a suscité beaucoup d'interrogations chez les patients atteints de MICI. Les experts pédiatriques ont vite estimé à partir des données des adultes que les enfants et adolescents atteints de MICI avec ou sans immunosuppresseurs ou agents biologiques n'avaient pas plus de risque d'avoir une infection grave à SARS-CoV-2 par rapport à la population générale. Par ailleurs, les arrêts ou les suspensions de traitement réalisés en Chine ou en Corée du Sud dans un but préventif ont été plus délétères que bénéfiques avec un nombre accru de poussées inflammatoires de la maladie. Ainsi, les experts de l'ESPGHAN ont recommandé une poursuite des traitements de la maladie notamment chez les patients les plus sévères [7].

Dans l'étude internationale de Benner *et al.* reprenant 525 cas de patients adultes et pédiatriques avec une MICI ayant présenté une infection avérée

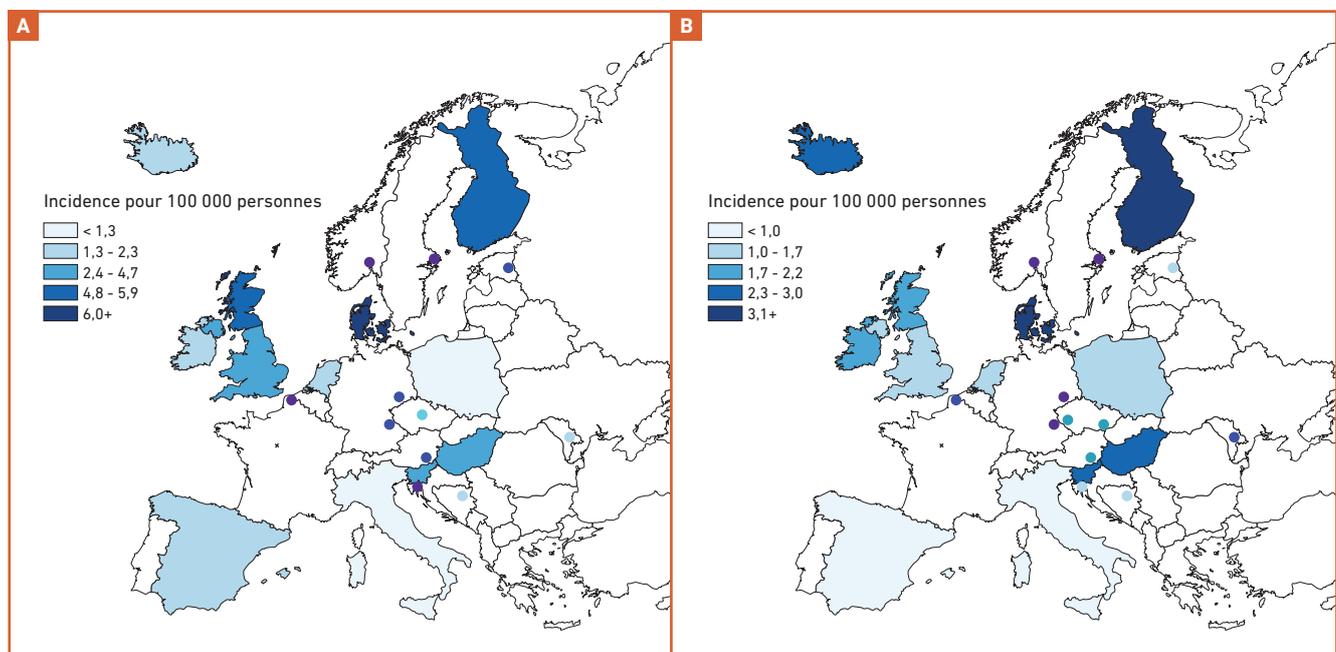


Fig. 2A : Incidence de la maladie de Crohn en Europe. B : incidence de la rectocolite hémorragique en Europe (d'après [4]).

## L'année pédiatrique

à SARS-CoV-2, il a été montré que la sévérité de l'infection était associée à un âge avancé, la présence de comorbidités, l'utilisation de corticoïdes systémiques (aOR : 6,9 ; IC 95 % : 2,3-20,5) et à un moindre degré à la prise de 5-ASA (aOR : 3,1 ; IC 95 % : 1,3-7,7). Il faut noter que les 29 patients pédiatriques de cette étude ont tous eu une évolution favorable, seuls 3 ont été hospitalisés quelques jours en hospitalisation conventionnelle. Les biothérapies et notamment les anti-TNF $\alpha$  n'étaient pas associés à un risque accru de maladie sévère (aOR : 0,9 ; IC 95 % : 0,4-2,2) [8].

Ces derniers traitements pourraient même avoir un intérêt dans le traitement des syndromes inflammatoires multisystémiques liés à la COVID-19. Cela a été décrit chez un patient de 14 ans ayant eu un diagnostic récent de maladie de Crohn et ayant présenté un syndrome inflammatoire multisystémique lié à SARS-CoV-2 (fièvre prolongée, rash cutané, tachycardie). Un traitement par infliximab a permis de contrôler l'"orage cytokinique", lié à une augmentation accrue de l'IL6, l'IL8 et du TNF $\alpha$ , en quelques heures [9].

### Maladie cœliaque : de nouvelles recommandations pour son diagnostic

Cette année, les critères diagnostiques de la maladie cœliaque ont été actualisés [10] par les experts de l'ESPGHAN à partir de ceux émis en 2012, qui avaient révolutionné les pratiques en rendant possible le diagnostic de la maladie sans faire de biopsies digestives dans certaines situations [11].

Les principaux messages des experts en 2020 sont de doser uniquement les IgA totales et les IgA anti-transglutaminases (ATG) en cas de suspicion d'une maladie cœliaque. Si les IgA ATG sont  $\geq$  10 fois la limite supérieure de la normale et qu'un second dosage retrouve des IgA anti-endomysium (EMA) positives, après

explication à la famille, le diagnostic peut être porté sans biopsie. Ainsi, la présence de symptômes et le typage HLA ne sont plus des critères obligatoires pour porter le diagnostic de maladie cœliaque sans réaliser de biopsies. En cas d'ATG < 10 fois la limite supérieure de la normale, une endoscopie digestive haute avec au moins 4 biopsies duodénales et une biopsie bulbaire doit être réalisée pour infirmer ou non le diagnostic. Chez les patients avec des IgA totales basses, un dosage des IgG ATG ou EMA ou anti-peptide déaminé de la gliadine est nécessaire. En cas de positivité de ces derniers, un avis spécialisé est préconisé. Enfin, chez les enfants ayant des biopsies duodénales avec des lésions histologiques minimes et une sérologie positive, une surveillance régulière est nécessaire.

### Gastroentérites aiguës de l'enfant : y a-t-il encore un intérêt à utiliser le racécadotril en 2020 ?

Les gastroentérites aiguës (GEA) sont une cause majeure de morbidité et mortalité chez l'enfant, surtout avant l'âge de 5 ans. Leur prise en charge consiste à administrer un soluté de réhydratation orale (SRO) et à maintenir l'alimentation orale. Les probiotiques ont suscité beaucoup d'espoir ces dernières années comme traitement adjuvant mais les dernières méta-analyses ne montrent pas d'efficacité supérieure par rapport au placebo pour la diminution de la durée de la diarrhée.

Un groupe de travail de l'ESPGHAN a actualisé cette année dans une revue systématique les données concernant l'efficacité, la sécurité d'emploi et le rapport coût/efficacité du racécadotril [12]. Ce dernier est un pro-médicament métabolisé en tiorphan, son métabolite qui a pour action d'inhiber une endopeptidase neutre (NEP), enzyme présente dans l'épithélium intestinal. Les enképhalines, agissant comme des neurotransmetteurs inhibant l'AMP cyclique et

prévenant ainsi l'hypersécrétion d'eau et d'électrolytes, font partie des substrats de cette enzyme qui les dégrade rapidement. Le racécadotril, en inhibant la NEP, permet aux enképhalines d'exercer leurs actions anti-sécrétoires, sans avoir d'effet sur la motricité intestinale. Ce traitement est utilisé à la dose de 1,5 mg/kg/dose jusqu'à l'obtention de 2 selles normales, sa durée ne doit pas excéder 7 jours.

Concernant l'efficacité du traitement, bien que le niveau de preuve soit faible, les différentes données suggèrent qu'associé au SRO, le racécadotril réduit la durée de la maladie, le nombre et le volume des selles par rapport au placebo [13]. Dans une méta-analyse, son efficacité est identique aux smectites dans 2 études et supérieure dans 3 autres études. Dans un essai randomisé contrôlé comparant le racécadotril au lopéramide, la durée de la diarrhée était similaire avec les 2 traitements. Concernant sa sécurité d'emploi, aucun effet secondaire sérieux n'est rapporté, contrairement au lopéramide responsable de constipation. Le racécadotril est contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un mois, en cas d'allergie au médicament, d'intolérance au fructose, de déficit en saccharase-isomaltase compte tenu d'un excipient contenant du sucrose. En l'absence de données suffisantes, il est à éviter en cas de pathologies rénales et hépatiques. 3 analyses coût/efficacité réalisées dans différents pays montrent que l'association du racécadotril au SRO conduit à des économies du système de santé.

Au vu de ces données, les experts concluent donc à l'intérêt de son utilisation comme traitement adjuvant du SRO dans la diarrhée aiguë de l'enfant.

### Difficultés alimentaires de l'enfant avec troubles digestifs : la toxine botulique peut-elle être utile ?

Les difficultés alimentaires concernent beaucoup d'enfants, essentiellement

ceux présentant une atteinte neurologique ou des comorbidités médicales. Ces troubles ont un impact psychosocial important pour les patients et les familles. Les traitements médicamenteux sont souvent décevants et certains de ces patients ont besoin d'une nutrition entérale.

L'injection intra-pylorique de toxine botulinique a montré une efficacité chez les adultes présentant des nausées, des vomissements et particulièrement en cas de gastroparésie. L'équipe de gastroentérologie du Children's Hospital de Boston a réalisé une étude rétrospective reprenant les dossiers de patients de moins de 5 ans ayant reçu des injections de toxine botulinique intra-pylorique pour des difficultés alimentaires associées à des troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnement abdominal) [14].

Au total, 85 enfants avec un âge moyen de  $2,9 \pm 1,6$  ans ont pu être inclus entre mai 2007 et juin 2019. 47 % des patients avaient une atteinte neurologique ou une atteinte métabolique/génétique, 24 % avaient des comorbidités pulmonaires et 21 % des comorbidités cardiaques. Au moment de l'injection pylorique de toxine botulinique, 65 % recevaient une nutrition entérale. Sur les 51 patients ayant eu une étude de la vidange gastrique, celle-ci était pathologique dans 49 % des cas. Les symptômes ayant conduit à l'injection de toxine botulinique étaient principalement des vomissements ( $n = 66$ ), des nausées ( $n = 25$ ), une faible prise alimentaire ( $n = 28$ ), des ruminations ( $n = 5$ ) ou une distension abdominale ( $n = 6$ ).

Après injection de la toxine botulinique, 21 % avaient une résolution totale des symptômes et 55 % avaient une amélioration partielle lors du suivi fait en moyenne 2,5 mois après l'injection. Les enfants de moins de 3 ans avaient plus souvent une amélioration de leurs symptômes par rapport aux enfants plus âgés (76 *versus* 54 %,  $p = 0,04$ ), de même que ceux présentant des ruminations

( $p = 0,003$ ). Ceux atteints de maladies cardiaques congénitales avaient tendance à avoir une diminution des signes digestifs par rapport à ceux présentant une autre comorbidité (83 *versus* 63 %,  $p = 0,10$ ). Un peu plus de la moitié des patients avec une atteinte neurologique (53 %) avaient une diminution de leurs symptômes. Parmi les patients recevant une nutrition entérale, 47 % consommaient au moins un repas *per os* par jour *versus* 27 % avant l'injection. Sur les 15 patients ayant eu une étude de la vidange gastrique au cours du suivi, aucun changement n'était retrouvé par rapport à celle effectuée avant l'injection, mais les conditions de réalisation n'étaient pas identiques.

Ces résultats montrent que des injections intra-pyloriques de toxine botulinique au cours d'une endoscopie digestive haute chez des enfants de moins de 5 ans présentant des difficultés alimentaires avec des troubles digestifs peuvent être discutées après échec des traitements médicamenteux. Des études prospectives ciblant plus spécifiquement certaines populations sont cependant nécessaires pour définir la place de ce traitement dans la prise en charge.

### Rectorragies chez l'enfant et l'adolescent : le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, une cause rare mais à savoir évoquer

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum est une maladie chronique bénigne mais difficile à traiter, se manifestant principalement chez les jeunes adultes. Les symptômes les plus fréquents sont des rectorragies, l'émission de mucus, une constipation, une sensation d'évacuation insuffisante, des efforts de poussée importants voire un prolapsus rectal. Le diagnostic est fait lors d'une endoscopie digestive basse mettant en évidence un ulcère isolé localisé sur la face antérieure du rectum (**fig. 3**). L'histologie retrouve un affaiblissement

fibro-musculaire de la *lamina propria*. L'étiologie n'est pas connue mais serait due à des lésions ischémiques secondaires au prolapsus de la muqueuse antérieure du rectum contre le muscle élévateur de l'anus contracté. Le traitement seul de la constipation est souvent décevant. Ce syndrome est probablement sous-diagnostiqué en pédiatrie car peu connu [15].

Poddar *et al.* ont analysé rétrospectivement les données de 120 enfants de moins de 18 ans ayant présenté un syndrome de l'ulcère solitaire du rectum entre 2000 et 2018 pour en définir les caractéristiques chez l'enfant [16]. Il s'agit de la plus grosse série de la littérature publiée en pédiatrie. L'âge médian des patients au diagnostic était de 12 ans (10-14), 79 % étaient des garçons. À l'interrogatoire, 93,6 % présentaient des rectorragies. Des selles petites et fréquentes (56 %) étaient plus souvent rapportées qu'une réelle constipation (27 %). Une défécation dyssynergique était observée chez la plupart des enfants avec un temps passé sur les toilettes prolongé (93,6 %), des efforts de poussées excessifs (98,6 %), une sensation d'évacuation incomplète (92,8 %) ou encore une évacuation digitale des selles (50,7 %). Une anémie était notée dans 15 % des cas, sans nécessité de transfusion. Les symptômes avant le diagnostic évoluaient depuis 21 mois en moyenne. En endoscopie, un ulcère rectal unique était observé dans 83 %, parfois large,



Fig. 3 : Ulcère solitaire du rectum.

## L'année pédiatrique

pouvant faire plus de 2 cm, 17 % présentaient des ulcères multiples de la face antérieure du rectum.

L'état des 2/3 des enfants et adolescents s'améliorait avec des lavements d'hydrocortisone ± des laxatifs et une rééducation de type *biofeedback*. Des lavements de sulfasalazine ou de sucralfate et/ou une coagulation au laser argon étaient proposés en cas d'échec des corticoïdes.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SARASWATHY J, HARIHARAN M, YAACOB S *et al.* Automatic classification of infant cry: a review. *IEEE*, 2012;543-548.
2. PARGA J, LEWIN S, LEWIS J *et al.* Defining and distinguishing infant behavioral states using acoustic cry analysis: is colic painful? *Pediatr Res*, 2020;87: 576-580.
3. ELLWOOD J, DRAPER-RODI J, CARNES D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*, 2020;10: in press.
4. ROBERTS SE, THORNE K, THAPAR N *et al.* A systematic review and meta analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis*, 2020;14: 1119-1148.
5. BENCHIMOL EI, BERNSTEIN CN, BITTON A *et al.* Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*, 2017;112:1120-1134.
6. GONCALVES SERRA E. Somatic mosaicism and common genetic variation contribute to the risk of very-early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Commun*, 2020;11:995.
7. TURNER D, HUANG Y, MARTIN-DE-CARPI J *et al.* Corona virus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:727-733.
8. BRENNER EJ, UNGARO RC, GEARRY RB *et al.* Corticoids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*, 2020;159:481-491.
9. DOLINGER M, PERSON H, SMITH R *et al.* Pediatric Crohn's disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19 treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:153-155.
10. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
11. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.*; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:136-160.
12. PIENAR C, BENNINGA M, BROEKAERT I *et al.* Drugs in focus: the use of racecadotril in paediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:162-164.
13. FLOREZ ID, VERONIKI AA, AL KHALIFAH R *et al.* Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 2018;13:e0207701.
14. HIRSCH S, NURKO S, MITCHELL P *et al.* Botulinum toxin as a treatment for feeding difficulties in young children. *J Pediatr*, 2020; in press.
15. THIRUMAL P, SUMATHI B, NIRMALA D. A clinical entity often missed-solitary rectal ulcer syndrome in children. *Front Pediatr*, 2020;8:396.
16. Poddar U, Yachha SK, Krishnani N *et al.* Solitary rectal ulcer syndrome in children: a report of 140 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;7:29-33.

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