

## La maladie de Crohn de l'enfant en Tunisie

Nadia Siala<sup>1</sup>, Amira Benzarti<sup>1</sup>, Samir Boukthir<sup>2</sup>, Ines Brini<sup>3</sup>, Azza Sammoud<sup>2</sup>, Souad Bousnina<sup>3</sup>, Saida Ben Becher<sup>4</sup>, Rehid Lakhoua<sup>5</sup>, Bayouh Fethi<sup>6</sup>, Abdelaziz Harbi<sup>7</sup>, Néji Gueddiche<sup>8</sup>, Tahar Sfar<sup>9</sup>, Mongia Hachicha<sup>10</sup>, Mongi Ben Hariz<sup>1</sup>, Ahmed Maherzi<sup>1</sup>

1 Service de pédiatrie, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunisie - 2 Service de pédiatrie C, Hôpital d'enfants, Tunis, Tunisie  
3 Service de pédiatrie B, Hôpital d'enfants, Tunis, Tunisie- 4 Service de pédiatrie PUC, Hôpital d'enfants, Tunis, Tunisie  
5 Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie- 6 Service de pédiatrie, Hôpital Militaire, Tunis, Tunisie  
7 Service de pédiatrie, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie- 8 Service de pédiatrie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie  
9 Service de pédiatrie, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie- 10 Service de pédiatrie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie  
Université Tunis El Manar, Tunisie

*N. Siala, A. Benzarti, S. Boukthir, I. Brini, A. Sammoud, S. Bousnina, S. Ben Becher, R. Lakhoua, B. Fethi, A. Harbi, N. Gueddiche, T. Sfar, M. Hachicha, M. Ben Hariz, A. Maherzi*

*N. Siala, A. Benzarti, S. Boukthir, I. Brini, A. Sammoud, S. Bousnina, S. Ben Becher, R. Lakhoua, B. Fethi, A. Harbi, N. Gueddiche, T. Sfar, M. Hachicha, M. Ben Hariz, A. Maherzi*

La maladie de Crohn de l'enfant en Tunisie

Pediatric Crohn's disease in Tunisia

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 431-434

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 431-434

### R É S U M É

La maladie de Crohn touche essentiellement l'adulte jeune. Les formes à révélation pédiatrique ne sont pas rares.

**Aim:** Etudier les caractéristiques cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Crohn chez l'enfant.

**Méthodes:** Etude rétrospective multicentrique menée dans 10 services de pédiatrie sur une période de 8 ans (2000-2008).

**Résultats :** 43 enfants ont été colligés. Le sex-ratio était de 1,68. L'âge moyen de début des symptômes était de 11+/-2,3 ans (5-16 ans). L'âge de début était inférieur à 10 ans chez 25 % des enfants. Le délai de prise en charge était supérieur à 1 an dans 25% des cas. Les symptômes initiaux étaient dominés par la diarrhée (95%). Les manifestations anopérinéales étaient présentes chez 30% des enfants et les manifestations extra-digestives dans 53%. La localisation iléo-colique était la plus fréquente (46%). La poussée initiale était modérée dans 83% des cas. Le traitement était médical dans 77 % des cas, nutritionnel et médical chez 18,5%. Le traitement d'entretien instauré dans 86% des cas reposait sur l'azathioprine (62%). Le recul évolutif moyen était de 3 ans 4 mois. 60% des enfants ont présenté au moins une poussée, 7% des enfants ont eu une chirurgie ano-périnéale et 11% une chirurgie de résection.

**Conclusion :** La maladie de Crohn de l'enfant est rare en Tunisie. Le délai du diagnostic est souvent retardé. Les immunosuppresseurs et l'assistance nutritionnelle constituent les piliers de la prise en charge.

### S U M M A R Y

Crohn's disease occur mainly in adults. However, pediatric onset forms are not rare and have many characteristics.

**Aim:** to study clinical, diagnostic, therapeutic and evolutive characteristics of crohn's disease in tunisian children.

**Methods:** Retrospective multicenter study conducted in 10 pediatric departments on a period of 10 years (2000-2008)

**Results :** 43 children were included. The sex-ratio was 1.68. The mean age at the onset of the symptoms was 11+/-2.3 years (5-16 years). The age of onset was inferior to 10 years in 25 % of the children. The delay before management was superior to 1 year in 25% of cases. The initial symptoms were dominated by diarrhea (95%). Perineal manifestations were present at diagnosis in 30% of children and extra-digestive manifestations in 53%. Ileocolonic localization was the most frequent (46%). The initial disease flare was moderate in 83% of cases. The treatment was medical in 77 % of cases, nutritional and medical in 18.5%. Maintenance therapy was instituted in 86% of cases and consisted essentially in azathioprin (62%). The mean follow-up was 3 years and 4 months. 60% of the children had at least one acute flare. During evolution, 7% of children had anoperineal surgery and 11% an intestinal resection.

**Conclusion:** Crohn's disease seems rare in Tunisia. The time of diagnosis is often delayed. The management is based on immunosuppressive therapy and nutritional support.

### M o t s - c l é s

Maladie de Crohn – enfant – traitement – évolution

### Key - words

Crohn's disease – child – treatment – outcome

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'étiologie inconnue. Son évolution se fait par poussées successives. Les périodes de rémission sont de durée variable [1, 2]. La MC est rare chez l'enfant mais sa fréquence est en nette augmentation. Elle se distingue de celle des adultes par son retentissement staturo-pondéral et pubertaire, son évolution plus sévère avec rechutes plus fréquentes ainsi que par la fréquence des localisations grêlo-coliques [1, 3]. Le but de notre travail était d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de la MC chez l'enfant tunisien.

---

### PATIENTS ET MÉTHODE

---

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique concernant 43 observations de MC de l'enfant colligées sur une période de 10 ans (1998-2008). Nous avons consulté les dossiers d'enfants hospitalisés dans 10 services de Pédiatrie de Tunis, Sousse, Monastir, Mahdia et Sfax. L'ensemble des données a été recueilli à partir des dossiers de consultation et d'hospitalisation de ces différents services. Une fiche d'étude a été remplie pour chaque patient précisant les données épidémiologiques, les signes cliniques, les paramètres biologiques, les explorations radiologiques, endoscopiques et anatomo-pathologiques, le traitement et l'évolution. La sévérité des poussées a été évaluée par le pediatric crohn's disease activity index (PCDAI) [4]. Nous avons considéré que la MC était quiescente quand l'enfant ne présentait pas de poussées en cours d'évolution et active quand il présentait au moins une poussée. Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11. 5. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types (déviations standards) et déterminé l'étendue (valeurs extrêmes = minimum et maximum) pour les variables quantitatives. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test t de Student pour séries indépendantes. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, et de comparaison de 2 pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher. La concordance entre 2 variables qualitatives a été mesurée par le coefficient Kappa de Cohen.

---

### RÉSULTATS

---

Nous avons colligé 43 enfants. Il s'agissait de 16 filles et 27 garçons. Le sex-ratio était de 1,68. L'âge moyen de début des symptômes était de 11 + 2,3 ans (5 - 16 ans). Il était inférieur à 10 ans chez 11 enfants (25%), entre 10 et 15 ans dans 30 cas (70%) et supérieur à 15 ans chez 2 enfants.

Une consanguinité parentale était retrouvée dans 9 cas (21%). Quatre enfants avaient des antécédents familiaux de maladies inflammatoires dont 3 cas de MC (un père et 2 frères) et un cas de polyarthrite rhumatoïde (la mère). Le délai moyen de prise

en charge était de 10 mois (15 jours-5 ans). Ce délai était inférieur à 6 mois dans 23 cas (53%) et entre 6 mois et 1 an chez 9 enfants (21%). Le retard diagnostique était supérieur à 1 an dans 25% des cas. Les symptômes digestifs étaient au premier plan dans 35 cas (81%). Les manifestations extra-digestives avaient inauguré le tableau clinique chez 7 enfants (16%). Il s'agissait d'une atteinte articulaire dans 5 cas (11%) apparue en moyenne 7 mois (3-15mois) avant les symptômes digestifs, d'une atteinte cutanée à type d'érythème noueux (EN) chez 1 enfant apparue 1 an avant les signes digestifs et d'une atteinte respiratoire restrictive diagnostiquée 2 ans avant l'apparition des signes digestifs. Les manifestations générales étaient dominées par l'amaigrissement dans 35 cas (81%), l'anorexie chez 26 enfants (60%) et une fièvre chez 23 (53%). Les symptômes digestifs étaient présents chez tous les enfants au moment du diagnostic. Les principales manifestations digestives observées étaient la diarrhée chez 41 enfants (95%) et les douleurs abdominales chez 39 (90%). Les vomissements étaient présents dans 15 cas (35%), des rectorragies minimales ont été notées chez 6 enfants (14%), une constipation alternant avec une diarrhée était présente dans 4 cas et une sensibilité abdominale à la palpation était retrouvée dans 11 cas (25%). Les manifestations anopérinéales étaient présentes chez 13 enfants (30%) et étaient inaugurales chez 6 (14%), précédant les signes digestifs de 14 mois en moyenne (3 mois-4 ans). Elles étaient à type de fissures (N=8), fistule (N=2) et abcès de la marge anale (N=3).

Les signes extra-digestifs étaient notés chez 23 enfants (53 %). Les atteintes articulaires étaient les plus fréquentes retrouvées chez 22 enfants (51%). Une atteinte articulaire périphérique était retrouvée dans 20 cas (91%). Il s'agissait d'arthralgies isolées (N=11) et d'arthrites (N=9). Une atteinte axiale était retrouvée chez 2 enfants dont l'un avait une sacro-iléite isolée et le second une spondylarthrite ankylosante.

Quant à l'atteinte cutanéomuqueuse, elle était notée chez 8 enfants (19%). Elle était à type d'EN (N=5), de pyoderma gangréneux (N=1), et d'aphtose buccale (N=3).

Un examen ophtalmologique a été pratiqué chez 32 enfants (74%) et était normal dans tous les cas. Plusieurs paramètres biologiques ont été étudiés (Tableau 1).

Un bilan tuberculeux avec intradermo-réaction à la tuberculine et recherche de BK dans les crachats était fait au diagnostic dans 32 cas (74%) et était négatif dans tous les cas. Un bilan hépatique était demandé chez 32 enfants et était normal dans tous les cas.

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à fixation péri-nucléaire ont été recherchés chez 5 enfants et étaient positifs chez 1 seul enfant. Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae ont été recherchés chez 4 enfants et étaient positifs chez 2.

Un abdomen sans préparation a été fait chez 10 enfants (23%) et était normal dans tous les cas. Une échographie abdominale était réalisée dans 34 cas (79%) et était pathologique dans 26 (76%). Elle a mis en évidence un épaississement pariétal chez 17 enfants (39%), des modifications de la dernière anse dans 16 cas (37%), des adénopathies chez 13 enfants (30%) et un épanchement péritonéal dans 8 cas (19%).

**Tableau 1** : Les anomalies biologiques

Paramètre biologique	Nombre	Moyenne + écart type	Valeurs Extrêmes	Nb de Valeurs Anormales (%)
Hémoglobine	43	10,7 g/dl + 10,03	7,5-16,2	
Globules blancs	43	11 334 /mm <sup>3</sup> + 4 903	4 900-27 500	33 (76%)
Plaquettes	43	461 348/mm <sup>3</sup> + 142 532	751x103-189 x103	22 (51%)
VS	42	69 + 31 mm	13-137	14 (32%)
CRP	40	59 + 46 mg/l	1-192	40 (95%)
Protides totaux	36	64 + 9 g/l	34-81	34 (85%)
Albumine	36	29 + 6 g/l	11,9-45	8 (22%)
				16 (44%)

Le transit du grêle (TG) était pratiqué chez 36 enfants (83%) et était pathologique dans 25 (70%). Il a permis d'objectiver une sténose iléale (N=8), une rigidité (N=8), des ulcérations (N=9) et une iléite terminale (N=21). Parmi les enfants ayant une forme iléale ou iléo-colique (N=35), le TG a été réalisé chez 31 (88%) et était pathologique chez 22 (70%). Quant au lavement baryté (LB), il a été effectué dans 9 cas (21%) et était pathologique dans 6 (70%). Il a montré des ulcérations (N=2), une réduction de calibre (N=2) et une perte des haustrations coliques (N=2).

Le scanner abdominal a été pratiqué chez 5 enfants (12%) et était pathologique dans tous les cas. Il a été demandé devant la présence d'une masse abdominale chez un enfant, à la recherche de complications de type fistule ou abcès chez 2 enfants et devant des examens morphologiques non contributifs chez 2 autres. Il a montré un épaississement pariétal dans tous les cas, des adénopathies (N=2), des ulcérations (N=1) et des fistules du carrefour iléo-caecal (N=1).

Un seul enfant a eu une entéro-IRM dans le cadre du bilan pré-opératoire d'une fistule entéro-cutanée. Une IRM pelvienne a été réalisée chez deux enfants permettant le diagnostic de fistules ano-périnéales complexes.

La colonoscopie a été réalisée chez tous les enfants et était pathologique dans 39 cas (91%). Elle était totale chez 35 enfants (81%). L'iléoscopie était faite dans 23 cas (53%) avec des biopsies dans tous les cas. Les aspects observés étaient des ulcérations chez 38 enfants (88%), un érythème congestif chez 27 (63%), un œdème chez 9 (21%), des pseudo-polypes chez 9 (21%) et des sténoses chez 6 (14%). Une endoscopie haute a été pratiquée chez 34 enfants (79%). Elle a montré des anomalies dans 11 cas (32%). Elle a mis en évidence des lésions spécifiques à type d'ulcérations superficielles gastriques chez un enfant, une lésion à type de pseudo-polype gastrique associée à une gastrite chez un enfant et une inflammation non spécifique avec érythème congestif chez 9 (26%).

Les biopsies iléo-coliques étaient pathologiques dans 40 cas (93%) et normales chez 3 enfants qui présentaient une localisation iléale avec une colonoscopie incomplète sans iléoscopie. Les lésions histologiques les plus fréquentes sont représentées dans le Tableau 2. Le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire a été retrouvé chez 11 enfants (25%) et était présent en muqueuse colique macroscopiquement saine dans 2 cas

Lors de l'endoscopie haute ont été réalisées 8 biopsies oesophagiennes (23%), 33 biopsies gastriques (94%) et 31

biopsies duodénales (88%). Les biopsies œsophagiennes étaient toutes normales. Les lésions histologiques gastriques consistaient en une gastrite à *helicobacter pylori* chez 12 enfants (33%). Les biopsies duodénales ont objectivé une duodénite dans 2 cas et un granulome épithélioïde chez un enfant dont l'aspect macroscopique était normal.

**Tableau 2** : Les différentes lésions histologiques observées dans les biopsies iléocoliques

Lésions histologiques	Nb de biopsies iléales (%)	Nb Biopsies coliques (%)
Infiltrat inflammatoire	18 (78%)	27 (62%)
Ulcérations	13 (56%)	21 (48%)
Congestion hémorragique	9 (39%)	15 (34%)
Granulome épithélioïde	6 (26%)	11 (25%)
Abcès cryptiques	3 (13%)	7 (16%)

Ainsi, le bilan endoscopique et radiologique initial a conclu à une localisation iléo-colique dans 20 cas (46%), une atteinte iléale isolée chez 15 enfants (35%) et une localisation colique isolée dans 8 cas (19%).

Le PCDAI n'a pu être calculé que dans 35 cas (81%). La poussée initiale était classée comme étant minime chez 1 enfant, modérée chez 29 (83%) et sévère chez 5 (14%).

Concernant le développement staturopondéral, 23 enfants (53%) avaient un poids inférieur à -2 DS au moment du diagnostic. Il s'agissait de 13 garçons et 10 filles dont l'âge moyen était de 11 ans 5mois (7-16 ans), le délai moyen de prise en charge était de 9 mois (15j-5ans) et la localisation était iléale dans 13 cas (56%), colique dans 3 (13%) et iléo-colique dans 7 (30%). Le retard pondéral était retrouvé dans 86% des formes iléales, 35% des formes iléocoliques et 37% des formes coliques. Il était ainsi plus fréquent dans les localisations iléales (p=0,012). Par ailleurs, 10 enfants (23%) avaient une taille inférieure à -2DS au diagnostic et avaient tous un retard pondéral associé.

Concernant le développement pubertaire, 13 enfants étaient en âge pubertaire au diagnostic. Il s'agissait de 9 filles et 4 garçons. Trois (23%) avaient un retard pubertaire (2 garçons et une fille) dont 2 avaient une atteinte iléale et une atteinte iléo-pancolique.

Le traitement de la poussée inaugurale était seulement médical dans 77% des cas (N=33), nutritionnel et médical chez 18% des enfants (N=8) et nutritionnel seul chez 2 enfants.

Les corticoïdes étaient prescrits chez 35 enfants (81%) à la dose de 1-2mg/kg/j pendant 10 jours à 3 semaines avec une durée moyenne de 17 jours (7 - 23j) puis une dégression progressive sur une durée moyenne de 4 mois (3 - 5 mois). Ils étaient prescrits seuls chez 27 enfants (63%) ou en association avec les salicylés chez 8 enfants (18%). Six enfants (14%) ont été traités par des salicylés seuls au décours de la première poussée.

Le recours à l'assistance nutritionnelle (AN) était réalisé chez 10 enfants (23%) devant une poussée sévère avec dénutrition chez 2 enfants et une dénutrition importante chez 8. Elle n'était exclusive que dans 2 cas. Les enfants ayant eu une AN avaient un âge moyen de 10 ans (7-16ans). Le délai moyen de prise en charge était de 8 mois (15j- 21 mois). La localisation de la maladie était iléocolique chez 5 enfants, iléale chez 3 et colique chez 2. Les mélanges nutritifs infusés étaient une diète polymérique iso-calorique chez 8 enfants et un hydrolysat de protéines de lait de vache dans 2 cas. L'apport calorique moyen pour chaque enfant était de 80 à 100 Kcal/kg/j. Le mélange nutritif était délivré sur 24 heures à l'aide d'une sonde nasogastrique et d'une nutripompe. La durée moyenne de l'AN était de 2 mois 14 jours (15 jours - 6 mois).

Aucune résection intestinale n'était indiquée au diagnostic. Une chirurgie anopérinéale était réalisée chez 3 enfants dont 2 présentaient une fissure anale sévère avec abcès de la marge anale et le 3<sup>ème</sup> avait une fistule anale.

Six enfants (14%) n'ont pas eu un traitement de fond parmi lesquels 4 étaient mis sous corticoïdes au long cours à la dose de 0,25 à 0,5 mg/Kg/j pendant une durée moyenne de 4 ans 5 mois (2ans 6mois - 6 ans). 37 enfants ont été mis sous traitement d'entretien (86%). Il s'agissait d'azathioprine (AZA) chez 31 enfants (84%), de salicylates chez 11 (30%) et d'anti-TNFa chez 3. L'AZA était prescrite en 1<sup>ère</sup> intention dans 23 cas (74%) et en seconde intention chez 8 (26%). Chez ces derniers, elle était prescrite devant une cortico-dépendance dans 4 cas et devant la récurrence des poussées chez 4 enfants. Elle était prescrite en monothérapie chez 23 enfants (62% des enfants ayant eu un traitement de fond), en association avec les salicylés dans 5 cas (14%) ou avec les anti-TNFa chez 3 enfants. Parmi les 14 enfants ayant reçu des salicylés lors de la 1<sup>ère</sup> poussée, 11 l'ont continué comme traitement de fond dont 6 en monothérapie. L'Infliximab a été utilisé chez 3 enfants devant des lésions anopérinéales (LAP) sévères dans 2 cas et une corticorésistance dans 1 cas. Aucun effet indésirable des anti-TNFa n'a été rapporté avec un recul moyen de 32 mois.

Le recul évolutif moyen des enfants était de 3 ans 4 mois (6mois - 11 ans 6mois). Il était inférieur à 1 an chez 12 enfants (27,9%), entre 1 et 5 ans chez 22 enfants (51%) et supérieur à 5 ans dans 9 cas (21%). Quatre enfants étaient perdus de vue après la première rémission. Parmi les 39 enfants suivis, 13 (33%) présentaient une maladie quiescente et 26 (66%) avaient une maladie active dont les caractéristiques sont représentées respectivement dans les tableaux 3 et 4.

Nous avons trouvé que le nombre moyen de poussées par an et par enfant était de 0,81 (0,11- 2,5) soit une poussée tous les 15 mois. Il était inférieur à une poussée par an dans 18 cas (46%). Le début de la maladie était plus précoce au cours des formes

actives (10 ans 8 mois) par rapport aux formes quiescentes (11 ans 6 mois) avec une différence statistiquement significative (p=0,02). Par ailleurs, la localisation iléale était la plus pourvoyeuse de poussées puisqu'elle était notée chez 42% des enfants présentant une maladie active versus 23% des enfants ayant une forme quiescente (p=0,014).

**Tableau 3:** Caractéristiques des enfants ayant une maladie quiescente

Age de début symptômes (extrêmes)	Localisation	ttt 1 <sup>ère</sup> poussée	ttt de fond	Recul moyen (extrêmes)
11,5a (7 a - 16 a)	iléocolique (N=9)	CT (N=10)	AZA (N=9)	20 m (6m-3a10 m)
	iléale (N=3)	AN (N=3)	Salicylés (N=2)	
	pancolique (N=1)	Salicylés (N=6)	Aucun (N=2)	

a : ans  
m : mois  
ttt : traitement

CT : corticothérapie  
AN : assistance nutritionnelle  
AZA : azathioprine

**Tableau 4:** Caractéristiques des enfants ayant une maladie active

Age de début symptômes (extrêmes)	Localisation	ttt 1 <sup>ère</sup> poussée	ttt de fond	Recul moyen (extrêmes)
10a 8 m (5 - 16 a)	iléocolique (N=10)	CT (N=16)	AZA (N=14)	5 a (6m - 10a 3m)
	iléale (N=11)	Salicylés (N=3)	AZA+ salicylés (N=5)	
	colique (N=5)	AN (N=7)	AZA + Anti-TNFa (N=3)	

a : ans  
m : mois  
ttt : traitement

CT : corticothérapie  
AN : assistance nutritionnelle  
AZA : azathioprine

Nous avons également noté que les poussées étaient plus fréquentes chez les enfants présentant une première poussée initiale sévère (une poussée tous les 15 mois) par rapport aux enfants présentant une poussée inaugurale modérée (une poussée tous les 2 ans) mais la différence n'était pas significative (p=0,08).

Par ailleurs, les poussées étaient plus fréquentes dans les formes iléopancoliques que dans les formes coliques gauches (p=0,018) et plus fréquentes dans les formes iléales que coliques (p=0,04) (Tableau 5).

D'autre part, le groupe des enfants ayant reçu un traitement nutritionnel lors de la première poussée (N=10) présentaient une poussée tous les 2 ans alors que le groupe des enfants ayant reçu un traitement médical seul (N=29) présentaient une poussée tous les 20 mois. La différence était statistiquement significative (p=0,048). Concernant le traitement d'entretien, les enfants traités par AZA présentaient moins de poussées (une poussée tous les 3 ans et 6 mois) par rapport aux enfants traités par salicylés (une poussée tous les 2 ans et 6 mois) avec une différence statistiquement significative (p=0,04).

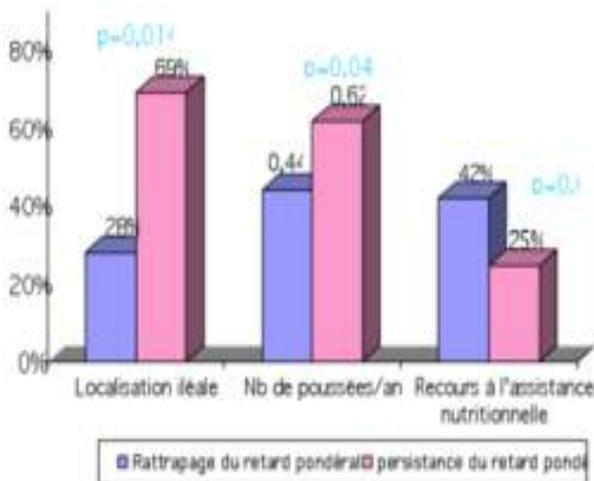
**Tableau 5 :** Survenue de poussée en fonction de la localisation de la MC

Localisation de la MC	Nb d'enfants	Nb poussée/an	Intervalle entre les poussées
Iléale	15	0,34	3a 4m
Iléo-colique	20	0,48	2 a
Iléo-colique D ou G	12	0,44	2a 3m
Iléo-pancolique	8	0,52	2a
Colique	5	0,29	3a 5m
Colique G	3	0,25	4 a
Pancolique	2	0,40	2a 6m

MC : maladie de Crohn  
 D : droit  
 G : gauche  
 Nb : Nombre  
 a : ans  
 m : mois

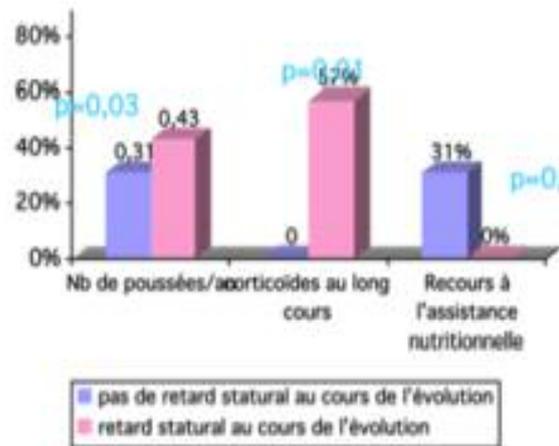
Par ailleurs, parmi les 23 enfants qui avaient un retard pondéral au diagnostic, 16 (70%) avaient gardé un poids inférieur à -2DS au dernier examen. Une poussée inaugurale sévère semble favoriser le retard pondéral puisque 30% des enfants ayant gardé un retard pondéral avaient une poussée sévère et 70% une poussée modérée alors que tous les enfants ayant rattrapé un poids normal avaient eu une poussée modérée (p=0,02). La localisation iléale semble être la plus pourvoyeuse du retard pondéral puisqu'elle était retrouvée chez 69% des enfants ayant gardé un retard pondéral versus 28% des enfants ayant rattrapé un poids normal (p=0,014). D'autre part, le nombre moyen de poussées par an était plus élevé chez les enfants ayant gardé un retard pondéral chez lesquels il était de 0,62 versus 0,44 pour les enfants ayant rattrapé un poids normal (p=0,04). Enfin, le recours à l'AN était plus fréquent chez les enfants ayant repris un poids normal (42%) par rapport aux enfants ayant gardé un retard pondéral (25%) (p=0,034) (Figure 1).

**Figure1 :** Facteurs influençant la persistance du retard pondéral au cours de l'évolution



Dix enfants (23%) avaient une taille inférieure à -2 DS au début de la maladie parmi lesquels 8 avaient une taille inférieure à -2 DS au dernier examen et 33 enfants (76%) avaient une taille normale au début de la maladie dont 4 étaient perdus de vue, 7 (24%) avaient développé un retard statural au cours de l'évolution et 22 (76%) avaient gardé une taille normale. Le nombre moyen de poussées par an était plus élevé chez les enfants ayant développé un retard statural chez lesquels il était de 0,43 alors qu'il était de 0,37 chez les enfants n'ayant pas développé de retard statural (p=0,038). Les enfants n'ayant pas développé de retard statural n'ont pas eu de corticoïdes au long cours alors que 4 parmi les 7 qui avaient développé un retard statural (57%) ont reçu des corticoïdes au long cours (p=0,018). De plus, le recours à l'AN n'a pas été réalisé chez les enfants ayant développé un retard statural alors qu'il était instauré chez 7 enfants parmi les 22 (31%) qui avaient gardé une taille normale à la fin du suivi p=0,02 (Figure 2).

**Figure 2 :** Facteurs influençant la survenue du retard statural au cours de l'évolution



Cinq enfants (11%) avaient eu une résection intestinale en cours d'évolution. Il s'agissait d'une résection iléocaecale dans 4 cas et d'une coloproctectomie subtotal avec sigmoïdectomie et iléostomie définitive chez une patiente ayant présenté des lésions anopérinéales délabrantes et résistantes au traitement médical. Le recul évolutif chez ces enfants opérés était de 3 ans 4 mois.

Concernant les sténoses digestives, nous avons trouvé des sténoses iléales chez 6 enfants (15%), survenues en moyenne 3 ans après le début de la maladie. Le traitement chirurgical a été indiqué pour deux sténoses associées à des fistules. Les 4 autres ont bien évolué sous traitement médical. Nous avons également observé des fistules chez 8 enfants dont 4 fistules anopérinéales, une fistule iléo-iléale, une fistule iléo-colique, une fistule entéro-cutanée et une fistule entéro-vésicale. Le traitement chirurgical a été indiqué pour 4 fistules. Les 4 autres ont bien évolué sous antibiothérapie. Des complications chirurgicales ont été observées chez 4 enfants.

Il s'agissait d'abcès de la marge anale (N=3), d'un abcès intra-abdominal compliqué d'une péritonite (N=1) et d'un abcès du muscle psoas (N=1).

Des complications thrombo-emboliques sont survenues chez 2 enfants. Il s'agissait d'une thrombose veineuse de la veine cave inférieure étendue aux veines iliaques primitives chez un enfant et d'une thrombose de la veine fémorale commune gauche étendue à la veine iliaque primitive chez le second.

---

## DISCUSSION

---

L'incidence de la MC dans la population générale varie de 1 à 6/100 000 habitants par an [3, 5]. Bien que le pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans, la MC n'est pas rare chez l'enfant. Les différentes études pédiatriques européennes retrouvent un taux d'incidence allant de 0,7 à 6/100000 enfants/an [6, 7]. Une augmentation croissante de cette incidence a été rapportée dans plusieurs études [6, 8, 9]. En Tunisie, l'incidence de la maladie est mal connue. Elle est estimée à 1,24/100 000 habitants/an dans une étude faite dans le centre Tunisien [10]. Plusieurs études pédiatriques ont rapporté que 25% des MC de l'adulte sont à début pédiatrique [11, 12]. A l'inverse de ce qui est observé chez l'adulte, la MC affecte plus souvent les garçons que les filles chez l'enfant et l'adolescent [6,8] ce qui pourrait suggérer un début plus précoce chez le sujet de sexe masculin. La majorité des études pédiatriques rapportent un âge moyen de début des symptômes variant de 11 à 13 ans [6, 13]. Il était de 11 ans dans notre série. Dans l'étude de Zlotogora et al, une consanguinité parentale a été notée dans 6,6% des cas [14] alors qu'elle était de 21% dans notre série pouvant s'expliquer par le taux élevé de consanguinité en Tunisie. Le risque relatif de MC chez les parents du premier degré est 10 à 21 fois supérieur à celui de la population générale [15, 16]. Dans notre étude, des antécédents familiaux de MC ont été retrouvés dans 9% des cas, comparable aux taux retrouvés dans de nombreuses études [17, 18].

La grande majorité des cas de MC pédiatriques est diagnostiquée dans la première année suivant le début des symptômes [13]. Dans notre étude, le diagnostic était fait dans la 1<sup>ère</sup> année d'évolution dans 75% des cas. Le retard diagnostique serait dû d'abord à la méconnaissance de la MC chez l'enfant comme en témoignent les longs délais observés dans les études les plus anciennes [19] et les délais plus courts observés dans les études prospectives où les médecins sont sensibilisés [20].

Le diagnostic peut être difficile lorsque les signes généraux ou extra-digestifs sont inauguraux donnant un aspect de maladie systémique plutôt que digestive. Les signes extradiigestifs peuvent être présents longtemps avant l'apparition de toute symptomatologie digestive dans 6 à 30% des cas [6, 21]. Dans notre étude, ils étaient inauguraux chez 16% des enfants.

Les LAP ont une fréquence variant de 22 à 80% dans la MC de l'adulte et de 36 à 47% dans la MC de l'enfant et de l'adolescent [22, 23]. Elles sont parfois révélatrices de la maladie. Dans notre série, elles étaient présentes chez 30% des enfants et étaient inauguraux dans 14% des cas.

La fréquence des signes extra-digestifs varie de 6 à 45% [21]. Ils étaient notés dans 53% des cas dans notre série. Les atteintes articulaires sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes. Leur prévalence varie de 15 à 25% [6, 21] et était de 51% dans notre série.

L'échographie abdominale permet de mettre en évidence plus facilement les lésions du grêle que les lésions coliques [24]. Elle a aussi un intérêt dans la détection des sténoses et des abcès [25, 26]. Quant au TG, il permet d'explorer l'ensemble du grêle. Cependant, il s'agit d'un examen très irradiant qui est actuellement de plus en plus remplacé par l'entéro-scanner, l'entéro-IRM et la vidéo-capsule [27]. Dans notre étude, le recours au TG était très fréquent (83%).

La colonoscopie a supplanté l'exploration radiologique colique, le LB reste indiqué dans le diagnostic des sténoses infranchissables par le coloscope [28]. Par ailleurs, l'entéroscanner permet l'opacification des anses digestives après l'absorption par voie orale d'un produit de contraste et d'obtenir une distension hydrique des structures intestinales [29]. Il est indiqué surtout dans les formes compliquées de MC. En effet, il permet de visualiser les anses grêles, les adénopathies, les collections extra-luminales et les abcès, les sténoses ou fistules et de réaliser le drainage percutané d'un abcès en l'attente d'une prise en charge chirurgicale [29, 30]. Dans notre série, aucun enfant n'a eu d'entéroscanner. Ceci serait dû à la méconnaissance de cette technique relativement récente chez l'enfant.

Depuis quelques années, l'entéro-IRM constitue une technique potentiellement très intéressante en pathologie abdominale chez l'enfant. Il s'agit d'un examen non irradiant ayant une bonne sensibilité et spécificité dans le diagnostic de MC, l'étude de l'activité inflammatoire de la maladie et le diagnostic des complications [31, 32]. Dans notre série, un seul enfant a eu une entéro-IRM dans le cadre du bilan pré-opératoire d'une fistule entéro-cutanée.

L'IRM pelvienne est l'examen d'imagerie de choix pour faire le bilan des fistules et des suppurations anorectales avant traitement. [33]. Elle était pratiquée chez 2 enfants de notre série permettant le diagnostic de fistules ano-périnéales complexes.

La colonoscopie est l'examen de référence pour l'exploration colique.

Dans notre série, la dernière anse grêlique n'a pu être visualisée que dans 53% des cas, ce qui explique l'intérêt de compléter l'examen par un entéroscanner ou mieux l'entéro-IRM [34]. Il est important de réaliser de façon systématique une fibroscopie avec biopsies étagées dans le bilan initial de la MC chez l'enfant [35].

Sur le plan histologique, le granulome épithélioïde est la lésion la plus pathognomonique de la MC. Chez l'enfant, il est noté dans 40 à 50% des cas et il est retrouvé en zone macroscopiquement saine dans 10 à 16% des cas [36, 37]. Dans notre série, il a été retrouvé dans 25% des cas et était en muqueuse colique macroscopiquement saine chez 2 enfants et en muqueuse duodénale saine chez un enfant.

Au diagnostic, la MC de l'enfant est minimale ou modérée dans

60 à 80% des cas, sévère dans 20 à 40% des cas selon les séries [6, 11] ce qui est comparable à nos résultats.

Dans différentes études pédiatriques, le poids au diagnostic est inférieur au troisième percentile dans 50 à 60% des cas [38]. Par ailleurs, un retard statural majeur est observé dans environ un tiers des cas [6, 38]. Dans notre série, le retard pondéral était retrouvé au début de la maladie chez 53% des enfants. Quelques études ont montré que l'atteinte iléale était pourvoyeuse de retard statur-pondéral par le biais de la malabsorption et de l'augmentation des pertes intestinales secondaires à la diarrhée [7, 11]. Nous avons trouvé que le retard statur-pondéral était significativement plus fréquent dans les formes iléales

Au cours de la MC, le retard pubertaire est un élément spécifique de la population pédiatrique. Il touche 30 à 40% des adolescents suivis pour MC [7]. Il était noté chez 23% des enfants dans notre série.

L'efficacité des salicylates sur les poussées iléo-coliques est moins importante que celle des corticoïdes [1, 2]. Ils restent indiqués selon quelques auteurs dans les poussées minimales à modérées [7, 39]. Les corticoïdes constituent le traitement le plus efficace des poussées modérées à sévères dans toutes les localisations de la MC. Ils permettent une rémission clinique des poussées dans 80 à 90% des cas chez l'enfant [7].

L'AN a une place privilégiée en pédiatrie [40]. Elle permet d'une part d'assurer une croissance statur-pondérale et un développement pubertaire normaux et d'autre part, elle représente une alternative efficace au traitement médicamenteux, en particulier à la corticothérapie, dans le contrôle des poussées. Plusieurs études ont montré que l'AN chez l'enfant pouvait permettre d'obtenir à elle seule une rémission des poussées et que son association à un traitement médicamenteux n'était pas obligatoire, elle permet d'obtenir une rémission dans 50 à 70% des cas [41]. Dans notre série, le recours à l'AN était réalisé chez 10 enfants et n'était exclusive que chez 2 d'entre eux.

Les principales indications du traitement d'entretien sont les formes étendues, une maladie chronique active invalidante, des lésions ano-périnéales sévères et des poussées rapprochées [42]. Il était instauré dans 86% des cas de notre série. Dans la littérature, les corticoïdes n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des rechutes et leur utilisation prolongée avec des doses de prednisolone supérieures à 0,2-0,3 mg/kg par jour entraîne un ralentissement de la croissance staturale [43]. L'efficacité de la mésalazine et de la salazopyrine dans la prévention des rechutes est controversée. Il a été rapporté que la salazopyrine ne peut prévenir les rechutes que dans les formes minimales ou modérées de la MC [44, 45]. Dans notre étude, la fréquence des poussées était significativement plus élevée dans le groupe d'enfants traités par salicylés seuls comparé aux enfants traités par AZA.

Les immuno-modulateurs en particulier L'AZA et son métabolite actif, la 6-mercaptopurine sont les traitements de référence. L'effet bénéfique n'est pas immédiat et n'apparaît généralement qu'après 3 à 6 mois de traitement [46]. Elle permet d'arrêter ou de réduire la cortico-dépendance dans près de 60% des cas [1, 2]. Leur utilisation précoce dès la première

poussée afin de modifier l'évolution de la maladie à long terme est préconisée par certains auteurs notamment en cas d'atteinte extensive d'emblée en particulier pancolique [47]. Dans notre étude, l'AZA était prescrite comme traitement de fond dans 84% des cas et était prescrite en 1<sup>ère</sup> intention dans 62% des cas.

L'inflximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique, administré depuis 1999 dans les poussées sévères non contrôlées par un traitement comprenant corticoïdes et immunosuppresseurs et pour les formes fistulisantes de la maladie [48]. Dans notre série, il a été utilisé chez 3 enfants devant une cortico-résistance ou une forme fistulisante sévère. Plusieurs études montrent que plus les lésions sont étendues, plus le risque de rechutes est élevé [7]. Cependant, Vernier et al ont noté que chez l'enfant, les formes localisées ne sont pas forcément de meilleur pronostic que les formes étendues [49]. Dans notre étude, nous avons trouvé que le nombre de poussées par an était plus élevé dans les formes iléo-pancoliques que dans les formes coliques gauches et que les formes iléales étaient les plus pourvoyeuses de poussées.

Mesker et al. ont montré que la sévérité de la poussée initiale ne peut prédire le profil évolutif de la maladie [50] alors que dans notre série, le nombre de poussées par an était plus élevé chez les enfants qui avaient eu une poussée initiale sévère par rapport à celui des enfants ayant eu une forme modérée.

Concernant le retentissement pondéral, Markowitz et al retrouvent un retard pondéral au cours de l'évolution plus fréquent dans les formes grêlo-coliques [51] alors que Griffiths et Coll ne retrouvent pas de différence en fonction du siège de l'atteinte mais rapportent que la dénutrition était corrélée à la sévérité de la maladie [52]. Navarro et al. ont montré que l'état nutritionnel s'améliore durant le suivi lorsque l'AN est utilisée lors des poussées. Dans notre série, les enfants ayant gardé un retard pondéral avaient plus souvent une localisation iléale, moins de recours à l'AN pour le traitement des poussées et une maladie plus active. Le retard de croissance semble directement lié à la sévérité de la MC et à la dose cumulée de corticoïdes [53]. Les corticoïdes au long cours n'ont aucune place dans la prévention des rechutes [54]. Dans notre étude, parmi les 7 enfants qui ont développé un retard statural, 4 étaient sous corticoïdes au long cours. Par ailleurs, l'induction d'une rémission de la maladie avant le début de la puberté avec maintien d'une quiescence pendant la période pubertaire est cruciale pour éviter de manquer la poussée de croissance pubertaire.

Le recours à la chirurgie est fréquent au cours de l'évolution de la MC. Le risque de rechute post-opératoire et la plus longue durée d'évolution chez l'enfant doivent conduire à des résections économes afin d'éviter le risque de survenue du syndrome du grêle court [55]. Le recours à la chirurgie augmente avec la durée du suivi. Il passe de 20% pour un suivi moyen de 3 ans à près de 80% pour un suivi moyen de 8 ans [55]. Dans notre série, 5 enfants (11%) ont été opérés au cours de l'évolution avec un suivi moyen de 3 ans et 4 mois.

Tolia et al ont noté que les LAP surviennent chez 13,6% des enfants au cours de l'évolution [56] dont près de la moitié

nécessitera un traitement chirurgical qui doit être le plus conservateur possible [57]. En effet, les traitements locaux agressifs risquent de favoriser un retard de cicatrisation, la survenue d'une sténose anale ou d'une incontinence fécale et de compromettre la fonction sphinctérienne de ces patients [58]. Cependant, le drainage chirurgical des suppurations aiguës et douloureuses est indispensable [59]. Les LAP sévères avec destruction sphinctérienne et non contrôlés par un traitement médical peuvent même nécessiter une coloproctectomie [56, 57] comme c'était le cas d'un enfant de notre série.

Parmi les complications de la MC nous citons la cancérisation en particulier les lymphomes dont le risque est estimé, en cas de pancolite, entre 5 et 10% après 10 ans d'évolution, ce qui justifie une surveillance annuelle par endoscopie et biopsies après 10 ans d'évolution de la maladie [60].

Par ailleurs, les phénomènes thromboemboliques sont des complications classiques de la MC retrouvée chez 2 enfants de

notre série. Le risque relatif de maladie thromboembolique par rapport à la population générale est de 3,6. Elles sont favorisées par les altérations de l'hémostase primaire, l'activation de la coagulation et l'hyperfibrinolyse. Il s'agit généralement de thromboses veineuses périphériques des membres et rarement de thromboses veineuses cérébrales ou de thromboses porte [61].

Au vu de notre étude, la MC semble rare en Tunisie. Le diagnostic est fait dans 75% des cas dans l'année qui suit le début des symptômes. Le transit du grêle, examen très irradiant, devrait être délaissé au profit de l'entéroIRM pour l'exploration du grêle. Le recours à l'AN est très important aussi bien pour l'induction de rémission que pour améliorer la croissance staturopondérale. L'AZA occupe une place importante dans le traitement de fond et les anti-TNF $\alpha$  trouvent leurs indications dans les formes les plus sévères.

## Références

1. Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis* 2009; 27:212-4.
2. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastro-enterol Clin North Am* 2009; 38:611-28.
3. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:325-33.
4. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-447.
5. Sonnenberg A. Demographic characteristics of hospitalized IBD patients. *Dig Sci* 2009; 54:2449-55.
6. Castro M. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents in Italy: Data from the Pediatric National IBD Register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1246-52.
7. Hait L, Bousvaros A, Grand R. Pediatric inflammatory disease: what children can teach adults. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:519-27.
8. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a state wide population-based study. *J Pediatr* 2003; 525-31.
9. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, et al. Incidence of juvenile onset of Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004; 127:1051-7.
10. Mehdi A, Baccouche A, Scandrani K. Epidémiologie des maladies inflammatoires cytogénétiques de l'intestin dans le centre Est Tunisien. *Maghreb Médical* 1997; 314 :47-52.
11. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:259-64.
12. Nikolaus S, Schriber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133:1670-89.
13. Molinié F. Opposite evolution in incidence of Crohn's Disease and Ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004; 53:843-8.
14. Zlotogora J, Zimmerman J, Rachmilewitz D. Prevalence of inflammatory bowel disease in family members of Jewish Crohn's disease patients in Israel. *Dig Dis Sci* 1991; 36:471-5.
15. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006; 367:1271-84.
16. Ridder L, Weersma K, Dijkstra, Steege G. Genetic Susceptibility Has a More Important Role in Pediatric-Onset Crohn's Disease Than in Adult-Onset Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1083-92.
17. Halfvarson J, Jess T, Bodin L et al. Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 12:1536-44.
18. Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger: comparison with Ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:174-82.
19. O'Donoghue DP, Dawson AM. Crohn's Disease in childhood. *Arch Dis Child* 1977; 52:627-32.
20. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M and al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 714-9.
21. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extra-intestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:63-8.
22. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:183-90.
23. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125:1508-30.
24. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester A, Karlinger K, Mako EK. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *Eur J Radiol* 2000; 35:176-82.
25. Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intra-operative findings. *Gut* 2002; 50:490-5.
26. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, and al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a

- prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1545-55.
27. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease : a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007; 28:3279-87.
  28. Mougenot JE, Cezard JP, Goulet O, Nezelof C, Navarro J, Ricour C. Maladie de Crohn Chez L'enfant : corrélation des données radiologiques, endoscopiques et histologiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:A287.
  29. Di Nardo G, Aloï M, Oliva S, Civitelli F, Casciani E, Cucchiara S. Investigation of small bowel in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1760-76.
  30. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology* 2000; 215:717-25.
  31. Rieber A, Wruk D, Nüssle K, et al. MRI of the abdomen combined with enteroclysis in Crohn disease using oral and intravenous Gd-DTPA. *Radiologie* 1998; 38:23-8.
  32. Bruel JM, Gallix B, Achard C, Pierredon MA, Molina E. Multidetector CT and MRI in diseases of the gastrointestinal tract. *J Radiol* 2003; 84:499-513.
  33. Hoeffel C, Azizi L, Lewin M, et al. IRM des fistules et suppurations anorectales. *J Radiol* 2005;86 :1488-9.
  34. Williams CB, Nicholls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8:121-31.
  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. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol* 2007; 60:1268-72.
  37. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:392-8.
  38. Seidman E, LeLeiko N, Ament M, et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:424-38.
  39. Selby W. Current management of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:70-83. 42B
  40. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2171-7.
  41. Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease. *Dig Dis* 2009; 27:297-305.
  42. Bar-Meir S. Mild to moderate Crohn's disease: still room for step-up therapies? *Dig Dis* 2009; 27:347-50.
  43. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:360-2.
  44. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Oral mesalazine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1993; 104: 435-9.
  45. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, et al. Maurage Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 3:31-40.
  46. Leite S, Ribeiro JM, Lima SC, Barroso S, Cotter J. Azathioprine in inflammatory bowel disease. *Acta Med Port* 2009; 22:33-40.
  47. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengliné H et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:2138-43.
  48. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT-1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
  49. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135:1106-13.
  50. Mesker T, van Rheenen PF, Norbruis OF, and al Pediatric Crohn's disease activity at diagnosis, its influence on pediatrician's prescribing behavior, and clinical outcome 5 years later. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1670-7.
  51. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:373-80.
  52. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34:939-43.
  53. Navarro FA, Hanauer SB, Kirschner BS. Effect of long-term low-dose prednisone on height velocity and disease activity in pediatric and adolescent patients with Crohn disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:312-8.
  54. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:987-1003.
  55. Patel HI, Leichtner AM, Colodny AH, Shamberger RC. Surgery for Crohn's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1063-7.
  56. Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 922-6.
  57. Ba'ath ME, Mahmalat MW, Kapur P. Surgical management of al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:383-7.
  58. Bellaïche M, Besnard M , Faure C, Cézard JP, Navarro J, Mougenot JF. Les lésions anopérinéales dans la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent. *Arch pediatr* 1998; 5:3-8.
  59. Gallot D, Malafosse M, Contou IF, Maurel J, Benoit J. Le traitement chirurgical local des lésions ano-péri-anales de la maladie de Crohn. Etude retrospective de 68 observations. *Ann Gastroent Prol Hépatol* 1991; 27:243-8.
  60. Yano Y, Matsui T, Uno H, Hirai F, Futami K, Iwashita A. Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1683-8.
  61. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542-8.