

Institut National d'Enseignement Supérieure des Sciences Médicales

Université Aboubekr Belkaid

Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji

Service de Gastro-Hépto-Entérologie

Thème

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)

Réalisé par:

Mr BENREZKALLAH Yassine.

Mr MERINE Djamel Eddine.

Mr HADJADJ AOUL Mohamed Arslane.

Encadré par:

Dr BELKHATIR Amel.

Présenté le 21 juin 2017

ABRÉVIATIONS

- ❖ Â : Âge
- ❖ ACR : American college of rheumatology
- ❖ 5-ASA : Dérivés 5 aminosalicylés
- ❖ AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ❖ AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ❖ ATCD : Antécédents
- ❖ AZA : azathioprine
- ❖ CARD15 : Caspase recruitment domain-containing protein 15
- ❖ CD : Crohn's disease
- ❖ CHU : Centre hospitalier universitaire
- ❖ COX2 : Cyclo-oxygénase 2
- ❖ CRP : protéine C réactive
- ❖ DCI : Dénomination commerciale internationale
- ❖ ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate
- ❖ ESSG : European Spondylarthropathy Study Group
- ❖ F : Femme
- ❖ F° : Fièvre
- ❖ Fr : Fracture
- ❖ FR : Facteur Rhumatoïde
- ❖ GB : Globules blancs
- ❖ IBD : Inflammatory bowel disease
- ❖ IV : Intraveineuse
- ❖ IR : Intra-rectale
- ❖ MC : Maladie de Crohn
- ❖ MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- ❖ MP : Méthylprednisolone
- ❖ MTX : Méthotrexate
- ❖ N : Effectif
- ❖ Nbr : Nombre
- ❖ NFS : Numération formule sanguine
- ❖ NOD2 : Nucleotide-binding oligomerization domain-containing

protein 2

- ❖ NSAD : Non steroidal anti-inflammatory drugs
- ❖ NYM : Critères de New York modifies
- ❖ OR : Odds ratio
- ❖ PR : Polyarthrite rhumatoïde
- ❖ RCH : Rectocolite hémorragique
- ❖ RIC : Rhumatisme inflammatoire chronique
- ❖ ROC : Receiver Operating Characteristics
- ❖ Sd : Syndrome
- ❖ SI : Sacroiliite
- ❖ SP : Spondylarthropathies
- ❖ SpA : Spondylarthrite ankylosante
- ❖ Sx : Signe
- ❖ $TNF\ \alpha$: Tumor necrosis factor alpha
- ❖ UC : Ulcerative colitis
- ❖ VO : Voie orale
- ❖ VS : Vitesse de sédimentation
- ❖ TRT ; Traitement

Partie théorique

Tableaux

Tableau 1 incidence (/10⁵hab) et prévalence de la maladie de Crohn. p.11

Tableau 2 incidence (/10⁵hab) et prévalence de la rectocolite hémorragique. p12

Tableau 3. Classification de Montréal de l'activité de la RCH. p63

Tableau 4 : score de Mayo. p63

Tableau 5 – Classification de la gravité des poussées de rectocolite hémorragique selon les critères clinicobiologiques de Truelove et Witts. p68

Tableau 6 – Classification endoscopique de la rectocolite hémorragique en fonction de l'aspect macroscopique de la muqueuse rectale selon Baron. p68

Tableau 7– Classification histologique en fonction de la gravité des lésions de la muqueuse colique au cours de la rectocolite hémorragique, selon Vissuzaine et al. p68

Tableau 8 – Complications postopératoires après proctocolectomie ou proctectomie (60 complications, 51 patients) et motifs d'échec : l'expérience du St Mark Hospital à propos de 110 patients pendant la période 1976 à 1985. p100

Tableau 9 – Résultats fonctionnels comparés des réservoirs après colectomie totale pour maladies inflammatoires anastomose iléorectale (AIR) versus anastomose iléoanale (AIA). p 101

Tableau 10 – Pochite après anastomose iléoanale avec réservoir; l'expérience de la Mayo Clinic de 1981 à 1992 portant sur 1 391 malades opérés. p101

Tableau 11. Classification de Montréal : localisation de l'atteinte de la MC. p128

Tableau 12. Classification de Montréal : phénotype de la MC. p128

tableau 13. Le SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). p131

Tableau 14 score de Rutgeerts. p131

Tableau 15 principaux diagnostics différentiels de la MC devant une iléite chronique. p133

Tableau 16 Principales causes de colite. p134

Tableau 17 Evolution des manifestations extra-digestive en fonction de l'activité de la MICI. p136

Tableau 18 Critères de spondylarthriteopatie selon ESSG. p137

Figures

Figure 1 Combinaison de l'incidence et de la prévalence pour la maladie de Crohn (1980-2008). p19

Figure 2. Combinaison de l'incidence et de la prévalence pour la rectocolite hémorragique (1980-2008). p20

Figure 3. Une atteinte rectale de RCH. p44

Figure 4. Atteinte sévère de RCH du colon transverse avec pseudopolypes inflammatoires. p45

Figure 5. Atteinte grave de RCH du colon transverse dans sa forme sténosane. p45

Figure 6. Forme modérée de RCH avec La présence d'une ulcération. p46

Figure 7. Ulcération en carte géographique au cours RCH. p46

Figure 8. RCH en poussée. p47

Figure-9 Aspect radiologique au cours de la rectocolite. Abdomen sans préparation. Dilatation aérique de tout le côlon avec un diamètre du côlon transverse supérieur à 7 cm. p56

Figure 10 Aspect radiologique au cours de la rectocolite à un stade précoce: on remarque les anomalies du tonus avec la diminution d'expansibilité, les haustrations sont festonnées et ont tendance à disparaître. Atteinte limitée au rectum au sigmoïde (A, B). p56

Figure 11 Aspect radiologique au cours de la rectocolite : ulcérations profondes coliques gauches. p57

Figure 12 Aspect radiologique de rectocolite : image en doubles contours liée à la confluence d'ulcérations en « bouton de chemise » aboutissant à une dissection intramurale. p58

Figure 13 Aspect radiologique de rectocolite à un stade séquellaire : le côlon prend un aspect rigide avec disparition des haustrations, arrondissement des angles, diminution du calibre et de la longueur aboutissant à une microcolie gauche. p59

Figure 14 chromoendoscopie : DALM chez un patient ayant une RCH écoluant depuis plusieurs année (A) La lesion est mieux délimité et plus détectable avec le NBI (B) ou la chromoendoscopie au bleu de méthylène 0.1%. p60

Figure 15. . Physiopathologie de la MC. p113

Figure 16. Ulcérations aphtoïdes dans le cadre d'une MC. p125

Figure 17. Ulcérations en carte de géographie dans le cadre d'une MC. p125

Figure 18 Entéro-IRM avec séquence en pondération T2 : atteinte segmentaire avec épaissement pariétal et « signe de peigne ». p126

Figure 19 Epaissement pariétal de l'iléon (6.4mm) avec adénopathie en regard. p126

Figure 20 Enteroscanner ; MC iléale. p127

Figure 21 Crohn's Disease Activity Index (CDAI). p129

Figure 22. Score endoscopique : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS). p130

Partie pratique

Tableaux

Tableau 3 : l'incidence des MICI en fonction l'année de l'hospitalisation.p156

Tableau 4 : Répartition des MICI selon le sexe.p157

Tableau 5 : Répartition des patients atteints de crohn selon le sexe.p158

Tableau 6 : Répartition des patients atteints de RCH selon le sexe.p158

Tableau 7 : Répartition des patients des MICI selon les tranches d'âge. p160

Tableau 8 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du motif de la consultation.p170

Tableau 9 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCDs médicaux personnels .p172

Tableau 10 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux familiaux de MICI.p173

Tableau 11 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du tabagisme.p175

Tableau 12 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestations extradiigestives.p176

Tableau 13 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction des manifestations anopérinéales .p178

Tableau 14 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des manifestations anopérinéales .p179

Tableau 15 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence d'anémie.p182

Tableau 16 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence de thrombocytose.p183

Tableau 17 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la VS.p184

Tableau 18 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la CRP.p185

Tableau 17 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'albuminémie.p187

Tableau 18 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction le bilan hépatique (TGO / TGP).p188

Tableau 19: Répartition des patients atteints de MICI selon les données de scanner Abdomino-pelvien.p191

Tableau 20: Répartition des patients atteints de crohn selon les données du scanner abdomino-pelvien.p192

Tableau 21 : Répartition des patients atteints de Crohn selon l'iléo-coloscopie. P195

Tableau 22 : Répartition des patients atteints de Crohn selon la rectoscopie.p196

Tableau 23: Répartition des patients atteints d'RCH selon l'iléo-coloscopie.p197

Tableau 24 : Répartition des patients atteints d'RCH selon la rectoscopie.p198

Tableau 25 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'intensité des poussées.p205

Tableau 26 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction les complications.p206

Tableau 27 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction les complications.p207

Tableau 28: Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'attitude thérapeutique.p210

Tableau 29 : Répartition des patients atteints de MICI selon le traitement médical utilisé.p211

Tableau 30: Répartition des patients atteints de MICI en fonction de la biothérapie utilisée.p213

Tableau31: Répartition des patients atteints de MICI selon la durée de la biothérapie par Remicade.p214

Tableau 32 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la durée de la biothérapie par Humira.p215

Figures

Figure 1 : Répartition des MICI selon le sexe.p157

Figure 2 : Répartition des patients atteints de Crohn et RCH respectivement selon le sexe.p159

Figure 3 : Répartition des patients des MICI selon les tranches d'âge.p161

Figure 4 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'âge et le sexe.p161

Figure 5 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des conditions socio-économiques.p163

Figure 6 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'origine .p164

Figure 7 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'année du diagnostic.p165

Figure 8 : Répartition des patients atteints de MICI selon la profession .p167

Figure 9 : Répartition des patients atteints de MICI selon le statut social.p168

Figure 10 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du motif de la consultation.p170

Figure 11 :Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'indice de la masse corporelle.171

Figure 12 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux personnels .p173

Figure 13 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux familiaux de MICI.p174

Figure 14 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du tabagisme.p175

Figure 15 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestations extradiigestives.p177

Figure 16 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction des manifestations ano-périnéales.p178

Figure 17 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des manifestations anopérinéales .p180

Figure 18 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence d'anémie.p182

Figure 19 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence de thrombocytose.p183

Figure 20 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la VS.p185

Figure 21 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la CRP.p186

Figure 22 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'albuminémie.p187

Figure 23 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction le bilan hépatique (TGO / TGP).p188

Figure 24 Répartition des patients atteints d'RCH selon les données du scanner abdomino-pelvien.p191

Figure 25 : Répartition des patients atteints de crohn selon les données du scanner abdomino-pelvien.p193

Figure 26 Répartition des patients atteints de crohn selon les données iléo-coloscopique.p195

Figure 27 Répartition des patients atteints de crohn selon les données rectoscopique.p196

Figure 28 Répartition des patients atteints d'RCH selon les données iléo-coloscopiques .p197

Figure 29 Répartition des patients atteints de RCH selon la rectoscopique.p198

Figure 30 Répartition des patients atteints de MICI selon l'étude histologique.p200

Figure 31 Répartition des patients atteints de crohn selon la forme clinique p201

Figure 32 Répartition des patients atteints d'RCH selon la forme clinique .p202

Figure 33 Répartition des patients atteints de MICI en fonction du nombre des poussées.p204

Figure 34 Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'intensité des

poussées.p205

Figure 35 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction les complications.p207

Figure 36 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction les complications.p208

Figure 37 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'attitude thérapeutique.p210

Figure 38 : Répartition des patients atteints de MICI selon le traitement médical utilisé. p211

Figure 39 : Répartition des patients atteints de MICI selon la durée du traitement par Immurel.p212

SOMMAIRE

-PREMIERE PARTIE : P 01

REVUE DE LA LITTÉRATURE

_CHAPITRE 01 : LES MICI P 02

I. INTRODUCTION : P 03

II. DEFENITION-IMPACT : P04

**PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI* P 05

I. FACTEURS GÉNÉTIQUES P 06

II. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX P 06

**ÉPIDÉMIOLOGIE DES MICI* P 08

I. EUROPE P 12

1) INCIDENCE P 12

2) PRÉVALENCE P 12

3) GRADIENT NORD-SUD P 13

4) ÉVOLUTION DANS LE TEMPS P 13

II. AMÉRIQUE DU NORD P 14

1) INCIDENCE P 14

2) PRÉVALENCE P14

3) GRADIENT NORD-SUD P15

4) ÉVOLUTION DANS LE TEMPS P 15

III. ASIE ET OcéANIE P 16

IV. AMÉRIQUE DU SUD ET AFRIQUE P 18

V. AU TOTAL P 19

<i>_CHAPITRE 02 : RCH</i>	<i>P 21</i>
<i>I. INTRODUCTION</i>	<i>P 22</i>
<i>II. PHYSIOPATHOLOGIE</i>	<i>P 23</i>
<i>1) INFECTION</i>	<i>P 23</i>
<i>2) FACTEURS GENETIQUES</i>	<i>P 28</i>
<i>3) ANTICORPS ANTI CYTOKINES</i>	<i>P 30</i>
<i>4) FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX</i>	<i>P 32</i>
<i>5) IMMUNOPATHOGENIE ET MEDIATEURS DE INF</i>	<i>P 34</i>
<i>6) CYTOKINE PRO-INFLAMATOIRE</i>	<i>P 36</i>
<i>7) TUMEURS NECROSYS FACTEURS</i>	<i>P 37</i>
<i>8) CYTOKINE ANTI-INFLAMATOIRE</i>	<i>P 38</i>
• <i>DIAGNOSTIC DE LA RCH</i>	<i>P 40</i>
<i>I. SIGNES CLINIQUES</i>	<i>P 41</i>
<i>II. ENDOSCOPIE</i>	<i>P 44</i>
<i>III. ANATOMOPATHOLOGIE</i>	<i>P 48</i>
<i>1) ASPECTS MACROSCOPIQUES</i>	<i>P 48</i>
<i>2) ASPECTS MICROSCOPIQUES</i>	<i>P 50</i>
<i>IV. ETUDES BIOLOGIQUES</i>	<i>P 52</i>
<i>V. RADIOLOGIE</i>	<i>P 54</i>
<i>1) ASP</i>	<i>P 54</i>
<i>2) LAVEMENT BARYTE</i>	<i>P 54</i>
<i>VI. SCINTIGRAPHIE</i>	<i>P 61</i>
<i>VII. AUTRES</i>	<i>P 62</i>
<i>VIII. EVALUATION ET CLASSIFICATION DE LACTIVITE</i>	<i>P 63</i>
<i>1) SCORE DACTIVITE DE LA RCH</i>	<i>P 63</i>
<i>2) MARQUEURS INVASIFS</i>	<i>P 64</i>
<i>IX. QUELQUES MARQUEURS</i>	<i>P 65</i>
<i>X. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS</i>	<i>P 69</i>
<i>1) MALADIE DE CROHN</i>	<i>P 69</i>
<i>2) AUTRES MALADIES COLIQUES</i>	<i>P 70</i>

<i>*COMPLICATIONS LOCALES DE LA RCH</i>	<i>P 74</i>
I. <i>PERFORATION</i>	<i>P 75</i>
II. <i>COLECTASIE</i>	<i>P 75</i>
III. <i>RETRICISSEMENT</i>	<i>P 78</i>
IV. <i>RCH ET DYSPLASIE</i>	<i>P 79</i>
V. <i>AUTRES COMPLICATIONS</i>	<i>P 81</i>
 <i>*TRAITEMENT DE LA RCH</i>	 <i>P 82</i>
I. <i>TRAITEMENT MEDICAL</i>	<i>P 83</i>
1) <i>LES SALICYLES</i>	<i>P 83</i>
2) <i>LES CORTICOIDES</i>	<i>P 87</i>
3) <i>QS</i>	<i>P 89</i>
4) <i>AZATHIOPRINE ET 6 MERCAPROPRINE</i>	<i>P 89</i>
5) <i>CICLOSPORINE</i>	<i>P 90</i>
6) <i>AUTRE TRAITEMENT QS OU MODULATEURS</i>	<i>P 91</i>
7) <i>AUTRE TRAITEMENT POTENTIEL</i>	<i>P 92</i>
8) <i>TRAITEMENT DIVERS</i>	<i>P 92</i>
9) <i>EN PRATIQUE</i>	<i>P 93</i>
10) <i>RCH REFRACTION OU REBELLE</i>	<i>P 94</i>
II. <i>TRAITEMENT CHIRURGICALE</i>	
1) <i>COLOPROTECTOMIE TOTALE AVEC ILEOSTOMIE</i>	<i>P 95</i>
2) <i>ANASTOMOSE ILEO-RECTAL</i>	<i>P 96</i>
3) <i>ANASTOMOSE ILEO-ANAL</i>	<i>P 97</i>
III. <i>INDICATION</i>	<i>P 102</i>
1) <i>FORME GRAVE</i>	<i>P 102</i>
2) <i>RESISTANCE AU TRAITEMENT MEDICAL</i>	<i>P 102</i>
3) <i>DYSPLASIE SEVERE ET KC COLORECTAL</i>	<i>P 102</i>
4) <i>RCH ET CHOLANGITE SCLEROSANTE</i>	<i>P 102</i>
 <i>*EVOLUTION ET PRONOSTIC</i>	 <i>P 103</i>

_CHAPITRE 02 : MALADIE DE CROHN P 107

<i>I. INTRODUCTION</i>	<i>P 108</i>
<i>II. PHYSIOPATHOLOGIE</i>	<i>P 109</i>
<i>1) FACTEURS DE RISQUE</i>	<i>P 109</i>
<i>A) TABAGISME</i>	<i>P 109</i>
<i>B) COMPOSITION ALIMENTAIRE</i>	<i>P 109</i>
<i>C) HYGIENE DE VIE</i>	<i>P 109</i>
<i>D) CO</i>	<i>P 109</i>
<i>E) AUTRES FACTEURS ENVIRENEMENTAUX</i>	<i>P 109</i>
<i>F) GENETIQUE</i>	<i>P 112</i>

**DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE DE CROHN*

<i>I. MANIFESTATIONS COLIQUES ET COMPLICATIONS</i>	<i>P 115</i>
<i>1) INF PARIETAL</i>	<i>P 115</i>
<i>2) STENOSE DIGESTIVE</i>	<i>P 116</i>
<i>3) SUPPURATION ET ABCES INTRA ABDOMINAUX</i>	<i>P 116</i>
<i>4) LESIONS PERINEALES ET FISTULES</i>	<i>P 116</i>
<i>5) MARQUEURS PROSTATIQUES</i>	<i>P 117</i>
<i>II. EXAMENS BIOLOGIQUES</i>	<i>P 118</i>
<i>III. EXAMENS SEROLOGIQUES</i>	<i>P 119</i>
<i>IV. ENDOSCOPIE</i>	<i>P 120</i>
<i>V. CAPSULE ENDOSCOPIQUE</i>	<i>P 121</i>
<i>VI. ANATOMOPATHOLOGIE</i>	<i>P 122</i>
<i>VII. RADIOLOGIE</i>	<i>P 123</i>
<i>1) ASP</i>	
<i>2) TRANSIT DU GRELE</i>	
<i>3) ENTEROSCANNER</i>	
<i>4) ENTERO-IRM</i>	
<i>5) ECHO TOMOGRAPHIE ET TDM</i>	
<i>6) LAVEMENT BARYTE</i>	
<i>VIII. EVALUATION ET CLASSIFICATION DE L'ACTIVITE</i>	<i>P 128</i>
<i>IX. DIAGNOSTIQUE DIFFERANTIEL</i>	<i>P 133</i>

_ CHAPITRE 03 : MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES DES MICI

<i>I. MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES</i>	<i>P 136</i>
<i>1) ATTEINTES PERIPHERIQUES</i>	
<i>2) ATTEINTES AXIALES</i>	
<i>II. MANIFESTATIONS CUTANÉES</i>	<i>P 139</i>
<i>1) DERMATOSES REACTIONNELLES</i>	
<i>2) DERMATOSES GRANULOMATEUSES</i>	
<i>3) DERMATOSES CARENTIELLES</i>	
<i>4) AUTRES</i>	
<i>III. MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES</i>	<i>P 140</i>
<i>1) UVEÏTE</i>	
<i>2) EPISCLERITE</i>	
<i>IV. MANIFESTATIONS HEPATOILIAIRES</i>	<i>P141</i>
<i>1) CHOLANGITE SCLEROSANTE</i>	
<i>2) LITHIASE BILLAIRE</i>	
<i>V. MANIFESTATIONS PANCREATIQUES</i>	<i>P 142</i>
<i>VI. MANIFESTATIONS VASCULAIRES</i>	<i>P 142</i>
<i>VII. ANEMIE</i>	<i>P143</i>

_ CHAPITRE 04 : CANCER ET MICI *P 144*

<i>I. CANCER COLORECTAL</i>	<i>P 145</i>
<i>1) PREVALENCE</i>	
<i>2) FACTEURS DE RISQUES</i>	
<i>3) FACTEURS PROTECTEURS</i>	
<i>II. AUTRES CANCERS</i>	<i>P 148</i>

_ CHAPITRE 05 : PREVENTION DES MICI *P 149*

_ CHAPITRE 06 : QUELLE EST SON AVENIR *P 151*

-DEUXIÈME PARTIE

P 154

PARTIE PRATIQUE

<i>I. OJECTIFS</i>	<i>P 155</i>
1) <i>OBJECTIF PRINCIPAL</i>	<i>P 155</i>
2) <i>OJECTIFS SECONDAIRES</i>	<i>P 155</i>
<i>II. MATERIELS ET METHODES</i>	
1) <i>TÝPE DETUDES</i>	<i>P 156</i>
2) <i>LIEU</i>	<i>P 156</i>
3) <i>POPULATION</i>	<i>P 156</i>
4) <i>ANALÝSE STATISTIQUE</i>	<i>P 157</i>
 <i>CHAPITRE 02 ANALÝSE DES RESULTATS</i>	 <i>P 159</i>
<i>I. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE</i>	<i>P 160</i>
1) <i>PREVALENCE</i>	
2) <i>INCIDENCE</i>	
3) <i>REPARTION SELON LE SEXE</i>	
4) <i>REPARTITION SELON LAGE</i>	
5) <i>REPARTITION SELON LAGE ET LE SEXE</i>	
6) <i>REPARTITION SELON LE NIVÉAU</i>	
7) <i>EN FONCTION DE LORIGINE</i>	
8) <i>EN FONCTION DE L'ANNEE DE DIAGNOSTIQUE</i>	
9) <i>EN FONCTION DE LA PROFESSION</i>	
10) <i>SELON LE STATUT SOCIAL</i>	
 <i>SUR LE PLAN CLINIQUE</i>	 <i>P 174</i>
1) <i>EN FONCTION DU MOTIF DE CONSULTATION</i>	
2) <i>EN FONCTION DE L'IMC</i>	
3) <i>EN FONCTION DES ANTECEDENTS PERSONNELS</i>	
4) <i>EN FONCTION DES ANTECEDENTS MEDICAUX</i>	
5) <i>EN FONCTION DU TABAGISME</i>	
6) <i>EN FONCTION DES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES</i>	
7) <i>EN FONCTION DES MANIFS ANO-PERINEALES</i>	
 <i>SUR LE PLAN BIOLOGIQUE</i>	 <i>P 186</i>

- 1) ANEMIE
- 2) THROMBOCYTOSE
- 3) SYNDROME INFLAMMATOIRE
- 4) ALBUMINEMIE
- 5) BILAN HEPATIQUE

SUR LE PLAN MORPHOLOGIQUE *P 195*

- 1) EN FONCTION DU SCANNER

SUR LE PLAN ENDOSCOPIQUE *P 199*

- 1) MALADIE DE CROHN
- 2) LA RCH

SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE *P 204*

- 1) EN FONCTION DE LETUDE HISTOLOGIQUE
- 2) EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE

SUR LE PLAN EVOLUTIF *P 208*

- 1) EN FONCTION DE NOMRE DE POUSSEES
- 2) EN FONCTION DE LINTENSITE DES POUSSEES
- 3) EN FONCTION DES COMPLICATIONS

SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE *P 214*

- 1) EN FONCTION DE LATTITUDE
- 2) EN FONCTION DU TRT MEDICAL
- 3) EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT
- 4) EN FONCTION DE LA BIOTHERAPIE
- 5) DUREE DE REMICADE
- 6) DUREE DE HUMIRA

CHAPITRE DES DISCUSSIONS DES RESULTATS *P 221*

CONCLUSION *P 224*

ANNEXES *P 227*

REFERENCES *P 230*

DÉDICACES

Au nom d'Allah le plus grand merci.

A lui revient la guidance vers le droit chemin , Son aide tout au long de nos années d'étude ,Sa miséricorde pour nous avoir donnés la foi et nous avons permis d'arriver juste-là.

A nos chères mères :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente a mes cotés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour toi , je souhaiterai que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime .

Puisse le tout puissent te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour .

A nos chers pères :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie . Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde la santé , le bonheur , la quiétude de l'esprit .Ainsi qu'une longue vie et te protège de tout mal .

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier sincèrement Madame BELKHATIR Amel , qui en tant que directrice de mémoire , s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire et sans qui ce dernier n'aurait jamais vu le jour .

Ainsi que pour l'inspiration , l'aide et le temps qu'elle nous consacrer .
Merci pour vos conseils , votre gentillesse et votre patience .

Merci également pour les 3 mois de stage dans votre service , qui y étaient une aide précieuse dans nos vie professionnelle .

De plus , nous adressons nos remerciement les plus chaleureux à toutes les personnes qui nous aidé de près ou de loin , pour leur aide , leur soutien et le partage de leurs connaissances durant tout nos parcours.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA
LITTÉRATURE

CHAPITRE I

MALADIES
INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES
INTESTINALES

I. Introduction

Comprenant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ne sont pas des maladies rares. Le nombre de malades est estimé en Europe à 1 million de patients ayant une MC et 1,5 millions une RCH dont près de 200.000 en France . Aux USA, les dernières données publiées à partir des données d'assurance maladie estiment à 1,3 millions le nombre de personnes atteintes de MICI, posant un véritable problème de santé publique .

Ces maladies sont des affections cryptogénétiques qui résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie de la paroi intestinale.

Elles débutent chez le sujet jeune (pic de fréquence autour de 30 ans et près de 10% des nouveaux cas sont des enfants). Leur évolution se fait par poussées entrecoupées de périodes de rémissions plus ou moins longues . La diversité des manifestations digestives, la présence de lésions extra-intestinales (oculaires, articulaires, cutanées), le risque inéluctable de complications liées notamment à la fibrose et à la dégénérescence cancéreuse (X18 après 20 ans d'évolution d'une maladie atteignant tout le côlon) en font des maladies difficiles à diagnostiquer et à prendre en charge

. Leur cause est encore mal connue. L'hypothèse actuelle est celle d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de certains composants de la flore bactérienne survenant chez des individus génétiquement prédisposés .

A ce jour, il n'existe pas de traitement susceptible de guérir la maladie. Il existe néanmoins des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les récives (41). La stratégie thérapeutique associe des traitements symptomatiques (antalgiques, antibiotiques, nutrition) des anti- 16 inflammatoires, des immunosuppresseurs et la chirurgie (encore nécessaire chez près de 3 patients sur 4 pour la MC).

On assiste aujourd'hui à une explosion de biothérapies puissantes ciblées sur des molécules clés de la réponse immunitaire muqueuse intestinale.

Avec des retentissements sur la vie sociale, professionnelle, familiale et affective, ces pathologies font partie des affections de longue durée prises en charge à 100% par l'assurance maladie.

Pour une raison inconnue à ce jour, le Nord de l'Europe et notamment le Nord de la France sont particulièrement touchés par les MICI.

II. Définition et impact

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), qui regroupent la **réctocolite hémorragique (RCH)** et la **maladie de Crohn (MC)**, sont des inflammations chroniques du tube digestif pouvant atteindre le rectum et le colon pour la RCH et tout le tube digestif pour la MC.

Il s'agit de maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission.

Une 3ème entité peut être ajoutée dans les MICI : la « **colite indéterminée** », présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de trancher entre RCH et MC.

Les MICI constituent un **problème de santé publique** en rapport avec des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients, les complications intestinales et néoplasiques à long terme, les hospitalisations engendrées et leur coût. S'y ajoute le concept de perte de « productivité individuelle » (absentéisme, « présentéisme ») qui est en plein essor dans ce contexte de maladie chronique invalidante.

Globalement, on retrouve une légère augmentation de la **mortalité** avec un sur-risque de décès de 10 % pour les RCH (OR 1,07) et de 50 % pour la MC (OR 1,49), principalement liée aux atteintes néoplasiques notamment pulmonaires, aux affections digestives et urinaires.

Le taux d'**hospitalisation** demeure élevé avec un risque cumulé de 30 % à 5 ans et 50 % à 20 ans pour la RCH. Pour la MC, on estime à 20 % l'incidence annuelle pour les hospitalisations. Une étude retrouvait un risque d'hospitalisation qui déclinait à partir de la 2e année après le diagnostic, avec un risque cumulé d'hospitalisation à 10 ans de 52,7 % pour les MICI.

PHYSIOPATHOLOGIE
DES MICI

À ce jour, la pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue.

L'hypothèse physiopathologique actuellement « dominante » pour les MICI est celle d'une prédisposition génétique à développer une « sur-activation » du système immunitaire intestinal sous l'influence d'antigènes bactériens du microbiote intestinal qui entraîne les lésions inflammatoires responsables des dégâts anatomiques.

Dans ce contexte, certains facteurs environnementaux sont capables de déclencher ou d'entretenir une MICI.

I. Facteurs génétiques

L'existence d'**antécédents familiaux** de MICI est un facteur de risque bien établi.

Les gènes de susceptibilité aux MICI sont nombreux, le gène **NOD2** étant un des premiers gènes retrouvé associé fortement à la MC. Un variant du gène est présent chez 30 % à 50 % des malades et 20 % des sujets sains. De nombreux autres gènes ont été récemment identifiés.

II. Facteurs environnementaux

On retient le rôle délétère du **tabagisme** actif dans la MC (risque dans l'apparition et l'évolutivité, risque de ré-intervention après chirurgie, fréquence de recours aux immunosuppresseurs).

Dans la RCH, le tabagisme diminue par contre le risque d'apparition et la sévérité de la maladie.

À l'inverse, les anciens fumeurs ont un risqué majoré d'environ 70 % de développer une RCH qui sera alors plus étendue ou plus réfractaire par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé ; le risque d'hospitalisation et de chirurgie est aussi accentué.

L'antécédent d'**appendicectomie** pour « appendicite vraie » et réalisée avant 20 ans protège du risque de RCH et en diminue la sévérité.

Le lien entre **alimentation** et MICI n'est pas clairement identifié, mais

l'alimentation modifie la composition du microbiote intestinal, un **régime riche en**

protéines animales et en **acides gras n-6** est associé à un risque augmenté de MICI.

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention de **facteurs microbiens** dans l'initiation ou la persistance des lésions (flore intestinale endogène ou autres agents infectieux : *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia pseudo-tuberculosis*, les mycobactéries atypiques et *Escherichia Coli* adhérent-invasif).

L'**exposition solaire** semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la MC.

L'association avec la RCH est moins nette mais des études sont en cours.

L'intérêt d'une supplémentation orale en **vitamine D3** est suggéré au cours de la MC.

Le rôle du **stress** reste controversé.

Enfin, les **antibiotiques**, les **AINS** et les **oestroprogestatifs** sont associés à une augmentation du risque des MICI.

ÉPIDEMIOLOGIE DES
MICI

Au vue de la complexité de l'origine de ces maladies inflammatoires digestives, l'épidémiologie descriptive des MICI a apporté au cours des 50 dernières années des informations importantes. L'incidence de ces 2 pathologies s'est profondément modifiée selon un schéma propre à chacune, les rendant définitivement distinctes l'une de l'autre. Il est actuellement estimé que dans la Communauté Européenne, 1 million de patients seraient atteints de MC et 1,5 million de RCH, soit près de 2,5 millions de personnes souffrant de MICI.

Plusieurs études récentes ont été menées sur les modifications temporelles ou spatiales de l'incidence des MICI (2, 5, 27). Les incidences les plus élevées sont traditionnellement rapportés en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord alors qu'en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie (incluant la Chine (8), l'incidence des MICI a longtemps été notée comme faible. Il est commun de ce fait de penser que le risque de MICI est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation ou à l'urbanisation (3,4). Les premiers chiffres d'incidence des MICI proviennent d'une estimation rétrospective rapportée par Sedlack et al (126) à Rochester (USA). Dans cette étude, l'incidence de la MC était de 1,9/105 entre 1935 et 1954. Dès les années 30, l'incidence de la MC a commencé à augmenter et à partir de 1950 en Europe. Cette augmentation a pu néanmoins être surestimée du fait de progrès diagnostiques et d'une amélioration de l'accès aux soins au cours de cette période. Mais, depuis les années 1980 on assiste à une véritable explosion de publications de chiffres d'incidence et de prévalence sur le continent européen, au Moyen Orient, dans la zone Pacifique et en Amérique latine. Ceci traduit la reconnaissance de ces maladies dans le Monde et remet en question, du moins en partie, le confinement géographique des MICI dans l'Hémisphère Nord (2). Les incidences et prévalences de la MC et de la RCH dans le monde sont présentées dans les Tableaux 1 et 2.

Zone géographique	Années	Incidence	Prévalence
Japon	1979 ; 1991	0,08 ; 0,5	5,8 (1991)
Croatie			
Zagreb	1980-89	0,7	8,3
Primorsko-Goranska	2000-04	7,0	
Corée du Sud	1986-90	0,5	
	2001-05	1,34	
Afrique du Sud	1980-84	2,6 (Blancs) 1,8 (Métis) 0,3 (Noirs)	
Espagne	1981-88	1,6	19,8
Italie (8 villes)	1989-92	2,3	3,4
Florence	1990-92	3,4	40
Finlande (Helsinki)	1985	3,0	
Grèce (Crète)	1990-94	3,3	
Europe du Sud*	1991-93	3,6	
USA (Rochester, NY)	1980-89	3,9	144
	1984-93	6,9	174
	1990-2000	7,9	
USA (Commercially Insured US Population)	2008-2009		241
Suède	1979-87	4,1	54
	2003-04	8,6	
	1978-82	4,1** ; 3,21	
	1998-2002	10,7** ; 8,5	151
Nord	1974-81	4,9	
Orebro	1983-87	6,7	
Espagne (Navarre)	2001-03	5,6	
Norvège du Sud	1990-93	5,8	
Pays de Galles	1986-90	5,6	
Allemagne (Bavière)	2004-06	6,6	
Canada			
Alberta	1977-81	10	44,4
Manitoba	1989-94	14,6	
	1987-96	15,6	198,5
Nova Scotia	1998-2000	8,8-20,2	161-319

Europe du Nord*	1991-93	6,3	
Angleterre (Derby)	1976-85	7,0	
USA (Olmsted, Minnesota)	1984-93	6,9	
	1988-2000	7,9	
Nouvelle Zélande (Canterbury)	2004	16,5	

* Etude multicentrique européenne regroupant 8 centres du Nord et 12 du Sud de l'Europe :

** Femmes . Hommes

Tableau 1 incidence (/10⁵hab) et prévalence de la maladie de Crohn

Zone géographique	Années	Incidence	Prévalence
Japon	1974 ; 1991	0,5 ; 1,9	18,1 (1991)
Corée du Sud	1986-90	0,34	
	2001-05	3,08	
Sultanat d'Oman	1987-94	1,4	
USA (Rochester, NY)	1980-89	2,3	
	1984-91	8,3	229
	1990-2000	8,8	214
USA (Commercially Insured US Population)	2008-2009		263
Israël (Nord)	1977-86	3,8	
Israël (Sud)	1976-85	5,8	
Tel Aviv	1961-70	3,7	37,4
Allemagne (Bavière)	2004-06	3,9	
Afrique du Sud	1980-84	5,0 (Blancs) 1,9 (Métis) 0,6 (Noirs)	
Croatie Primorsko-Goranska Zagreb	2000-04	4,3	
	1980-89	1,5	21,4
Italie (8 villes) Florence	1989-92	5,2	
	1990-92	9,6	121,0
Canada Alberta	1977-81	6,0	37,5
	1998-2000	9,9-19,5	162-249
Manitoba	1987-96	15,6	
	1989-94	14,3	169,7
Suède (Stockholm)	1958-73	6,4	89
Pays-Bas	1981	6,9	
Europe du Sud*	1991-93	8,0	
Espagne Navarre	1981-88	3,2	
	2001-03	9,6	43,4
Europe du Nord*	1991-93	11,4	
Norvège (Nord)	1983-86	12,8	

Danemark Copenhague	1981-92	13,2	
North Jutland	1978-82 1998-2002	8,3** ; 7,7 17,0** ; 16,75	
	2003-05	13,4	294
USA (Olmsted, Minnesota)	1990-2000	8,8	246
Nouvelle Zélande (Canterbury)	2004	7,6	

* Etude multicentrique européenne regroupant 8 centres du Nord et 12 du Sud de l'Europe :

** Femmes . Hommes

Tableau 2 incidence (/10⁵hab) et prévalence de la rectocolite hémorragique

I. Europe

1) Incidence

L'incidence de la MC en Europe varie de 0,7 (127) à 10,7 (13) pour 105 habitants et celle de la RCH de 3,9 (128) à 17,0 (13, 129). L'extrapolation de ces taux à la Communauté Européenne (400 millions d'habitants) aboutit à des chiffres allant de 2800 à 42800 nouveaux cas de MC par an et de 15600 à 68000 nouveaux cas de RCH.

2) Prévalence

La prévalence de la MC en Europe varie de 8,3 à 214 pour 105 habitants tandis que celle de la RCH varie de 21,4 à 294. Ces chiffres sont comparables à ceux observés en Amérique du Nord. Si les chiffres les plus élevés sont extrapolés à l'ensemble de la Communauté Européenne, il devrait y avoir 1 000 000 personnes atteintes de MC et 1,5 million de personnes atteintes de RCH en Europe soit près de 2,5 millions de malades atteints de MICI.

3) Gradient Nord-Sud

Un gradient Nord-Sud de l'incidence et de la prévalence a été pour la première fois décrit en Europe et reste globalement vrai, surtout pour la MC (19). La région à plus forte incidence de MC se trouve au Royaume Uni (130, 131), alors que la région qui a la plus faible incidence est située en Croatie (127, 128). Pour la RCH, les plus fortes incidences ont été enregistrées en Scandinavie (13, 129). Une étude multicentrique européenne prospective publiée en 1996 a identifié les plus fortes incidences de RCH en Islande et les plus faibles dans le sud du Portugal (19). Pour la MC, les plus fortes incidences étaient aux Pays-Bas et dans la Somme, la plus basse en Grèce (19). L'incidence moyenne de RCH dans les centres du Nord était de 11,4 contre 8,0 pour les centres du Sud et de 6,3 contre 3,6 pour la MC.

Globalement il y avait 40% de RCH et 80% de MC en plus dans les centres du Nord de l'Europe que dans ceux du Sud. Dans la plupart des Régions d'Europe, la RCH est plus fréquente que la MC à l'exception de certains Centres au Royaume Uni, en France, en Belgique et en Allemagne (12, 14, 17).

4) Evolution dans le temps

L'incidence de la RCH est restée à peu près stable (dans les centres où l'enregistrement des cas incidents a pu être poursuivi suffisamment longtemps) en Ecosse (Aberdeen) (132), Suède (Uppsala) (133), Allemagne (Tübingen) (134). Cependant elle continue d'augmenter dans certaines Régions. Elle a, par exemple, plus que doublé entre 1978 et 1992 à Florence (135). Cette augmentation concerne aussi les localisations de la maladie, ainsi, le pourcentage de proctites (localisation basse et souvent débutante) varie dans les études de 17 à 49% de l'ensemble des cas incidents de RCH. Ekblom et *al.* a décrit à Uppsala un triplement de l'incidence des proctites de 1965 à 1983 (133). L'incidence de la MC a augmenté spectaculairement en Europe des années 50 jusqu'au années 80 pour se stabiliser ensuite. L'amplitude de l'augmentation varie de un à dix suivant les zones géographiques. Les différences méthodologiques ne peuvent pas tout expliquer, et ces différences sont réelles et

constituent ainsi un argument de poids en faveur du rôle de facteurs d'environnement dans l'étiologie des MICI. Toutes les incidences du Nord ne se sont pas stabilisées puisqu'elles continuent à augmenter dans la Région Nord Est de l'Ecosse (130). Dans la province du Nord Jutland (Danemark) l'incidence de RCH a doublé et celle de MC a été multipliée par 2,5 dans les deux sexes entre 1978 et 2002 (13). Comme pour la RCH, l'incidence de la MC en Europe du Sud augmente (elle a presque doublé à Florence entre 1978 et 1992). En Croatie, une étude dans le Comté de Primorsko-Goranska entre 2000 et 2004, retrouvait une 37 incidence de MC de 7,0/105 alors que dans les années 80, ce pays avait la plus basse incidence de MC en Europe (0,7/105)

II. Amérique du Nord

1) Incidence

Elle varie pour la MC de 3,9 à 15,6 pour 105 habitants. (4, 137) et de 2,3 à 15,6 pour la RCH (4, 138) (Tableaux 1 et 2). A partir de ces chiffres, on peut estimer que 9000 à 44000 nouveaux cas de MC apparaissent chaque année en Amérique du Nord et 7000 à 43000 nouveaux cas de RCH

2) Prévalence

La prévalence de MC est comprise entre 44 et 241/105 habitants (Tableau 1) (23, 139), celle de RCH varie de 37,5 à 269 (Tableau 2) (26, 139). Une étude récente réalisée chez sur 12 millions d'Américains répartis sur l'ensemble des USA et ayant une assurance santé, a évalué la prévalence « socio-économique » à 241/105 pour la MC et 263/105 pour la RCH (23). Une autre étude plus ancienne réalisée entre 1996 et 2002 et, utilisant le même type de méthodologie chez 3,2 millions de Californiens du Nord a estimé la prévalence à 96,3/105 pour la MC et 155,8/105 pour la RCH sur une période de 17 ans (1996-2002) (22). Si les chiffres de plus haute prévalence (dans l'état du Manitoba au Canada 1989-1994 pour la MC et Olmsted County, Minnesota 1991 pour la RCH) sont

extrapolés à l'ensemble de l'Amérique du nord, soit une population totale de 300 millions d'habitants, il pourrait y avoir 600 000 personnes atteintes de MC et 690 000 atteintes de RCH soit au total plus de 1,3 millions de patients atteints de MICI.

3) Le gradient Nord-Sud

Les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans les états au Nord de l'Amérique du Nord, les deux plus fortes incidences de MC étant retrouvées dans des Centres canadiens (140). Une enquête faite dans des hôpitaux militaires et grâce au service MEDICARE, a confirmé ce gradient Nord/Sud, reflété par un taux d'hospitalisation plus élevé dans les Etats du Nord que dans ceux du Sud, quelque soient l'âge des patients et leur origine ethnique (141). Seuls faisaient exception les états de Floride et d'Arizona où vivent beaucoup de résidents originaires des Etats du Nord. Cependant, ce gradient Nord/Sud comme en Europe, n'est pas retrouvé partout. Par exemple, une des incidences les plus élevées pour la MC a été retrouvée en Géorgie chez les enfants américains d'origine africaine (142). Il n'y a pas actuellement d'explication à ce gradient Nord-Sud : exposition au soleil, pollution, agents transmissibles#.

4) Evolution dans le temps

L'évolution de la prévalence de la MC et de la RCH s'est faite vers une stabilisation. A partir de la cohorte de l'Olmsted County (Minnesota), où les patients atteints de MICI ont été suivis entre 1935 et 1993, l'incidence de la MC a augmenté rapidement entre la fin des années 50 et le début des années 70, puis s'est stabilisée autour de 7 cas pour 105 habitants. Depuis, la prévalence de la MC a augmenté de 91 à 144 pour 105 entre 1983 et 1991, soit une augmentation d'environ 58% en 8 ans (26). Elle s'est ensuite ralentie dans les 10 années suivantes (174/105 en 2001).

L'incidence de la RCH a également augmenté rapidement après la seconde Guerre Mondiale, atteignant un pic dans les années 70 et se stabilisant ensuite. La prévalence de la RCH dans la même région (Rochester, Minnesota) a

augmenté de 117 à 268/105 entre 1965 et 1991, soit une augmentation de 230% en 26 ans (26).

Elle a ensuite diminué pour atteindre 214/105 en 2001. Ce profil d'évolution de la prévalence peut refléter l'action combinée d'une augmentation antérieure de l'incidence d'une part et d'une espérance de vie pratiquement normale dans ces pathologies, d'autre part.

III. Asie et Océanie

Les études épidémiologiques réalisées en Asie du Sud-Est ont confirmé l'émergence des MICI et surtout de la RCH. L'incidence et la prévalence des MICI en Asie du Sud Est restent basses comparées à celles observées dans les pays de l'Ouest mais ont augmenté rapidement (Japon, Singapour, Corée du Sud). L'incidence de la RCH, dans le district de Songpa-Kangdong (Séoul, Corée du Sud) a augmenté de 0,34 à 3,08/105 et celle de la MC de 0,5 à 1,34/105 entre les périodes 1986-90 et 2001-05, soit une augmentation respective de 9 et 2,7 fois.

L'occidentalisation du style de vie impliquant des modifications des habitudes alimentaires, la consommation de cigarettes et d'autres modifications dans l'environnement liées à l'industrialisation pourraient expliquer cette augmentation. Les MICI semblent rares chez les habitants originaires d'Asie du Sud résidant dans le Continent Indien, mais par contre, elles apparaissent fréquentes chez les migrants qui vont vers les pays développés. Des études rétrospectives de patients atteints de MICI et provenant de Centres de référence, ont été publiées chez les Arabes résidant au Sultanat d'Oman (144), au Koweït, en Iran (457 cas) (145) et en Thaïlande (55 cas) (146), pays dans lesquels la RCH semble beaucoup plus fréquente que la MC. Une étude (série hospitalière) vient de rapporter les premiers chiffres d'incidence au Moyen Orient (Liban). L'incidence de RCH était entre 2000 et 2004 de 4,1/105 et celle de MC de 1,4/105. En Chine,

bien que les incidences et 40 prévalences soient encore faibles, comparés à celles d'Europe et d'Amérique du Nord, elles augmentent rapidement, et en premier lieu l'incidence de la RCH. Ainsi, une étude rétrospective sur la fréquence de la RCH en Chine a rapporté un nombre total de 10218 cas entre 1981 et 2000 (147). Parmi ces cas, 2506 avaient été diagnostiqués entre 1981 et 1990, et 7512 entre 1991 et 2000, soit 3 fois plus pour la seconde décennie. Une étude récente de la littérature chinoise sur ce sujet décrivait qu'au total, 143511 cas de MICI (140120 RCH et 3391 MC) ont été rapportés en Chine au cours des 15 dernières années, avec une progression 8,5 fois plus élevée de l'incidence au cours des 5 dernières années comparée à celle des 5 premières. De plus, même si les chiffres restent bas, Leong et al. ont rapporté une multiplication par 3 de l'incidence de MC dans la population chinoise à Hong Kong entre 1986-1989 et 1999-2001, passant de 0,3 à 1,0/105 habitants (147). Les données les plus complètes d'Asie proviennent du Japon et de la Corée, pays où les systèmes de protection sociale, d'accès aux soins et la pratique médicale sont proches de ceux de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Une étude japonaise a rapporté une incidence annuelle de 1,9/105 pour la RCH, de 0,5/105 pour la MC et une prévalence de la RCH de 18,1/105 et de 5,9/105 pour la MC en 1991 (148). Le nombre de patients nouvellement atteints de MICI au Japon est 3 fois plus élevé depuis les années 1990. Même si le nombre de cas de MC reste faible et même s'il n'existe pas encore d'étude prospective en population générale, on est marqué par l'augmentation permanente du nombre de cas et il apparaît que l'histoire naturelle de cette maladie en Asie est en train de se modifier. De nouvelles données provenant de pays dans lesquels les MICI étaient quasi inexistantes viennent confirmer ce changement d'histoire naturelle. Ainsi, quelques rares études avaient antérieurement rapporté une incidence faible des MICI en Australie et en Nouvelle Zélande (la RCH est rare chez 41 les Maoris), proche des chiffres observés en Europe du Sud. Mais, une étude récente vient de montrer une incidence de MC parmi les plus élevées au monde dans la population (blanche à 97,5%) du Comté de Canterbury en Nouvelle Zélande : 16,5/105 (prévalence : 155,2/105), plus élevée que celle de la RCH : 7,6/105

(prévalence : 145/105) (149, 150). En Inde, des taux élevés d'incidence et de prévalence de la RCH ont également été décrits dès 1986 par Khosla et al (151). Une étude récente réalisée en population générale dans le Penjab a confirmé ces taux de RCH avec une prévalence à 44,3/105 et une incidence à 6/105 (152). Par contre, la MC jusqu'alors considérée comme inexistante dans le sud de l'Inde, commence à apparaître avec plusieurs dizaines de cas rapportés, évoquant un lien possible avec l'amélioration récente des conditions sanitaires dans cette partie du pays (153). Mais il faut rester prudent, en effet, la méthodologie de ces études est discutable, réalisée dans de centres de référence.

IV. Amérique du Sud et Afrique

Les données concernant les Noirs d'Afrique sont inexistantes en raison du « bruit de fond » induit par les pathologies digestives d'autre origine (colites infectieuses, tuberculose intestinale) et des insuffisances du système de soins. En Afrique du Sud, la RCH est rare chez les Noirs et quand elle survient dans cette ethnie, il s'agit de patients vivant en ville et appartenant à une classe sociale aisée avec un mode de vie occidental. Dans la population blanche d'Afrique du Sud, l'incidence des MICI est intermédiaire. En Amérique Latine, seule une étude récente a rapporté des données au Panama et en Argentine où la RCH semble fréquente alors que la MC est pratiquement inexistante. Aux Antilles Françaises (Martinique et Guadeloupe), l'incidence de la MC (55 cas) et de la RCH (66 cas), évaluée 42 prospectivement de 1997 à 1999, était respectivement de 1,94/105 et 2,44/105. A la Barbade, l'incidence de MC a progressé de 0,3/105 en 1980-84, à 1,3/105 en 95-99 pour redescendre à 0,6/105 en 2000-2004. Pour la RCH, les incidences sont respectivement de 1,3, 2,3 et 1,6/105.

V. Au total

l'épidémiologie des MICI avec les premières données provenant des pays émergents, permet d'individualiser le profil évolutif général de l'épidémiologie des MICI. Leur incidence semble d'abord basse; puis à mesure que ces pays «s'occidentalisent» ou s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement, la RCH apparaît dans un premier temps alors que l'incidence de la MC reste basse. Enfin, dans un second temps, 10 à 15 ans plus tard, la MC émerge à son tour pour finalement rejoindre l'incidence de la RCH voire la dépasser.

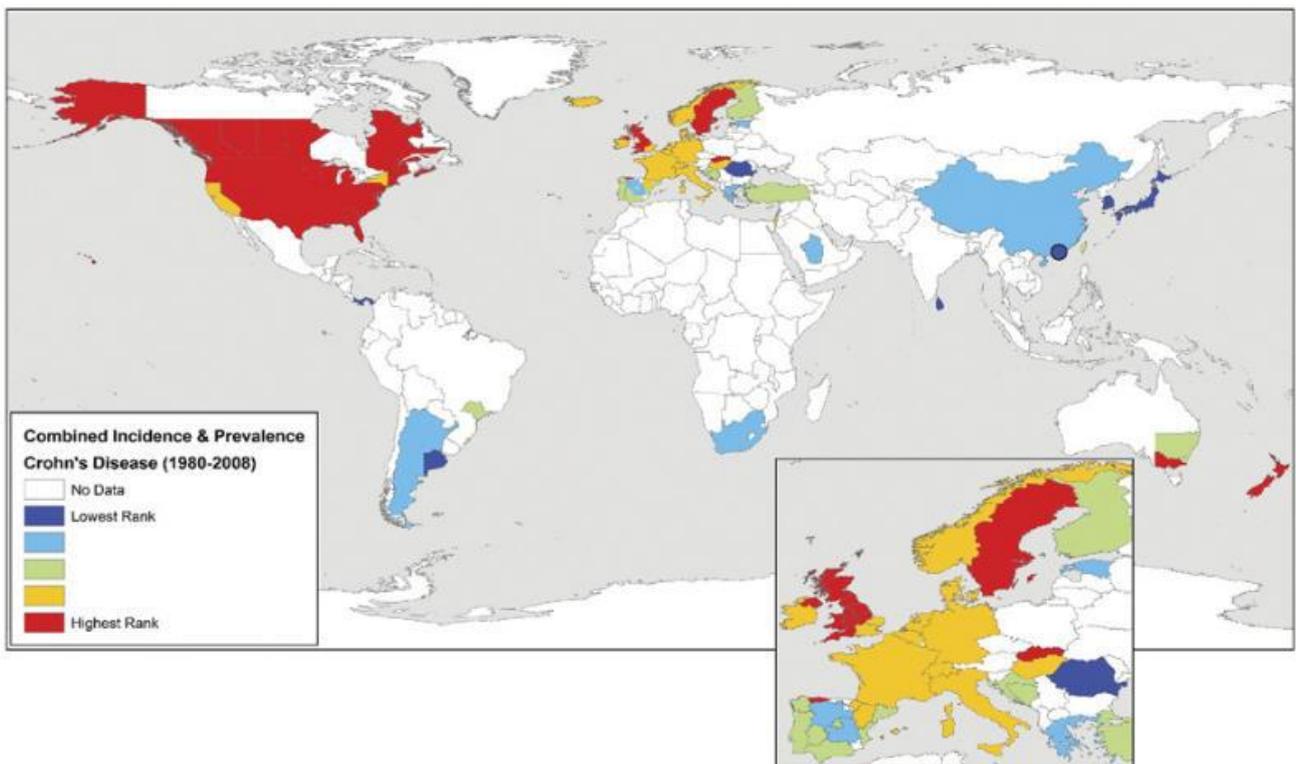


Figure 1. Combinaison de l'incidence et de la prévalence pour la maladie de Crohn (1980-2008)

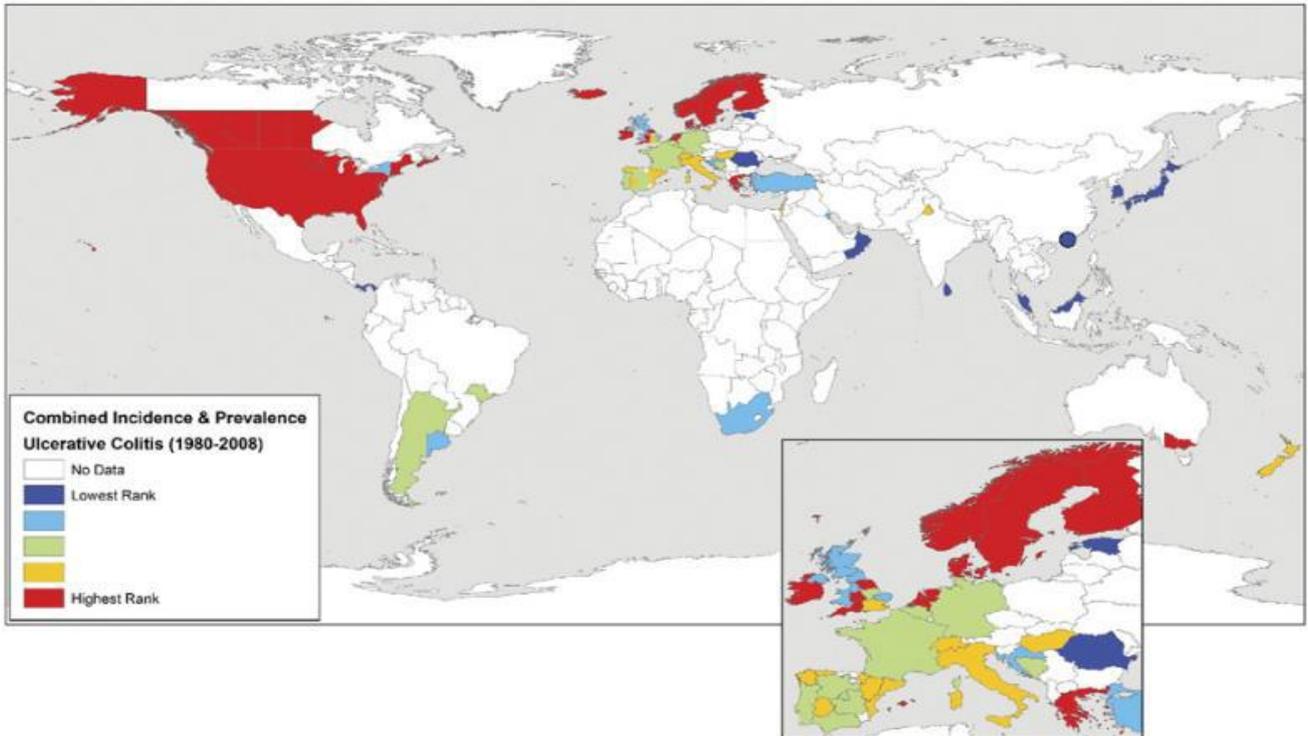


Figure 2. Combinaison de l'incidence et de la prévalence pour la rectocolite hémorragique (1980-2008)

CHAPITRE II

LA RECTOCOLITE *HEMORRAGIQUE*

I. Introduction

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, au même titre que la maladie de Crohn (MC)

La RCH n'atteint que le rectum et le colon, ce qui la différencie de la MC dans l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) peut être atteint

La RCH évolue le plus souvent par poussées, et associe des douleurs abdominales, de la diarrhée, avec émission de glaires et de sang par l'anus (d'où le nom de la maladie) et une fatigue importante. Le traitement médical repose sur les anti-inflammatoires, et notamment les corticoïdes qui sont le plus souvent efficace, au moins au début, pour le traitement des poussées. Avec le temps, certains patients présentent de symptômes de moins en moins sensibles au traitement médical (diarrhée, douleurs abdominales), ou des poussées très fréquentes. Chez eux va se discuter, du fait de l'inefficacité du traitement médical, un traitement chirurgical. Celui-ci peut aussi se discuter en cas de dégénérescence cancéreuse sur le colon ou le rectum ou de simple dysplasie sur la muqueuse colorectale (c'est-à-dire au stade de lésion précancéreuse), la RCH augmentant en effet le risque de cancer colorectal du fait de l'inflammation chronique de la muqueuse colorectale

Globalement, environ 30 à 40% des patients porteurs de RCH vont être un jour opérés. L'intervention de référence est aujourd'hui l'anastomose iléo-anale qui permet la guérison de la RCH (par ablation de la totalité de la muqueuse malade) tout en conservant la fonction sphinctérienne.

II. Physiopathologie :

L'étiopathogénie exacte de la RCH reste obscure. Cependant, des facteurs infectieux, génétiques et environnementaux peuvent être impliqués et tous ces facteurs pourraient intervenir d'une façon directe ou indirecte dans la pathogenèse de la maladie.

1) Infections

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention d'agents microbiens dans l'initiation et/ou la persistance des lésions dans les MICI. Les agents infectieux possiblement impliqués dans la MC sont le virus de la rougeole, le *Mycobacterium (M.) paratuberculosis* et la *Listeria (L.) monocytogenes* ; celui de la RCH est la flore intestinale qui provoque une hypersensibilité colique anormale induisant une réaction inflammatoire excessive et incontrôlée.

1.1) **Virus de la rougeole**

Dans la MC, Wakefield et al ont mis en évidence en ultrastructure des particules de type Paramyxovirus dans les cellules géantes et les cellules endothéliales d'intestins inflammatoires. Le virus de la rougeole était identifié en immunohistochimie et hybridation in situ au contact des lésions de vascularite granulomateuse. D'autres investigateurs ont eu des difficultés à reproduire ces résultats

Une autre équipe n'a pas réussi à détecter l'acide désoxyribonucléique (ADN) du virus de la rougeole dans les intestins des patients ayant une MC, une RCH ou d'autres maladies inflammatoires intestinales, même en utilisant des amorces de PCR (*polymerase chain reaction*) très sensibles

En raison de l'augmentation de l'incidence des MICI, l'impact de la vaccination contre la rougeole a été étudié. Les prévalences de la MC, de la RCH, de la maladie coeliaque et des ulcères gastroduodénaux ont été déterminées chez 3 545 patients ayant reçu en 1964 un vaccin vivant contre la rougeole dans leur programme de vaccination. Deux cohortes ont été

constituées :

– la première, longitudinale, portait sur 11 407 sujets non vaccinés et a servi de comparaison ;

– la seconde, composée de 2 541 partenaires de sujets vaccinés.

En comparaison de la cohorte « témoins », le risque relatif d'apparition d'une MC dans le groupe vacciné était de 3,01 (intervalle de confiance à 95 % : 1,45 - 6,23) et celui de l'apparition d'une RCH de 2,53 (1,15 - 5,58). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes dans la prévalence de la maladie coeliaque. En comparaison avec la cohorte « partenaires », la prévalence des maladies inflammatoires intestinales, mais pas de la maladie coeliaque ou des ulcères gastroduodénaux peptiques, était augmentée chez les sujets vaccinés. Ces résultats suggèrent que le virus de la rougeole pourrait jouer un rôle dans l'apparition de la MC mais également de la RCH. La méthodologie de cette étude a été critiquée.

1.2) *Mycobacterium paratuberculosis*

Le rôle pathogénique de *M. paratuberculosis* qui induit une entérocolite granulomateuse chez les ruminants (maladie de Johne) a été largement débattu dès 1986 quand cet organisme a été isolé dans les tissus résequés des patients atteints de la MC.

Plusieurs équipes ont cherché à mettre en évidence des séquences génomiques de mycobactéries par PCR dans les tissus de patients atteints de MC. En utilisant une séquence IS-900 spécifique de *M. paratuberculosis*, l'équipe de Hermon-Taylor a trouvé des signaux positifs chez 26 des 60 adultes (43 %) atteints de MC mais seulement chez 1 des 33 adultes (3 %) atteints de RCH et chez 5 des 40 témoins (2,5 %). D'autres équipes n'ont pas confirmé ces résultats. En utilisant un double antigène de *Mycobacterium tuberculosis* de 45 à 48 kD, Kreutzpaintner et al ont détecté des anticorps sériques chez 65 % des patients atteints de MC, 10 % des patients atteints de RCH, et aucun chez les sujets sains. Le taux d'anticorps était corrélé à l'activité de la maladie et diminuait chez les patients atteints de MC après résection colique.

1.3) *Listeria monocytogenes*

C'est l'agent infectieux le plus récemment mis en cause. Sa présence a été détectée en immunocytochimie dans le tissu de 75 % des patients avec MC, comparée à 13 % chez les patients atteints de RCH et 0 % des sujets contrôles. La signification de cette observation reste à déterminer car la *Listeria* est relativement fréquente comme contaminant environnemental et 83 % des patients avec des résultats positifs avaient une infection concomitante à *Escherichia coli* ou streptocoque, suggérant une invasion secondaire aspécifique des tissus ulcérés par les organismes endoluminaux. Les agents infectieux sont capables de rompre la barrière muqueuse intestinale, mettant ainsi en contact le contenu intraluminal (peptidoglycannes, polysaccharides et autres composants bactériens proinflammatoires) et les cellules du système immunitaire. La réponse immunitaire muqueuse inadaptée qui caractérise les MICI aboutirait à une lésion chronique.

Au cours des colites, la flore intestinale envahit la paroi colique et cette translocation bactérienne serait à l'origine du caractère transmural de l'inflammation avec atteinte de la séreuse et extension des lésions au tissu péricolique. Une étude a été menée sur un modèle murin pour voir l'influence de la flore colique sur l'évolution transmurale d'une colite chimio-induite par le trinitrobenzène (TNB). Ce modèle expérimental est proche des maladies inflammatoires chroniques humaines. L'étude a été menée en deux étapes. Dans un premier temps, les auteurs ont vérifié l'existence d'une translocation bactérienne dans la paroi colique au cours de la phase initiale des colites induites par le TNB, par l'histologie et la microbiologie, et ils ont comparé les lésions à celles observées chez les rats dont la flore colique avait été éliminée par lavage avant l'exposition au TNB.

Dans un second temps, ils ont étudié l'effet de l'introduction sélective de différentes souches bactériennes sur un segment colique exclu, exposé au TNB. Les effets étudiés ont été les lésions histologiques, la libération pariétale d'eicosanoïdes (prostaglandines E2, thromboxane B2 et leucotriènes B4) et

l'activité tissulaire de la myéloperoxydase. Dans les 24 heures suivant l'induction d'une colite par TNB, plusieurs souches bactériennes ont été identifiées dans la paroi colique : aérobies (*Klebsiella*, *Escherichia [E.] coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus viridans*) et anaérobies (*Bacteroides fragilis* et *uniformis*, *Clostridium ramosum*). Les différentes bactéries ont été retrouvées dans les ulcérations induites par le TNB mais également dans la sous-muqueuse. Les lésions histologiques induites par le TNB ont été beaucoup plus sévères chez les rats dont la flore avait été laissée en place que chez ceux dont la flore avait été éliminée par lavage. La libération d'eicosanoïdes a été significativement plus importante avec les bactéries anaérobies qu'avec les aérobies. Les lésions sous-muqueuses ont été essentiellement constatées lors de la colonisation par des bactéries anaérobies. Ceci démontre la présence très précoce, dès les 24 premières heures, de bactéries viables dans l'épaisseur de la paroi colique au cours d'une colite au TNB. La présence de ces bactéries dès le début des phénomènes de destruction muqueuse et d'inflammation aggrave de façon significative les lésions induites et surtout leur confère un caractère plus profond avec une extension au-delà de la sous-muqueuse. L'aggravation a surtout été observée avec les bactéries anaérobies. Ces données expérimentales renforcent l'hypothèse d'un rôle majeur de la flore digestive dans le développement des lésions digestives au cours des MICI.

D'autres mécanismes pourraient être à l'origine d'un effet pathogène indirect des bactéries et des virus :

- des agents infectieux comme *E. coli* ou le virus d'Epstein-Barr (EBV) sont capables de produire des inhibiteurs de cytokines ou possèdent des analogies de structure peptidiques avec certaines interleukines (EBV et IL10) et modulent ainsi la réponse immunitaire ;
- des séquences peptidiques bactériennes montrent des homologies structurales avec certains antigènes de l'hôte, présents à la surface du colonocyte, si bien que ce dernier développerait une réponse immunitaire dirigée à la fois contre les antigènes microbiens et contre des antigènes de ses

propres constituants ; ces phénomènes auto-immuns seraient à l'origine des lésions muqueuses observées ;

– certaines bactéries pourraient agir par la voie des superantigènes bactériens. Ces derniers sont des protéines produites par de nombreux virus ou bactéries capables de stimuler un grand nombre de lymphocytes T par une voie indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité. Ils représentent des stimuli beaucoup plus efficaces que les antigènes conventionnels pour la synthèse de cytokines inflammatoires ou immunorégulatrices. Plusieurs arguments indirects sont en faveur de l'implication de superantigènes dans les MICI : la présence dans la lumière intestinale des superantigènes bactériens de la flore, le phénotype activé des lymphocytes T intestinaux, l'existence d'une population lymphocytaire oligoclonale pour la partie variable de la chaîne bêta des lymphocytes T dans l'intestin et le sang périphérique des patients avec MICI ;

– certaines souches bactériennes (*B. vulgatus* et streptocoques du groupe D) isolées à partir de MC et de RCH produisent des enzymes capables de dégrader les mucines, qui sont un élément important de la barrière muqueuse protectrice. Des entérocoques producteurs de hyaluronidases ont été isolés dans la RCH et pourraient être responsables de la digestion des protéines de la matrice. *E. coli* est une des bactéries de la flore endogène les plus étudiées au cours des MICI. La production de toxines (vérotoxine, nécrotoxine, hémolysine) par des souches d'*E. coli* a été incriminée dans la physiopathologie de la RCH. *E. coli* entéroadhérent pourrait également jouer un rôle important dans l'initiation ou l'entretien des lésions de MICI ;

– dans les MICI, les lésions muqueuses sont colonisées par un grand nombre de germes (notamment *E. coli*, *Streptococcus*). Un phénomène de translocation bactérienne est à l'origine des complications septiques des MICI. Dans les modèles de colite expérimentale, l'administration d'antibiotique comme le Flagylt atténue les lésions. Chez l'homme, de nombreux antibiotiques sont utilisés en pratique courante, mais on dispose de peu d'essais contrôlés ;

– dans la RCH, on a également incriminé un déséquilibre métabolique caractérisé par une production moindre d'acides gras volatiles protecteurs de la muqueuses et accrue d'H₂S, potentiellement toxique pour la muqueuse. En conclusion, l'une des hypothèses possibles dans la physiopathologie des MICI est celle d'une réponse anormale de l'hôte, génétiquement déterminée, aux composants de la flore intestinale.

2) Facteurs génétiques

2.1) Étude des génotypes

Il existe de nombreux arguments en faveur d'une prédisposition génétique dans la pathogénie des MICI. Le risque relatif de RCH est de 8 chez les sujets ayant un membre de leur famille atteint. Dans ces familles, certains pourraient porter le trait génétique sans l'exprimer. Les études d'identification des gènes susceptibles au développement des MICI et des marqueurs de dépistage des sujets à risque sont en pleine effervescence. Le risque de forme familiale de MICI était plus élevé chez les israélites ashkénazes que chez les non-israélites et, après correction pour l'âge, il était de 7,8 % versus 5,2 % dans les familles de patients avec MC, et de 4,5 % versus 1,6 % dans les familles de patients atteints de RCH. Cette importante étude réalisée par Yang et al retrouve quelques caractères habituels des formes familiales : l'âge plus jeune des patients et la prévalence plus élevée en cas de MC qu'en cas de RCH.

La première étude portant sur les génotypes HLA dans les MICI qui montrait des associations significatives dans la MC et la RCH a été réalisée par Toyoda et al, et décrivait des associations entre le génotype HLA-DR2 et la RCH et entre les génotypes HLA-DR1, HLA-DQW5 et l'association HLA-DR1-DQW5 et la MC.

Un génotypage a été réalisé chez 59 Japonais porteurs d'une RCH et chez 136 contrôles montrant l'association significative entre la RCH et le génotype HLA-DRB1.1502 (49,2 % chez les RCH versus 17,6 % chez les contrôles ; $p < 0,001$) [35]. La contribution des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité à la susceptibilité et au phénotype de la maladie au cours

des MICI a été évaluée par Satsangi et al [108]. Les auteurs ont étudié la contribution des gènes HLA-DRB1 et DQB par les stratégies d'analyse des liaisons non paramétriques ainsi que par l'étude d'association. La relation entre le génotype et le phénotype a été examinée en détail. Pour l'analyse de liaison, 74 familles dans lesquelles deux membres ou plus avaient une MICI ont été étudiées. Un total de 83 paires de malades (frères ou soeurs) a été retrouvé ; dans 29 cas, les deux membres avaient une RCH ; dans 12 cas, un membre de la famille avait une MC et le second une RCH. Pour l'étude de l'association, 175 malades atteints de RCH, 173 de MC et 472 sujets sains ont servi de contrôles. Un traitement chirurgical pour une maladie réfractaire a été nécessaire pour 24 malades atteints de RCH et 92 malades atteints de MC. Le typage des gènes HLA-DRB1 et DQB1 était réalisé par la PCR avec des séquences de primers spécifiques.

Au cours de la RCH, l'expression des allèles dans la fratrie fournissait les preuves de l'association avec le locus DRB1 ($p = 0,017$). Parmi les 29 paires de malades étudiées, une seule n'exprimait pas les haplotypes DRB1-DQB. Quinze paires exprimaient les deux haplotypes DRB1-DQB. En revanche, aucune association n'était retrouvée pour la MC ou pour la totalité des MICI. Dans l'étude d'association, les allèles rares DRB1-103 et DRB1-12 étaient associées à la RCH. Aucune association avec les allèles représentant DR2 n'était notée. Aucune association n'était observée au cours de la MC. Au cours de la RCH, la fréquence des allèles DRB1-0301, DQB0201 (DR3-DQ2) était diminuée chez les femmes en particulier chez celles qui présentaient une maladie distale. Dans les deux sexes, l'haplotype DR3-DQ2 était prédictif d'une colite ulcéreuse extensive, mais pas de la nécessité d'un traitement chirurgical. Il existe donc une hétérogénéité génétique dans les MICI. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité sont impliqués comme des facteurs déterminant la susceptibilité à la RCH et pourraient également influencer la forme de la maladie.

3) Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

3.1) marqueurs de prédisposition

Les ANCA, présents selon les séries chez 23 à 88 % des patients avec RCH, pourraient être un marqueur de prédisposition de cette maladie. Les ANCA sériques ont été détectés chez 68 % des patients et chez 15,7 % de leurs parents sains du premier et second degré. Dans une étude française, la présence d'ANCA chez les parents du premier degré de RCH n'a pu être confirmée.

La signification des ANCA chez les patients ayant une MICI reste controversée. La présence d'ANCA pourrait être en relation avec l'inflammation du côlon ou de la poche iléoanale après proctocolectomie, comme le démontre une étude réalisée chez 15 patients ayant une RCH, où les ANCA ont été recherchés immédiatement avant et en moyenne 24 mois après la proctocolectomie. Avant l'intervention, 13 des 15 patients avaient un ANCA périmucléaire positif. Après l'intervention, les titres des ANCA ont été réduits chez 10 patients et sont devenus négatifs chez deux patients. Les auteurs suggèrent que la réduction de la maladie inflammatoire ou du matériel antigénique après la colectomie est suivie d'une réduction des ANCA.

Lindgren et al ont étudié 137 patients ayant une RCH : 128 avaient une maladie quiescente avec une rémission clinique et biologique complète de 14 ans en moyenne. Seulement 13 des 137 patients (9 %) avaient des ANCA circulants suggérant que l'absence de l'activité inflammatoire peut expliquer cette faible prévalence des ANCA [73]. À l'inverse, Sandborn rapporte une corrélation entre la présence des ANCA de type périmucléaire et la pouchite chronique chez les patients ayant une RCH opérée. Dans une autre étude menée chez 26 patients ayant une pouchite réfractaire, les auteurs trouvent seulement 42 % d'ANCA périmucléaires positifs.

Dans une étude ayant pour but de déterminer la prévalence familiale des ANCA de type périmucléaire (pANCA), les pANCA ont été détectés par une technique d'immunofluorescence directe dans 56 familles comprenant 168 membres atteints de MICI (94 RCH, 74 MC) et 197 membres non atteints,

parents au premier degré. Les pANCA ont été détectés chez 46 % des patients atteints de RCH sans antécédents familiaux et chez 40 % de ceux ayant plusieurs membres atteints dans leur famille. Chez les sujets atteints de RCH, et chez leurs parents atteints, les pANCA étaient détectés respectivement dans 46 et 44 % des cas. Chez les parents non atteints, ils étaient détectés dans 2,6 % des cas. Chez les sujets atteints de MC et chez leurs parents atteints, les pANCA étaient détectés dans respectivement 1,7 et 0 % des cas. Chez les parents non atteints, ils étaient détectés dans 2,5 % des cas. Les auteurs concluent que les pANCA sont associés à la RCH, mais leur présence n'est pas augmentée chez les parents au premier degré des sujets atteints. La présence de pANCA semble être une conséquence de la maladie plutôt qu'un marqueur génétique infraclinique [68]. D'autres études ont été incapables de démontrer l'association entre les ANCA et la RCH.

Une étude récente a suggéré que les ANCA étaient produits spontanément par les lymphocytes de la lamina propria du côlon chez les patients atteints de RCH et qu'il n'y avait pas de production spontanée par les cellules sanguines périphériques ou les cellules lymphoïdes mésentériques.

Les travaux concernant le phénotype HLA-DR2 sont concordants aux États-Unis, en Europe et au Japon, mais l'association HLA-DR2-ANCA est beaucoup plus discutée. Les ANCA pourraient refléter une activité inflammatoire ou une perturbation immunologique et pourraient enfin être un marqueur d'hétérogénéité génétique de la RCH.

Le progrès dans la technologie de l'ADN semi-automatisée et automatisée dans l'avenir ainsi que la possibilité de tracer une cartographie du génome humain nous aideront dans la compréhension de la contribution génétique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

4) Facteurs environnementaux

L'environnement est essentiel dans l'apparition des MICI chez des patients génétiquement susceptibles.

4.1) Tabac

Le rôle du tabac est maintenant bien établi dans les MICI ; il est un facteur de risque pour la MC, un facteur de protection pour la RCH. Une étude de cas témoins

montrait que l'exposition passive au tabac chez un jeune de moins de 15 ans, et dont le père ou la mère fumait, diminuait le risque ultérieur de 50 % de développer une RCH.

Pour réduire le biais de mémoire de l'interrogatoire rétrospectif portant sur l'environnement infantile, une enquête a été menée chez des patients jeunes ayant débuté leur maladie à l'âge de 13 ans en moyenne, interrogés dans les 5 ans qui ont suivi ce diagnostic, montrant que l'exposition passive au tabac augmentait le risque ultérieur de développer non seulement une MC mais aussi une RCH (risque relatif à 2,1).

Cette étude contradictoire montrait donc que l'exposition passive au tabac à la naissance augmente le risque ultérieur de RCH.

Une étude a montré que les fumeurs développaient la RCH plus tardivement que les non-fumeurs (la différence de moyenne d'âge était de 16,1 ans ; il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence de colectomie ou l'extension de la maladie entre les fumeurs, les ex-fumeurs ou les non-fumeurs porteurs d'une RCH.

Dans un autre essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, chez 80 patients atteints de RCH en rémission, l'efficacité du patch de nicotine a été comparée à un placebo pendant 6 mois. Aucune différence significative dans le taux de rechute n'a été observé entre les groupes. La mauvaise tolérance au patch de nicotine était responsable d'un grand nombre de sorties prématurées de l'étude.

4.2) Contraceptifs oraux

Leur rôle a été discuté et semble infirmé. Une étude de cas-témoins portant sur 406 femmes atteintes d'une MICI a montré un risque relatif de MC de 1,49 chez les femmes sous contraceptifs oraux, et 1,1 pour la RCH.

4.3) Rôle de l'alimentation

Une enquête alimentaire a été effectuée chez 104 patients italiens au moment du diagnostic de RCH ou de MC et les résultats ont été comparés à une population appariée pour l'âge, le sexe et la ville de résidence. L'ingestion d'hydrates de carbone, d'amidon et de sucre raffiné était plus importante chez les patients atteints de RCH ou de MC que dans la population contrôle. La consommation protéique était également plus importante au cours de la RCH. La consommation de fibres n'était pas différente entre les patients et les témoins. Une autre étude a suggéré qu'une alimentation de type *fast-food* augmenterait le risque de MICI alors qu'un régime riche en fibres diminuerait le risque de MC.

4.4) Facteurs socioéconomiques

Certaines études, non confirmées, ont mis en évidence qu'un niveau socioéconomique élevé constituait un facteur de risque pour le développement d'une RCH. Une étude cas-témoins récente comparant des patients atteints de MC ($n = 133$), de RCH ($n = 231$) et des sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe a été effectuée. La MC était plus fréquente chez les patients dont le niveau d'hygiène pendant l'enfance était plus élevé mais aucune relation n'était retrouvée entre la RCH et les facteurs d'hygiène dans l'enfance. Ces résultats pourraient expliquer pourquoi l'incidence de la MC est en augmentation constante dans les pays industrialisés.

4.5) Facteurs psychiques

L'importance de ces facteurs dans le déclenchement et les rechutes des MICI est généralement admise. Parmi les facteurs émotionnels déclenchants, la perte objectale (perte d'une personne clé) s'observe une fois sur cinq. Les éléments dépressifs sont dominants, souvent intenses avec manifestations psychotiques. Les dysharmonies du couple parental (mère autoritaire et père

faible) s'observent dans 50 % des cas. La prise en charge psychologique est donc toujours nécessaire. Dans une étude française portant sur 12 malades atteints de MICI, on a constaté ce qui suit :

- les situations d'impasse dans cette étude sont représentées dans 66 % des cas par la perte d'une personne clé et dans 33 % des cas, soit de dévalorisation, soit de l'impossibilité d'affirmation et de différenciation entre soi et l'autre ;
- les traits psychonévrotiques sont présents dans plus de la moitié des cas avec la prédominance de la dépression qui est surtout une dépression névrotique ;
- le niveau onirique et fantasmatique est plus élevé dans la MC que dans la RCH ;
- l'orientation temporo-spatiale a été altérée dans 66 % des cas, témoignant des troubles de projection corporelle ;
- les antécédents allergiques ont été rencontrés dans 58 % des cas, témoignant des origines auto-immunes. Bonfils et al relèvent que, par tranches d'âge de 20 ans, le rôle des facteurs précipitants psychologiques au début de la maladie diminue avec l'âge, tombant de 100 % avant 20 ans à 25 % après 55 ans, alors que les facteurs allergiques associés passent de 17 à 45 % pour les mêmes tranches, ce qui semble souligner la régression de l'importance des facteurs psychosomatiques à mesure que le déclenchement de la RCH survient plus tard.

5) Immunopathogénie et médiateurs de l'inflammation

Les mécanismes immunologiques dans le côlon participent dans la pathogenèse de l'inflammation et impliquent des réponses à médiation humorales (augmentation des immunoglobulines de type G) et cellulaires (lymphocytes de type T). Les médiateurs de l'inflammation impliqués seraient assez divers.

5.1) Monoxyde d'azote (NO)

Le NO a été le médiateur le plus étudié dans ces dernières années. C'est un médiateur soluble, synthétisé par de nombreuses cellules à partir de l'arginine. Cette synthèse est sous la dépendance d'une NO-synthétase (NOS)

existant sous deux formes : l'une constitutive, dépendante du calcium, et l'autre induite, indépendante du calcium. Le NO synthétisé de façon constitutive intervient dans la motricité et la vascularisation du tube digestif. La production de NO par la NOS induite est impliquée dans les collapsus cardiovasculaires, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et les lésions tissulaires du choc septique. Une augmentation de NO a été retrouvée dans les biopsies rectales des patients atteints de RCH active .

Une controverse considérable concernant ses effets délétères ou protecteurs sur la muqueuse colique persiste [97]. L'administration orale d'un inhibiteur de synthèse du NO, le L-N-arginine méthyl-ester (L-NAME) réduit l'infiltration granulocytaire dans les colites expérimentales. Ce traitement a également réduit de plus de 90 % l'hyperplasie et l'hypertrophie qui accompagnent les muscles lisses du côlon. L'addition du L-NAME à l'eau buvable réduisait de 55 % la surface des ulcérations coliques chez le rat. Le L-NAME est un inhibiteur non sélectif de la NO-synthétase. Dans une étude très intéressante, Mourelle et al ont démontré le rôle de NO dans le développement du mégacôlon toxique chez les patients atteints de RCH. Dans le sous-groupe de patients atteints de colectasie, il y avait une élévation marquée de l'activité de la NO-synthétase, et en particulier de la forme inductible (iNOS), suggérant l'effet relaxant de NO sur les muscles lisses, provoquant la colectasie. À l'inverse, l'administration de grandes doses de NO n'a pas provoqué des dommages microvasculaires ou épithéliaux même après l'administration préalable d'un agent pro-inflammatoire (PAF).

5.2) Eicosanoïdes

Le rôle des leucotriènes comme médiateurs potentiels de l'inflammation dans les MICI reste incertain et les études sont controversées.

La production de prostaglandines E2, principalement par les éosinophiles et les macrophages, est sensiblement augmentée dans les sites atteints.

5.3) Histamine

Dans un modèle de colite expérimentale chez le rat, le taux d'histamine tissulaire était augmenté au niveau des lésions et le traitement par les antagonistes de l'histamine réduisait la sévérité des lésions et de l'infiltration granulocytaire

6) Cytokines pro-inflammatoires

La production de cytokines, témoins de l'activation de la réponse immunitaire cellulaire, a été étudiée dans les muqueuses et le sérum des patients avec MICI, avec des résultats parfois contradictoires. Cela peut être mis sur le compte des différentes techniques, le mode de conservation tissulaire et la nature des prélèvements ainsi que l'hétérogénéité des patients.

6.1) Interleukine 1 (IL1)

Produite principalement par les macrophages activés, elle joue un rôle central dans l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire.

L'antagoniste du récepteur IL 1 (IL1ra) est une molécule naturelle qui s'attache aux récepteurs de IL1. La balance entre la production de IL1 versus IL1ra détermine la contribution de l'interleukine 1 dans le processus inflammatoire. Une étude a démontré qu'il existe une balance dans la production de ces deux molécules (augmentation de IL1 par rapport à IL1ra) dans les MICI, suggérant que la production réduite des IL1ra peut contribuer à la chronicité de la réponse inflammatoire chez ces patients. Cette étude a également retrouvé une corrélation très étroite entre le rapport IL1 à l'IL1ra et la sévérité clinique de la maladie.

6.2) Interleukine 2 (IL2)

Principalement produite par les lymphocytes T activés, elle intervient dans la prolifération, la différenciation et l'activation des lymphocytes. Il a été démontré une augmentation de l'IL2 dans la muqueuse inflammatoire des patients porteurs de MC et RCH [15]. Dans la MC, cette augmentation de la protéine était associée à une augmentation de l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) alors que dans la RCH, l'ARNm de l'IL2

était exprimé normalement. Des résultats contradictoires ont été observés par Fiocchi et al avec une quantité d'IL2 plus faible dans les surnageants des cellules provenant de muqueuse lésée. Cette diminution a été confirmée par une étude en *northern-blot* montrant une baisse de l'expression de l'ARNm de IL2.

6.3) Interleukine 6 (IL6)

Cytokine clé de la réponse inflammatoire, elle intervient surtout dans l'activation et la différenciation des lymphocytes B et T et l'induction des protéines hépatiques de la phase aiguë [6]. Dans les MICI, la synthèse d'IL1 TNF (*tumor necrosis factor*) et d'IL6 serait corrélée à l'intensité de l'inflammation. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études utilisant la technique de PCR dans les tissus. L'ARNm des IL1, IL6 et IL8 était plus fréquemment exprimé dans les muqueuses des malades porteurs de RCH ou MC active, mais cette expression n'était corrélée à l'intensité de l'inflammation que dans la RCH. L'IL6 était augmentée également dans la pochite. Dans une étude chez 28 patients atteints de MC et 15 patients de RCH, l'IL6 était bien corrélée avec l'activité de la maladie. Elle était plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la RCH, cela a été confirmé par une autre étude indiquant que les récepteurs solubles de l'IL6 étaient élevés dans le sérum des patients atteints de MC ou de RCH et étaient corrélés avec l'activité de la maladie et le taux de CRP (*Creactive protein*).

6.4) Interleukine 8 (IL8)

C'est un agent de la chémoattraction des neutrophiles. Gibson et Rosella ont démontré que les colonocytes produisent de l'IL8 et que cette production était élevée chez les patients ayant une MC ou une RCH. La production de l'IL8 était également augmentée dans les zones inflammatoires comparativement aux zones saines. Les acides gras à chaîne courte réduisent significativement la sécrétion de l'IL8 et cela pourrait expliquer l'efficacité de ce type de traitement dans les RCH distales. L'expression de l'IL8 est augmentée dans la muqueuse colique des patients atteints de MC ou de RCH et il est produit dans la lamina propria du côlon des patients atteints de MICI

et corrélé avec l'intensité de l'inflammation de la muqueuse.

7) « Tumor necrosis factor » (TNF)

Le taux de TNF dans les tissus, le sérum et la lumière colique est corrélé avec l'activité de la maladie chez les patients atteints de MC ou de RCH. Le taux urinaire du récepteur soluble du TNF (sTNF-Rs) est élevé chez les patients atteints de MC ou de RCH et ces taux sont bien corrélés avec l'activité de la maladie. Vingt-cinq patients ont été suivis pendant 1 an ; le taux de sTNF-Rs a augmenté pendant l'activité de la maladie à dix fois son taux pendant la période de rémission et était 16 fois supérieur à celui des sujets contrôles sains [47]. En raison de cette corrélation étroite entre le TNF et l'activité de la maladie, un traitement par des anticorps anti-TNF chimériques a été tenté chez les patients atteints de MC qui ne répondaient pas au traitement standard. Huit des dix patients traités ont répondu favorablement et leur rémission a été maintenue pendant 4 semaines après une dose unique d'anticorps anti-TNF.

8) Cytokines anti-inflammatoires

Plusieurs cytokines agissent principalement comme anti-inflammatoires. Ce sont les IL1ra , IL4 et IL10.

8.1) Interleukine 4 (IL4)

Il s'agit d'une cytokine puissante dérivée des cellules T et des mastocytes exerçant un effet immunomodulateur sur les lymphocytes et les macrophages. Dans les monocytes isolés de patients atteints de MC ou RCH, environ 100 fois plus d'IL4 sont requises pour inhiber la production de IL1 et de TNF comparé avec les monocytes de sujets contrôles. La capacité de l'IL4 de réduire le rapport IL1-IL1ra est également anormale dans les monocytes des patients atteints de MICI. Un des mécanismes empêchant la réponse de l'IL4 peut être la réduction (44 %) de l'expression des récepteurs de l'IL4 sur les monocytes des patients atteints de MICI.

8.2) Interleukine 10 (IL10)

Elle est produite par les lymphocytes T et les monocytes, et peut agir de façon autocrine ou paracrine pour inhiber la fonction de ces cellules. Dans une

étude, l'IL10 est élevée dans le sérum des patients atteints de RCH et de MICI et ces taux d'IL10 sont corrélés avec l'activité de la maladie. Une autre étude retrouve que le taux tissulaire de l'IL10, chez les patients atteints de MICI, est similaire à celui des sujets contrôles. La fonction immunorégulatrice de l'IL10 est également normale chez ces patients. En conclusion, des progrès significatifs ont été réalisés pour mieux comprendre la contribution des médiateurs de l'inflammation dans la pathogénie des MICI. Le NO contribuerait, semble-t-il, lui aussi à l'inflammation intestinale, mais cela reste controversé. L'augmentation de la libération des cytokines dans la muqueuse intestinale traduit une activation immunitaire anormale et la balance dans la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires pourrait être déterminante, mais il n'existe pas actuellement de profil particulier de synthèse de cytokines dans les lésions inflammatoires des MICI. Les investigations concernant le traitement par des anticorps anti-TNF se poursuivent.

DIAGNOSTIC DE LA
RCH

I. Signes cliniques

Le symptôme dominant dans la RCH est la diarrhée qui est habituellement mais pas toujours hémorragique. Le tableau clinique est variable selon l'étendue de l'atteinte rectocolique et la gravité de la poussée. Quand l'inflammation est localisée au rectum, le sang est présent seulement sur la surface des selles ; mais quand l'inflammation est plus étendue, le sang est mélangé aux selles. Le patient se plaint de ténesme avec des douleurs rectales et des rectorragies. Les manifestations systémiques (fièvre, malaises et perte de poids) surviennent quand les lésions sont étendues. Le début de la maladie peut être insidieux avec quelques rectorragies, une augmentation progressive du nombre d'émissions rectales sans altération de l'état général. Le début peut être également brutal avec fièvre, diarrhée sanglante, mucopurulente, incoercible et douleurs abdominales. Parfois même, il peut s'agir d'une forme compliquée d'emblée : hémorragie rectale massive ou colectasie. On retrouve parfois des circonstances déclenchantes de la maladie comme une infection intestinale aiguë ou une antibiothérapie. Très souvent, on note un choc psychologique.

La diarrhée est le symptôme initial dans près de la moitié des cas mais survient chez presque tous les patients au cours de l'évolution. La diarrhée peut être modérée, surtout matinale ou postprandiale, parfois majeure avec plusieurs dizaines d'évacuations rectales impérieuses diurnes et nocturnes. Le ténesme et l'incontinence fécale sont fréquents dans les formes sévères.

Parfois, il peut exister une alternance de diarrhée et de constipation comme dans la colopathie fonctionnelle. Il existe des facteurs d'aggravation de la diarrhée, parfois pouvant déclencher une poussée : stress psychologique, laxatifs, infections respiratoires, antibiotiques à large spectre, intervention chirurgicale surtout pelvienne ou anopérinéale, lavements évacuateurs ou lavements barytés.

La rectorragie est aussi un symptôme majeur de la RCH. Souvent, il s'agit de selles sanglantes, parfois la rectorragie peut survenir en dehors des selles,

évoquant un saignement hémorroïdaire. Le plus souvent, au cours d'une poussée, les évacuations rectales sont composées de débris fécaux, de sang et de pus d'aspect très évocateur.

Les douleurs abdominales sont rares au début de la maladie surtout si l'atteinte est isolée au rectum. Les douleurs sont souvent postprandiales, abdominales basses, souvent localisées à la fosse iliaque à type de crampes parfois plus diffuses. Il s'agit parfois de véritables épreintes. Dans les formes sévères, les douleurs peuvent être très vives. Les douleurs anales sont fréquentes si la diarrhée est importante ou s'il existe des complications anales. La fièvre est un symptôme des poussées modérées ou sévères. Le plus souvent, il s'agit d'une fébricule vespérale ; parfois il peut s'agir d'une fièvre élevée à 39 ou 40 °C.

Souvent, des nausées, une anorexie, des vomissements, un amaigrissement sont associés à la fièvre. Leur importance est un des facteurs d'appréciation de la gravité d'une poussée.

Les données de l'examen clinique dans la forme typique de poussée de moyenne intensité sont modestes. Le palper abdominal est discrètement douloureux ; le côlon gauche est parfois un peu spasmé. Le borborygme intestinal peut être accentué à l'auscultation. L'examen de la muqueuse buccale, oculaire, de la peau et des phanères recherche les signes extra intestinaux

pouvant accompagner la poussée de RCH. L'examen de la marge anale est habituellement négatif. Le toucher rectal peut révéler un sphincter anal contracturé. On peut percevoir l'aspect granité de la muqueuse rectale basse. Des pseudopolypes peuvent être palpés. Le doigtier ramène du sang. Entre les formes modérées et sévères, les poussées d'intensité de gravité intermédiaire sont fréquentes et s'améliorent habituellement sous un traitement médical bien conduit.

Marqueurs pronostiques : l'âge jeune au moment du diagnostic et l'atteinte pancolique

Plusieurs études retrouvent ces facteurs pronostiques, dont une étude scandinave qui retrouvait que les diagnostics réalisés avant 16 ans étaient en faveur d'une évolution initiale plus agressive, alors qu'un âge de diagnostic plus avancé était en rapport avec une diminution du risque de chirurgie et une maladie plus modérée.

II. Endoscopie

L'aspect caractéristique de la RCH est une atteinte diffuse, homogène, sans intervalle de muqueuse saine, commençant dès la jonction anorectale. Les lésions touchent uniquement le rectum dans 1/3 des cas, le recto-colon gauche dans 1/3 des cas et dans un dernier tiers des cas atteint le colon au delà de l'angle splénique. L'atteinte est pancolique dans 25 % des cas.

La ligne de démarcation entre la muqueuse normale et pathologique est nette. La muqueuse est rouge avec disparition de la vascularisation normale, granitée, fragile et saignant au contact. Dans les formes les plus sévères apparaissent des ulcérations de taille et de forme variable (ulcères en puits, décollements muqueux...).

Dans les formes chroniques, on peut retrouver une muqueuse atrophiée avec perte des reliefs, rétrécissement de la lumière et pseudo polypes.

L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire caecal péri appendiculaire est classique.

Le rectum peut être relativement moins atteint que les segments d'amont, spontanément ou du fait de l'utilisation récente de lavements.



Figure 3. Une atteinte rectale de RCH.

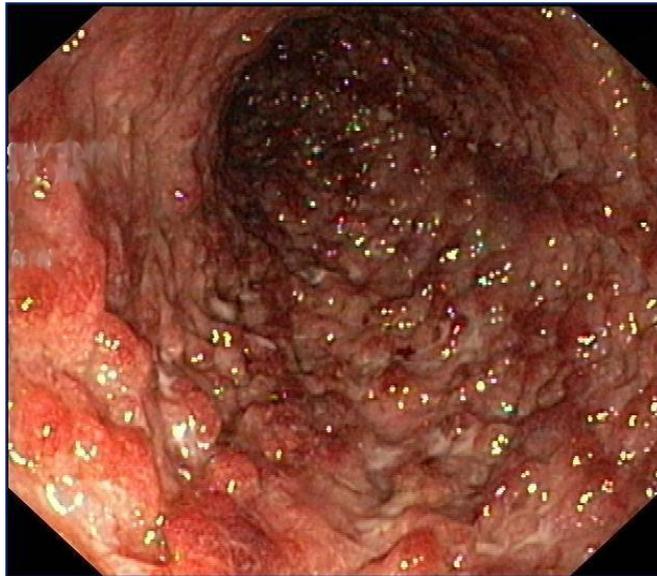
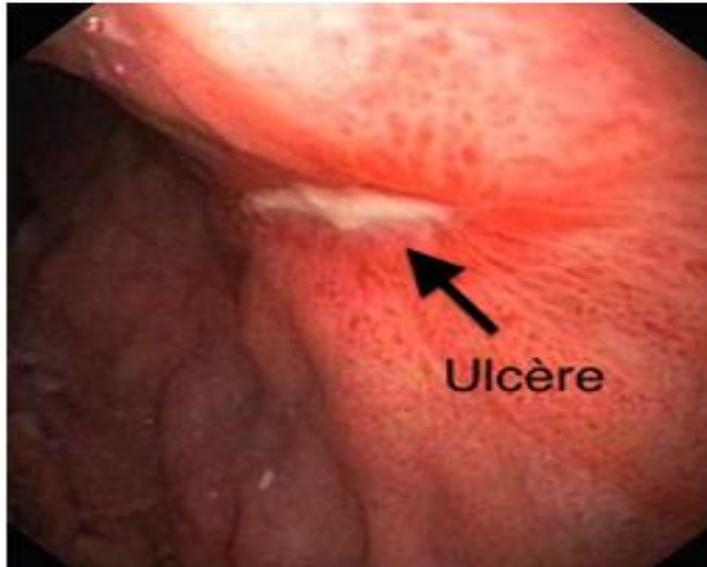


Figure 4. Atteinte sévère de RCH du colon transverse avec pseudopolypes inflammatoires.



Figure 5. Atteinte grave de RCH du colon transverse dans sa forme sténosane.



**Figure 6. Forme modérée de RCH avec
La présence d'une ulcération .**



**Figure 7. Ulcération en carte géographique au
cours RCH.**



Figure 8. RCH en poussée.

III. Anatomopathologie

Il n'existe aucun critère anatomopathologique spécifique de RCH.

Cependant, certains aspects macroscopiques et microscopiques sont évocateurs du diagnostic. Quatre faits essentiels sont à souligner dans la RCH :

- la diffusion de la maladie qui ne laisse pas d'intervalle de muqueuse tout à fait saine ;
- la constance de l'atteinte rectale ;
- l'évolution par poussées successives et l'extension rétrograde du rectum vers le cæcum ;
- la prépondérance des lésions de la muqueuse et de la sous-muqueuse tandis que les plans musculaires et la sous-séreuse sont peu ou pas intéressés.

1) Aspects macroscopiques

Des renseignements intéressants sont fournis par l'examen des pièces opératoires fraîches.

1.1) Étude des pièces fermées

Le raccourcissement du côlon est presque constant, son calibre est variable, le plus souvent rétréci, donnant un aspect tubulé, avec une paroi épaissie mesurant 1 à 3 cm et une lumière colique réduite, souvent inférieure à 2 cm.

Au contraire, le côlon est très dilaté avec une paroi très fine en cas de colectasie ; la coexistence de ces deux aspects est possible. La séreuse est congestive, parfois sur un segment plus étendu que celui des lésions muqueuses, et les ganglions du mésocôlon sont peu augmentés de volume.

1.2) Étude des pièces ouvertes

Localisation des lésions

Le rectum est constamment atteint ; les formes respectant le rectum sont exceptionnelles et souvent, dans ce cas, le diagnostic doit être remis en question. La répartition topographique est comme suit : proctite 9 %,

rectosigmoïdite 23 %, rectocolite gauche 24 %, rectocolite gauche étendue au transverse 14 %, pancolite 30 %.

Le caractère hémorragique et congestif de la muqueuse est évident. Le côlon contient de nombreux débris nécrotiques et des caillots sanguins. La muqueuse apparaît dépourvue de plissements rouges, violacés. Les lésions sont diffuses, ne laissant place à aucune zone de muqueuse saine. Dans les formes limitées au côlon gauche, la limite des lésions n'est pas nette, la congestion muqueuse diminue progressivement.

Les ulcérations sont d'importance variable, les plus petites sont arrondies ou polycycliques superficielles à bords décollés, disséminées sur une muqueuse dont les plis transversaux ont disparu. Elles peuvent former des sillons longitudinaux, en profondes tranchées. L'aspect des îlots de muqueuse entre les ulcérations longitudinales évoque un « champ fraîchement labouré ». À l'extrême, elles peuvent confluer et mettre à nu la sous-muqueuse recouverte de fausses membranes, ne laissant persister que quelques reliquats muqueux. Les accidents de relief sont la conséquence des ulcérations. Les plus fréquents sont constitués des restes de muqueuse oedématisée et hémorragique surélevée, constituant parfois un aspect de pseudopolypes en « pavés ». D'autres sont plus importants, formant des pseudopolypes digitiformes ou en « pont » pouvant atteindre 1 à 4 cm de long.

1.3) Aspect des lésions

Il varie selon le siège.

Au niveau rectal, la congestion et la fragilité muqueuse prédominent, donnant un aspect granité. Les ulcérations sont peu fréquentes, de petite taille et les pseudopolypes sont très rares.

Au niveau du sigmoïde et du côlon gauche, les pseudopolypes sont particulièrement nombreux.

Au niveau du côlon transverse, on trouve avec prédilection les grandes ulcérations longitudinales.

Au niveau du côlon droit, les lésions sont plus variables.

2) Étude microscopique

- La muqueuse est lésée en premier et reste la plus touchée au cours de l'évolution.
- L'épithélium de surface est atteint de façon pratiquement constante : au minimum, il s'agit d'une altération du cytoplasme cellulaire qui est vacuolisé au pôle basal des cellules, l'atteinte de plusieurs cellules voisines dessine une bande claire sous-nucléaire qui soulève l'épithélium. À un degré de plus, plusieurs cellules se détachent de la basale, réalisant un décollement épithélial délimitant une petite cavité pleine d'hématies et de polynucléaires. Au maximum, il y a abrasion partielle ou totale intéressant tout un lambeau de muqueuse. La réépithélialisation des abrasions successives aboutit à la régénération d'un épithélium anormal avec irrégularité de hauteur des cellules qui sont dédifférenciées et basophiles.
- Les glandes sont exceptionnellement indemnes. Il existe des troubles de la mucosécrétion : les glandes sont rarement hypercriniques. Des glandes en hypersécrétion peuvent voisiner avec d'autres hyposécrétantes ou même des glandes ayant perdu toute fonction sécrétante. Leur aspect est modifié : différenciation, nombreuses mitoses, basophilie, toutes ces altérations étant le résultat de remaniements successifs ; la régénération donne un aspect ramifié, irrégulier, en arborisation. Des abcès cryptiques sont très caractéristiques, de fréquence variable sur les biopsies (20 à 45 %). C'est un des premiers signes de la maladie. Les cryptes atteintes sont remplies de débris nécrotiques et de polynucléaires altérés avec des cellules en bordure modifiées. On retrouve des images de vacuolisation cellulaire, la desquamation de certaines cellules dans la lumière des glandes met en contact l'abcès avec le chorion muqueux et aboutit à la formation des ulcérations.
- Le chorion est toujours altéré de façon majeure. Les troubles vasculaires sont constants. La congestion est importante, avec parfois une simple dilatation des capillaires sous-épithéliaux, mais à un degré de plus, se constituent de véritables puits capillaires. Les hémorragies interstitielles témoignent de l'extrême fragilité vasculaire. L'œdème est souvent associé à

la congestion vasculaire. L'infiltrat inflammatoire est l'un des stigmates essentiels de la maladie. Il est souvent important. C'est un infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophile étendu à toute la muqueuse, souvent associé à une hyperplasie lymphoïde. La présence d'amas de polynucléaires traduit la surinfection.

– La musculaire muqueuse est toujours dissociée par l'oedème et l'infiltrat inflammatoire ; fréquemment, elle disparaît sous une muqueuse pathologique qui recouvre d'anciennes ulcérations.

– La sous-muqueuse constitue le fond des ulcérations ; elle est très inflammatoire avec quelquefois la présence de microabcès. Entre les pertes de substance, elle est congestive, oedémateuse et parsemée d'infiltrats inflammatoires, superficiels et périvasculaires. À un stade avancé, elle est fibreuse et contient des amas lymphoïdes et des altérations nerveuses ou vasculaires.

– La musculuse peut, dans les formes les plus graves, contenir des infiltrats inflammatoires ou exceptionnellement une dissociation fibreuse au contact d'une ulcération particulièrement creusante, cicatrisée.

– La séreuse est en règle générale respectée, parfois hypervascularisée.

– Les plexus de Meissner et d'Auerbach sont le plus souvent intacts.

– Les lymphatiques sont souvent hyperplasiques au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse, surtout rectale. L'hyperplasie ganglionnaire est rarement importante.

L'association de différents éléments comme l'aspect lésionnel, la topographie lésionnelle macro- et microscopique, peut être évocatrice ou simplement compatible avec des signes cliniques, radiologiques et endoscopiques de la RCH.

Peuvent être considérés comme évocateurs :

- la prédominance des lésions muqueuses ;
- la prédominance de l'atteinte rectale et colique gauche ;
- l'homogénéité et la continuité des lésions ;
- la déplétion du mucus à distance d'une ulcération ;

- les remaniements glandulaires à type de ramification, surtout dans la partie profonde de la muqueuse ;
- les abcès cryptiques nombreux ;
- l'absence de fistule, de fissure.

IV. Étude biologique

Les paramètres biologiques n'ont pas de valeur diagnostique au cours de la RCH. Leur étude a essentiellement pour but d'apprécier le retentissement homéostatique et nutritionnel de la RCH, d'éliminer une colite spécifique en particulier infectieuse ou parasitaire. Le retentissement homéostatique et nutritionnel est en général nul ou modeste au cours des poussées modérées et des formes quiescentes. La biologie est utile pour confirmer l'impression clinique de la sévérité de la maladie et pour suivre l'évolution clinique de la poussée sévère. Le taux d'hémoglobine, la numération des leucocytes et la vitesse de sédimentation reflètent l'activité de la maladie.

L'anémie est microcytaire et hyposidérémique ; la déperdition sanguine et le déficit martial en sont les causes. D'autres formes d'anémie au cours de la RCH ont été décrites : l'anémie inflammatoire et exceptionnellement l'anémie hémolytique auto-immune. L'hyperleucocytose est souvent observée même en l'absence de signes d'infection. Elle est parfois liée à la corticothérapie.

Les perturbations hydroélectrolytiques au cours de la RCH sont variables en fonction de la gravité de la maladie. Elles dépendent de l'importance des pertes fécales et de la durée de la maladie. L'alcalose métabolique reflète la perte fécale de NaCl et accompagne la déshydratation extracellulaire. Les électrolytes sanguins le plus souvent abaissés sont le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium.

L'hypoalbuminémie est constamment observée au cours d'une poussée

sévère de longue durée. Elle est la conséquence de l'exsudation intestinale, de la restriction alimentaire et du catabolisme accru.

La microalbuminurie est un marqueur intéressant de l'activité des MICI. Elle est fortement corrélée aux marqueurs de l'activité clinique et biologique de la maladie comme la vitesse de sédimentation ou la CRP. Une étude récente portant sur 42 patients atteints de MICI a montré que la microalbuminurie était à des concentrations plus élevées chez des malades atteints de MICI en poussée que chez ceux en rémission. Les concentrations de microalbuminurie étaient significativement plus élevées chez les malades atteints de pancolite que chez les malades atteints de colite gauche. Une corrélation positive a été observée entre la microalbuminurie et le score anatomopathologique intestinal chez les malades atteints de colite gauche et de pancolite. Cela suggère que la microalbuminurie reflète de façon précise la sévérité de l'inflammation colique chez les malades atteints de MICI.

Quant à l'étude microbiologique des selles, elle est indiquée dans un but diagnostique ou pour éviter des erreurs d'appréciation : examen direct, coprocultures et examen parasitologique. Le contexte d'immunodépression (corticothérapie) doit être pris en considération dans la recherche des agents infectieux comme le cytomégalovirus (CMV) qui se présente typiquement sous forme de diarrhée hydrique et de douleurs abdominales. Les prélèvements à visée infectieuse et parasitaire sont placés respectivement dans un tube stérile sec et dans le sérum physiologique pour être rapidement déposés au laboratoire.

V. Radiologie

Elle est devenue un complément de l'endoscopie. La RCH est entièrement accessible à l'endoscopie. En revanche, dans la MC, lorsqu'elle atteint l'intestin grêle, la radiologie garde son intérêt.

1) Abdomen sans préparation

retrouve parfois un aspect épaissi et nodulaire de la paroi colique avec des images aériques dessinant un côlon tubulé et raccourci avec perte des haustrations et arrondissement des angles. Il permet de poser le diagnostic de colectasie qui constitue (avec la perforation) une contre-indication formelle à l'opacification barytée et à l'endoscopie.

2) Le lavement baryté

Il est généralement pratiqué après un régime sans résidus et une préparation par vidange colique. Lorsque le diagnostic de RCH est suspecté ou connu, il est souhaitable d'utiliser peu de baryte, sous une faible pression, et de réaliser le lavement baryté sans préparation colique préalable pour ne pas aggraver la poussée de la maladie. Le lavement baryté standard permet habituellement de mettre en évidence des signes précoces et d'évaluer l'extension des lésions. L'étude en double contraste est contre-indiquée en phase aiguë de la maladie. Au cours des formes graves, on peut proposer l'utilisation d'un produit hydrosoluble radio-opaque car la baryte pourrait aggraver la poussée et favoriser la colectasie.

Le stade précoce de la maladie est marqué par des anomalies du tonus : hypotonie, diminution de la longueur du côlon, diminution d'expansibilité.

Les haustrations sont festonnées et disparaissent à un stade plus avancé. Au décours des premières poussées, ces anomalies peuvent être réversibles. Les bords sont irréguliers et marqués par des images d'altération sous forme de fines indentations, de spicules, traduisant la présence d'ulcérations plus ou moins profondes. Sur les clichés en évacuation, le relief muqueux est épaissi

ou absent.

Au stade intermédiaire, les ulcérations marginales sont plus profondes, mesurant plus de 2 mm. La pénétration de la baryte au fond de l'ulcération donne un aspect en « bouton de chemise ». Les ulcérations sont parfois confluentes, réalisant une dissection intramurale qui se traduit sur l'abdomen sans préparation par une image de pneumatose colique. Après opacification, on obtient des images en double contour. En évacuation, l'oedème de la muqueuse réalise des images en « empreintes de pouce ». Les pseudopolypes sont au mieux analysés par la technique du double contraste.

L'espace intermarginal a un aspect de pavage hétérogène. Au niveau du rectum, l'ampoule rectale perd son aspect joufflu et devient fusiforme.

L'espace présacré élargi mesure plus de 1,5 cm.

Au *stade chronique*, la fibrose de la lamina propria donne au côlon un aspect rigide avec disparition des haustrations, arrondissement des angles, splénique et hépatique, diminution du calibre de la longueur réalisant la microcolie et une microrectie. Des pseudopolypes sont mis en évidence. Au cours d'une poussée, des ulcérations superficielles et profondes peuvent être mises en évidence.

Sur le *plan topographique*, l'atteinte colique peut être totale ou partielle mais toujours distale. Au cours de l'évolution, l'atteinte peut rester localisée ou progresser de façon ascendante, sans zone saine intermédiaire. Dans la pancolite, la valvule de Bauhin est béante et épaissie avec passage important du produit de contraste dans le grêle. L'iléon terminal a un aspect radiologique normal sauf parfois sur quelques centimètres (jusqu'à 5 à 7 cm) réalisant un aspect d'iléite dite « par reflux » ou *backwash ileitis* des auteurs anglo-saxons.

L'étude radiologique permet donc un bilan lésionnel et topographique de la maladie. L'aspect granulaire de la muqueuse est très évocateur du diagnostic. La continuité, la symétrie, le caractère diffus des lésions, l'atteinte rectale avec progression ascendante et le respect de la dernière anse grêle, sont des éléments caractéristiques de la maladie. Cependant, ces signes ne sont pas

spécifiques, rendant la distinction entre RCH et MC parfois très difficile.



Figure-9 Aspect radiologique au cours de la rectocolite. Abdomen sans préparation. Dilatation aérienne de tout le côlon avec un diamètre du côlon transverse supérieur à 7 cm.

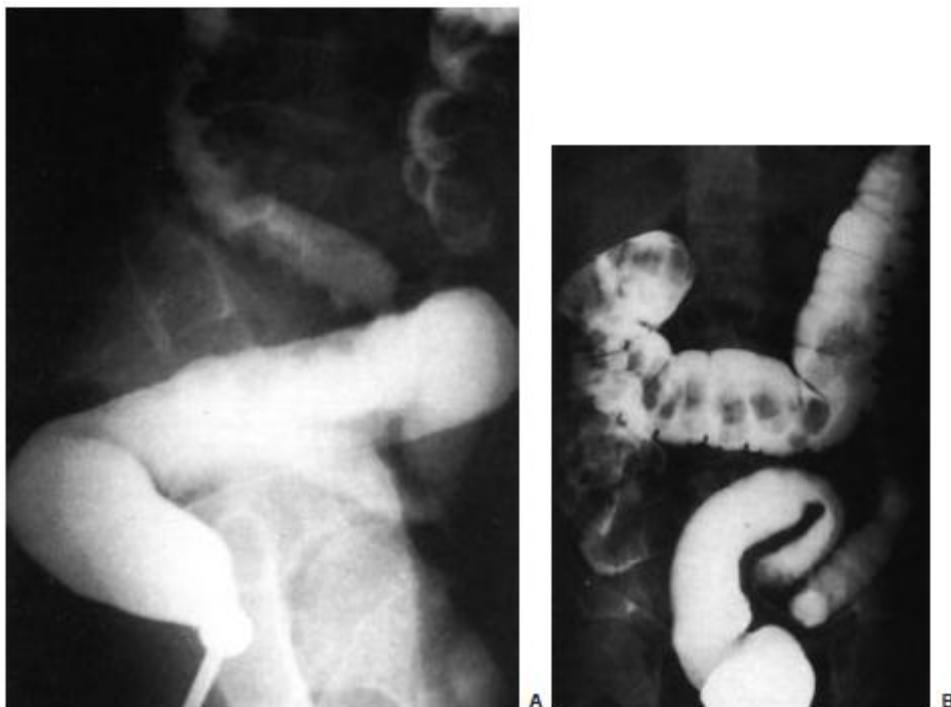


Figure 10 Aspect radiologique au cours de la rectocolite à un stade précoce: on remarque les anomalies du tonus avec la diminution d'expansibilité, les haustrations sont festonnées et ont tendance à disparaître. Atteinte limitée au rectum au sigmoïde (A, B).



**Figure 11 Aspect radiologique au cours de la rectocolite :
ulcérations profondes coliques gauches.**



Figure 12 Aspect radiologique de rectocolite : image en doubles contours liée à la confluence d'ulcérations en « bouton de chemise » aboutissant à une dissection intramurale.



Figure 13 Aspect radiologique de rectocolite à un stade séquellaire : le côlon prend un aspect rigide avec disparition des haustrations, arrondissement des angles, diminution du calibre et de la longueur aboutissant à une microcolie gauche.

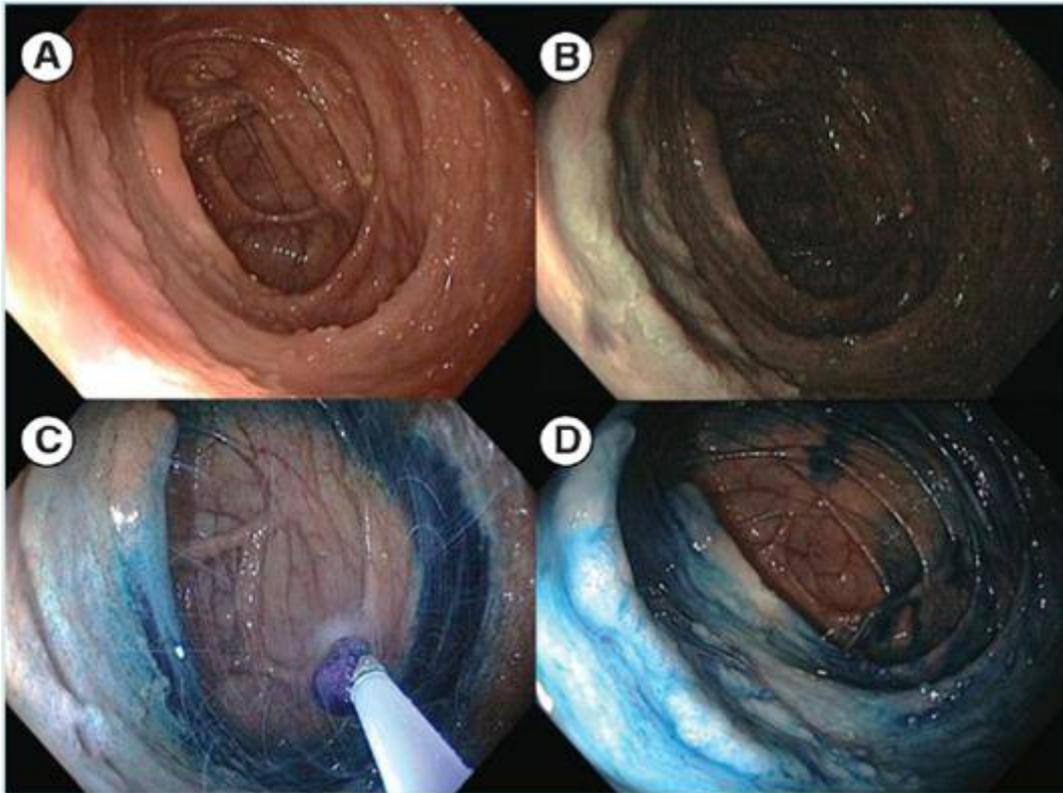


Figure 14 chromoendoscopie : DALM chez un patient ayant une RCH évoluant depuis plusieurs années (A) La lésion est mieux délimitée et plus détectable avec le NBI (B) ou la chromoendoscopie au bleu de méthylène 0.1%

VI. Scintigraphie

Les avantages de la scintigraphie aux leucocytes (SL) marqués au technétium (Tc) consistent en l'absence de préparation intestinale ; elle fournit un bilan d'extension de la maladie ; elle permet d'évaluer l'activité de la maladie en calculant un score d'activité sur le scanner par comparaison de la fixation hépatique, splénique et médullaire avec la fixation colique.

Les inconvénients et les limites de la scintigraphie résident en son coût relativement élevé, la nécessité d'une équipe spécialisée dans le marquage des leucocytes et l'irradiation potentielle des malades.

Cet examen garde un intérêt majeur dans les formes sévères, contre-indiquant la radiographie et la coloscopie ainsi que dans les cas de dissociation importante entre l'état clinique du malade et l'importance des lésions anatomiques. La précision du scanner (tomodensitométrie ou TDM) et de la SL marquée au ^{99m}Tc -HMPAO a été étudiée prospectivement chez 32 malades pour la détection des localisations intestinales, l'activité de la maladie inflammatoire et les complications au cours des MICI en poussée.

Pour chaque segment intestinal, les résultats de la TDM et la SL ont été codés par un observateur en simple aveugle. Les résultats de l'intervention chirurgicale ou de l'endoscopie ont servi de *gold standard*. Au cours de la MC (17 patients), la TDM a détecté une anomalie intestinale (sensibilité 71 %, spécificité 98 %), des abcès (sensibilité et spécificité : 100 %) et des fistules (sensibilité 80 %, spécificité 100 %). Dans cette indication, la SL avait une sensibilité de 79 % et une spécificité de 98 % pour la détection de l'activité inflammatoire. La détection des complications était mauvaise avec la SL. Au cours de la RCH (15 patients), la SL a permis de prédire une extension proximale de l'atteinte colique plus souvent que la TDM. De ce fait, au cours de la MC, la TDM est supérieure à la SL pour la localisation des formes actives et des sténoses fibreuses intestinales et dans la détection des abcès et des fistules. Au cours de la RCH, la SL visualise l'extension proximale des lésions plus précisément que la TDM.

VII. Autres

La recherche d'anticorps p-ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) et ASCA (anticorps anti saccharomyces cerevisiae) n'est pas recommandée du fait de leur faible sensibilité.

Un antigène p-ANCA positif et des tests ASCA négatifs peuvent évoquer une RCH.

VIII. Évaluation et classification de l'activité

1) Score d'activité de la RCH

Parmi les nombreuses classifications de l'activité de la RCH, il en existe deux principales :

la **classification de Montréal** qui se base sur la classification de True Love and Witt, et le **score Mayo** qui est plus utilisé dans les essais cliniques.

Ces classifications reposent sur des critères cliniques, biologiques (Hémoglobine, PCR), endoscopiques, histologiques et d'imagerie et permettent de décider de la prise en charge thérapeutique de RCH, ainsi que son suivi (dépistage du cancer colorectal).

1.1) La classification de Montréal

Elle classe l'activité de la maladie en 4 groupes :

S0 rémission, S1 légère, S2 modérée et S3 sévère.

	S0 Remission	S1 Mild	S2 Moderate	S3 Severe
Stools/day	Asymptomatic	≤4	>4	≥ 6 <i>and</i>
Blood		May be present	Present	Present
Pulse		All	minimal, or no signs	>90 bpm <i>or</i>
Temperature		Normal	of systemic toxicity	>37.5 °C <i>or</i>
Haemoglobin				<10.5 g/dL <i>or</i>
ESR				>30 mm/h

Tableau 3. Classification de Montréal de l'activité de la RCH

Mayo index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1–2/day>normal	3–4/day>normal	5/day>normal
Rectal bleeding	None	Streaks	Obvious	Mostly blood
Mucosa	Normal	Mild friability	Moderate friability	Spontaneous bleeding
Physician's global assessment	Normal	Mild	Moderate	Severe

Tableau 4 : score de Mayo

1.2) Le score de Mayo :

la RCH est dite active lorsque le score se situe entre 6 et 12

2) Marqueurs non invasifs reflétant l'activité :

2.1) La protéine C réactive (PCR) est un marqueur biologique de l'inflammation systémique synthétisé sous l'influence de l'interleukine 6, TNF α et IL1 β , qui reflète l'activité clinique, endoscopique et histologique des MICI.

Sa $\frac{1}{2}$ vie est courte, 19h, et permet de suivre l'évolution de l'inflammation.

Une PCR > 10mg/l après un an de colite extensive prédit un risque de chirurgie augmenté dans la RCH.

2.2) Les marqueurs d'inflammation des selles (calprotectine fécale, lactoferrine...) :

Un taux augmenté de ces marqueurs reflète l'inflammation intestinale quelque que soit la cause (infectieuse, inflammatoire...). Ils jouent un rôle dans le diagnostic et l'évaluation de la sévérité d'une poussée, ainsi que comme facteur pronostique de cicatrisation muqueuse et de rémission dans la RCH.

Ce marqueur doit encore être validé mais plusieurs études retrouvent déjà des résultats prometteurs. Il a une supériorité démontrée de sensibilité dans la MC pour prédire l'activité endoscopique, supérieure à la PCR et au CDAI.⁵³

Lors d'un traitement par biothérapie, la surveillance régulière de la CRP et de la calprotectine fécale est intéressante pour prédire et suivre la réponse au traitement. La chute précoce et prolongée de la calprotectine fécale prédit une réponse clinique durable.

IX. Autres classifications

Depuis 1955, de nombreuses classifications ont été proposées pour le diagnostic de la RCH et de la MC, et l'appréciation de leur gravité, généralement dans la perspective d'essais thérapeutiques.

1) Indice SDEC (système diagnostique des entérocolites cryptogénétiques)

Ce système a été élaboré de manière empirique; c'est le résultat d'un consensus d'experts de différents centres hospitaliers français. Le but était de disposer d'un instrument nosologique pour entreprendre des études coopératives. Le SDEC a été validé de manière empirique lors de la construction du score sur 120 dossiers, puis lors de protocoles prospectifs ultérieurs en particulier thérapeutiques.

Selon la topographie des lésions, le SDEC aboutit à la détermination d'un score (MC) ou de deux scores (MC et RCH) ; pour une affection donnée, le diagnostic est réputé certain si le score est supérieur à 12 et probable s'il est inférieur à 8.

Dans les localisations rectales ou rectocoliques, l'interprétation repose sur un diagramme à deux axes.

L'utilisation du SDEC comporte trois étapes :

- la première consiste à éliminer certaines affections pouvant simuler une entérocolite cryptogénétique (entérite radique, vasculaire, parasitaire, iatrogène, infectieuse) ;
- la deuxième consiste uniquement à déterminer la localisation des lésions sur l'intestin consistant à huit catégories topographiques ;
- la troisième est fonction de la topographie des lésions et consiste à calculer un score diagnostique

2) Indice OMGE-IBD (organisation mondiale de gastroentérologie - « inflammatory bowel disease »)

Ce système a été élaboré dans le cadre d'une vaste enquête internationale regroupant trente centres, dans 16 pays, sous l'égide de l'OMGE. L'étude a consisté à recueillir de manière prospective, une série de variables cliniques, biologiques, morphologiques chez 1 056 patients atteints de MC ou de RCH. Pour chaque patient, le clinicien responsable indiquait son propre diagnostic. Une analyse bayésienne a permis d'affecter à chaque variable, selon son résultat, une valeur, un rapport de vraisemblance permettant un diagnostic informatisé. Ces valeurs ont été secondairement simplifiées par un usage manuel.

Ce système a été évalué sur une autre population (510 patients de huit centres) avec des résultats satisfaisants.

Les valeurs positives sont en faveur de la MC et les valeurs négatives en faveur de la RCH : score supérieur à 20 en faveur de la MC et score inférieur à 10 en faveur de la RCH.

3) Classification de Lennard-Jones

Cette classification est empirique, non validée, mais elle s'appuie sur l'exceptionnelle expérience de l'auteur et celle du Saint-Mark's Hospital de Londres.

Cette classification a été élaborée de manière prospective et empirique à l'occasion d'un des tout premiers essais contrôlés en gastroentérologie : il s'agissait d'évaluer l'effet de la cortisone contre un placebo. Cette étude a été réalisée dans cinq régions de Grande-Bretagne et a concerné 210 malades. La validité de cette classification a été confirmée par les résultats d'une étude rétrospective de 624 malades examinés dans les hôpitaux d'Oxford de 1938 à 1962. La mortalité varie en effet, selon le stade, de 0,8 % (poussée légère) à 10,8 % (poussée modérée) et jusqu'à 31,2 % (poussée sévère). Cette classification a donc bien une valeur prédictive du décès.

Cette classification a été très utile pour déterminer les formes graves qui devaient bénéficier d'une intervention chirurgicale précoce, mais n'oublions

pas que cette classification a été élaborée avant même l'isolement de la MC colique, que la sensibilité et la spécificité des paramètres constitutifs n'ont pas été évaluées et que les procédés thérapeutiques ont bien changé en 35 ans.

4) Classification endoscopique de la rectocolite hémorragique selon Baron

C'est en partant du constat que l'aspect du rectum était très variable au cours de la RCH que les auteurs décidèrent d'en déterminer les signes endoscopiques les plus reproductibles. L'expérience du Saint Mark's, en ce qui concerne la rectoscopie au cours de la RCH, est considérable. Près de 1 000 examens furent réalisés par chacun des trois auteurs pendant les 20 mois précédant l'étude ; 60 patients non hospitalisés furent examinés par les mêmes auteurs selon une grille préétablie comportant 13 paramètres. Les résultats furent très démonstratifs. Seuls quelques critères simples, binaires, étaient concordants entre les trois observateurs, en particulier le saignement spontané et la friabilité conduisant à proposer une classification en trois caractères. Certains paramètres pourtant très classiques, comme l'aspect granité de la muqueuse, n'étaient guère reproductibles. Près de 20 ans plus tard, l'étude a été complétée par d'autres auteurs sur 74 malades à l'occasion de 222 consultations. Le but était de voir si les grades endoscopiques sont corrélés à la sévérité de la maladie et à l'histologie. Les résultats sont clairs :

- les grades endoscopiques sont étroitement liés à cinq paramètres cliniques : bon état général, douleurs abdominales, fréquence des émissions, consistance des selles, rectorragies ;
- les grades endoscopiques sont imparfaitement liés aux anomalies de l'histologie standard et même à celles de l'histologie quantitative ; cette classification est simple, reproductible et elle a un sens puisque le grade endoscopique est lié à des critères évaluant la gravité clinique de la maladie ; elle a été largement utilisée dans de nombreux travaux. On peut reprocher à la classification de Baron d'avoir été conçue à partir de formes relativement peu sévères de la maladie puisqu'il s'agissait de malades ambulants.

	Sévère	Légère
Nombre de selles/j Température vespérale (°C)	≥ 6 (sanglantes) ≥ 37,5 en moyenne ou ≥ 37,8 pendant au moins 2 jours sur 4	≤ 4 (petites traces de sang) Absence de fièvre
Rythme cardiaque/min Hémoglobine % (g/dL)	≥ 90 ≤ 75 % de la normale (≤ 10,5)	Pas de tachycardie Pas d'anémie sévère
Vitesse de sédimentation (mm) à la première heure	≥ 30	< 30

Tableau 5 – Classification de la gravité des poussées de rectocolite hémorragique selon les critères clinicobiologiques de Truelove et Witts

Grade	Aspect macroscopique de la muqueuse
0	Normal
I	Muqueuse pathologique mais non hémorragique : pas de saignement spontané (à l'inspection initiale et au-dessus de l'instrument) ou au contact léger
II	Muqueuse modérément hémorragique : saignement au contact léger
III	Muqueuse sévèrement hémorragique : saignement spontané (à l'inspection initiale et au-dessus de l'instrument) et au contact léger

Tableau 6 – Classification endoscopique de la rectocolite hémorragique en fonction de l'aspect macroscopique de la muqueuse rectale selon Baron

5) Classification histologique selon Vissuzaine et al

La classification histologique de Vissuzaine, adaptation de la classification de Riddel, est destinée à mesurer, le plus adéquatement possible, l'importance de l'inflammation de la muqueuse. Elle prend toute sa valeur au stade de la réparation de la muqueuse, sous l'influence du traitement, permettant une juste appréciation des anomalies cytoarchitecturales parfois présentes à ce stade et qui peuvent poser un problème d'appréciation avec les états dysplasiques.

Grade	Aspect histologique de la muqueuse
I	Colite inactive : infiltration du chorion par des cellules mononucléées inflammatoires
II	Colite active d'intensité modérée : infiltration du chorion par des cellules inflammatoires polymorphes avec prédominance de mononucléaires
III	Colite active d'intensité sévère : infiltration sévère du chorion par des cellules inflammatoires polymorphes. Nombreux abcès cryptiques

Tableau 7 – Classification histologique en fonction de la gravité des lésions de la muqueuse colique au cours de la rectocolite hémorragique, selon Vissuzaine et al

X. Diagnostic différentiel

1) Maladie de Crohn

Les symptômes de la RCH et de la MC peuvent être similaires. La diarrhée est le symptôme dominant dans les deux maladies ; cependant, elle est de nature hémorragique chez plus de 90 % des cas de RCH. Les douleurs abdominales sont plus fréquentes dans la MC (95 %) et de localisation droite. La fièvre est fréquente dans la MC. L'altération de l'état général avec une perte de poids est plus fréquente dans la MC. La présence de lésions anales est très suggestive de MC (75 % des cas). L'atteinte du grêle conforte le diagnostic de MC. Certaines complications sont de loin plus fréquentes dans la MC que dans la RCH : les fistules (entérocutanées, entérovésicales et entérovaginales), les abcès intra-abdominaux et les sténoses segmentaires. L'extension périanale avec fistule et abcès est en faveur du diagnostic de MC. L'aspect endoscopique peut aider à faire la distinction entre RCH et MC. Dans la RCH, il y a toujours une continuité lésionnelle et l'atteinte rectale est quasi constante. L'atteinte iléale est pratiquement absente et, si elle existe, elle est sous la forme d'une iléite par reflux, chez moins de 10 % des cas. Dans la RCH, la muqueuse est fragile, hémorragique et granitée, rarement boursouflée ; dans la MC colique, il existe des fissurations et un aspect en « pavé » et la muqueuse est fréquemment boursouflée. Les ulcérations aphtoïdes ne se rencontrent jamais dans la RCH mais elles sont présentes dans la MC. Les sténoses segmentaires sont rares dans la RCH et fréquentes dans la MC. Les fistules spontanées sont absentes ou exceptionnelles dans la RCH ; les lésions anales sont rares dans la RCH mais fréquentes, en revanche, dans la MC, sous la forme de fistules anales simples ou multiples, ulcérations et fissures chroniques et lésions cutanées périanales.

L'histologie permet parfois de faire le diagnostic différentiel entre une RCH et une MC : dans la RCH, l'inflammation est localisée à la muqueuse et à la

sous-muqueuse ; elle n'est transmurale que dans la colite fulminante. Dans la MC, l'inflammation est transmurale. Dans la RCH, l'hypervascularisation est intense et l'oedème est modéré ; il existe une hyperplasie lymphoïde focale limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse superficielle. Les abcès cryptiques sont très fréquents dans la RCH et la sécrétion de mucus très altérée. La présence d'un granulome tuberculoïde de type sarcoïdosique confirme le diagnostic de la MC, toutefois il n'est retrouvé que dans 50 % des cas au maximum selon les séries.

En conclusion, certains éléments cliniques, endoscopiques et histologiques peuvent permettre de faire le diagnostic différentiel entre une RCH et la MC ; toutefois, nombre de cas de MICI restent inclassés ou indéterminés ; l'évolution ultérieure permet souvent de trancher.

2) Autres maladies coliques

2.1) Colites infectieuses

Les colites infectieuses en particulier à Shigella, Salmonella, Entamoeba, Giardia ou Campylobacter peuvent se présenter selon le même tableau qu'une possible RCH, mais n'ont généralement pas une évolution chronique.

La rectoscopie permet l'écouvillonnage rectal et des biopsies à visée histologique, bactériologique et parfois parasitaire doivent être pratiquées.

Dans les colites infectieuses, les biopsies ne montrent quasiment jamais de distorsion de l'architecture glandulaire ou d'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire. En revanche, la présence d'un infiltrat superficiel riche en polynucléaires et parfois l'abcès cryptique, est pour certains très évocatrice de colite infectieuse.

La coloscopie en cas d'infection avec *Shigella* ou *Campylobacter*, peut donner des informations identiques à celles de la RCH. En cas d'amibiase, il existe en coloscopie des ulcérations en « coups d'ongle » sur une muqueuse saine de 5 à 15mm de diamètre, recouvertes d'exsudat jaunâtre ; elles sont localisées le plus souvent dans le cæcum et le côlon ascendant, la lumière est sténosée et les parois indurées mais les biopsies retrouvent toujours les amibes hématophages. Le diagnostic repose sur l'examen bactérioparasitologique de

selles, la sérologie et l'examen histopathologique des biopsies perendoscopiques. Un épisode intercurrent d'infection colique à *Yersinia* qui s'accompagne de petites ulcérations hémorragiques de la muqueuse le plus souvent iléales, ou à l'un des autres germes déjà cités, justifie la recherche de ce germe lors de toute poussée ou aggravation d'une RCH antérieurement connue et stable.

Les colites infectieuses des maladies sexuellement transmissibles de l'homosexualité masculine peuvent parfois simuler une proctite hémorragique. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, *Herpes simplex*, *Treponema pallidum* peuvent provoquer une proctite. Une proctosigmoïdite à *Chlamydia* peut entraîner un ténesme, une diarrhée mucopurulente et évoluer pendant plus de 1 mois. La rectosigmoïdoscopie met en évidence une atteinte inflammatoire uniforme du rectum et du sigmoïde. Le diagnostic repose sur la sérologie et la mise en culture des biopsies à la recherche de *Chlamydia*. De même, une proctosigmoïdite herpétique peut entraîner un tableau semblable à celui d'une RCH. L'existence d'un ténesme vésical, d'une hyperalgie périanale, d'une éruption vésiculeuse périanale est un argument clinique important. L'endoscopie peut montrer des lésions vésiculeuses mais parfois la distinction macroscopique avec une RCH est impossible. L'examen histologique montre des inclusions virales et rectifie le diagnostic. Chez les patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (VIH), le CMV a été jugé responsable de colites chroniques. Bien qu'il existe habituellement une atteinte du grêle, la colite à CMV peut simuler en tout point une colite inflammatoire. Le diagnostic repose sur l'étude histologique et les cultures virales. Ces patients peuvent développer également une colite chronique à *Cryptosporidium* ou à *Isospora belli*. Ces parasites sont recherchés spécifiquement dans les selles. Il est cependant possible de les mettre en évidence à l'examen microscopique des biopsies réalisées au cours de la sigmoïdoscopie.

La diverticulite est caractérisée par la présence d'une muqueuse pétéchiale, épaissie, oedématiée, érythémateuse, et il existe des diverticules au milieu de cette muqueuse inflammatoire. L'âge des patients est un élément

discriminatoire.

2.2) Colite ischémique

Elle survient dans la majorité des cas (plus de 90 %) chez des sujets âgés de plus de 60 ans. La cause exacte n'est pas décelée chez plus de 75 % des patients mais un terrain ischémique peut être présent.

En endoscopie, l'atteinte est segmentaire et les lésions sont fréquemment localisées à l'angle gauche (35 %), au côlon descendant (35 %), au sigmoïde (20 %), au côlon droit (12 %), au transverse (5 %) et au rectum (6 %).

L'aspect endoscopique précoce (24 à 48 heures) est celui d'une muqueuse de couleur bleu foncé, violacé, oedémateuse et hémorragique. Il existe une nette démarcation entre la zone malade et la zone saine. Les biopsies sont aspécifiques mais peuvent être utiles au diagnostic lorsqu'elles révèlent un aspect de « nécrose de coagulation » avec disparition des glandes.

Le diagnostic repose sur la clinique (âge avancé, maladie cardiovasculaire, respiratoire, diabète et insuffisance rénale associée, douleurs abdominales dans plus de 80 % des cas avec rectorragies et diarrhée sanglante) et l'aspect endoscopique. Une colite ischémique chez un jeune incite à rechercher des troubles de la coagulation. La survenue des colites ischémiques est favorisée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et peut-être d'oestrogénostatifs. Les AINS peuvent déclencher des colites aiguës et réactiver les MICI.

2.3) Autres colites

Les *colites pseudomembraneuses* sont souvent secondaires à la prise d'antibiotiques et facilement identifiables à l'endoscopie par leurs plaques jaunâtres, surélevées, siégeant sur une muqueuse peu fragile. La présence de toxines de *Clostridium difficile* dans les selles va être recherchée.

Les *colites hémorragiques postantibiotiques* surviennent entre le deuxième et le septième jour après le début d'un traitement par l'ampicilline ou d'autres bêtalactamines. Les symptômes sont ceux d'une diarrhée sanglante avec douleurs abdominales. L'infection par *Klebsiella oxytoca*, induisant des lésions de la microvascularisation colique, est l'étiopathogénie la plus

probable. En endoscopie, les lésions sont segmentaires, le plus souvent coliques droites, d'évolution spontanément favorable en moins de 1 semaine après l'arrêt de l'antibiotique.

La *colite collagène* est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence d'un dépôt épais de collagène dans la muqueuse colique.

Endoscopiquement, la muqueuse apparaît légèrement inflammatoire et le plus souvent tout à fait normale. L'image histologique est diagnostique : épaissement de la membrane basale.

Le *côlon irritable* peut être facilement distingué de la RCH par l'anamnèse et l'absence de lésions endoscopiques.

Les *hémorroïdes* ou les *fissures anales* avec rectorragies peuvent prêter à confusion. Ici l'anuscopie est utile.

Le *cancer rectocolique* doit être bien sûr éliminé devant la présence d'une diarrhée et de rectorragies chez un patient âgé de plus de 45 ans.

D'*autres maladies plus rares* comme l'ulcère solitaire vrai du côlon, qui se présente comme une ulcération très creusante, hémorragique et totalement isolée, et dans le rectum : à cet endroit, cette lésion est parfois secondaire à des traumatismes ou à des troubles majeurs de la défécation. La schistosomiase colique est caractérisée par la présence de pseudopolypes identiques à ceux retrouvés dans les MICI.

D'*autres pathologies iatrogènes*, comme la rectite radique, ou secondaire au glutaraldéhyde après coloscopie, les rectites médicamenteuses (Di-Antalvict) peuvent également se présenter avec une diarrhée ou une rectorragie, mais dans ce cas, l'histoire clinique de la maladie rend le diagnostic aisé.

COMPLICATIONS
LOCALES DE LA
RECTOCOLITE
HEMORRAGIQUE

I. Perforation colique

Il s'agit d'une complication redoutable grevée d'une lourde mortalité. La fréquence varie de 2 à 8%. La colectasie prédispose à la perforation. Le risque de perforation est plus élevé dans les formes graves et les pancolites, même en l'absence de colectasie. La perforation survient plus fréquemment lors de la première poussée, probablement en raison de l'absence de fibrose pouvant marquer le processus de cicatrisation des poussées précédentes. La plupart des perforations surviennent dans le côlon gauche et plus particulièrement le sigmoïde. La corticothérapie a été suggérée comme un facteur de risque de perforation colique mais quelques investigateurs trouvent que ceci n'est pas le cas. Toutefois, les corticoïdes peuvent être la source de retards diagnostique et thérapeutique car ils masquent la symptomatologie en réalisant un tableau de péritonite asthénique. Le pneumopéritoine radiologique est un signe tardif. En présence d'une non-amélioration des symptômes et des signes généraux au bout de quelques jours de traitement médical optimal d'une colectasie, l'indication opératoire ne doit pas être différée.

II. Colectasie

C'est une complication gravissime de la poussée de la RCH. Elle est définie comme une dilatation colique dont la dimension critique varie en fonction du siège : au-delà de 5 cm au niveau du côlon gauche, au-delà de 7 cm au niveau du transverse et du côlon droit (sans obstacle sous-jacent). Il s'agit d'une complication qui met en jeu le pronostic vital. L'incidence de la colectasie au cours de la RCH est estimée entre 1,6 et 13 %. Elle survient quand le processus inflammatoire s'étend au-delà de la sous-muqueuse dans la

muscleuse ; le côlon perd sa capacité de se contracter et par conséquent se dilate. La colectasie survient le plus souvent chez les patients qui ont une pancolite. Elle serait plus fréquente lors de la première poussée ou au début de l'évolution de la maladie mais peut également constituer la manifestation révélatrice de la maladie. Les aspects macroscopiques et histologiques sont ceux des rectocolites graves.

Les agents pharmacologiques qui diminuent la motilité intestinale peuvent jouer un rôle favorisant ou aggravant dans la colectasie. Ce sont les drogues anticholinergiques, les dérivés opiacés, les neuroleptiques et les antidiarrhéiques. Pour cette raison, ces drogues ne doivent pas être prescrites lors des poussées de la maladie. Lors des poussées légères de la maladie, ces médicaments doivent être utilisés avec une grande prudence et il faut conseiller aux patients de les arrêter si les symptômes s'aggravent.

L'opacification colique et la colonoscopie constituent aussi des facteurs déclenchants temporaires de la colectasie. La distension du côlon avec la baryte et/ou l'insufflation de l'air pendant la coloscopie pourraient réduire le flux sanguin déjà limité dans la paroi colique. La distension rapide du côlon avec la baryte ou l'air peut forcer les bactéries et les autres contenus intestinaux à pénétrer dans la paroi colique ulcérée, provoquant une aggravation de l'inflammation colique.

Les *critères de diagnostic de colectasie* sont :

- l'évidence radiographique de la distension colique associée à au moins trois des quatre conditions suivantes : fièvre supérieure à 38,6 °C, rythme cardiaque supérieur à 120/min, leucocytose neutrophile supérieure à 10 500/mm³, anémie ;
- un signe de toxicité au moins doit être présent : déshydratation, confusion mentale, perturbations des électrolytes, hypotension ;
- l'examen physique du patient révèle une fièvre, un pouls rapide filant et une hypotension posturale ; l'abdomen est sensible et un météorisme peut être rencontré ; la dilatation colique cause une distension abdominale ; la diminution du péristaltisme est responsable du ralentissement du transit

intestinal et du silence anormal à l'auscultation abdominale ; en cas de perforation, la défense pariétale peut manquer ou être masquée par le météorisme ; la radiographie d'abdomen sans préparation permet de porter le diagnostic. Cet examen doit être répété de façon biquotidienne afin de préciser l'évolution de la colectasie ; celle-ci se présente sous la forme d'une dilatation colique intéressant la totalité du côlon ou est parfois limitée au côlon transverse (le gaz tend à s'accumuler dans la partie la plus haute du côlon qui est le transverse quand le patient est en position couchée). Lorsqu'une image de double contour gazeux est présente, elle traduit le risque de perforation. Les patients atteints de colectasie peuvent être anémiques en raison de la perte sanguine et présentent habituellement une leucocytose neutrophile. L'hypokaliémie et l'hypoalbuminémie (dus à la perte du potassium et à une diarrhée éventuelle) peuvent être également rencontrées. Le traitement médical consiste à réduire le risque de perforation et à restaurer l'activité motrice normale du côlon rapidement. Le patient est gardé à jeun et un tube nasogastrique est placé. L'aspiration nasogastrique réduit la quantité de gaz et de liquide intestinal. Le patient est également mis sous perfusion intraveineuse pour la correction des troubles hydroélectrolytiques. Une antibiothérapie à large spectre peut être également prescrite ; un traitement par la prednisone (40 mg/j) peut être tenté. Les signes d'amélioration sont la diminution du périmètre abdominal et le retour du péristaltisme. La détérioration est marquée par le développement d'une sensibilité à la palpation et d'un rebond, augmentation du périmètre abdominal et un collapsus cardiovasculaire. Les signes de perforation peuvent être perçus. La persistance d'une fièvre au-delà de 48 heures, malgré une corticothérapie à grande dose, suggère une perforation ou un abcès. Si le patient ne s'améliore pas cliniquement, après un traitement médical de 48 heures, le risque de perforation augmente et l'intervention chirurgicale est alors indiquée. La mortalité est élevée, entre 13 et 21 %, et beaucoup plus élevée dans certaines séries suite au retard de diagnostic et de la mise en oeuvre du traitement. La mortalité opératoire passe de 2 % en cas de colectasie sans perforation à 44 %

en présence d'une perforation. La colectasie est donc une urgence qui nécessite une surveillance médicochirurgicale étroite et où la décision de l'intervention chirurgicale ne doit pas être retardée si le patient ne répond pas au traitement médical après les premières 24 ou 48 heures.

III. Rétrécissements

La fréquence des rétrécissements importants dans la RCH est estimée entre 6,3 et 11,2 %. La plupart des rétrécissements sont courts, mesurant 2 ou 3 cm de long mais pouvant être étendus, dépassant 30 cm et intéresser tous les segments coliques, mais situés le plus souvent au niveau du sigmoïde et du rectum. Ils surviennent après au moins 5 ans d'évolution de la maladie, souvent chez les patients ayant une maladie étendue, sans rémission symptomatique. Sur le plan histologique, ils correspondent à une hyperplasie de la muqueuse, une fibrose de la sous-muqueuse, une hypertrophie musculaire. Les symptômes associés aux rétrécissements consistent en l'augmentation de la fréquence des selles et une incontinence fécale. Dans la RCH, les rétrécissements peuvent être associés au cancer et sont considérés comme potentiellement malins. Les biopsies réalisées sont parfois non contributives et ne contiennent pas nécessairement du tissu malin, raison pour laquelle le développement d'un rétrécissement chez un patient présentant une RCH de longue date peut nécessiter sa résection en raison du risque de néoplasie.

IV. Rectocolite hémorragique et dysplasie

La dysplasie est considérée comme une lésion précancéreuse mais il n'est pas exclu qu'un cancer puisse survenir de novo. La dysplasie est définie comme une prolifération épithéliale néoplasique mais non invasive.

Elle peut être classifiée en trois catégories principales :

- muqueuse non dysplasique ;
- muqueuse peut-être dysplasique ;
- muqueuse dysplasique.

La muqueuse dysplasique est elle-même divisée en dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade. Le terme de carcinome in situ, considéré comme ayant la même signification que la dysplasie de haut grade, tend à être abandonné; il a pourtant le mérite d'une signification. La reproductibilité du diagnostic de dysplasie intraobservateur est bonne mais la reproductibilité interobservateurs l'est moins surtout pour la catégorie muqueuse peut-être dysplasique où les divergences peuvent atteindre 50 %. Ces résultats impliquent une confirmation du diagnostic par un deuxième pathologiste lorsqu'une colectomie est envisagée. L'étude des pièces de colectomie pour cancer sur RCH montre qu'une dysplasie associée n'est retrouvée que dans 70 % des cas. Des cancers peuvent donc se développer sans qu'une dysplasie soit détectable. Lorsqu'une colectomie est effectuée en raison de la découverte d'une dysplasie de haut grade, un cancer est déjà présent dans 45 % des cas. Ce risque passe à 70 % quand la dysplasie est associée à un aspect coloscopique anormal. La répartition de la dysplasie est inhomogène sur le côlon et de ce fait un accord s'est institué sur la nécessité de biopsies étagées multiples, tous les 10 cm avec des biopsies supplémentaires sur tout aspect endoscopique suspect.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la conduite à tenir suivante devant une dysplasie survenant chez un patient atteint de RCH :

– si la dysplasie est de haut grade, le diagnostic doit être confirmé par un deuxième pathologiste et retrouvée sur une deuxième série de biopsies. La dysplasie de haut grade confirmée conduit, en effet, à une indication chirurgicale ;

– la conduite à tenir devant la dysplasie de bas grade n'est pas établie : chirurgie pour certains, surtout si elle est associée à une anomalie endoscopiquement visible, surveillance renforcée pour d'autres afin de renouveler les prélèvements aux mêmes sites et de réduire les problèmes d'échantillonnage.

La découverte d'une lésion macroscopique plane ou polypoïde au cours de la surveillance d'une RCH de longue durée d'évolution pose un problème particulier : si elle s'accompagne d'une quelconque dysplasie en muqueuse plane, a fortiori en cas de lésion en relief (masse), une colectomie est indiquée car le risque de cancer est élevé, il s'agit de la notion de DALM (*dysplasia associated lesion or mass*) ; en l'absence de dysplasie, un traitement endoscopique est seulement nécessaire avec une surveillance très attentive. L'étude de l'ADN en cytométrie de flux apporte un élément supplémentaire à la surveillance de ces patients. Il s'agit d'une technique relativement simple, permettant d'analyser l'ADN-ploïdie de nombreuses cellules à partir de biopsies fraîches ou congelées ; une ADN-aneuploïdie (quantité anormale d'ADN) est retrouvée dans 20 % des RCH évoluant depuis plus de 10 ans. L'étude des mutations du gène suppresseur de tumeurs TP53 et de l'expression anormale de la protéine p53 pourrait également être un marqueur précoce des risques de transformations carcinomateuses de la muqueuse colique au cours des RCH.

Le taux de dysplasie est très élevé (90 %) dans les sténoses coliques qui doivent représenter une indication formelle à la chirurgie.

La chirurgie est indiscutablement proposée quand le diagnostic de cancer est posé. Devant une sténose, qui est un cancer jusqu'à preuve du contraire, la dysplasie de haut grade est une indication formelle mais, souvent, la dysplasie de bas grade l'est également chez un patient jeune porteur d'une pancolite

ayant commencé tôt dans l'existence, devant une indication associée, qui se surajoute à la dysplasie : mauvaise qualité de vie sous traitement médical, corticodépendance, DALM, saignements importants, certaines manifestations extradiigestives sensibles au traitement chirurgical (arthralgies, lésions cutanées, thrombose veineuse), enfin le manque d'observance de la surveillance coloscopique peut être une indication chirurgicale pour une pancolite de longue durée d'évolution.

V. Autres complications

1) Hémorragie massive

Elle concerne les formes graves et constitue rarement à elle seule une indication chirurgicale. Elle nécessite des transfusions et cède habituellement au traitement médical.

2) *Complications anorectales*

Elles sont rares au cours de la RCH et se voient en général à la phase active des formes graves ou étendues.

TRAITEMENT DE LA
RCH

I. Traitement médical

Il a pour but dans l'immédiat de restaurer un équilibre nutritionnel, d'interrompre l'hémorragie, la diarrhée, l'infection, de corriger l'anémie, l'hypoprotéinémie et le déséquilibre hydroélectrolytique. À long terme, son but est de diminuer la fréquence des poussées évolutives.

Dans l'incertitude étiologique, le traitement médical est essentiellement symptomatique.

1) Salicylés

La *sulfasalazine* (Salazopyrinet) est composée de deux molécules, le 5-aminosalicylate (5-ASA) ou mésalazine en Europe, mésalamine aux États-Unis, qui est responsable de l'activité thérapeutique, et la sulfapyridine responsable de la majorité des effets secondaires ; 1 g de sulfasalazine contient 400 mg de 5-ASA. L'effet de ce dernier s'exerce par une action directe de la molécule sur les lésions. Afin de permettre l'acheminement du 5-ASA jusqu'au site des lésions en limitant son absorption au niveau des segments digestifs situés en amont, et d'améliorer la tolérance tout en gardant l'efficacité du principe actif, de nouveaux dérivés salicylés sont apparus dans les années 1980.

La *mésalazine*, commercialisée sous le nom de Pentasat, existe en comprimés de 250 mg et 500 mg, libérant du 5-ASA dans le duodénum et le côlon.

Environ 50 % de 5-ASA arrivent dans le côlon après la prise orale. Le Pentasat existe également sous forme de suspension rectale de 1 g et de suppositoires de 1 g. La mésalazine est commercialisée aussi sous le nom de Rowasat qui existe en comprimés de 250 mg et 500 mg, libérant du 5-ASA dans l'iléon terminal. Il existe aussi en suppositoires de 0,5 g.

L'*olsalazine*, commercialisée sous le nom de Dipentumt, est un analogue de la sulfasalazine couplant le 5-ASA à un véhicule autre que la sulfapyridine

pour accroître la tolérance ; il existe sous forme de gélules de 250 mg, libérant du 5-ASA dans le côlon et permettant à plus de 98 % de 5-ASA d'arriver dans le côlon après la prise orale.

Les mécanismes de l'effet anti-inflammatoire du 5-ASA sont multiples : il pourrait s'agir d'une stimulation de la production des prostaglandines avec une inhibition du PAF (*platelet activating factor*), une action antiradicaux libres, une réduction de la libération de l'interleukine-1 et une inhibition de la réponse chimiotactique aux leucotriènes-B4 .

Les salicylés sont indiqués dans le traitement de poussées de RCH ainsi que dans le maintien de la rémission.

1.1) Dans la RCH distale en poussée

L'efficacité de la mésalazine donnée par voie rectale sous forme de suppositoires, lavements ou mousses dans la RCH distale en poussée est bien établie. Les lavements et les mousses atteignent au plus l'angle colique gauche, et les suppositoires atteignent le côlon sigmoïde distal. Les mousses sont supérieures aux lavements en termes de distribution intracolique et de tolérance mais ne sont pas encore commercialisées en France.

La mésalazine donne, en 4 à 6 semaines, des taux respectifs de rémission clinique, endoscopique et histologique de 70 %, 50 % et 30 %, supérieurs à ceux observés sous placebo. Elle est aussi, voire plus, efficace que les corticoïdes. Les lavements et mousses ont un effet thérapeutique sur les formes rectales, rectosigmoïdiennes et rectocoliques gauches, l'effet des suppositoires n'étant démontré que dans les proctites. La posologie de 1 g est suffisante car il n'existe pas d'effet dose-réponse. L'association 5-ASA rectale et orale est plus efficace que chacun des deux produits pris séparément. Une méta-analyse récente confirme la grande efficacité de la mésalazine rectale avec un odd-ratio du 5-ASA versus placebo de respectivement 5,36, 10,04, et 10,31 pour l'amélioration symptomatique, endoscopique et histologique.

Le 4-aminosalicylate (4-ASA) est aussi très efficace sous forme de lavements

dans la RCH distale. Il donne un taux de rémission clinique de 85 % à la dose de 2 g/j, comparable à celui obtenu avec 20 mg de prednisolone.

1.2) Dans les formes plus étendues de RCH

La dose de 4 à 6 g/j de sulfasalazine orale donne environ 80 % de rémission ou d'amélioration clinique en 4 à 6 semaines dans les poussées légères et modérées de RCH. Le taux de rémission clinique induit par les salicylés de deuxième génération varie beaucoup d'un essai à l'autre (de 15 à 60 % en 4 à 8 semaines) car les critères de rémission sont variables. Une importante méta-analyse

montre que l'odds-ratio pour l'induction de la rémission est de 2,02 pour l'ensemble des salicylés oraux versus placebo. Les salicylés de deuxième génération ont une efficacité analogue à la sulfasalazine et sont donc probablement équivalents entre eux. La dose minimale efficace de 5-ASA dans le traitement des poussées modérées de RCH est de 2 g/j. En méta-analyse, il y a une tendance à la présence d'une relation dose-réponse mais le lien dose-effet semble faible.

L'olsalazine a une efficacité analogue à celle de la mésalazine et une relation dose-effet. La posologie de 3 g/j était plus efficace que celle avec 1,5 g et 0,75 g/j. Il semble raisonnable de prescrire pour une poussée 2 à 4 g/j de mésalazine ou de 2 à 3 g/j d'olsalazine. Il est aussi utile d'associer un salicylé par voie rectale de façon à réduire au plus vite le syndrome rectal, ne serait-ce que pour améliorer le confort du malade.

1.3) Maintien de la rémission dans la RCH distale

La mésalazine rectale est efficace dans le traitement d'entretien de la RCH distale. Le maintien en rémission à 1 et 2 ans est de 70 à 80% contre 15 à 20 % sous placebo. Il n'y a pas de relation dose-effet. Les suppositoires pour les rectites peuvent être prescrits. L'alternance des suppositoires avec les lavements (un lavement tous les 3 jours ou 7 jours par mois) semble aussi être efficace que la forme orale pour le maintien de la rémission.

1.4) Maintien de la rémission dans la RCH plus étendue

La mésalazine à 4 g/j est deux fois plus efficace que le placebo dans le maintien de la rémission à 12 mois (64 % et 38 % ; $p = 0,001$). L'olsalazine, à 0,5 - 2 g/j est aussi efficace que la sulfasalazine à 2 - 4 g/j. La dose de 2 g/j d'olsalazine semble plus efficace dans les proctites et chez les malades en rémission depuis moins de 12 mois. L'association 5-ASA oral à 1,6 g/j et en lavements (4 g, 2 fois par semaine) donne un taux de maintien en rémission à 12 mois de 72 % contre 39 % pour le seul 5-ASA oral.

1.5) Effets secondaires des salicylés

Les effets secondaires de la sulfasalazine sont assez fréquents (15 à 20 %). Les salicylés de seconde génération ont beaucoup moins d'effets secondaires que la sulfasalazine et sont bien tolérés par 80 à 90 % des malades.

Le plus fréquent des effets secondaires des salicylés de seconde génération est la diarrhée induite par l'olsalazine qui est due à un effet sécrétoire de la molécule mère sur l'intestin et survient chez environ 10 % des malades, se rencontrant plus fréquemment en cas de pancolite. Elle régresse rapidement après l'arrêt du traitement. Pour essayer de réduire la fréquence de cet effet secondaire, il faut instituer progressivement la pleine dose et donner les prises à la fin des repas.

Les autres effets secondaires sont rares mais parfois graves : pancréatite, péricardite, myocardite, hépatotoxicité sévère, alvéolite pulmonaire fibrosante, anémie aplastique, syndrome néphrotique et néphropathie tubulointerstitielle. Ces néphropathies sont souvent irréversibles surtout lorsque la prise de 5-ASA excède 10 mois. Il faut donc surveiller la créatinine plasmatique et le sédiment urinaire chez les patients recevant de la mésalazine au long cours.

Il a été rapporté des exacerbations de la RCH par hypersensibilité à la mésalazine.

La Salazopyrinet est sans danger en cours de grossesse et d'allaitement.

Les nouveaux salicylés sont probablement sans danger mais imposent

cependant de rester prudent en raison de l'insuffisance de recul. Un cas de néphropathie interstitielle chez un nouveau-né, dont la mère avait pris de la mésalazine durant la grossesse, a été récemment rapporté.

En conclusion, dans la RCH distale, la mésalazine rectale, administrée à la dose de 1 g/j, est très efficace pour le traitement des poussées et le maintien de la rémission. Dans la RCH étendue, la mésalazine et l'olsalazine par voie orale, ont une certaine efficacité pour le traitement des poussées (2 à 4 g/j et 2 à 3 g/j, respectivement) et le maintien de la rémission (2 à 3 g/j et 1 à 2 g/j) faisant environ deux fois mieux que le placebo. Leur efficacité est analogue à celle de la sulfasalazine mais avec une meilleure tolérance. Enfin, il semble que l'obtention d'une rémission endoscopique et histologique retarde la survenue de la poussée ultérieure de la RCH .

2) Corticoïdes

Les corticoïdes constituent le traitement le plus efficace des poussées de RCH, quelle que soit leur localisation.

Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs aux corticoïdes et inhibent la production des paramètres de la réaction inflammatoire. L'efficacité des corticoïdes classiques (hydrocortisone et prednisolone), administrés par voie générale et rectale dans la RCH en poussée, est bien établie depuis les années 1950. Il existe un effet dose-réponse : 60 ou 40 mg de prednisolone sont plus efficaces que 20 mg. Les poussées sévères requièrent une corticothérapie parentérale, les malades corticorésistants relèvent habituellement de la chirurgie.

Le métrasulfobenzoate de prednisolone (Solupredt) est peu absorbé après administration rectale. On peut le prescrire en lavements grâce à une prescription magistrale (40 mg dissous dans 60 à 100mLd'eau). Récemment, un freinage notamment de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été rapporté après utilisation du métrasulfobenzoate de prednisolone.

Les corticoïdes ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Il faut être en revanche prudent en cas d'administration chez l'enfant et l'adolescent en

raison de leur effet ralentissant sur la croissance.

En raison d'effets secondaires, surtout en cas de prescription prolongée (ostéonécrose aseptique, cataracte sous-capsulaire postérieure, vergetures, retard de croissance, certaines myopathies, l'ostéoporose et les tassements vertébraux), de nouveaux corticoïdes, à métabolisme rapide, ont été mis au point.

Ils comportent le pivalate de tixocortol, la béclo méthasone, la fluticasone et le budésonide. Ils ont une action surtout topique afin d'éviter les effets indésirables des corticoïdes classiques. Ils ont une affinité pour le récepteur et donc une puissance anti-inflammatoire très supérieure à celle des corticoïdes classiques. Ils sont bien absorbés par l'intestin où ils exerceront leur effet topique, puis massivement détruits au premier passage hépatique, ils n'auront que peu d'effet systémique. Dans les MICI distales, ils peuvent être administrés directement sous forme de lavements ou de suppositoires. De nombreux essais thérapeutiques, menés dans la RCH distale active, montrent que les corticoïdes à action locale, administrés en lavements, ont une efficacité supérieure à celle du placebo, équivalente ou inférieure à celle du 5-ASA et équivalente à celle des lavements de prednisolone (25 à 30 mg/j). Un certain effet dose-réponse a été démontré. Le budésonide est généralement prescrit à la dose de 2 mg/j, pendant 2 à 4 semaines. Bien qu'une amélioration apparaisse au bout de 4 semaines, de nombreux malades restent encore évolutifs. Une prolongation du traitement par budésonide entraîne une amélioration supplémentaire même chez les malades ayant mal répondu aux lavements de prednisolone.

Les effets secondaires surtout mesurés par le taux de cortisol circulant sont faibles ou nuls.

Les corticoïdes à action locale par voie rectale sont bien adaptés au traitement des rectites et rectosigmoïdites. Un travail récent suggère que l'association du propionate de béclo méthasone (3 mg) et de 5-ASA (1 g) est plus efficace que chaque produit prescrit seul.

Enfin, dix malades atteints de pouchite ont été améliorés cliniquement et

endoscopiquement par des suppositoires de budésonide (0,5 mg 3 fois/j, pendant 3 semaines). Cependant, six malades sur dix ont rechuté 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Une forme de budésonide orale à libération colique (10 mg/j) a été récemment expérimentée dans la RCH et a donné une amélioration symptomatique et endoscopique voisine de celle observée avec la prednisolone et surtout avec une meilleure tolérance.

En conclusion, les corticoïdes par voie orale (1 mg/kg/j de prednisolone) ou locale restent le traitement de base des poussées de MICI. En raison de leurs effets secondaires, de nouveaux corticoïdes, à métabolisme rapide et à action locale, ont été développés dont le plus prometteur semble être le budésonide. Les corticoïdes n'ont que peu d'intérêt dans le traitement d'entretien de la RCH.

3) Immunosuppresseurs

Dans la RCH, l'usage de ces médicaments est encore marginal, la chirurgie restant pour beaucoup l'option la plus raisonnable en cas d'échec des traitements médicaux classiques.

4) Azathioprine et 6-mercaptopurine

L'azathioprine (AZA) est rapidement transformée en 6-mercaptopurine (6-MP) dans les globules rouges ou dans d'autres tissus. L'AZA est souvent préférée à la 6-MP du fait de sa meilleure biodisponibilité par voie locale (près de 50 % versus 25 % pour la 6-MP). Ces deux molécules entraînent une diminution progressive des leucocytes dont le taux se stabilise en moyenne à 50 % de la valeur initiale vers le sixième mois. Elles entraînent une macrocytose. Elles inhibent les différents mécanismes immunologiques. La seule indication pratique est celle d'une RCH distale rebelle au traitement, pour laquelle une proctocolectomie totale apparaît comme un geste excessif. La posologie est de 2 à 2,5 mg/kg pour l'AZA et de 1,5 mg/kg pour la 6-MP. Leur action thérapeutique se développe avec retard (1 à 4 mois) ; des effets

secondaires surviennent chez 10 à 15 %des malades dont les principaux sont nausées, vomissements, leucopénie, thrombopénie, pancréatite aiguë, hépatite. Leur prescription nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme et des transaminases.

5) Ciclosporine

Elle agit en inhibant de façon spécifique les lymphocytes T auxiliaires ; elle diminue la synthèse de l'interleukine-2 et l'interféron qui agissent sur l'activation des lymphocytes B. Sa biodisponibilité par voie orale est très variable, ce qui justifie l'adaptation de la posologie au taux sanguin. Elle s'est révélée utile dans le traitement des formes sévères de RCH résistant aux corticoïdes. Une étude prospective randomisée chez 20 malades atteints de RCH sévère, qui résistaient à 7 jours de corticoïdes par voie intraveineuse au moins, a été réalisée, montrant que la ciclosporine à la dose de 4 mg/kg/jour induisait une réponse favorable en 7 jours en moyenne chez 82 %des malades contre 0 % chez ceux qui recevaient un placebo. Ces derniers, lorsqu'ils reçurent la ciclosporine à la place du placebo répondirent à leur tour aussi favorablement.

La place de la ciclosporine dans les colites graves reste cependant débattue du fait de la crainte de voir réapparaître dans cette pathologie une mortalité liée à des incidents iatrogènes ou à une chirurgie tardive et les bénéfices à long terme d'un tel traitement restent incertains ; en effet, au bout de 1 an, près de la moitié des malades ayant échappé à la colectomie grâce à la ciclosporine ont finalement été opérés. Ce résultat pourrait être amélioré en utilisant l'AZA/6-MP en relais de la ciclosporine, ce qui implique l'acceptation d'une plus large utilisation de ces immunosuppresseurs dans la RCH. Les effets indésirables sont l'apparition de paresthésie (26 %), une hypertrichose (13 %), une hypertension artérielle (13 %), des tremblements (7 %), une insuffisance rénale modérée (6 %), des nausées ou vomissements (6 %), des céphalées (5 %), des infections (3 %), des anomalies hépatiques (3 %) ou une hypertrophie gingivale (2 %). Ils sont souvent bénins et réversibles. Des

incidents sérieux ont été des crises d'épilepsie en cas de surdosage dont la survenue est favorisée par l'hypocholestérolémie fréquente dans les colites graves et des infections opportunistes (aspergillose, pneumocystose et infections à CMV dont certaines ont été fatales).

En conclusion, la ciclosporine intraveineuse permet d'éviter la colectomie en urgence chez près de 80 % des malades ayant une poussée sévère de RCH résistant aux corticoïdes à fortes doses. La place de ce traitement reste cependant discutée en raison des risques liés à l'immunodépression et des incertitudes sur les bénéfices à plus long terme.

6) Autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Les *cytokines* jouent un important rôle dans l'étiopathogénie de la RCH et parmi ces cytokines, le TNF semble jouer un rôle important. L'effet d'un anticorps monoclonal anti-TNF (CTP571) dans le traitement de la RCH induite chez six primates a été tout récemment étudié montrant la grande efficacité de ce type de traitement chez les primates et suggère qu'un traitement similaire chez les humains peut être efficace.

Dans la RCH, des résultats préliminaires avec les droxychloroquines (Plaquénilt) qui agissent sur le processus de reconnaissance antigénique, n'ont pas été confirmés par des études contrôlées.

Le *méthotrexate* agit comme un inhibiteur de l'acide folique, cofacteur essentiel de la synthèse de novo des bases puriques. À faible dose (10-25 mg/semaine) il possède à la fois des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseives. Une étude multicentrique israélienne randomisée en double aveugle a montré l'inefficacité totale du méthotrexate dans le traitement de la RCH [89]. Ce traitement est donc essentiellement réservé actuellement aux échecs de l'AZA/6-MP.

7) Autres traitements potentiels

Le métronidazole et la cyclofloxacin qui sont surtout utilisés pour traiter les complications anopérinéales de la MC, n'ont pas d'intérêt dans la RCH.

7.1) Acides gras à chaîne courte (AGCC)

Les AGCC, principal produit de la fermentation bactérienne colique des fibres alimentaires, constituent l'essentiel des anions organiques présents dans le côlon. Les AGCC, essentiellement les acides acétiques, propioniques et butyriques, sont rapidement absorbés par la muqueuse colique selon différents mécanismes qui dépendent des conditions réunies au sein de la lumière intestinale. Le butyrate fournit 70 % des besoins énergétiques des colonocytes ; dans le RCH, le colonocyte est carencé en énergie. Le mécanisme reste inconnu. L'enrichissement du contenu colique en butyrate a des effets thérapeutiques en cas de poussée de RCH. L'efficacité et la place de ce traitement restent encore à définir.

7.2) Inhibiteurs des eicosanoïdes et antioxydants

Dans les RCH, des études ont montré que la prise d'huile de poissons améliore l'efficacité des traitements au cours des poussées, réduisant les besoins en corticoïdes mais n'a pas d'effet sur la prévention des rechutes.

L'allopurinol et le diméthylsulfoxyde (DMSO) sont des inhibiteurs des radicaux libres : un effet bénéfique a été trouvé dans la RCH mais ce résultat n'a pas été reproduit.

8) Traitements divers

L'adjonction de patch transdermique de nicotine au traitement habituel des poussées de RCH a augmenté le taux de rémission mais n'a pas diminué la fréquence des rechutes chez des patients en rémission. Les effets secondaires, de type nicotinique, ont été fréquents.

Dans les formes rebelles de RCH, des lavements de lidocaïne ont été utilisés avec succès. Ces résultats n'ont jamais été confirmés par des études

contrôlées.

Enfin, deux études non contrôlées ont suggéré le rôle possible de l'héparine ou de l'interféron α dans le traitement des RCH sévères et résistantes aux corticoïdes. Des essais contrôlés doivent être menés pour confirmer ces études.

9) En pratique,

la stratégie du traitement médical de la poussée aiguë de la RCH dépend de son degré de gravité clinicobiologique, selon la classification de Truelove et Witts, de son extension (distale ou étendue) et de la présence ou non de signes de gravités endoscopiques.

Dans les poussées sévères de RCH, les patients sont hospitalisés et traités par les corticoïdes classiques par voie intraveineuse à raison de 1 mg/kg/j de prednisolone pendant 5 à 10 jours et, en cas d'amélioration, les doses de corticoïdes sont réduites progressivement. Une rémission clinique est obtenue en moyenne chez 62 % des patients (extrêmes : 43 à 80 %). S'il n'y a pas d'amélioration, une colectomie est nécessaire ; 38 % de patients en moyenne (extrêmes : 25 à 57 %) ont eu recours à la chirurgie.

Une alternative à la chirurgie chez les patients résistants aux corticoïdes à fortes doses, est l'utilisation de la ciclosporine en perfusion veineuse continue à la posologie de 4 mg/kg/j et adaptée ensuite aux dosages sanguins avec relais oral au dixième jour. La colectomie en urgence a pu être évitée chez 80 % des malades dans ce travail.

Dans une étude récente, 16 patients sur 21 (76 %) ont été améliorés en 9 jours et pendant la période de suivi, recevant la ciclosporine par voie orale, dix patients sur 16 (63 %) ont été maintenus en rémission ; un patient est décédé d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*. La ciclosporine peut aussi retarder la chirurgie mais le risque de complication pendant un traitement prolongé doit être pris en considération.

Pour le traitement de la poussée légère et modérée de la RCH, dans les formes étendues, la prise de la sulfasalazine orale à la dose de 4 à 6 g/j, pendant 4 à 6 semaines, induit une rémission ou une amélioration clinique dans environ

80 % des cas.

Les nouveaux salicylés de deuxième génération ont une efficacité similaire à celle de la sulfasalazine. La mésalazine est prescrite à raison de 2 à 4 g/j et l'olsalazine à raison de 2 à 3 g/j. Elles seront utilisées si la sulfasalazine n'est pas tolérée.

Il serait utile d'associer un salicylé par voie rectale pour réduire le syndrome rectal.

Dans les formes distales, la mésalazine à la dose de 1 g/j, administrée par voie rectale pendant 4 à 6 semaines, serait utilisée. Une rémission clinique est obtenue dans 70 % des cas. Les suppositoires sont utilisés dans les proctites. L'association 5-ASA rectal et oral est indiquée chez les patients qui ne répondent pas au traitement local seul .

Pour le maintien de la rémission, la mésalazine, 2 à 3 g/j, et l'olsalazine, 1 à 2 g/j, sont utilisées dans la RCH étendue.

Pour les formes distales, les lavements intermittents de 5-ASA (huit lavements par mois) sont efficaces.

10) RCH réfractaire ou rebelle

LaRCH distale réfractaire est une colite distale ne répondant pas au traitement local ou oral par le 5-ASA ou les corticoïdes durant environ 4 à 6 semaines.

Le traitement par le métrasulfobenzoate de prednisolone (Solupredt) en application topique, à la dose de 40 mg dissous dans 60 à 100 mL d'eau/j, peut être tenté. L'association de 5-ASA (2 g) et du butyrate (100 ml, 80 mmol/L en solution) en lavements, 2 fois/j, peut également être tentée. Cinquante à 70 % de rémissions sont obtenues dans quelques travaux ouverts en utilisant l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.

II. Traitement chirurgical

1) Coloproctectomie totale avec iléostomie conventionnelle

En retirant la totalité du rectum et du côlon, elle met définitivement le patient à l'abri de tous les risques de sa maladie. Elle impose une iléostomie qui peut être continente. Sa mortalité actuelle varie de 1 à 4%. L'embolie pulmonaire, le sepsis abdominal, l'occlusion postopératoire en sont les principaux facteurs. Elle peut être exécutée en un ou deux temps. La morbidité de la proctectomie consiste en des difficultés de cicatrisation du périnée d'autant plus qu'elle est exécutée après une longue évolution de la maladie ou lorsqu'il existe des suppurations pararectales. Une impuissance peut se rencontrer chez les opérés. Depuis que les iléostomies conventionnelles sont effectuées selon le procédé de Brooke et en raison de l'existence des appareillages modernes, les complications précoces (nécrose, gangrène, abcès péristomal) sont devenues rares. La fréquence des lithiases urinaires est estimée à 8 % au bout de 3 ans. Il semble aussi exister un risque accru de lithiase vésiculaire. La réhabilitation psychologique et sociale des opérés est considérée comme satisfaisante.

L'iléostomie continente fut inventée par Kock en 1969. Son objectif est d'assurer la continence et de supprimer tout appareillage. Un tel résultat ne peut être obtenu qu'en associant la confection d'un réservoir iléal à celle d'une valve réalisée en invaginant une longueur d'au moins 5 cm de l'anse efférente à l'intérieur du réservoir. La stomie elle-même est au ras de la peau et située de préférence juste au-dessus de la pilosité pubienne dans la fosse iliaque droite. La mortalité est nulle. La nécessité de réintervention n'est plus que de 5 %. La continence est obtenue dans 85 à 100 % des cas. La nécessité de revenir à l'iléostomie conventionnelle tombe à 1 %. Après 2 à 3 mois, le rythme des évacuations est de trois par 24 heures, exclusivement diurnes. Une iléite terminale peut survenir chez 10 % des patients et cédant sous

métronidazole. Il n'y a pas de conséquence biologique sur l'absorption intestinale

2) Anastomose iléorectale (AIR)

Elle évite les inconvénients d'une iléostomie et les complications pelviennes de la proctectomie. La mortalité de cette opération varie de 0 à 5% lorsqu'il s'agit de chirurgie électorale. Il est parfois recommandé de protéger l'AIR par une iléostomie temporaire. Une rectoscopie sera systématique pour évaluer l'état du rectum avant la fermeture de l'iléostomie. Les lésions du rectum sont évaluées en quatre catégories : lésions minimales ou modérées qui sont dépourvues d'ulcérations muqueuses ou de pseudopolypes ; lésions sévères et microrectums qui comportent sténose et perte de souplesse des parois. Le microrectum se prête peu à l'AIR. Elle augmente le risque de fistule et donne un mauvais résultat fonctionnel. En revanche, les lésions muqueuses même sévères sont susceptibles de régresser et ne constituent donc pas de bons critères prédictifs du résultat fonctionnel final. Cette régression peut se faire pendant la période d'exclusion rectale, notamment sous l'influence de lavements locaux, utilisant le Pentasat et/ou les corticoïdes non absorbables. Après le rétablissement de la continuité, l'évolution du rectum est souvent favorable. Un traitement local peut être poursuivi pendant quelques mois, et l'amélioration concerne 70 % des patients. Des poussées aiguës de rectite peuvent survenir (20 à 25 % des cas). Environ 50 % des AIR fonctionnelles ont un nombre de selles inférieur à quatre, essentiellement diurnes sans incontinence et avec peu ou pas de poussées de rectite. Ainsi, 25 % des patients ont moins de six selles par 24 heures, parfois des impériosités gênantes et souvent une à deux selles nocturnes. Les derniers 25 % ont des poussées de rectite fréquentes et un mauvais résultat fonctionnel. Ils sont le plus souvent porteurs de rectite active, sévère et posent le problème de la conservation de leur rectum. La cancérisation (rare), les poussées aiguës sévères répétées de rectite lorsqu'elles sont rebelles au traitement et les complications (sténose, fistule, abcès) peuvent aboutir à la nécessité d'une

proctectomie secondaire

De façon générale, la persistance du rectum expose au risque de rechute de la rectite et impose une surveillance afin de dépister un cancer du moignon rectal. Le risque en a été surestimé. La surveillance est d'autant plus nécessaire qu'il existe une dysplasie sur la pièce de colectomie. À l'hôpital Bichat, 74 AIR fonctionnelles ont été étudiées, la durée médiane du suivi a été de 7,5 ans (extrêmes : 1 - 35 ans). Le résultat fonctionnel était bon chez 80 % des sujets. Le nombre moyen de selles/j était de 4,2 à 1,6 DS (déviations standard) ; seulement 13,3 % des rectums biopsiés à distance de l'intervention conservaient des signes de rectite aiguë ; 28,4 % des patients ont eu une ou plusieurs poussées de proctite après l'intervention n'ayant pas nécessité de proctectomie. Un seul cas de dysplasie sévère a été constaté et a nécessité une proctectomie. Une seconde proctectomie a été effectuée en raison d'un microrectum. Ces résultats démontrent que l'AIR reste une alternative valable dans le traitement chirurgical de la RCH lorsque les contreindications à la pratiquer sont respectées. La paucité des dégénérescences néoplasiques des rectums conservés, pour peu que l'indication de la conservation rectale soit posée, est confortée par les résultats de deux autres séries de la littérature : la plus ancienne est celle de Maratka et al en Tchécoslovaquie et la plus récente est celle de Paoluzi en Italie (communication personnelle). Au total, en incluant notre propre expérience, c'est plus de 200 AIR qui sont suivies régulièrement avec seulement deux dysplasies sévères ayant conduit à la proctectomie.

3) Anastomose iléoanale (AIA)

Elle comporte l'exérèse du côlon et de toute la muqueuse rectale, la fabrication d'un réservoir iléal, l'anastomose de ce réservoir à l'anus. Cette opération est réalisable de première intention, ou après une colectomie subtotale avec iléostomie et exclusion du rectum, ou encore après anastomose iléorectale. La prudence est de protéger l'AIA par une iléostomie et qui sera refermée habituellement 2 mois plus tard.

En 1978, Park et Nicholls eurent le mérite de substituer aux AIA directes,

l'anastomose d'un réservoir iléal inspiré des travaux de Kock. Plusieurs variétés de réservoirs ont été imaginées : en J, en S et en W.

Le réservoir en J est simple à effectuer; les réservoirs en S et W donnent un nombre de selles inférieur car le volume du réservoir est plus important.

Cependant, une synthèse sur l'anastomose iléoanale n'a pas trouvé de corrélation entre la capacité du réservoir au moment de l'intervention et le résultat fonctionnel ultérieur. Après 1 an d'observation, le réservoir en J peut tripler sa capacité, et à ce moment, plus le volume du réservoir est important, moins le nombre de selles est élevé. Cette corrélation entre la capacité du réservoir, qu'il s'agisse d'une AIA ou d'une AIR (le réservoir est alors le rectum conservé) est un élément fondamental d'un bon résultat fonctionnel, lequel est compromis lorsque le réservoir perd sa viscoélasticité et, partant, sa capacité de s'adapter à son contenu.

La mucosectomie consiste à peler la muqueuse du rectum en conservant le manchon musculaire qui sera fourré par le réservoir dans le but d'améliorer les performances des AIA directes, et lorsqu'elle est complète, les récurrences sont évitées.

Le risque de mortalité opératoire est minime et peut être estimé à 0,5 %. La morbidité opératoire a été élevée, autour de 40 %. La complication la plus fréquente a été l'occlusion du grêle (20 %). Les fistules anastomotiques et les suppurations pelviennes sont survenues dans 10 % des cas. Sur le plan fonctionnel, en moyenne, les patients présentent six selles diurnes et une selle nocturne et la continence diurne est parfaite dans 90 % des cas. Un dysfonctionnement génital a pu être observé, pour l'impuissance ou l'anéjaculation ; la fréquence est faible, inférieure à 4 %. La sténose anastomotique survient dans 12 % des cas.

Le bénéfice apporté par l'AIA a été apprécié par l'étude de deux séries de malades, l'une comprenait des opérés par coloproctectomie avec AIA, l'autre des patients atteints de RCH en rémission et traités médicalement. La fréquence des exonérations diurnes et nocturnes, l'usage des médicaments antidiarrhéiques étaient plus élevés chez les patients opérés. Le gain pour les

malades opérés apparaissait nettement dans l'amélioration de leur capacité à retarder le moment de l'exonération. La continence et la discrimination sellesgaz étaient semblables dans les deux groupes. Au total, le score fonctionnel était meilleur chez les opérés et ceux-ci gagnaient aussi sur le plan du bien-être psychologique. L'AIA donne satisfaction à 85 % des opérés ; cependant, 5 à 10 % d'entre eux sont obligés de porter une garniture justifiée notamment nocturne. Le taux d'échecs aboutissant à une iléostomie définitive est de l'ordre de 5 à 12 % à 5-10 ans selon les séries. La fréquence de l'iléostomie est de 12 % à 5 ans et de 15 % à 10 ans selon la série de Setti-Carraro et al du St Mark Hospital.

Les *contre-indications absolues* de l'AIA sont les suppurations périanales évocatrices de MC, le cancer du bas rectum et l'incontinence anale sévère. Les *contre-indications relatives* de l'AIA sont l'urgence, la dénutrition grave, une résection étendue du grêle, l'obésité, un âge supérieur à 60 ans et la dysplasie sévère du bas rectum sus-anal.

Théoriquement, l'AIA guérit la RCH puisque la totalité de la muqueuse rectale a été retirée. Toutefois, l'AIA n'est pas sans inconvénients : la continence fécale est bonne dans la journée mais moins bonne la nuit, dans 20 à 30 % des cas.

La pochite (inflammation aiguë et/ou chronique du réservoir iléal) est une complication fréquemment observée à long terme dans l'AIA. La prévalence de la pochite aiguë varie de moins de 10 % à plus de 40 %. On notera en particulier le chiffre de 25 % selon la série publiée par la Mayo Clinic portant sur 1 391 malades. L'évolution est épisodique dans la majorité des cas. Pour la Mayo Clinic, l'atteinte devient chronique dans 8 % des cas. L'installation d'une inflammation chronique du réservoir iléoanal crée un risque de dégénérescence néoplasique muqueux, d'autant plus que la muqueuse du réservoir tend à se transformer en muqueuse de type colique voire rectale avec une atrophie de la muqueuse, et que l'on connaît déjà des aspects de dysplasies dans ces réservoir. Un retour à l'iléostomie avec résection du réservoir a été observé chez 0,9 % des cas dans

cette même série, mais atteint 4,5 % des cas dans la série du St Mark Hospital, en particulier lorsque s'y associe une incontinence

. La pochite est plus fréquente chez les malades opérés qui ont souffert auparavant de manifestations extra-intestinales de la RCH notamment de cholangite sclérosante. Le tableau clinique est fait d'un syndrome inflammatoire, d'exonérations fréquentes et impérieuses, de selles liquides associées à des troubles de la continence. Des lésions inflammatoires macroscopiques en endoscopie et des lésions inflammatoires aiguës intenses à l'histologie de la muqueuse du réservoir sont également constatées.

L'étiologie de la pochite reste incertaine et c'est la raison pour laquelle son traitement est empirique. Le métronidazole est utilisé par voie orale à la dose de 1 à 2 g/j pendant 1 semaine ; il peut également être utilisé en applications locales. D'autres traitements, tels les corticostéroïdes et/ou les dérivés de l'acide salicylique, ont été utilisés sous forme de lavements ; en cas de difficulté à les conserver, un traitement par voie orale de courte durée peut être introduit

	Nombre de patients
Pas de complications	51
Complications locales	21
- sepsis pelvien	8
- lâchage mineur de suture	6
- fistule poche-vagin	1
Complications systémiques	33
- occlusion intestinale	7
- infection de la plaie	9
- autres (thrombose, infection urinaire)	17
Probabilité cumulative de réadmission en chirurgie à 5 ans (en dehors de ceux qui sont admis pour la fermeture de l'iléostomie)	74 (68 %)
Probabilité cumulative d'échec de la poche à 5 ans	12 %
Probabilité cumulative d'échec de la poche à 10 ans	15 %
Proctectomie ou iléostomie	18 %
- pour une maladie de Crohn probable	6
- pour un cancer rectal	1
- pour un problème septique	3
- pour incontinence et/ou pochite	5
Décès (complications pulmonaires)	1

Tableau 8 – Complications postopératoires après proctocolectomie ou proctectomie (60 complications, 51 patients) et motifs d'échec : l'expérience du St Mark Hospital à propos de 110 patients pendant la période 1976 à 1985

Séries	AIR		AIA	
	Bichat	St-Antoine	St-Antoine	Mayo Clinic
Nombre de selles/j	4,2 ± 1,6	4,7 ± 2,8	4,2 ± 1,5	6,2 ± 2,2
Selles nocturnes (% malades)	40	35	30	29
Continence : suintement %	8	1	18-20	25-45
Inflammation résiduelle macro %	20	15,3	10	14
micro %	30	-	-	-
Proctectomie secondaire %	1,4	10,6	5	5,3

Tableau 9 – Résultats fonctionnels comparés des réservoirs après colectomie totale pour maladies inflammatoires anastomose iléorectale (AIR) versus anastomose iléoanale (AIA).

Patients	Nombre (%)
Malades opérés	1 391 (100)
Pochites	343 (25)
Traitement médical à long terme	43 (3)
Réintervention chirurgicale:	
- iléostomie	8 (0,6)
- résection du réservoir	12 (0,9)

Tableau 10 – Pochite après anastomose iléoanale avec réservoir; l'expérience de la Mayo Clinic de 1981 à 1992 portant sur 1 391 malades opérés.

III. Indications

1) Formes graves

L'absence d'amélioration rapide des critères de gravité clinicobiologiques et endoscopiques, au cours d'une poussée sévère, et/ou l'apparition d'une complication (colectasie et/ou perforation) imposent un traitement chirurgical. La colectomie avec iléostomie et mise à la peau de l'extrémité supérieure du rectosigmoïde restant est le traitement des poussées aiguës de RCH conseillé en urgence, suivi d'une AIA ou d'une AIR 2 à 6 mois après l'intervention. L'intensité de l'inflammation du rectum n'intervient pas sur l'état fonctionnel ultérieur de celui-ci et ne constitue en aucun cas une contreindication à l'anastomose iléorectale.

2) Résistance au traitement médical

La persistance d'une RCH symptomatique malgré un traitement médical bien conduit et les récurrences très rapprochées, invalidantes, constituent des indications chirurgicales. La survenue de lésions à distance (pyoderma gangrenosum, arthrites sévères, lésions oculaires...) ne répondant à aucun traitement, est aussi une raison d'agir assez rapidement.

3) Dysplasie sévère et cancer colorectal

La présence d'une dysplasie de haut grade retrouvée lors de plusieurs examens coloscopiques et la présence de plusieurs localisations dysplasiques retrouvées lors du même examen sont l'indication formelle d'un traitement chirurgical. Toute sténose doit être considérée comme suspecte de malignité pour indiquer l'exérèse.

4) RCH et cholangite sclérosante primitive (CSP)

L'association d'une RCH et d'une CSP ne constitue pas une contre-indication à une coloproctectomie totale avec AIA. De même, lorsque la transplantation hépatique est nécessaire dans une telle association, la transplantation et le traitement immunosuppresseur ne changent pas l'évolution de la maladie colique

ÉVOLUTION ET
PRONOSTIC

L'histoire naturelle de 1 116 patients présentant une RCH diagnostiquée entre 1960 et 1983 a été étudiée de manière rétrospective par l'équipe de Cleveland. Le diagnostic de RCH a été confirmé par des études clinique, radiographique, endoscopique et histologique. La localisation de la maladie a été définie comme une des trois catégories : proctosigmoïdite, pancolite ou colite gauche. Le suivi moyen était de 12,7 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 32 ans. Des 1 116 patients, 516 (46,3 %) avaient une proctosigmoïdite, 410 (36,7 %) avaient une pancolite et 190 (17 %) avaient une colite gauche. Une extension de la maladie survenait chez presque la moitié des malades atteints initialement de proctite : évolution vers une atteinte gauche (12 %) ou une pancolite (34 %), et chez plus de 70 % des malades qui présentaient facteurs cliniques associés à cette évolutivité constituaient un tableau initial grave avec colectasie ou hémorragie, le jeune âge au moment du diagnostic et l'existence de manifestations articulaires évolutives. Dans les 2 premières années qui suivent le diagnostic, 16,7 % des patients ont présenté une hémorragie colique et 12,7 % ont présenté une colectasie. Les complications survenaient surtout chez les patients qui présentaient une pancolite ; 37,6 % des patients ont eu recours à la chirurgie dont les indications étaient principalement l'atteinte chronique invalidante (42 %), l'échec médical (16,9 %) et la colectasie (18,4 %). En fin d'étude, 67,2 % des patients étaient asymptomatiques et 37 % étaient sous traitement médical [31].

La RCH suit une évolution chronique intermittente marquée par une alternance de périodes de rémissions et de rechutes. Dans une ancienne série de 249 patients, 64,4 % suivaient une évolution chronique intermittente ; 8 % avaient une poussée aiguë et 7 % une évolution chronique continue [30].

Dans une étude récente [88], après la première poussée, plus de 80 % des malades présentent une évolution marquée par une alternance de rémissions et de rechutes, la première d'entre elles survenant dans plus de 90 % des cas au cours des 5 premières années. Moins de 10 % des malades n'ont aucune rechute au cours des 25 années suivant le diagnostic ; une telle évolution pose la question du bien-fondé du diagnostic initial. À l'opposé, les symptômes

chroniques continus sont observés chez environ 10 % des malades, mais un tel mode évolutif est très rare au-delà de la cinquième année [64].

La probabilité de rechute dans l'année suivant une poussée est globalement de 30 % mais voisine de 50 % durant l'année qui suit le diagnostic et seulement de 10 à 15 % après 10 ans d'évolution. Le risque de rechute est voisin de 20 % lorsqu'une année complète sans rechute s'est écoulée.

Dans l'étude française récente [88], les taux annuels de poussée, d'hospitalisation pour poussée et de recours aux corticoïdes diminuaient régulièrement au cours des 15 premières années de la maladie pour se stabiliser ensuite.

Le suivi des patients ayant au moment du diagnostic une atteinte uniquement rectale montre que la maladie s'est étendue sur le côlon dans près de 50 % après 20 ans dans l'étude danoise, et 68 % après 10,6 ans d'évolution dans l'étude française.

L'évolution des patients ayant présenté une poussée sévère et ayant échappé à la colectomie n'est pas différente, voire plus favorable, qu'après une poussée de plus faible intensité.

Le risque cumulé de colectomie dans la RCH est voisin de 30 % après 25 ans. Ce risque est plus élevé au cours des premières années (près de 20 % à 5 ans) et se stabilise ensuite à moins de 1 % par an. Il est aussi plus élevé au cours des pancolites, atteignant 35 % à 5 ans, contre seulement 9 % dans les formes distales. Dans l'étude française, le taux cumulé de colectomie est de 61 et 77 % à 10 et 20 ans respectivement. Ces taux élevés peuvent être expliqués par le recrutement de formes plus sévères dans un centre spécialisé [69, 88].

Un travail épidémiologique danois montre que le risque de cancer colorectal chez les 1 161 patients suivis et traités entre 1962 et 1987 pour une RCH, n'apparaît pas plus élevé que celui d'une population appareillée appartenant à la même région de Copenhague. La série française a montré que le risque cumulé de cancer colique à 25 ans était de 6 % chez les patients non opérés et de 1,9 % pour l'ensemble de la série. Ce faible taux de cancer colorectal peut traduire une approche thérapeutique plus agressive, dont témoigne un taux

assez élevé de colectomies. Le rôle du traitement médical prolongé et la qualité de la surveillance des patients peut également avoir joué un rôle important. En effet, les trois cas de cancers dans l'étude française sont survenus chez des patients non surveillés ; trois cas de dysplasie sévère ont par ailleurs été dépistés par la surveillance systématique parmi les 130 patients. Aucun cancer n'a été observé après colectomie et anatomose iléorectale.

La survie des patients atteints de RCH est très proche de celle de la population générale. Une légère surmortalité due à la maladie est toutefois observée, principalement dans l'année qui suit le diagnostic. Elle semble essentiellement liée aux poussées de colite grave, les décès étant imputables à des complications septiques ou thromboemboliques. Cette surmortalité devrait donc encore diminuer, voire disparaître, comme conséquence d'une stratégie conduisant à une colectomie précoce en cas d'échec du traitement médical et/ou présence de lésions endoscopiques sévères.

Dans la série française, le taux de survie à 10 ans était à 93 % [88].

La qualité de vie des patients opérés avec rétablissement de la continuité était au moins aussi bonne que celle des patients traités médicalement et près de 90 % des malades suivis pour RCH avaient une activité professionnelle normale

En conclusion, bien que l'évolution de la maladie reste à l'échelon individuel assez imprévisible, les travaux récents fournissent des informations sur le devenir de patients traités et suivis pendant de nombreuses années, permettant d'apporter aux patients des informations plutôt rassurantes y compris dans les formes étendues de la maladie. Leur espérance de vie est pratiquement normale. Malgré l'existence d'un risque plus important de colectomie dans les premières années de la maladie, on peut espérer une certaine accalmie après les premières années d'évolution. La grande majorité des patients ont une vie professionnelle, personnelle et familiale proche de la normale. La prise en charge active et la surveillance du patient réduit considérablement le risque de cancer colorectal.

CHAPITRE II :

LA MALADIE DE
CROHN

I. Introduction

La maladie de Crohn (MC) consiste en une inflammation digestive segmentaire et transmurale, parfois associée à des manifestations anopérinéales et extradiigestives.

Elle résulte probablement d'une rupture de tolérance immunologique à la flore digestive, favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux.

La MC s'observe à tous les âges mais touche principalement les jeunes adultes. Le tabagisme favorise sa survenue et est associé à un profil évolutif plus agressif. L'iléocoloscopie avec biopsies, éventuellement couplée à une exploration radiologique de l'intestin grêle, est l'examen clé pour porter le diagnostic et apprécier l'étendue et la gravité des lésions.

Le traitement est surtout médical ; en cas d'échec, la chirurgie peut être envisagée. Les moyens médicamenteux sont représentés par les dérivés salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les traitements biologiques.

II. Physiopathologie

1) Facteurs de risque

1.1) Tabagisme

Le tabagisme, seul facteur d'environnement clairement identifié dans l'épidémiologie de la MC, double le risque de MC. Chez les fumeurs, la maladie est plus souvent iléale que colique ou iléocolique. Le tabagisme augmente également le risque de récurrence postopératoire, principalement chez les femmes, avec une relation dose-effet. Le tabagisme passif dans l'enfance aurait un effet délétère comparable à celui du tabagisme actif chez l'adulte. Aucune des hypothèses avancées pour expliquer le rôle du tabac dans la MC (immunomodulation, stimulation de la production de mucus, effet anti-inflammatoire, effet vasculaire) n'est convaincante. Une étude d'intervention a démontré que l'arrêt du tabagisme est associé à une diminution du nombre de rechutes, du recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.

1.2) Comportement alimentaire

Malgré les nombreuses études de comportement alimentaire, aucun consensus n'a émergé concernant la MC. Les facteurs le plus souvent incriminés, mais non prouvés, sont l'augmentation de consommation de sucres raffinés, de chocolat, de cola et de graisses mono- et polyinsaturées. En revanche, la consommation de fibres alimentaires, fruits et végétaux pourrait avoir un rôle protecteur.

1.3) Hygiène

Plusieurs travaux ont suggéré que de bonnes conditions d'hygiène dans l'enfance étaient associées à une augmentation du risque d'apparition de MC, mais cela n'a pas été confirmé dans une étude pédiatrique française récente .

1.4) Contraceptifs oraux

L'effet des contraceptifs oraux sur l'incidence et le cours évolutif des MICI est mal établi, les résultats des études étant contradictoires. Une méta-analyse conclut à un risque de MC accru de 1,4 pour les femmes sous pilule . Cette association

modeste ne peut être considérée comme un lien causal. Les contradictions persistent quant à l'effet des contraceptifs oraux sur l'évolution de la maladie . Il ne semble pas justifié de déconseiller la pilule aux femmes atteintes de MC. L'allaitement maternel réduit le risque d'apparition d'une MC chez l'enfant avec un odds ratio de 0,45, selon une méta-analyse ne considérant que les meilleures études.

1.5) Autres facteurs environnementaux

Enfin, le rôle des autres facteurs environnementaux (mycobactéries, virus de la rougeole, infections périnatales, listériose, etc.) n'a pas été confirmé à ce jour.

2) Physiopathologie

La MC résulte de la survenue, dans la muqueuse digestive, d'une réponse inflammatoire anormale suscitée par une flore luminale a priori normale. Le rôle primordial de la flore intestinale est attesté en partie par le fait qu'il est pratiquement impossible d'établir une entérocolite expérimentale chez un animal axénique. Ainsi, les lésions semblent être le résultat d'une *rupture de tolérance à la flore digestive, favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux*. Il n'y a pas de modèle uniciste expliquant entièrement le processus qui mène au déclenchement de l'inflammation dans la MC. Les maillons supposés de cet enchaînement consistent en des anomalies de la fonction de barrière de la muqueuse digestive et du système immunitaire muqueux . Chacune des étapes mentionnées ci-dessous peut théoriquement représenter un site d'intervention thérapeutique.

2.1) Facteurs luminaux : la flore digestive

Les bactéries commensales (normales) sont, pour l'essentiel, le *primum movens* de la réponse immunitaire inappropriée de l'hôte dans la MC, mais on ignore encore largement leur mode d'action. En dépit de certaines modifications de la composition de la flore bactérienne observées chez les patients atteints de MC, ou de la présence inattendue de bactéries telles *Escherichia coli* adhérente-invasive et *Mycobacterium avium* subs. *Paratuberculosis* dans la muqueuse iléale, la MC ne peut pas être considérée stricto sensu comme une maladie infectieuse.

2.2) Fonction de la barrière épithéliale

Elle requiert l'intégrité de composants structurels, tels que les jonctions serrées intercellulaires, et la présence de facteurs de protection sécrétés localement par les entéro- ou colonocytes, tels que les peptides en trèfle (*trefoil factors*). Elle dépend, en outre, de mécanismes actifs de réparation de l'épithélium.

2.3) Muqueuse et sous-muqueuse : la réponse immunitaire

Les bactéries ou plutôt certains composants bactériens

peuvent déterminer une réponse inflammatoire de deux façons. Ils peuvent :

- pénétrer la muqueuse et interagir directement avec les cellules immunitaires de la sous-muqueuse, cellules dendritiques ou lymphocytes : il s'agit de la *réponse immunitaire adaptative* ;
- stimuler directement l'épithélium de surface, notamment par le biais de récepteurs apparentés aux récepteurs de reconnaissance de motifs (*pattern-recognition receptors, PRR*) : il s'agit de la *réponse immunitaire innée*.

L'étape initiale de cette activation fait intervenir les cellules dendritiques et aboutit à la prolifération et à la différenciation de lymphocytes de type T-*helper* 1 (Th1) et à la stimulation de macrophages, dont les produits de sécrétion (notamment interleukine 12 [IL-12], IL-1 et surtout *tumor necrosis factor alpha* [TNF α]) agissent à leur tour sur plusieurs types cellulaires, dont les cellules endothéliales, qui contribuent alors en boucle au recrutement local de leucocytes circulants. Le NF- κ B est un facteur de régulation transcriptionnelle ubiquitaire, qui joue un rôle central dans le déclenchement de la sécrétion de médiateurs inflammatoires. Il peut être activé par plusieurs voies : soit par des cytokines pro-inflammatoires (exemple : TNF α et IL-1) agissant par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, soit par des composants bactériens agissant par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ou cytoplasmiques. Au nombre de ces récepteurs cytoplasmiques figure *NOD2*, le produit du gène *IBD1* (cf. infra, Génétique). Enfin, l'absence habituelle d'autoanticorps classiquement associés aux maladies systémiques, et la rareté de son association avec des maladies auto-immunes ou des vascularites, placent la MC hors du cadre nosologique des maladies auto-immunes.

2.4) Génétique

Suggérée par les observations d'agrégation familiale et les études chez les jumeaux, la part génétique des MICI a d'abord été confirmée par l'identification de plusieurs locus de susceptibilité, dénommés IBD. Le premier gène de susceptibilité à la MC a été découvert en 2001 dans le locus IBD-1, et nommé *NOD2* puis *CARD15*. Le gène *CARD15* code pour une protéine intracellulaire capable de reconnaître des composants bactériens et de réguler des voies inflammatoires dépendant de NF- κ B, donc impliquée dans l'immunité innée. La protéine *CARD15* est exprimée dans les cellules épithéliales intestinales et dans les cellules de Paneth, particulièrement nombreuses dans l'iléon terminal, siège électif de la MC. Trois mutations majeures du gène *CARD15* sont associées à la MC. Leur contribution exacte au mécanisme de la MC est encore incertaine. Des arguments expérimentaux et des données obtenues chez l'homme suggèrent qu'elles sont associées à un *déficit de sécrétion des défensines iléales* et à une réponse pro-inflammatoire exagérée vis-à-vis de composants bactériens commensaux

Bien qu'absolument établie, l'association entre les mutations de *CARD15* et la MC est assez faible, puisqu'elles ne sont présentes à l'état homozygote ou double hétérozygote que chez 3 à 15 % des patients atteints de MC et, à l'état hétérozygote, chez 10-30 % d'entre eux. De plus, des mutations à l'état hétérozygote peuvent s'observer chez 8-15 % des sujets normaux

Il existe une certaine corrélation entre le génotype et le phénotype : les mutations de *CARD15* seraient préférentiellement associées à un type de MC caractérisé par une localisation iléale, une forme fibrosténosante et la survenue à un jeune âge . Il est démontré que le passage d'une forme iléale à une forme colique de la MC est exceptionnel , et l'association préférentielle des mutations de *CARD15* à une atteinte iléale confirme l'impression que la MC iléale et la MC colique représentent en fait deux entités distinctes

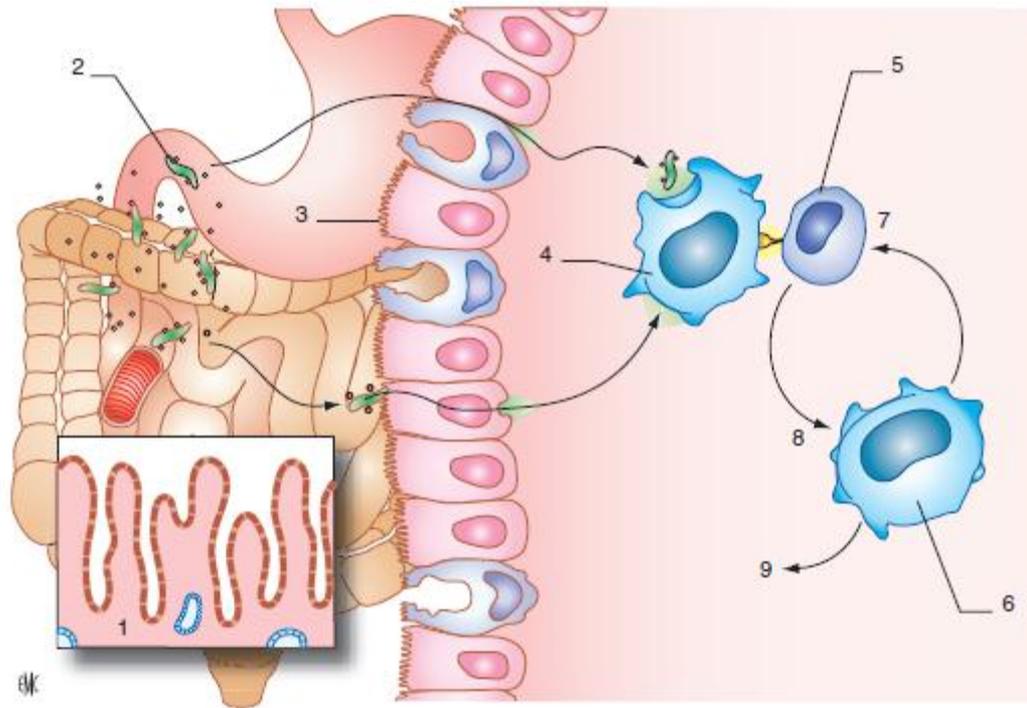


Figure 15. physiopathologie de la MC

Sous une influence génétique et environnementale, des bactéries ou des composants bactériens de la flore commensale traversent la barrière épithéliale intestinale et interagissent avec les cellules immunitaires à l'origine d'une réponse immunitaire adaptative ou innée (cellules dendritiques, lymphocytes et cellules de Paneth). Cette interaction aboutit à la production de cytokines et de molécules d'adhésion, qui sont à l'origine des lésions observées. La chronicité de la réaction inflammatoire est facilitée par un défaut d'apoptose.

D'après Podolsky DK

1. Épithélium normal ; 2. bactérie ; 3. barrière épithéliale ; 4. cellule présentatrice d'antigène ; 5. *type 1 helper*, lymphocyte T cell ; 6. macrophage ; 7. *macrophage migration inhibitory factor*, interleukine (IL)-12, IL-18 ; 8. IFN-1 ; 9. TNF (*tumor necrosis factor*), interféron (IFN)-1, IFN-6.

DIAGNOSTIC DE LA
MALADIE DE CHRON

I. Manifestations cliniques et complications

La maladie évolue en général par poussées d'intensité variable, ventrecoupées de phases de rémission plus ou moins complètes et prolongées. Les manifestations cliniques sont essentiellement déterminées par la nature et le siège des lésions touchant le tube digestif : inflammation pariétale, sténoses, abcès et perforation. Elles peuvent en outre comporter des manifestations générales et extradigestives

1) Inflammation pariétale

La diarrhée en est la manifestation cardinale. Ses caractéristiques dépendent de la localisation des lésions : diarrhée d'allure motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire, diarrhée glairosanglante d'allure sécrétoire en cas de lésions coliques étendues ; exsudations mucopurulentes, voire syndrome rectal isolé, en cas de rectite ou de colite distale. D'autres mécanismes peuvent la provoquer : diarrhée cholérique après résection iléale courte ; diarrhée par malabsorption après résection étendue du grêle (avec stéatorrhée franche) ou en rapport avec une colonisation bactérienne chronique du grêle en amont d'une sténose.

Les *hématochézies* en rapport avec des ulcérations coliques sont fréquentes (près de 50 % des formes coliques et 25 % des formes iléocoliques), alors que les hémorragies massives sont rares (1 à 2 %), mais graves car récidivantes.

L'inflammation pariétale peut en outre provoquer une *douleur* permanente, dont le siège se rapporte approximativement à la zone atteinte. Les *épreintes*, caractérisées par des douleurs à type de crampes, généralement en fosse iliaque gauche, précédant immédiatement les exonérations et soulagées par elles, traduisent la présence de lésions du rectosigmoïde.

L'inflammation pariétale tend à provoquer une hypertrophie de la graisse mésentérique et une agglutination des anses digestives. Il peut en résulter une

masse abdominale palpable, souvent sous la forme du classique « boudin » sensible en fosse iliaque droite.

2) Sténoses digestives

Leur manifestation la plus typique est le *syndrome de König*. Celui-ci comprend une douleur postprandiale tardive, favorisée par la prise de résidus, de siège fixe (généralement la fosse iliaque droite mais parfois épigastrique), d'intensité rapidement progressive, associée à un météorisme, des borborygmes et une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. En pleine phase douloureuse, l'examen révèle des signes de dilatation digestive, parfois un péristaltisme visible.

La reconnaissance du syndrome de König est souvent tardive, lorsque survient un *épisode occlusif* typique, parfois lié à une ingestion inhabituellement abondante d'aliments riches en fibres. Le traitement médical est généralement efficace.

3) Suppurations et abcès intra-abdominaux

Ils sont la conséquence de fistules internes et siègent volontiers en amont de zones sténosées. Ils peuvent se révéler par des douleurs fixes, lancinantes, associées ou non à une masse abdominale, et généralement accompagnées de manifestations systémiques marquées.

4) Lésions anopérinéales et fistules

Leur présence est un argument majeur pour le diagnostic de MC. Les lésions anopérinéales (LAP) sont plus fréquentes en cas d'atteinte rectale, et l'état du rectum conditionne l'efficacité de leur traitement. On les classe physiopathologiquement en lésions primaires d'origine inflammatoire (ulcérations et fissures), et lésions secondaires, résultant de l'infection des lésions ulcérées primaires (fistules et abcès). Les lésions tertiaires (sténoses) sont la conséquence des lésions primaires et secondaires.

L'incidence cumulée de LAP a été évaluée dans une étude de cohorte portant sur 169 patients : elle était respectivement de 21 et 26 % après 10 et 20 ans d'évolution de la MC.

L'incidence cumulée de fistules de tous les types était de 35 % après 20 ans d'évolution de la MC ; 46 % des fistules étaient présentes au moment du diagnostic ou dans les 6 mois précédents. Les fistules étaient anopérinéales dans 54 % des cas, entéroentériques dans 24 % des cas, rectovaginales dans 9 % des cas et diverses dans 13 % des cas.

5) Marqueurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés³⁹ sont : la présence de lésions anopérinéales, de lésions pénétrantes et/ou sténosantes, une atteinte iléale ou étendue du grêle, une atteinte digestive haute ou rectale, un âge jeune au diagnostic (< 40 ans), et la nécessité de corticoïdes à la première poussée.

II. Examens biologiques

La meilleure protéine de la phase aiguë de l'inflammation corrélée à l'activité clinique de la MC, quel que soit le siège de celle-ci, est la protéine C réactive (CRP), dont la courte demivie (< 24 heures) permet d'observer des modifications rapides en fonction de l'état inflammatoire.

La vitesse de sédimentation (VS), très largement utilisée, met plusieurs jours ou semaines à se normaliser, même lorsqu'une rémission clinique a été obtenue, et n'a donc qu'un intérêt limité.

La thrombocytose est un bon reflet de l'inflammation, bien corrélée à la gravité clinique de la MC. Des concentrations supérieures à 400 000/mm³ sont plus fréquentes dans les poussées sévères que celles d'intensité minimale ou modérée. Cependant, la thrombocytose est aggravée par une carence martiale, fréquente au cours de la MC.

Lors d'une poussée, le nombre d'examens biologiques à la recherche d'un syndrome inflammatoire est limité, et tous peuvent être pris en défaut. Ainsi, ils sont en fait surtout utiles avant que le diagnostic n'ait été posé, notamment pour distinguer un trouble fonctionnel intestinal (isolé ou associé à une MICI quiescente) d'une colite infectieuse ou d'une MICI active, mais leur normalité n'exclut pas formellement une MICI.

Lorsque la maladie devient chronique, une anémie (inflammatoire et carencielle), une hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie et des déficits vitaminiques (spécialement en folates et vitamine B12) peuvent apparaître.

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est intéressant en cas de suspicion de carence martiale, lorsque la ferritinémie est ininterprétable en raison du syndrome inflammatoire concomitant

III. Examens sérologiques

Plusieurs travaux ont montré la fréquence élevée d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) respectivement au cours de la MC et la rectocolite hémorragique (RCH). Leur dosage en association a une bonne valeur prédictive positive pour le diagnostic de MC ou de RCH. Bien que leur spécificité soit bonne, leur sensibilité est inférieure à 60 %. L'utilisation combinée de ces tests réduit encore cette sensibilité de 10 %, ce qui limite leur utilisation dans le dépistage ou pour le diagnostic initial, sauf peut être chez l'enfant où les examens invasifs ne sont souvent réalisés qu'en dernier recours. En pratique, ces anticorps ont surtout un intérêt en cas de colite indéterminée.

Ainsi, une étude prospective multicentrique portant sur 97 sujets atteints de colite indéterminée suivis pendant 6 ans a montré que le profil ASCA+/ANCA- (27 %) et le profil ASCA-/ANCA+ (21 %) orientaient respectivement vers une MC et une RCH. Cependant 49 % des sujets étaient ASCA-/ANCA- limitant ainsi l'intérêt de ces tests en pratique clinique

De nouveaux marqueurs ont été récemment caractérisés, et seraient préférentiellement associés à la MC. Il s'agit d'anticorps dirigés contre des composants bactériens (anti-I2, anti-Omp C).

La sensibilité de la combinaison diagnostique des quatre marqueurs disponibles (ANCA, ASCA, I2, Omp C) en cas de MC iléale pourrait dépasser 80 %, mais ces données restent à confirmer

Des travaux sont en cours pour déterminer si la présence d'anticorps est associée à certains phénotypes particuliers des MICI, ou permet de prédire la réponse à un traitement donné

IV. Endoscopie

Les examens endoscopiques sont indispensables à la qualification complète de l'atteinte luminale dans la MC, en permettant l'examen visuel direct de la muqueuse et le prélèvement de biopsies. Les *lésions* muqueuses ne sont pas spécifiques, mais elles présentent une grande valeur d'orientation diagnostique. Elles consistent essentiellement en ulcérations, d'étendue et de profondeur variable, siégeant en général en muqueuse normale ou subnormale. Il existe un continuum de lésions de gravité croissante, prenant la forme d'ulcérations aphtoïdes, puis étendues et serpigineuses, voire creusantes dans les formes sévères. Les pseudopolypes résultent d'un processus cicatriciel et peuvent eux-mêmes présenter des signes de reprise évolutive.

Dans l'*évaluation initiale* de la MC, l'iléocoloscopie complète avec biopsies est indispensable au diagnostic positif et différentiel.

De même, l'oeso-gastro-duodéno-scopie avec biopsies devrait être effectuée systématiquement lors du diagnostic, une atteinte du tractus digestif supérieur étant présente dans plus de 5 % des cas

Lorsque la MC est *déjà connue*, l'iléocoloscopie trouve plusieurs indications différentes. Elle peut :

- montrer une modification des lésions, pouvant aboutir à un changement thérapeutique ;
- objectiver l'activité luminale de la maladie lorsque les symptômes sont difficiles à interpréter ;
- permettre la réalisation de biopsies pour exclure une surinfection, notamment virale, en cas d'évolution réfractaire.

L'endoscopie est aussi thérapeutique : elle permet, en cas de sténose relativement courte, une dilatation pneumatique, voire la mise en place d'une endoprothèse extractible.

Le troisième type d'indication relève du *dépistage de la dysplasie*, qui est indiqué après 8 ans d'évolution d'une forme pancolique. Pour atteindre une bonne spécificité, la coloscopie

de dépistage devrait être effectuée chez des patients en rémission.

Le protocole traditionnel comporte le prélèvement systématique de quatre biopsies tous les 10 cm ou, pour chacun des huit segments coliques (cæcum, côlon droit, angle droit, côlon transverse, angle gauche, côlon gauche, sigmoïde, rectum) en plus de l'échantillonnage d'éventuelles lésions suspectes. Il a été démontré que la coloration perendoscopique au bleu de méthylène ou à l'indigo-carmin (panchromoendoscopie) de la muqueuse permettait d'augmenter significativement la sensibilité du dépistage de la dysplasie, d'autant plus si une optique grossissante est utilisée. Si ces résultats sont confirmés, cette nouvelle technique devrait prochainement faire partie de l'approche standard.

V. Capsule endoscopique

En cas de suspicion de MC du grêle, non prouvée par les explorations usuelles (endoscopie digestive haute, iléocoloscopie, transit du grêle ou entéroscanner), on peut proposer la réalisation d'une capsule endoscopique. Bien qu'elle ne permette pas la réalisation de biopsies, elle peut retrouver des lésions caractéristiques de MC. En cas de MC connue ou suspectée, une méta-analyse a montré que la capsule endoscopique apportait un gain diagnostique à la fois sur l'entéroclyse (odds ratio [OR] : 5,4 ; intervalle de confiance [IC] : 3,0-9,9) et sur le transit baryté du grêle (OR : 13,0 ; IC : 2-71). De plus, il s'agit d'un examen non irradiant, plus rapide et mieux toléré que les techniques classiques d'exploration du grêle. La capsule endoscopique est en cours d'évaluation en cas de colite indéterminée pour rechercher des lésions méconnues au niveau du grêle.

Le risque principal de l'examen est la rétention capsulaire, dont le patient doit être prévenu. Il est contre-indiqué de réaliser d'emblée cet examen chez un patient

ayant des symptômes évocateurs de sténose intestinale. Dans ce cas, il est impératif de vérifier préalablement l'absence de sténose par un transit baryté du grêle ou un entéroscanner. Le risque de rétention de la capsule est de 3 % chez les patients atteints de MC, significativement supérieur à celui observé dans d'autres pathologies (1 %).

Malgré le développement rapide de cette nouvelle technologie, les lésions visibles en capsule endoscopique décrites chez les patients atteints de MC n'ont pas encore fait l'objet d'une nomenclature spécifique ni d'une classification. En outre, il a été démontré que plus de 10 % des sujets sains ne prenant aucun traitement et n'ayant aucun problème de santé ont des lésions visibles en capsule endoscopique, ce qui soulève le problème de la spécificité des lésions et de leur valeur diagnostique dans la MC. Ainsi, en cas de doute, peut se discuter devant des lésions compatibles mais non spécifiques d'une MC, la réalisation d'une entéroscopie double-ballon, examen récemment décrit qui permet d'explorer la totalité de l'intestin grêle et d'effectuer des endoscopies, voire des gestes thérapeutiques

VI. Anatomie pathologique

L'examen des biopsies endoscopiques est surtout utile pour le diagnostic différentiel avec les colites d'autre nature (infectieuse, ischémique, toxique). En effet, leur lecture est difficile et, bien que les critères histologiques pour la distinction entre les différentes formes de MICI soient bien établis, la variabilité interobservateur est importante (65-76 %) . Ainsi, le diagnostic ne peut pas reposer uniquement sur l'histopathologie, mais sur un ensemble de signes. Les biopsies doivent être systématiquement réalisées en zones saines et malades dans l'iléon et les cinq parties du côlon (deux biopsies au moins dans chaque zone). Les lésions pouvant être focales, les biopsies doivent être multiples (deux biopsies au moins dans chaque zone) et examinées sur plusieurs recoupes.

Une coloration standard (hématoxyline-éosine) est suffisante

Les meilleurs critères histologiques permettant le diagnostic sont : l'irrégularité focale de l'architecture des cryptes ; une inflammation chronique (lymphoplasmocytaire) focale ou irrégulière ; et la présence de granulomes non caséux et non associés à des lésions des cryptes . Le granulome est traditionnellement considéré comme le signe diagnostique majeur de la MC, mais il n'est globalement détecté que dans moins de 30 % des cas. Sa présence n'est donc pas nécessaire au diagnostic.

Les autres lésions potentiellement utiles au diagnostic sont une lymphocytose intraépithéliale, une inflammation transpariétale, une cryptite focale et une hypertrophie des filets nerveux. Enfin, la présence d'une gastrite lymphocytaire focale non associée à *Helicobacter pylori* est très fortement évocatrice de MC

VII. Radiologie

1) Abdomen sans préparation

surtout utile dans les formes graves pour dépister un pneumopéritoine ou une colectasie ; il peut suffire à évaluer grossièrement l'étendue et l'intensité des lésions coliques et montrer une éventuelle rétrodilataion permanente du grêle. Il peut aussi détecter une sacro-iliite.

2) Transit du grêle

avec ou sans entéroclyse est en pratique l'examen radiologique de première ligne le plus utile car cette région échappe aux explorations endoscopiques usuelles. Un examen détaillé des clichés peut mettre en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules et des masses inflammatoires, qui sont des caractéristiques importantes de la maladie.

3) L'entéroscanner,

qui a pour principe l'instillation à débit continu d'eau à partir du Treitz au moyen d'une sonde nasojejunale, est intéressant car il associe à l'exploration du grêle celle de la paroi intestinale et des autres organes. Cependant, il semble moins précis que le transit du grêle pour situer les anomalies et évaluer leur étendue.

4) Imagerie par résonance magnétique nucléaire (entéro-IRM)

permet une bonne évaluation tant du grêle que des structures adjacentes et d'éventuelles fistules. Elle présente l'avantage de ne pas être contre-indiquée en cas de sténose et représente ainsi une technique prometteuse . L'entéro-IRM par voie orale est probablement la technique d'avenir pour l'exploration du grêle car elle dispense de la pose d'une sonde nasojejunale nécessaire pour l'entéroscanner ou le transit du grêle avec entéroclyse, généralement mal supportée par les patients. Une étude récente a montré l'intérêt de cet examen dans cette situation. L'imagerie par résonance magnétique est également performante pour analyser de façon précise les trajets fistuleux abdominaux ou surtout anopérinéaux, et les collections des espaces pelvipérinéaux. Associée à l'*échoendoscopie anorectale* ou à l'examen clinique en anesthésie générale, elle a une excellente performance diagnostique.

5) Le lavement baryté

n'a plus guère d'indication, sinon d'évaluer une sténose colique, une microrectie ou une microcolie.

6) L'échotomographie

et surtout **la tomодensitométrie** avec opacification digestive et vasculaire sont les meilleures méthodes pour analyser une masse abdominale ou pelvienne, mettre en évidence un épaississement du grêle ou du côlon, et apprécier le caractère transmural des lésions et leur extension péri-intestinale. Ils sont actuellement largement prescrits, notamment en urgence en cas de syndrome douloureux abdominal aigu, et contribuent de plus en plus à confirmer le diagnostic de MICI



Figure 16. Ulcérations aphtoïdes dans le cadre d'une MC



Figure 17. Ulcérations en carte de géographie dans le cadre d'une MC

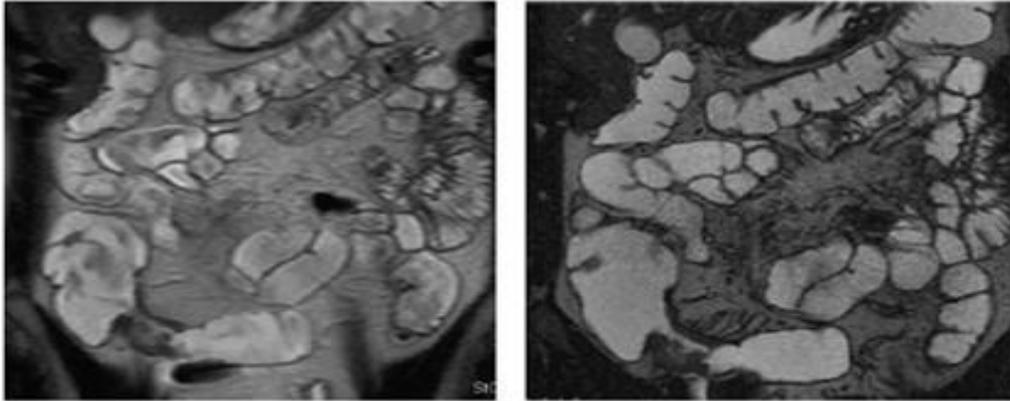


Figure 18 Entéro-IRM avec séquence en pondération T2 : atteinte segmentaire avec épaissement pariétal et « signe de peigne

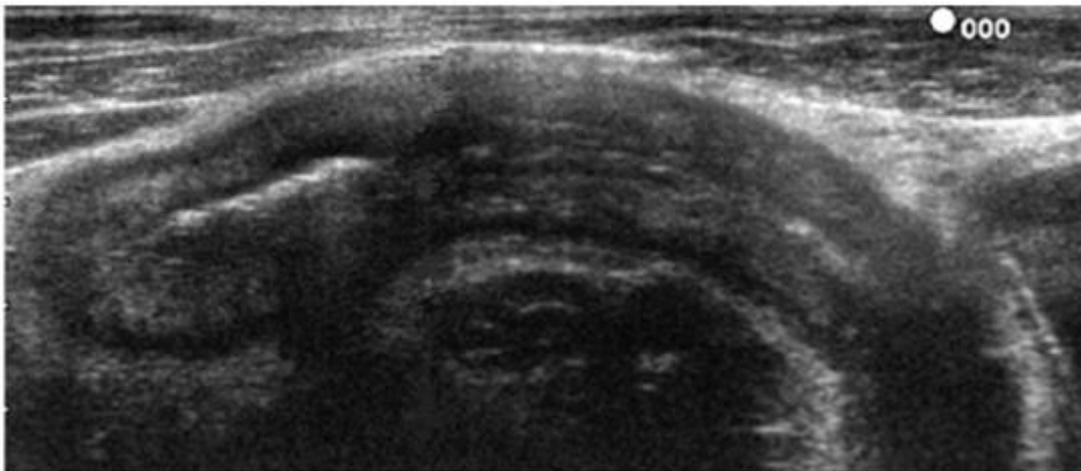


Figure 19 Epaissement pariétal de l'iléon (6.4mm) avec adénopathie en regard

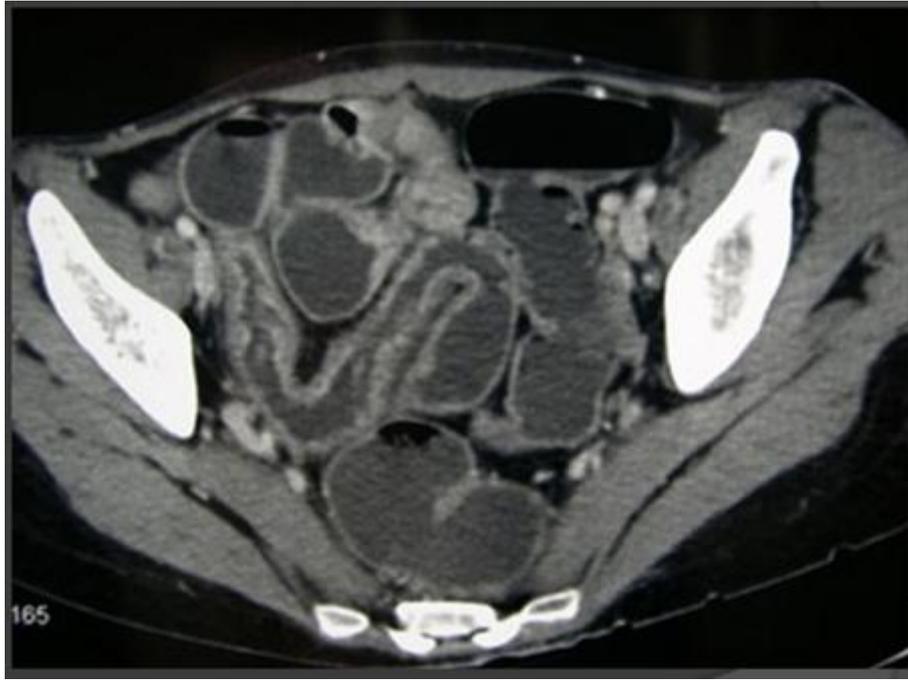


Figure 20 Enteroscanner : MC iléale

VIII. Évaluation et classification de l'activité

1) Classification de Montréal : extension des lésions et phénotype

Chez les patients adultes, la localisation de la maladie tend à rester stable au fil du temps.

L1	Iléon terminal +/- caecum
L2	Colon seul
L3	Iléon et colon
L4	Tube digestif haut

Tableau 11. Classification de Montréal : localisation de l'atteinte de la MC

A l'inverse, le phénotype de la MC, fortement lié au siège initial des lésions, peut changer au cours de l'évolution de la maladie.

Au moment du diagnostic, 15,5 % des patients ont des lésions pénétrantes (fistules, phlegmons, abcès).

B1	Forme ni pénétrante ni sténosante
B2	Forme sténosante
B3	Forme pénétrante (fistule, abcès, masse inflammatoire)
+/- p	Si atteinte périnéale (fistule, abcès ...)

Tableau 12. Classification de Montréal : phénotype de la MC

2) le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) et le SES-CD : Évaluation clinique

Il s'agit d'un score reposant sur l'évaluation de 8 items incluant les symptômes subjectifs, des critères objectifs et des résultats biologiques.

1 : Nombre de selles liquides ou très molles	[] [] [] []	x2 = [] [] [] []
2 : Douleurs abdominales (0= aucune ; 1= légères ; 2= moyennes ; 3= intenses)	[] [] [] []	x5 = [] [] [] []
3 : Bien être général (0= bob ; 1= moyen ; 2= médiocre ; 3= mauvais, 4= très mauvais)	[] [] [] []	x7 = [] [] [] []
4 : Autre élément lié à la maladie Compter 1 pour chaque élément présent (à souligner) Arthrite, arthralgie Uvérite, iritis Stomatite aphtheuse Erythème noueux, pyoderma gangrenosum Fièvre > 38° dans la dernière semaine Fissure, fistule anale, abcès anal ou périrectal Autre fistule	[] []	x20 = [] [] [] []
5 : Prise d'antidiarrhéiques (0 : non, 1 : oui)	[] []	x4 = [] [] [] []
6 : Masse abdominale (0 : non, 2: douteuse, 5 : certaine)	[] []	x10 = [] [] [] []
7 : Hématocrite : [] [] [] %		
Ajouter ou soustraire selon le signe :	Hommes : 47-Hte = [] [] []	x6 = [] [] []
	Femmes : 42-Hte = [] [] []	
8 : Poids :		
Poids théorique [] [] [] [] - Poids actuel = [] [] [] []	x100 = [] [] [] []	x1 = [] [] [] []
Poids théorique [] [] [] []		

Figure 21 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Un score inférieur à 150 définit une maladie en rémission, un score entre 150 et 220 une activité légère, un score entre 220 et 450 une activité modérée à sévère, et un score supérieur à 450 une maladie très sévère.

Marqueurs non invasifs reflétant l'activité : PCR, calprotectine fécale

3) Classification de l'activité endoscopique

3.1) Evaluation de la sévérité endoscopique : le score CDEIS

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 ----- 1		
Caecum et côlon droit	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 ----- 1		
Transverse	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 ----- 1		
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 ----- 1		
Rectum	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 ----- 1		

2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS

	Ulcerations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcerations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations <i>(0-10 cm)</i>	Surface des lésions <i>(0-10 cm)</i>	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = []
TOTAL/nombre de segments explorés = []
+ 3 si sténose ulcérée = []
et + 3 si sténose non ulcérée = []

CDEIS : []

Figure 22. Score endoscopique : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Malgré la méthodologie utilisée pour la mise au point et la validation de ce score, il reste peu utilisé en pratique clinique notamment du fait de sa présentation complexe.

La rémission est définie par un CDEIS inférieur à 6 ou 7.

Ce score simplifié a été proposé pour évaluer l'activité endoscopique :

3.2) le SESCD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) afin de faciliter son utilisation dans la pratique courante à l'ère du concept de « cicatrisation muqueuse endoscopique »

	Iléon	Colon droit	Colon transverse	Colon gauche	Rectum	TOTAL	
Taille des ulcérations	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15	0 : aucune ulcération 1 : aphtes 2 : ulcérations (< 2 cm) 3 : ulcérations (> 2 cm)
Étendue des ulcérations	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15	0 : aucune ulcération 1 : < 10 % 2 : 10-30 % 3 : > 30 %
Étendue des lésions	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15	0 : segment non touché 1 : < 50% 2 : 50-75 % 3 : > 75%
Sténose	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15	0 : aucune sténose 1 : sténose unique franchissable 2 : sténoses multiples franchissables 3 : sténose non franchissable
						0-56	

tableau 13. Le SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)

3.3) Le score endoscopique de récurrence iléale post opératoire après résection iléocolique droite : score de Rutgeerts

Les auteurs ont montré qu'il existait une corrélation entre l'intensité des lésions endoscopiques mesurée par ce score et le délai de la récurrence clinique.

La rémission clinique à 3 ans en fonction du score de Rutgeerts établi à 1 an de l'intervention chirurgicale était estimée à : 95 % (pour i,0 et i,1), 85 % (pour i,2), 60 % (pour i,3) et 5 % (pour i,4). À 5 ans, la rémission était estimée à 90 % (pour i,0 et i,1), 60 % (pour i,2), 35 % (pour i,3) et 0 % (pour i,4)

Le seuil de définition de la récurrence endoscopique est i,2.

Stade i,0	Absence de lésion
Stade i,1	Ulcérations aphtoïdes iléales peu nombreuses (≤ 5)
Stade i,2	Ulcérations iléales aphtoïdes multiples (> 5) entrecoupées de zones saines, ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions limitées à l'anastomose (< 1 cm de long)
Stade i,3	Lésions aphtoïdes iléales diffuses, séparées par une muqueuse inflammatoire
Stade i,4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges ou plus profondes, aspect ulcéro-nodulaire et/ ou sténose

Tableau 14 score de Rutgeerts

L'intérêt d'une coloscopie à 6 mois-1 an d'une chirurgie d'exérèse est à la base d'une stratégie utile en pratique pour décider du traitement d'entretien après traitement chirurgical pour maladie de Crohn.

4) Le score de Lémann

Le développement du premier score de destruction intestinale dans la maladie de Crohn, le score de Lémann, est en cours de développement.

IX. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel dépend du siège des lésions et de leur éventuelle chronicité. Les principales causes d'iléite chronique, de colite aiguë et/ou chronique sont indiquées dans les tableaux III et IV. L'exclusion d'autres causes nécessite en premier lieu la recherche de la prise de médicaments et d'une infection. Les coprocultures et examens parasitologique des selles s'imposent, tout particulièrement si le sujet est un voyageur ou a reçu des antibiotiques. Il faut penser à demander une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les malades à risque.

Iléite ischémique
Tuberculose
Yersiniose
Lymphome iléal
Iléite médicamenteuse

Tableau 15 principaux diagnostics différentiels de la MC devant une iléite chronique

Infections

- **Bactériennes** : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* (entérohémorragique), *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*
 - **Parasitaires** : *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*
 - **Virales** : *CMV*
-

Médicaments

Antibiotiques
Chimiothérapie
Œstrogènes (ischémie)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Chlorure de potassium
Sels d'or
Laxatifs
Nombreuses préparations rectales
Ticlopidine

Tableau 16 Principales causes de colite

CHAPITRE III

MANIFESTATION *EXTRADIGESTIVE* *DES MICI*

Le mécanisme responsable des manifestations extra-digestives reste inconnu, l'hypothèse d'une composante immunologique est évoquée.

Les manifestations extra-digestives surviennent dans 20 à 30 % des MICI.⁶² Elles sont plus fréquentes quand il s'agit d'une MC notamment avec atteinte colique, quand la maladie est ancienne (plus de 10 ans) et dans la population féminine.

Par ordre de fréquence on retrouve les manifestations rhumatologiques, cutanées, oculaires et hépatobiliaires.

Certaines évoluent parallèlement à la MICI, d'autres indépendamment.

Évolution en parallèle des MICI	Évolution indépendante
- Rhumatisme périphérique, ostéoporose	- Arthropathies axiales
- Erythème noueux	- Pyoderma gangrenosum
- Aphtes buccaux	- Cholangite sclérosante primitive
- Episclérite	- Uvéite

Tableau 17 Evolution des manifestations extra-digestive en fonction de l'activité de la MICI

I. Manifestations rhumatologiques

Ce sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes des MICI : la prévalence est estimée entre 20 % et 50 %.

Les manifestations articulaires au cours des MICI rentrent dans le groupe des **Spondylarthropathies séronégatives** qui comprend également la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles et le rhumatisme psoriasique.

Cette entité, définie par l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) repose sur l'association d'un critère majeur et d'un critère mineur.

Critères majeurs	Critères mineurs
Douleur rachidienne lombaire, dorsale ou cervicale comprenant 4 des 5 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Âge de début < 45ans - Début insidieux - Douleur augmentée par l'effort - Raideur matinale - Depuis au moins 3 mois 	Antécédents familiaux de spondylarthrite ankylosante ou psoriasis ou uvéite ou arthrite réactionnelle ou MICI
	Psoriasis
	MICI
	Urétrite
	Diarrhée
Synovite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs	Douleur fessière à bascule
	Enthésopathies
	Sacroiliite radiologique

Tableau 18 Critères de spondylarthriteopathie selon ESSG

L'atteinte peut être périphérique ou axiale.

1) Manifestations périphériques

1.1) Les arthrites

Le groupe d'Oxford distingue deux formes d'arthrites périphériques au cours des MICI dont l'évolution et l'atteinte articulaire sont différentes.

1.1.1) L'arthrite de Type 1 (oligo-articulaire)

Sa prévalence est estimée de 4 à 17 % dans les MICI.

Elle touche moins de 5 articulations (dont une articulation portante) avec une atteinte souvent asymétrique.

Elle accompagne une poussée de MICI et dure en général moins de 10 semaines.

1.1.2) L'arthrite de Type 2 (polyarticulaire)

Sa prévalence est de 1 à 3 %.

Elle touche au moins 5 articulations, en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes. La distribution est symétrique.

Son évolution est chronique (plusieurs mois à années) et indépendante de la maladie digestive.

1.1.3) Les enthésites et dactylites

2) Manifestations axiales

Cette entité regroupe :

2.1) La sacroiliite isolée

La prévalence varie selon les études de 2 à 32%.

Les lésions de sacroiliite peuvent être infracliniques : 71 dans une étude publiée en 2000, sur 103 patients MICI, des atteintes radiologiques de sacroiliite ont été retrouvées chez 25 % à 30 % des patients, elle était asymptomatique chez 18 % d'entre eux.

2.2) Les rachialgies inflammatoires

La prévalence varie entre 5 et 30%.

2.3) La spondylarthrite ankylosante

Elle se traduit par des lombalgies inflammatoires, avec perte de la lordose lombaire, raideur rachidienne qui peut évoluer vers une ankylose.

La spondylarthrite ankylosante complique une MICI dans 1 à 10 % des cas.

2.4) Ostéoporose

On estime à 20 à 30 % la prévalence de l'ostéoporose, et 50 à 60 % la prévalence de l'ostéopénie.

L'ostéoporose est liée à l'inflammation chronique, aux troubles nutritionnels, mais surtout à la corticothérapie. Elle est favorisée par l'âge, le tabagisme et une faible activité physique.

Sa définition est densitométrique par absorptiométrie biphotonique à rayons X : elle se définit par un T score < -2.5 (Un T score < -1 définit l'ostéopénie).

2.4.1) Indication de la réalisation d'une ostéodensitométrie

Dans le cas des MICI, l'ostéodensitométrie est indiquée chez un sujet traité par corticoïdes pour une durée prévisible de plus de 3 mois.

2.4.2) Prise en charge

En cas de T score compris entre -1,5 et -2,5, des mesures générales et préventives sont indiquées : la compensation des carences en calcium et vitamine D est recommandée.

En cas de T score < -2,5, un traitement par biphosphonate pourra être discuté.

II. Manifestations cutanées

La fréquence des manifestations dermatologiques est difficile à évaluer et varie suivant les séries de 2 à 85 %. Toutefois, dans une étude prospective réalisée chez 100 patients porteurs de MICI, l'examen dermatologique systématique a permis de déceler des lésions cutanéomuqueuses en rapport avec la MICI chez 65 % des patients atteints de MC et chez 40 % de ceux atteints de RCH.

1) Les dermatoses réactionnelles qui évoluent parallèlement aux MICI

1.1) Erythème noueux

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente, sa prévalence dans les MICI est estimée entre 3 et 8 % et semble plus importante dans les MC.

Elle réalise une éruption douloureuse de nodules érythémato-violacés, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds, de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres, prédominante sur les faces d'extension des bras et des jambes.

1.2) Pyoderma gangrenosum

Il s'observe chez 1 à 2 % des MICI. Les lésions sont souvent précédées d'un traumatisme. Initialement, on retrouve des papules ou pustules érythémateuses, qui par la suite évoluent vers des ulcérations profondes.

1.3) Le syndrome de Sweet

Exceptionnel, il est caractérisé par l'apparition de papules ou nodules rougeâtres inflammatoires, touchant préférentiellement les membres supérieurs, le visage ou le nez.

1.4) L'aphtose buccale

Sa prévalence est de l'ordre de 20 %.

2) Les dermatoses granulomateuses qui évoluent pour leur propre compte et qui ne s'observent que dans la maladie de Crohn

2.1) Les lésions anopérinéales (ulcérations, fissures, abcès, sténoses...)

Les lésions anopérinéales sont d'autant plus fréquentes et graves que la maladie d'amont est distale.

Si l'on considère la population de MC, toutes localisations confondues, plus d'un malade sur deux aura eu une atteinte anopérinéale au cours de l'évolution de sa maladie.

Une atteinte périnéale fistulisante concerne, selon les populations étudiées, 10 à 37% des patients atteints de MC.⁷⁶⁻⁷⁸ Les données sur les autres lésions anorectales manquent actuellement dans la littérature.

3) Les dermatoses carencielles en rapport avec une malabsorption (carences en vitamines B1, PP, folates, zinc)

Psoriasis

C'est l'une des comorbidités les plus fréquentes au cours des MICI, on la retrouve chez 3 à 11 % des patients MICI contre 1 à 2 % dans la population générale.⁷⁹

4) Autres (réaction paradoxale aux anti-TNF : lésions eczématiformes ou psoriasiformes, xérose...)

III. Manifestations ophtalmologiques

Les manifestations ophtalmologiques au cours des MICI sont relativement peu fréquentes touchant 4 à 10 % des patients (mais 50 % en cas d'arthropathie associée). Elles surviennent plus fréquemment au cours de la MC et chez la femme.

1) L'uvéite

Manifestation ophtalmologique la plus fréquente, c'est une inflammation qui affecte les structures antérieures de l'oeil et en particulier l'iris. Volontiers bilatérale, l'uvéite peut être asymptomatique, se manifester par une simple gêne

oculaire voire une vive douleur, une rougeur oculaire, une photophobie et un larmoiement. L'acuité visuelle peut être normale ou discrètement réduite. Elle est affirmée par l'examen à la lampe à fente montrant la présence de cellules et de particules inflammatoires flottant dans l'humeur aqueuse.

2) L'épisclérite

Il s'agit de l'inflammation des tissus recouvrant la sclérotique, elle se traduit par une rougeur de l'œil et des sensations d'irritation ou de brûlure.

IV. Manifestations hépatobiliaires

La prévalence des diverses anomalies hépatobiliaires associées aux MICI est élevée (de 30 % à 50 % dans certaines séries⁸¹).

La plus fréquente est la stéatose et la plus spécifique est la cholangite sclérosante primitive (CSP).

Les mécanismes de ces lésions hépatobiliaires sont variés :

- pathogénie possiblement commune, au moins en partie, avec les MICI (CSP, hépatite auto-immune, hépatite granulomateuse) ;
- complication directe des MICI (thrombose portale, abcès du foie) ;
- conséquence indirecte (lithiase biliaire, stéatose, amylose, hépatotoxicité des traitements des MICI).

Le dépistage des anomalies hépatobiliaires repose sur les tests biologiques hépatiques.

1) La cholangite sclérosante primitive

La CSP est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques.

Elle touche plutôt l'homme jeune (âge < 40 ans au moment du diagnostic).

La RCH est la principale MICI associée à la CSP (5 % des pancolites).

Le diagnostic repose classiquement sur l'association de 4 types de signes :

a) Biologiques : cholestase ;

b) Radiologiques (cholangio-IRM) : anomalies des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques avec alternance sténose / dilatation ;

c) Histologiques (cholangite fibreuse et oblitérante) ;

d) Association à une autre maladie, et en particulier à une MICI.

Les 3 complications risquées principales sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire, la survenue d'un cholangiocarcinome, et le risque augmenté de cancer du côlon.

L'acide ursodésoxycholique est la principale proposition thérapeutique. On propose une posologie de 20 mg/kg/j pour les CSP. Les formes évoluées relèvent de la transplantation hépatique.

2) Lithiase biliaire

La prévalence de la lithiase biliaire cholestérolique est plus élevée (jusqu'à un tiers) chez les patients ayant une MC iléale et/ou une résection de la partie terminale de l'iléon. La formation accrue des calculs peut être liée à la malabsorption des acides biliaires en rapport avec l'atteinte iléale ou à une diminution de la motilité vésiculaire.

V. Manifestations pancréatiques

Le risque de pancréatite aiguë est multiplié par 4 en cas de MC et par 2 en cas de RCH. Les causes biliaires en cas de MC iléale, la toxicité pancréatique des 5-ASA et des thiopurines, ainsi que les localisations duodénales de MC sont à chercher en priorité. Les pancréatites aiguës idiopathiques et chroniques sont également plus fréquentes, et correspondent le plus souvent à des pancréatites auto-immunes de type 2.

VI. Manifestations vasculaires

Les manifestations vasculaires méritent une attention particulière compte tenu du risque de thrombose veineuse au cours des poussées sévères et de l'importance de leur prophylaxie par des héparines de bas poids moléculaire.

La prévalence des accidents thromboemboliques chez les MICI est estimée entre 1.2 % et 6.7 % selon les études. On estime le risque majoré à 2 fois par rapport à la population générale.

VII. Anémie

L'anémie est fréquente chez les patients atteints de MICI ayant une maladie active ou en rémission, et touche 6 % à 74 % des patients selon les études.⁸⁵ Elle peut être ferriprive, inflammatoire, liée à une carence en vitamine B12 ou folates, ou mixte.

On définit la carence martiale avec, en l'absence d'inflammation, une ferritine < 30 µg/l ou un coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) < 16 %, et en présence d'inflammation une ferritine > 100 µg/l et un CSTf < 16 %.⁵⁷

Le traitement de la carence martiale doit être envisagé même en l'absence d'anémie. On privilégiera la forme intraveineuse.

CHAPTIRE IV

CANCER ET MICI

I. Cancer colorectal (CCR)

1) Prévalence

1.1) Pour la RCH

Plusieurs études ont montré que les patients ayant une RCH ancienne ont un risque majoré de CCR par rapport à la population générale. Ce risque varie selon les études : Les premières études faisaient état d'un risque de cancer digestif probablement surestimé de respectivement 2 %; 8 % et 18 % à 10, 20 et 30 ans. Depuis cette méta-analyse, plusieurs études plus récentes ont montré des taux d'incidence plus faibles voire identiques à la population générale :

- La récente méta analyse de *Jess et al*/retrouvait un risque cumulé de CCR < 1 % à 10 ans, de 0.4 à 2 % à 15 ans, et de 1.1 à 5.3 % à 20 ans. Le risque de CCR par rapport à la population générale était multiplié par 2,4.
- Enfin, une dernière étude retrouvait un risque global de CCR sur RCH et MC identique à la population générale en dehors de certains sous-groupes (diagnostic avant l'âge de 20 ans, patients ayant une CSP et ceux ayant une maladie ancienne à partir de 13 ans d'évolution).

1.2) Pour la MC

Le risque accru de CCR dans la MC n'est connu que depuis récemment, lorsque celle-ci est étendue sur au moins un tiers du colon.

On retrouve des incidences cumulées à 3% à 8 ans, 5 % à 20 ans et 8 % à 30 ans, avec un risque accru par rapport à la population générale multiplié par 2 à 4.

2) Facteurs de risque dans les MICI

2.1) Durée d'évolution de la maladie

La durée d'évolution de la maladie est le facteur de risque le plus important de CCR dans les MICI.

Avant 8 à 10 ans d'évolution, le risque de cancer n'est pas supérieur à celui de la population générale.

Le risque augmente ensuite de 0,5 à 1% par an pour atteindre une incidence de 8 % à 20 ans (**ECCO Statement 9A**).

2.2) Étendue de la maladie

L'étendue de l'atteinte colique a été clairement identifiée comme un facteur de risque indépendant de CCR. Le risque est surtout élevé dans les pancolites (RR : 14,8), intermédiaire dans les colites gauches (RR : 2,8) et non élevé dans les proctites (**ECCO Statement 9B**).

2.3) Antécédent familial de CCR

Un antécédent familial de CCR augmente, comme dans le cancer sporadique, le risque de cancer colique aussi bien dans la RCH que dans la MC (**ECCO Statement 9C**).

2.4) Association d'une CSP à la RCH

Une étude néerlandaise retrouvait un risque de CCR majoré à 14 % à 10 ans et à 31 % à 20 ans chez les patients atteints de CSP, contre 2 % chez les patients ne présentant pas de MICI.

2.5) Une inflammation chronique du colon clinique ou histologique

Dans la RCH, la cicatrisation muqueuse à long terme pourrait réduire le risque de dysplasie.

2.6) La présence de pseudopolypes inflammatoires

2.7) Un âge jeune au diagnostic

2.8) Dysplasie

La dysplasie se définit par un ensemble de modifications cytologiques et histologiques épithéliales précédant le développement d'un adénocarcinome. Le diagnostic de dysplasie dans une MICI doit être confirmé par un deuxième anatomopathologiste.

Les recommandations ci-dessous sont celles du consensus ECCO 2012.93

2.9) DALM (dysplasia associated lesion or mass)

Les DALM siègent dans une zone préalablement atteinte par la colite; ce sont des lésions dysplasiques développées sur une muqueuse inflammatoire.

Le risque élevé de CCR en cas de DALM implique la réalisation d'une colectomie.

2.10) ALM (adenoma-like lesion sporadic)

Les ALM sont des lésions bien circonscrites, parfois sessiles ou pédiculées développées en zone inflammatoire, contrairement aux adénomes sporadiques. Une polypectomie endoscopique peut être envisagée à condition qu'il n'y ait pas de dysplasie au pourtour ou à distance, suivie d'une nouvelle coloscopie à 3 et 6 mois.

2.11) Adénome sporadique

Leur prise en charge est similaire à celle des polypes survenant chez des sujets non atteints de MICI.

2.12) Dysplasie plane

La mise en évidence d'une dysplasie de haut grade impose la réalisation d'une colectomie prophylactique compte tenu du risque élevé de CCR synchrone ou ultérieur.

En cas de dysplasie de bas grade, le risque de transformation en dysplasie de haut grade et CCR demeure important.⁹⁹ Une surveillance endoscopique ou une prise en charge chirurgicale doit être discutée au cas par cas.

2.13) Cas particulier

Un cancer est trouvé dans 20 à 40 % des sténoses au cours des RCH, surtout si elles sont ulcérées et situées en amont de l'angle colique gauche.

La colectomie doit être discutée même si les biopsies ou les brossages sont négatifs.

3) Facteurs protecteurs

Les salicylés, qui constituent encore le traitement de première ligne des poussées minimales à modérées des MICI, pourraient avoir en plus un effet sur la prévention du cancer colique.

Une méta-analyse publiée en 2005 a repris 9 études rétrospectives ayant évalué chez 1932 patients l'effet des salicylés sur le risque de dysplasie et de CCR sur RCH. Le risque de développer un CCR était réduit chez les malades sous salicylés (OR : 0,51 ; IC 95 % = (0,37-0,69)), ce qui correspond à une

réduction de risque de 49 %. Cet effet protecteur n'était en revanche pas observé pour la dysplasie (OR : 1,18 ; IC 95 % = (0,41-3,43)).

Une dose de salicylés, d'au moins 1,2 g/j prise régulièrement pendant une période d'au moins 2 ans était associée dans cette méta-analyse à cet effet chémopréventif.

Cependant, une autre méta-analyse plus récente retrouve des résultats contradictoires.

En raison de la toxicité minimale des salicylés sur le long terme, le consensus ECCO recommande de les utiliser en chémoprévention (**ECCO Statement 9M**) mais leur utilisation reste très discutée.

II. Autres cancers

En dehors du CCR, il est maintenant clairement établi que le risque de lymphome (particulièrement digestifs) et de cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) est augmenté chez les patients traités par thiopurines. A l'arrêt des thiopurines, l'effet est réversible dans le cas du risque de lymphome mais persiste dans le cas des CCNM.

Trois études récentes, dont celle tirée de l'étude CESAME, ont montré que l'exposition aux thiopurines augmentait d'un facteur 4 à 6 le risque de CCNM. Ce risque concerne aussi bien les carcinomes basocellulaires que spinocellulaires. De récentes données suggèrent que le risque de mélanome pourrait être légèrement augmenté chez les patients traités par anti-TNF.

Enfin, il y a un risque majoré de cancer de l'intestin grêle dans les MC, avec un risque relatif estimé à 33,2 (15,9-60,9).

CHAPITRE V

PREVENTION DES *MICI*

Bien que les experts s'entendent généralement sur le fait que les poussées des MICI **ne sont pas causées par l'alimentation**, deux études ont décelé une association entre la consommation de certains aliments et le risque d'être atteint de colite. Il s'agit de données préliminaires.

- Étude suédoise de 5 ans sur 600 personnes • risque de colite 4 fois plus élevé chez les personnes qui mangeaient de la **malbouffe** au moins 2/semaine. La consommation de sucres raffinés augmente également le risque.

- Étude néerlandaise sur plus de 1 200 personnes • augmentation du risque de colite avec la consommation de **chocolat et de boissons de type cola**, mais une **réduction du risque grâce aux agrumes**.

D'après des études récentes, il est un complément que l'on peut recommander, ce sont les **probiotiques**¹. Ces « bactéries » permettent de restaurer la flore bactérienne du tube digestif, laquelle est perturbée par l'inflammation. On les trouve dans les yaourts, les produits fermentés (choucroute, pickles, kimchi, soja fermenté, babeurre, kéfir, ...). Les résultats de plusieurs études ont montré l'efficacité de la consommation quotidienne de 100 ml de lait fermenté aux bifidobactéries.

Des chercheurs ont évalué l'effet de différentes fibres alimentaires (le psyllium, le son d'avoine et l'orge germée), dont l'action prébiotique² est connue, sur la durée de la rémission de la colite ulcéreuse ainsi que sur les symptômes intestinaux légers que vivent certaines personnes durant ces périodes. On les trouve dans les fruits, légumes, le miel, le lait, certains produits industrialisés.

CHAPITRE VI

QUELLE AVENIR ?

1) Traitement expérimentale

La seule stratégie actuellement disponible sur le marché pour le traitement de la maladie de Crohn et de la RCH est basée sur la neutralisation d'une molécule appelée TNF (Tumor Necrosis Factor). L'Infliximab (Remicade®) et l'Adalimumab (Humira®) sont autorisés pour le traitement de la maladie de Crohn, alors que seul l'Infliximab ne peut être utilisé pour la RCH.

2) La neurostimulation vagale

La neurostimulation vagale pourrait être utilisée à visée anti-inflammatoire (anti-TNF) dans les MICI. Un modèle de neurostimulation vagale expérimentale qui a montré son efficacité dans un modèle de maladie de Crohn chez le rat. Cette équipe a ensuite développé cette technique de neurostimulation vagale chez des patients souffrant de maladie de Crohn en poussée. **L'intervention, qui dure environ une heure**, consiste à implanter une électrode autour du nerf vague gauche au niveau du cou, reliée à un neurostimulateur situé sous la peau, au-dessous de la clavicule gauche. À ce jour, 6 patients ont ainsi été implantés, avec des résultats encourageants.

3) Dérivé du vaccin antituberculeux BCG

Des chercheurs français ont développé un traitement susceptible de contrôler certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dont fait notamment partie la maladie de Crohn. Leur stratégie repose sur un dérivé du vaccin antituberculeux BCG. Pour l'heure, le modèle employé n'est qu'expérimental, mais la piste paraît « *sérieuse* ».

4) La greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait être efficace et sûre

5) Le védolizumab®, un nouvel espoir : traitement contre les MICI

Des chercheurs de Californie (San Diego) révèlent qu'un nouveau traitement à base de védolizumab, un nouvel anticorps, pourrait soigner tous les patients atteints de la maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Une nouvelle molécule, issu de ces anticorps : le védolizumab du laboratoire japonais Takeda, offre un nouvel espoir aux quatre millions de personnes atteintes de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ces pathologies auto-immunes

L'anticorps administré par intraveineuse contient une molécule ciblant des cellules immunitaires de l'intestin qui libèrent des protéines responsables de l'inflammation et de la détérioration des tissus du gros et du petit intestin. Ainsi ces cellules immunitaires ne peuvent pas libérer ces facteurs d'inflammation. Ces essais cliniques ont montré des résultats très encourageants pour des malades souffrant de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique pour qui les traitements conventionnels, comme les stéroïdes ou des suppresseurs du système immunitaire, sont inefficaces.

6) Une nouvelle bactérie pour lutter contre l'inflammation intestinale

Les chercheurs se sont intéressés à une protéine humaine, connue pour ses propriétés anti-inflammatoires: l'Élafine. Alors que cette protéine est présente naturellement dans l'intestin pour le protéger des agressions, elle disparaît chez les patients souffrant de MICI. Leur hypothèse ? Délivrer l'Élafine humaine directement dans l'intestin pourrait protéger des agressions inflammatoires et restaurer l'équilibre et les fonctions de l'intestin.

Les scientifiques de l'Inserm et de l'Inra ont conçu, à partir de bactéries non pathogènes, naturellement présentes dans l'intestin et dans la nourriture, des bactéries modifiées pour produire l'Élafine. Pour cela, le gène de l'Élafine humaine, isolé en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur, a été introduit chez *Lactococcus lactis* et *Lactobacillus casei*, deux bactéries alimentaires présentes dans les produits laitiers. Ces résultats pourraient déboucher sur une application clinique où l'Élafine serait délivrée aux patients atteints de MICI par des bactéries bénéfiques (probiotiques), déjà couramment présentes dans l'alimentation (yaourts, fromages).

DEUXIEME PARTIE

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs :

1) Objectif principal :

Déterminer la prévalence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (Crohn et RCH) au service d'hépatogastro-entérologie CHU Tlemcen, du 01 janvier 2009 au 31 aout 2016 .

2) Objectifs secondaires :

- a- Etablir la fréquence des maladies inflammatoires chronique intestinales en fonction du sexe , l'age, conditions socio-économique .
- b- Déterminer les facteurs de risque présents dans la population tlemcenienne citadine et rurale
- c- Déterminer l'incidence des MICI en fonction de l'année d'hospitalisation.

Matériels et méthodes :

A) Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale à visée descriptive portée sur les cas des maladies inflammatoires chroniques intestinales (Crohn et RCH) chez les hospitalisés au service Hépatogastro-Entérologie CHU Tlemcen, menée sur une durée de 7 ans et 8 mois (01 janvier 2009 au 31 Aout 2016).

B) Lieu :

Cette étude est faite au niveau du service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalo-universitaire de la wilaya de Tlemcen.

La période :

Cette étude est faite sur une durée de 7 ans et 8 mois (De 01 janvier 2009 au 31 Aout 2016)

C) Population :

Tous les patients atteints d'une MICI (Crohn ou RCH) hospitalisés, qui ont été pris en charge et ayant un dossier médical au niveau du service de gastro-entérologie CHU Tlemcen.

Il s'agit d'une population cohorte de 174 patients

Critères d'inclusion

Cette étude concerne les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 17 ans et ayant un diagnostic de maladie inflammatoire chronique intestinale établie sur les critères cliniques et biologiques..... ???

Critères d'exclusion

Les sujets dont l'âge est inférieur à 17 ans.

D) Analyse Statistique :

a) L'indicateur de morbidités utilisé :

LA PREVALENCE =

Nombre de patients hospitalisés de 01/01/2009 au 31/08/2016 présentant une MICI

Nombre totale des patients hospitalisés ds la meme période

b) Les variables utilisées dans le recueil des données :

- Sexe
- L'age
- L'origine
- BMI
- ATCD médicaux personnels
- Manifestations extra-digestives
- Manifestations ano-rectales
- Biologie
- Radiologie
- Endoscopie
- Histologie

- Nombre de poussés (l'activité)
- Complications
- Thérapeutique

Méthodes d'enquête

Le recueil des données a été fait de manière passive après études des dossiers des patients au service de gastrologie de CHU Tlemcen, présentant une maladie de crohn ou une rectocolite hémorragique.

L'analyse des données sur les dossiers des patients

Logiciels utilisé: Microsoft Word pour le traitement du texte, Microsoft Excel et SPSS pour le traitement des statistiques.

CHAPITRE I

ANALYSE DES

RESULTATS

I. Sur le plan épidémiologique :

a) L'indicateur de morbidités utilisé :

LA PREVALENCE =

Nombre de patients hospitalisés de 01/01/2009 au 31/08/2016 présentant une MICI

Nombre totale des patients hospitalisés ds la meme période

1) La prévalence de MICI :

174 /9353 = 1.8 %

Prévalence Crohn : 106/9353=1.13%

Prévalence RCH : 68/9353= 0.72 %

la maladie de Crohn est plus fréquente dans la population d'étude.

2) L'incidence des MICI en fonction de l'année d'hospitalisation :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé	Incidence
2009	20	11,5	11,5	11,5	2.227%
2010	21	12,1	12,1	23,6	1.514%
2011	14	8,0	8,0	31,6	1.235%
2012	29	16,7	16,7	48,3	2.093%
2013	45	25,9	25,9	74,1	2.44%
2014	23	13,2	13,2	87,4	1.2459%
2015	10	5,7	5,7	93,1	1.736%
2016	12	6,9	6,9	100,0	3.947%
Total	174	100,0	100,0		

Tableau 1 : l'incidence des MICI en fonction l'année de l'hospitalisation.

On constate comme le montre le tableau :

L'incidence des patients atteints de MICI est respectivement :

Durant l'année 2009 est de 2.227% (20 cas), 2010 est 1.514% (21cas), 2011 est 1.235% (14cas), 2012 est 2.093% (29cas), 2013 est 2.44% (45cas), 2014 est 1.2459% (23cas), 2015 est 1.736% (10cas) et 2016 est de 3.947% (12cas)

3) Répartition des MICI selon le sexe

	Effectifs	Pourcentage
Femme	88	50,6
Homme	86	49,4
Total	174	100,0

Tableau 2 : Répartition des MICI selon le sexe.

On constate qu'il existe 88 patients soit 50.6% de sexe féminin atteints de MICI et 86 patients soit 49.4% de sexe masculin comme le montre le tableau ci-dessus.

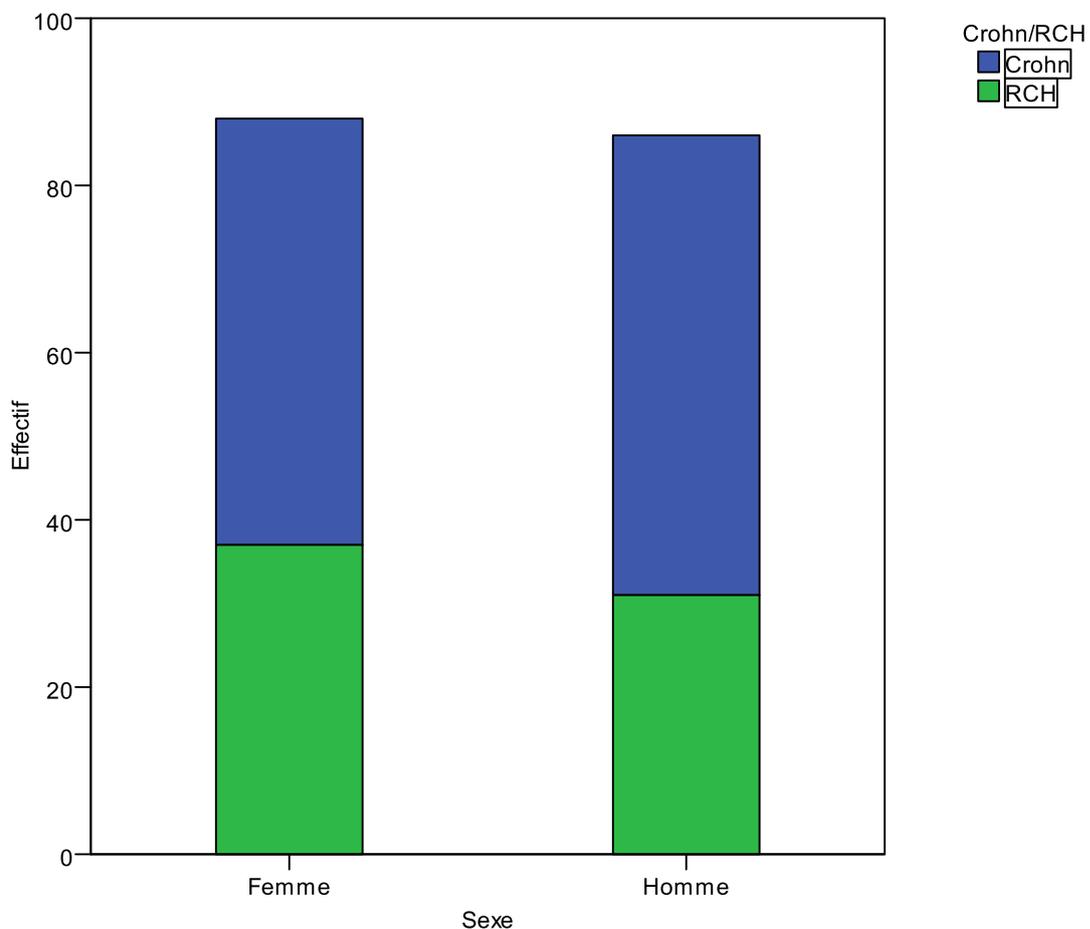


Figure 1 : Répartition des MICI selon le sexe.

3.1) Répartition des patients atteints de la maladie de crohn selon le sexe :

	Effectifs	Pourcentage
Femme	51	48,1
Homme	55	51,9
Total	106	100,0

Tableau 3 : Répartition des patients atteints de crohn selon le sexe.

On constate que les femmes atteintes de crohn représentent 48.1% soit 51 cas alors que les hommes représentent 51.9% soit 55 cas comme le montre le tableau .

3.2) Répartition des patients atteints de la Rectocolite hémorragique selon le sexe :

	Effectifs	Pourcentage
Femme	37	54,4
Homme	31	45,6
Total	68	100,0

Tableau 4 : Répartition des patients atteints de RCH selon le sexe.

On constate que les patients atteints de RCH de sexe masculin est de 54.4% soit 31 cas et les femmes représentent 37 cas soit 45.6% comme le montre le tableau.

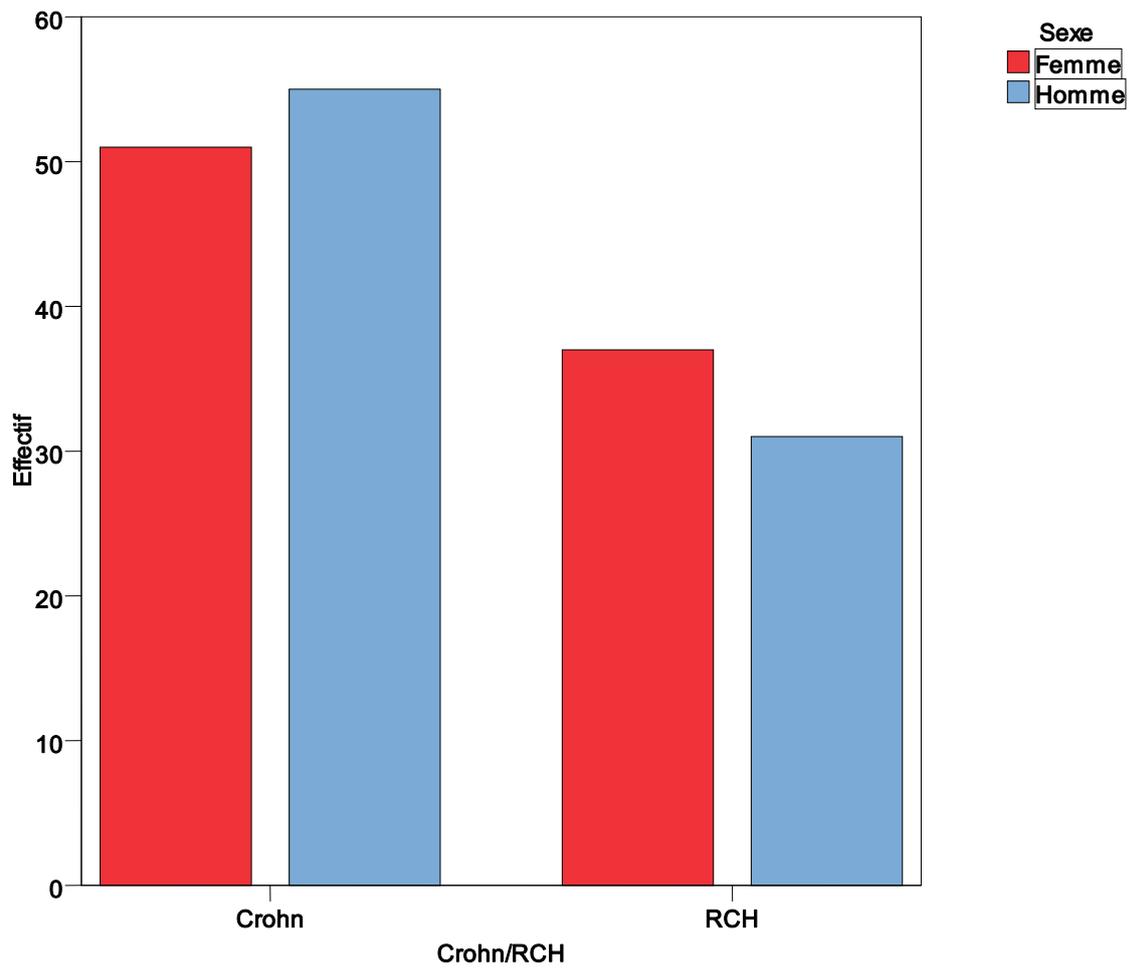


Figure 2 : Répartition des patients atteints de Crohn et RCH respectivement selon le sexe.

4) Répartition des patients atteints de MICI selon l'âge :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
15 a 25	13	7,5	7,5
25 a 35	49	28,2	35,6
35 a 45	41	23,6	59,2
45 a 55	31	17,8	77,0
55 a 65	25	14,4	91,4
65 a 75	8	4,6	96,0
75 a 85	5	2,9	98,9
85 a 95	1	0,6	99,4
95 a 105	1	0,6	100,0
Total	174	100,0	

Tableau 5 : Répartition des patients des MICI selon les tranches d'âge.

On constate que la tranche d'âge atteinte de MICI comme le montre le tableau est respectivement :

13 cas soit 7.5% entre 15 et 25 ans, 49 cas soit 28.2% entre 25 et 35 ans, 41 cas soit 23.6% entre 35 et 45ans, 31 cas soit 17.8% entre 55 et 65 ans, 25 cas soit 14.4% entre 65 et 75 ans 5 cas soit 2.9% entre 75 et 85 ans, un seul cas soit 0.6% pour chacune des deux tranche d'âge 85 a 95 et 95ans a 105 ans.

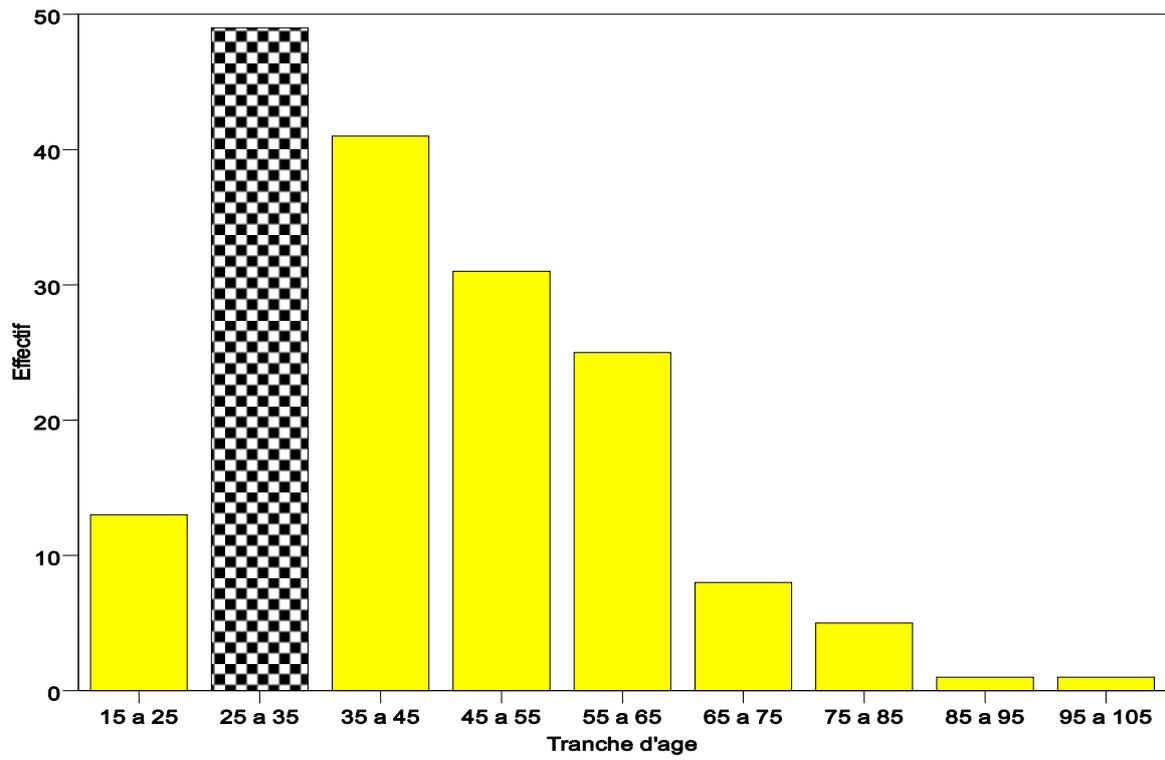


Figure 3 : Répartition des patients des MICI selon les tranches d'âge.

5) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'âge et le sexe :

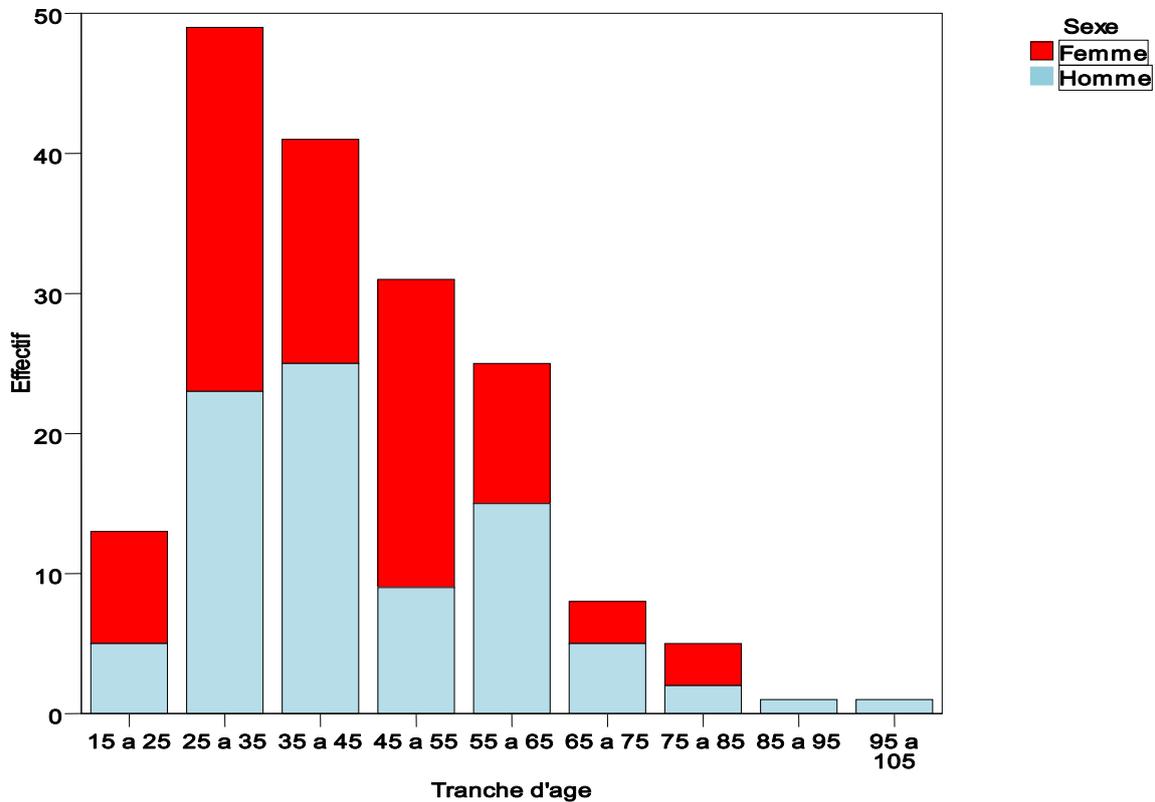


Figure 4 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'âge et le sexe.

On constate comme le montre la figure 4 que parmi la tranche d'âge comprise entre 15 et 25 ans, il ya 5 patients de sexe masculin soit 2 % et 8 patients de sexe féminin soit 4.59%, dans la tranche d'âge entre 25 et 35 ans les femmes représente 26 cas soit 14.9% alors que les hommes représente 23 cas soit 13.2%, la tranche entre 35 et 45 ans contient 25 patients de sexe masculin soit 14.3% et 16 patients de sexe féminin soit 9.1%, dans la tranche comprise entre 45 et 55 ans il y a 9 patients de sexe masculin soit 5.1% et 22 patients de sexe féminin soit 12.6%, dans la tranche d'âge entre 55 et 65 ans les hommes représentent 14 cas soit 8% et les femmes représentent 11 cas soit 6.3% la tranche entre 65 et 75 ans contient 5 patients de sexe masculin soit

2% et 3 patients de sexe féminin soit 1.72%, dans la tranche comprise entre 75 et 85 ans il y a 2 patients de sexe masculin soit 1.1% et 3 patients de sexe féminin soit 1.72% alors que dans les deux dernières tranche d'âge comprise respectivement entre 85-95 ans et 95-105 ans il y un seul cas de sexe masculin dans chacune soit 0.5%

6) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des conditions socio-économiques :

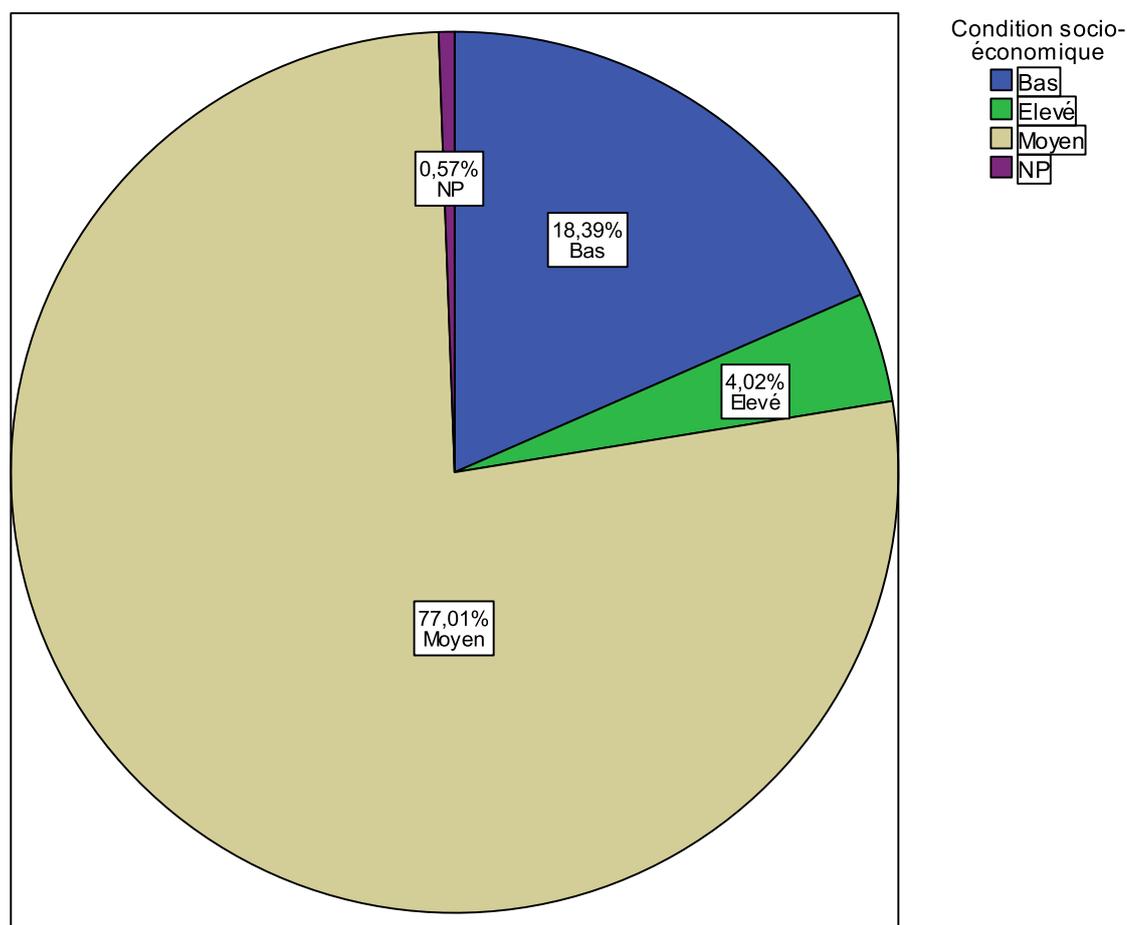


Figure 5 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des conditions socio-économiques.

Les patients atteints de MICI avec des conditions socio-économiques basse représentent 18.39% soit 32 cas, 77.01% soit 134 cas dont les conditions sont modéré tandis que 4.02% soit 7 patients avec des conditions socio-

économique élevées.

7) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'origine :

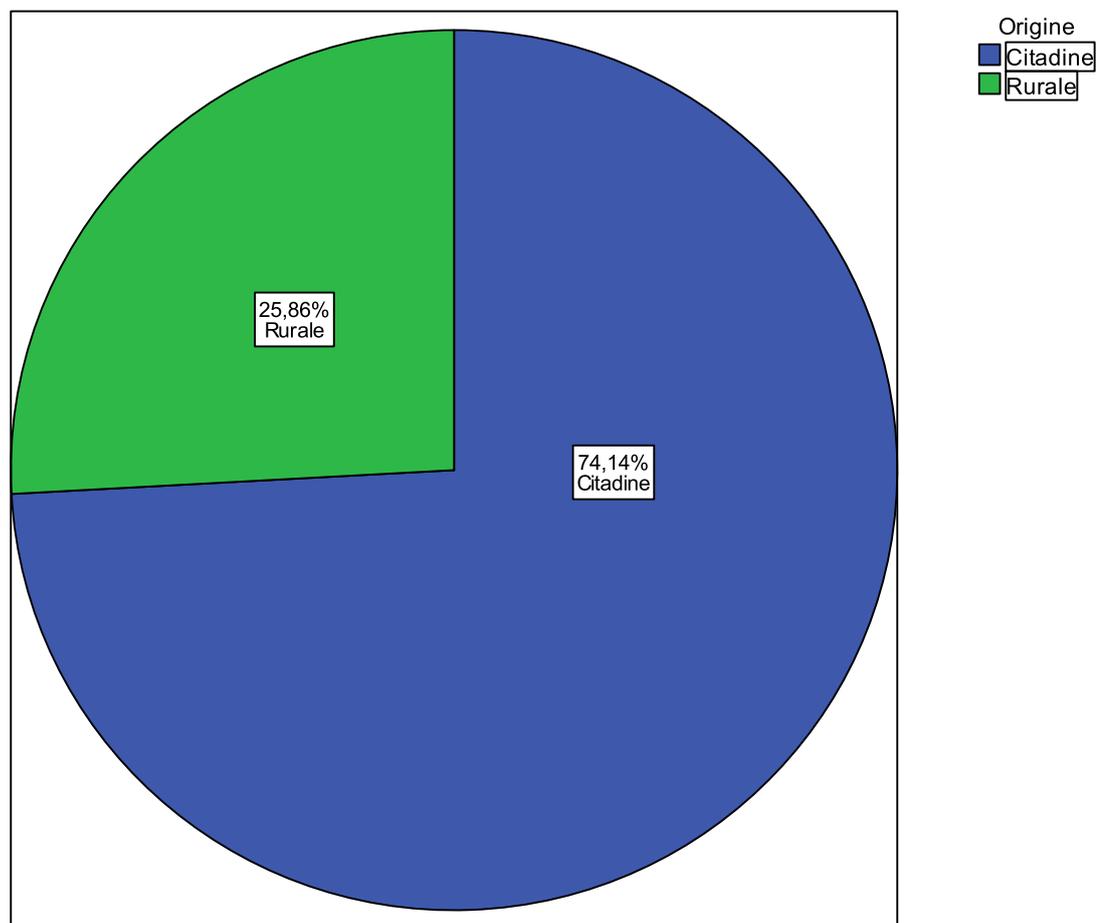


Figure 6 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'origine .

Les patients d'origine rurale représentent 25.86% soit 45 cas et ceux d'origine citadine représentent 74.14% soit 129 cas

8) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'année du diagnostic :

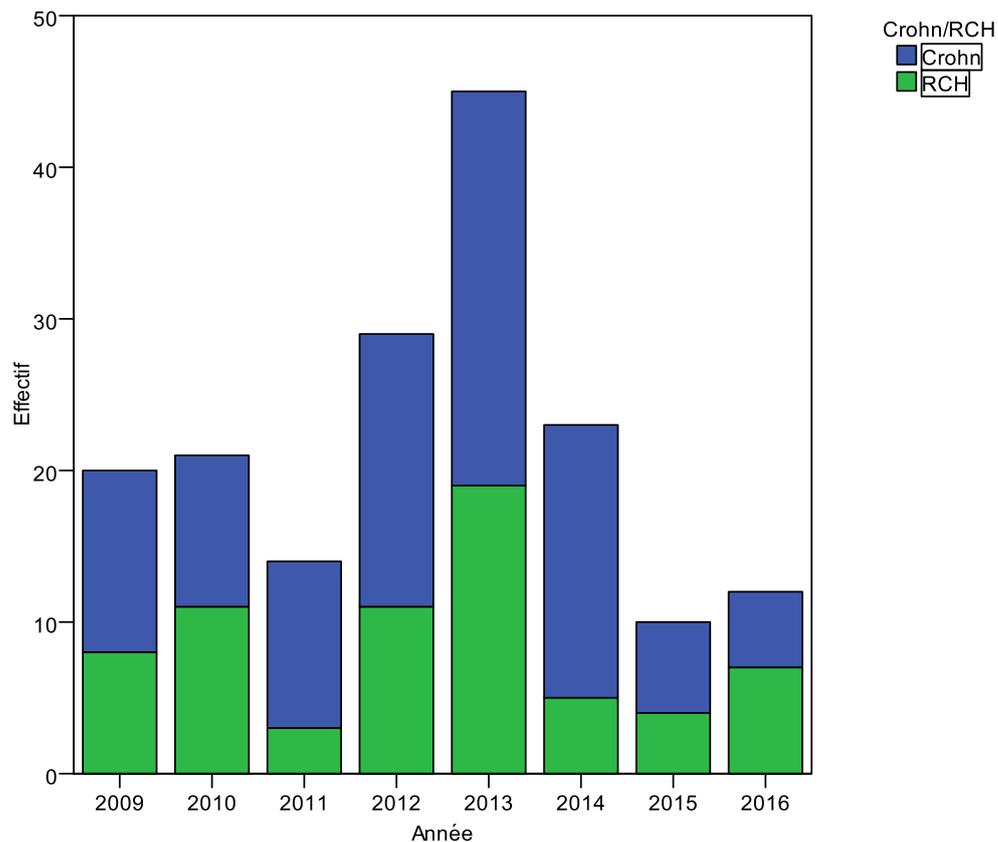


Figure 7 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'année du diagnostic.

20 patients diagnostiqués comme MICI en 2009 soit 11.49% (08 RCH contre 12 Crohn).

21 patients diagnostiqués comme MICI en 2010 soit 12.06%(11RCH contre 10 Crohn).

14 patients diagnostiqués comme MICI en 2011 soit 08.04% (03RCH contre 11 Crohn)

29 patients diagnostiqués comme MICI en 2012 soit 16.66% (11RCH contre 18 Crohn).

45 patients diagnostiqués comme MICI en 2013 soit 25.86 % (19 RCH contre 26 Crohn).

23 patients diagnostiqués comme MICI en 2014 soit 13.21 % (05 RCH contre 18 Crohn).

10 patients diagnostiqués comme MICI en 2015 soit 05.74 % (03 RCH contre 07 Crohn).

12 patients diagnostiqués comme MICI en 2016 soit 06.89%(07 RCH contre 05 Crohn).

9) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de la profession :

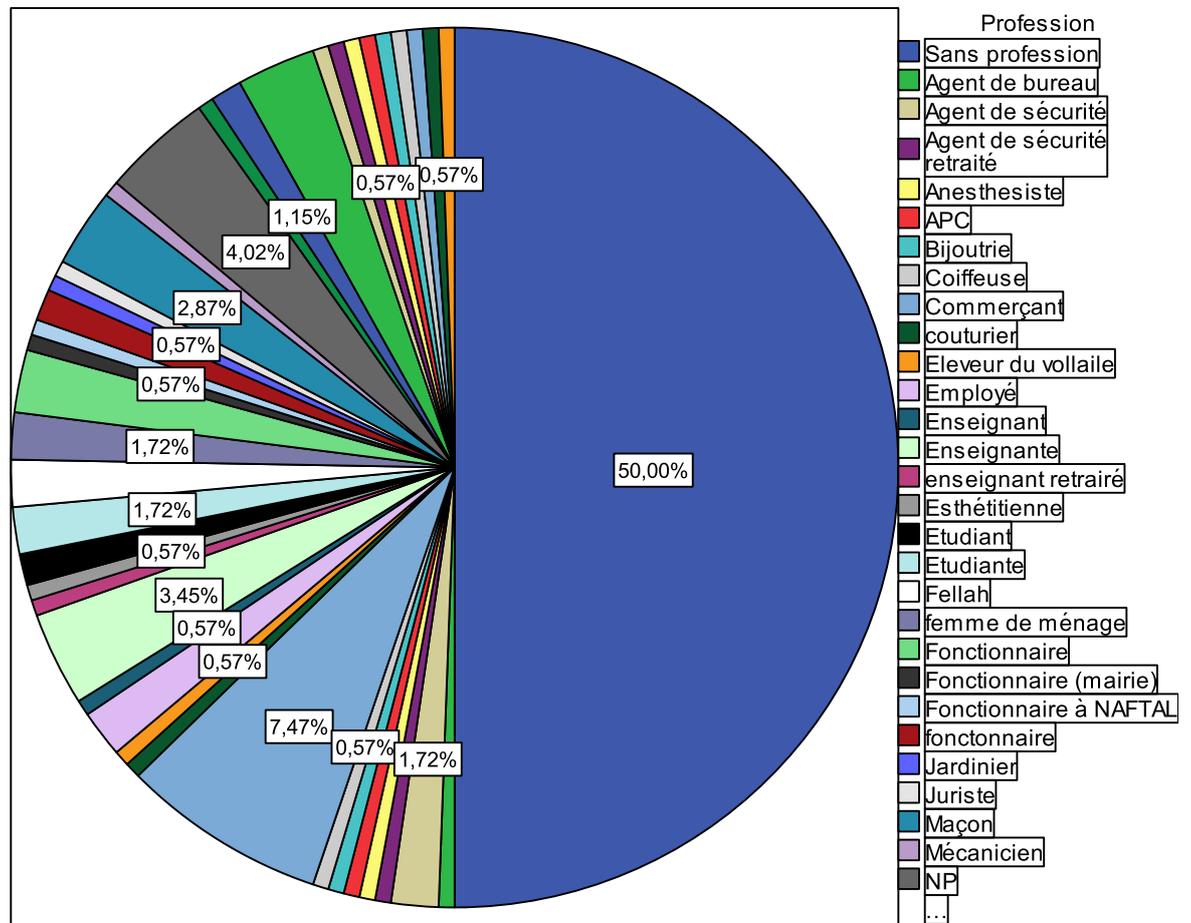


Figure 8 : Répartition des patients atteints de MICI selon la profession .

10) Répartition des patients atteints de MICI selon le statut social :

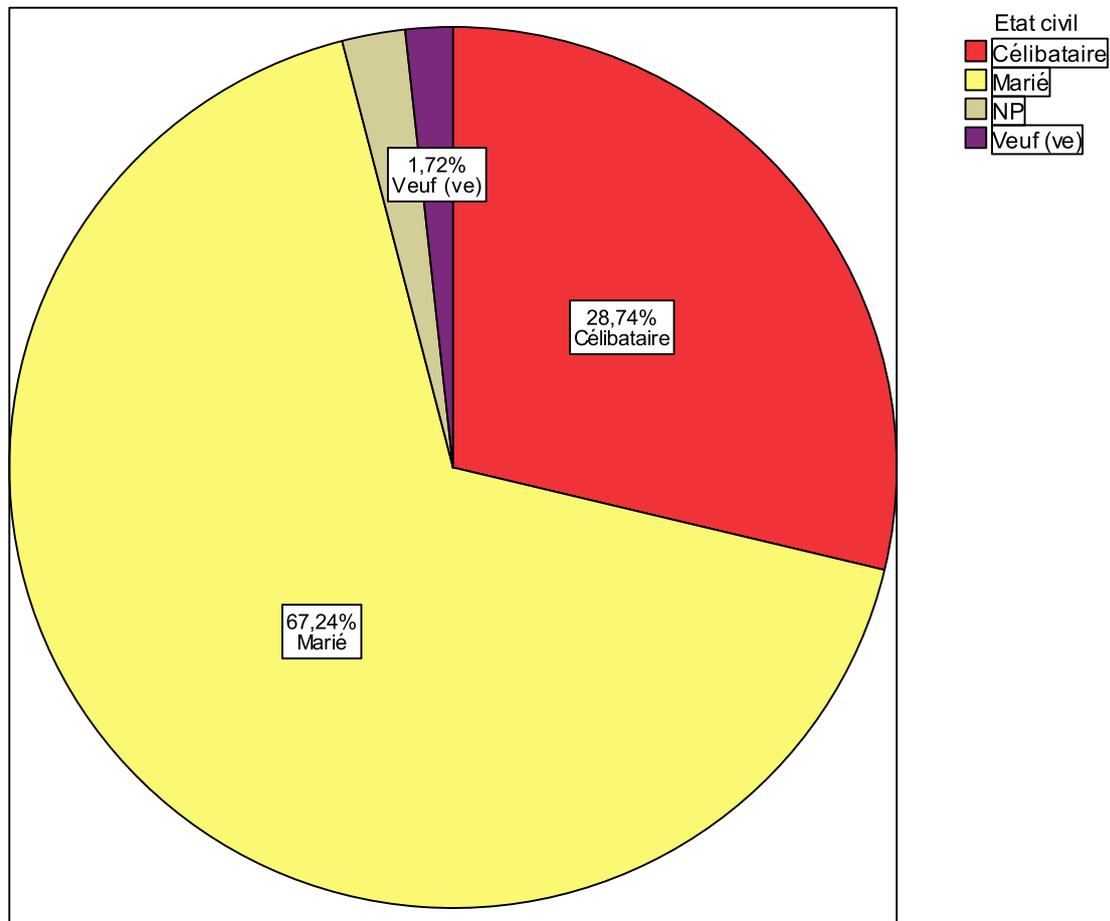


Figure 9 : Répartition des patients atteints de MICI selon le statut social.

Les patients (es) marié(es) représentent 67.24% soit 117cas.

Les patients (es) célibataires représentent 28.74 % soit 50 cas.

Les patients (es) veuf (ves) représentent 1.72 % soit 03 cas.

SUR LE PLAN
CLINIQUE

1) Répartition des patients atteints de MICI en fonction du motif de la consultation :

Signes cliniques	effectifs	Pourcentages
Diarrhée chronique	152	87.36%
Réctorragie	47	27.01%
syndrome de koning	42	24.14%
douleurs abdominales	153	87.93%
Vomissement	30	17.24%
syndrome rectal	48	27.59%
Total	174	100%

Tableau 6 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du motif de la consultation.

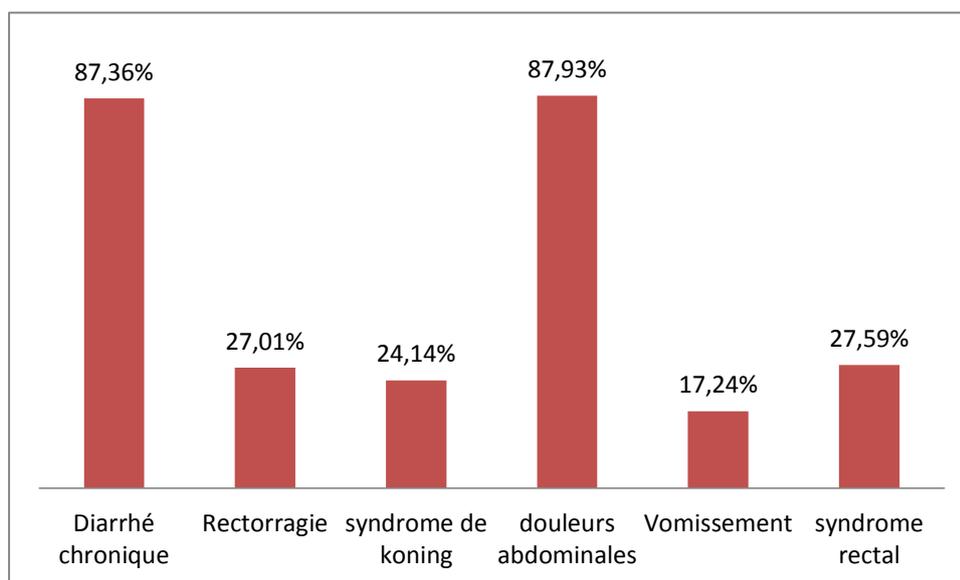


Figure 10 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du motif de la consultation.

Sur la figure : on retrouve

87.36% des patients ayant une diarrhée chronique soit 152 cas.

27.01% des patients ayant des réctorragies soit 47 cas.

24.14% des patients ayant le syndrome de Koning soit 42 cas.

87.93% des patients ayants des douleurs abdominales soit 153 cas.

17.24 % des patients ayant des vomissements soit 30 cas.

27.59% des patients ayant le syndrome rectal soit 48 cas.

2) Répartition du patient atteint de MICI en fonction de l'indice de la masse corporelle IMC ou « BMI» :

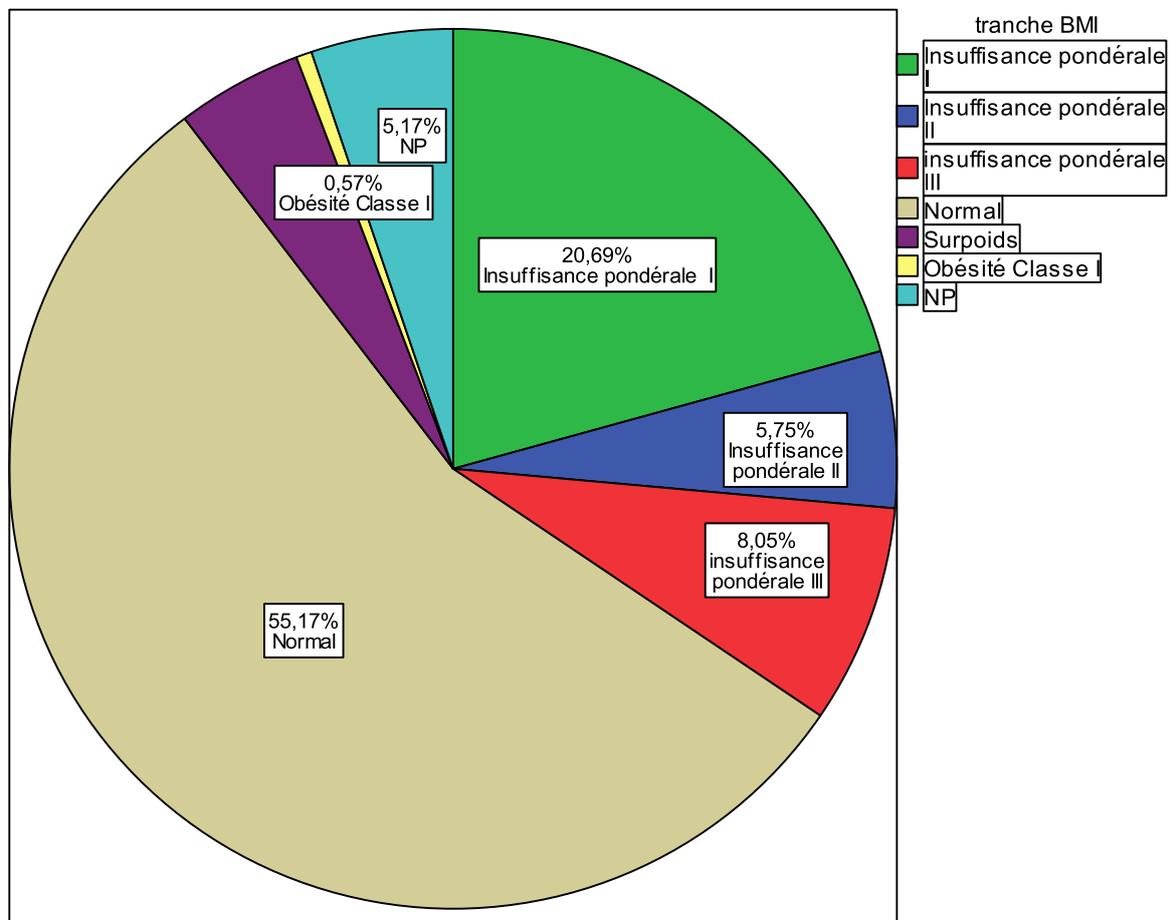


Figure 11 :Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'indice de la masse corporelle.

55.17% des patients ayant un IMC normal soit 97 cas.

20.69 % des patients ayant une insuffisance pondérale I soit 36 cas.

05.75% des patients ayant une insuffisance pondérale II soit 10 cas.

08.05% des patients ayant une insuffisance pondérale III soit 14 cas.

05.17% des patients ayant un IMC non précisé soit 9 cas.

00.57% des patients ayant une obésité classe I soit 1 cas.

3) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des antécédents médicaux personnels :

comorbidité	nombre	Pourcentage
HTA	16	09.20%
Diabète	13	07.47%
Dysthyroidie	01	00.57%
Hépatopathie	00	00.00%
Totale	174	100%

Tableau 7 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCDs médicaux personnels .

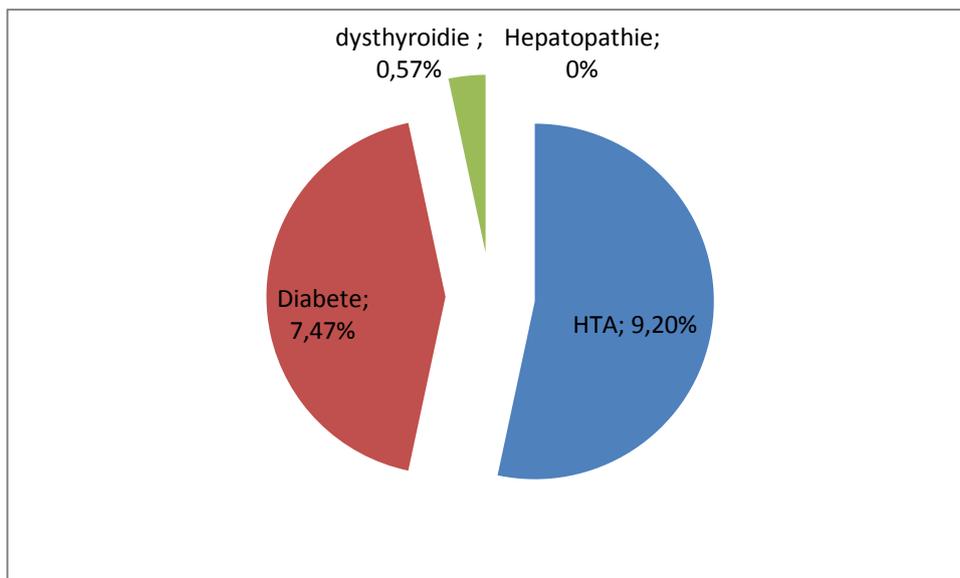


Figure 12 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux personnels .

La figure montre :

09.20% des patients atteints des MICI ont une HTA soit 16 cas.

07.47% des patients atteints des MICI ont le diabète soit 13 cas.

00.57 % des patients atteints des MICI ont une dysthyroïdie soit 01 cas.

Aucun patient atteint des MICI n'a une hépatopathie.

4) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux familiaux de MICI :

ATCD F des MICI	Nombre	Pourcentage
Oui	12	06.90%
Non	143	82.20%
NP	19	10.90%

Total	174	100%
-------	-----	------

Tableau 8 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux familiaux de MICI.

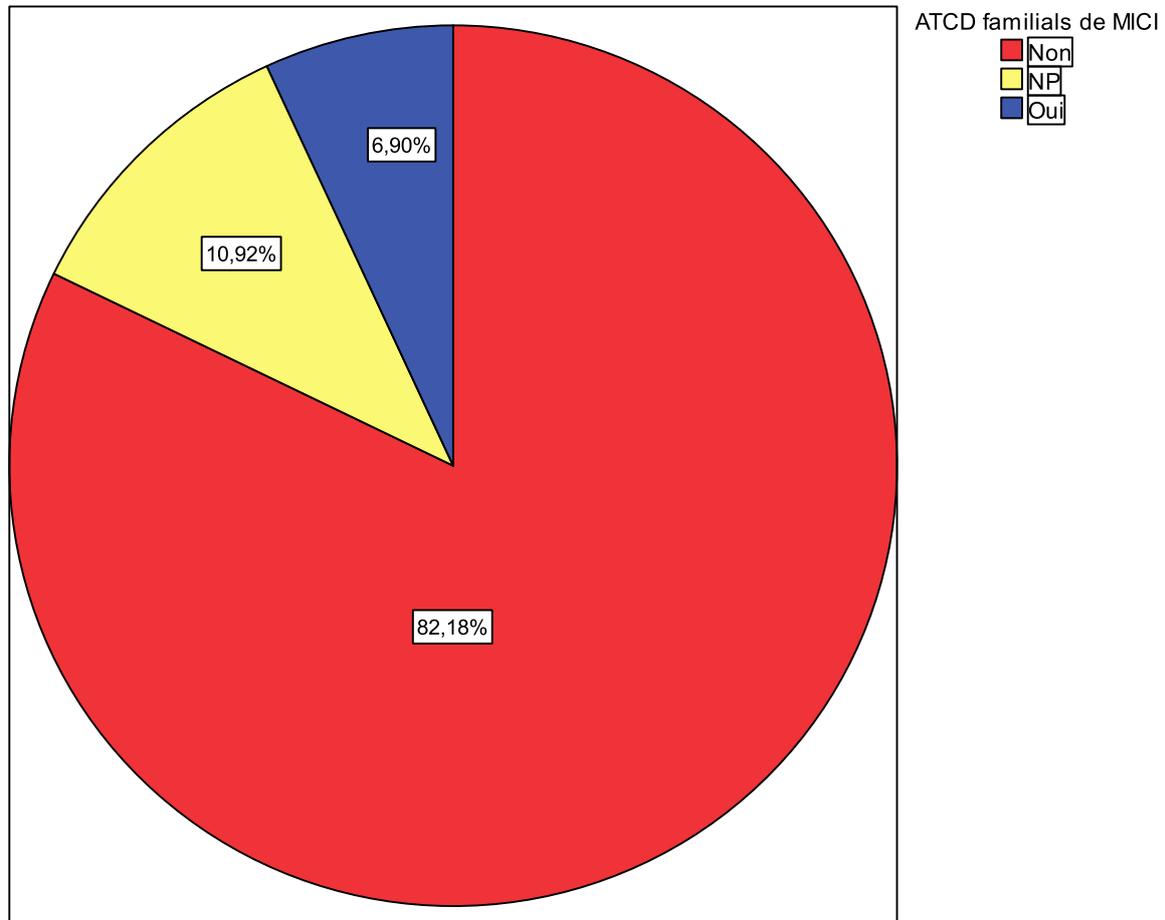


Figure 13 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des ATCD médicaux familiaux de MICI.

La figure montre que :

82.80% patients atteints des MICI n'ont pas d'ATCD familial de MICI soit 143 cas.

06.90 % des patients atteints des MICI présentent un ou plusieurs ATCD familial de MICI soit 12 cas.

10.90% des patients atteints des MICI ne sont pas précisés soit 19 cas.

5) Répartition des patients porteurs de MICI en fonction du tabagisme :

Tabac	Nombre	Pourcentage
Non	119	68.80%
Oui	43	24.70%
NP	12	06.90%
Total	174	100%

Tableau 9 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du tabagisme.

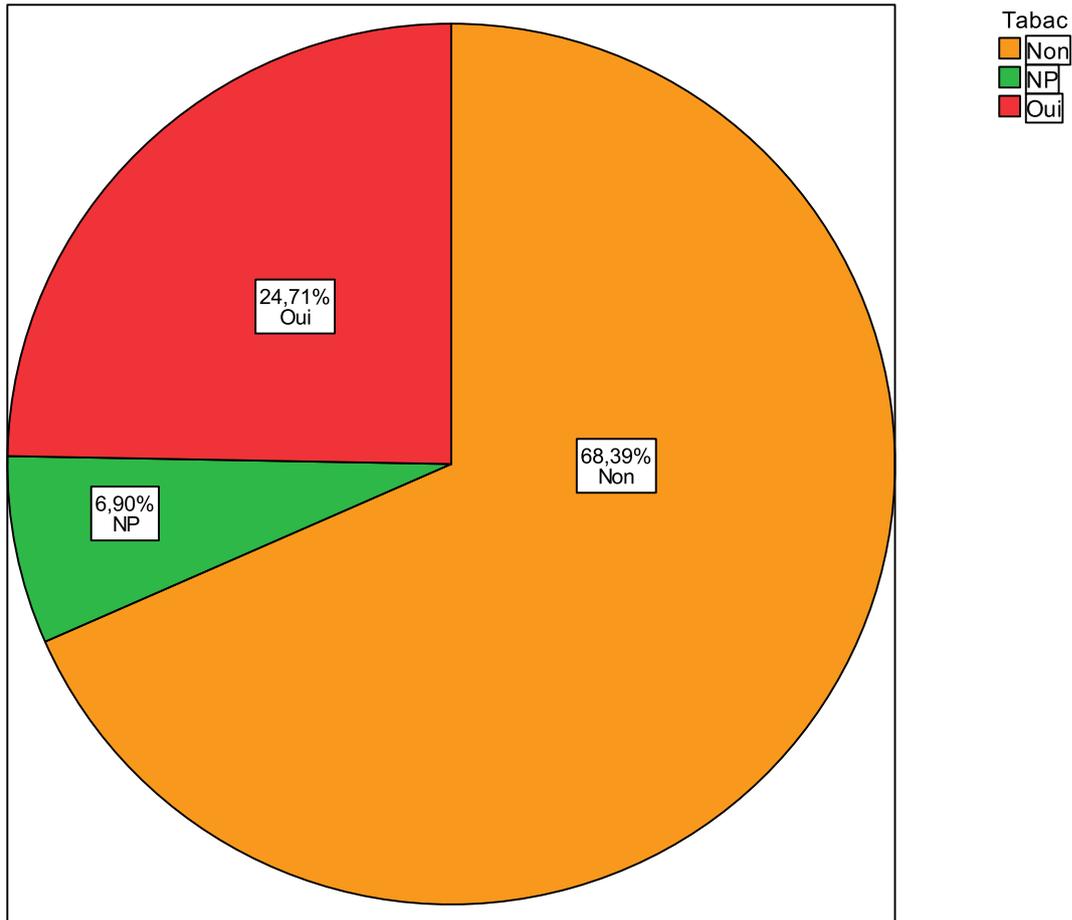


Figure 14 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction du tabagisme.

La figure montre :

68.90% des patients atteints de MICI ne fument pas soit 119 cas.

24.70% des patients atteints de MICI sont des fumeurs soit 43 cas.

06.90 % des patients atteints de MICI ne sont pas précisés soit 12 cas.

6) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestations extradiigestives :

Manifestations extra-digestives	Nombre	Pourcentage
Articulaire	60	35%
Cutané	30	17%
Hémorragique	12	07%
Hépatobiliaire	09	05%
Thrombose-embolique	04	02%
Autre	59	34%
Total	174	100%

Tableau 10 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestations extradiigestives.

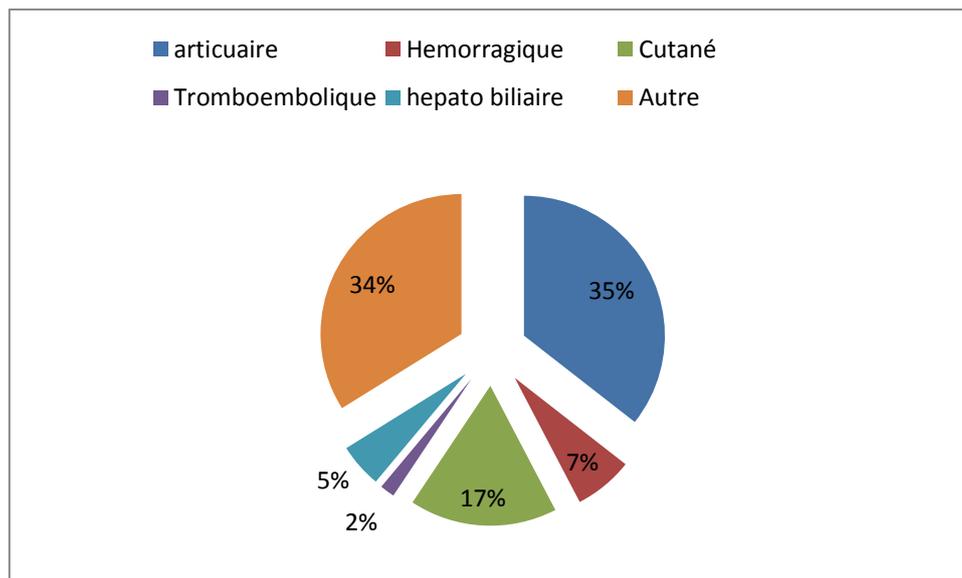


Figure 15 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestations extradiigestives.

La figure et le tableau montrent :

35% des patients atteints de MICI ont une manifestation articulaire soit 60 cas.

17% des patients atteints de MICI ont une manifestation cutanée soit 30 cas.

07% des patients atteints de MICI ont une manifestation hémorragique soit 12 cas.

05% des patients atteints de MICI ont une manifestation hépatobiliaire soit 09 cas.

Seulement 02% des patients atteints de MICI ont une manifestation thromboembolique soit 04 cas.

35 % des patients atteints de MICI n'ont aucunes manifestations extra-digestives soit 59 cas.

7) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des manifestation ano-périnéale :

La maladie rectocolite hémorragique :

Manifestation anopérinéale	Nombre	Pourcentage
Aucune	94	54%
Ulcération	16	09%
Fissure	31	18%
Fistule	07	04%
Abcès	00	00%
Hémorroïde	26	15%
Total	174	100%

Tableau 11 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction des manifestations anopérinéales .

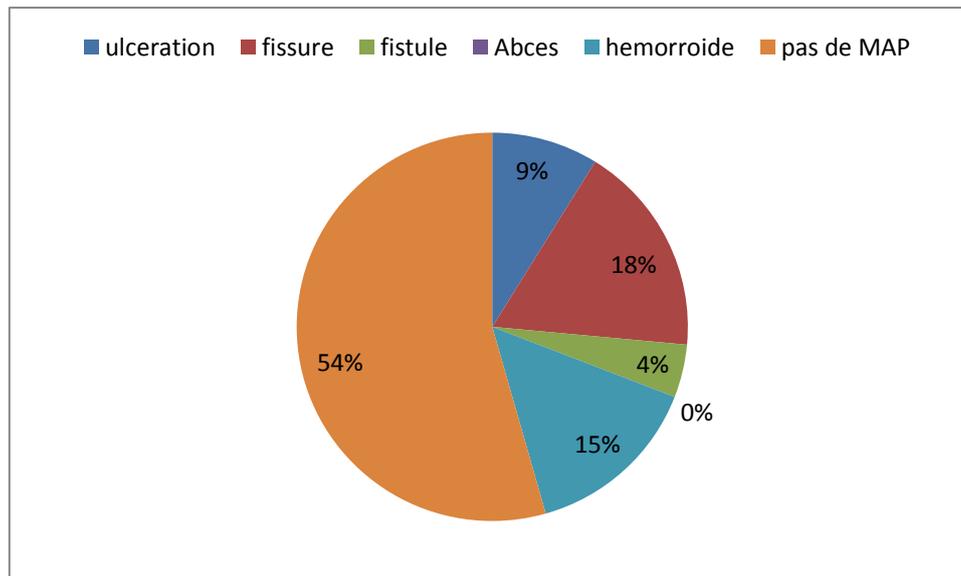


Figure 16 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction des manifestations ano-périnéales.

09% des patients atteints d'RCH ont une ulcération ano-périnéale soit 16 cas.

18% des patients atteints d'RCH ont une fissure ano-périnéale soit 31 cas.

04% des patients atteints d'RCH ont une fistule ano-périnéale soit 07 cas.

Les patients atteints d'RCH n'ont pas un abcès ano-périnéale.

15% des patients atteints d'RCH ont des hémorroïdes soit 26 cas.

54% des patients atteints d'RCH n'ont aucune manifestation ano-périnéale soit 94 cas.

La maladie de Crohn :

Manifestations ano - périnéales	Nombre	Pourcentage
Aucune	88	51%
Ulcération	10	06%
Fissure	20	11%
Fistule	20	11%
Abcès	12	07%

Hémorroïde	24	14%
Total	174	100%

Tableau 12 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des manifestations anopérinéales .

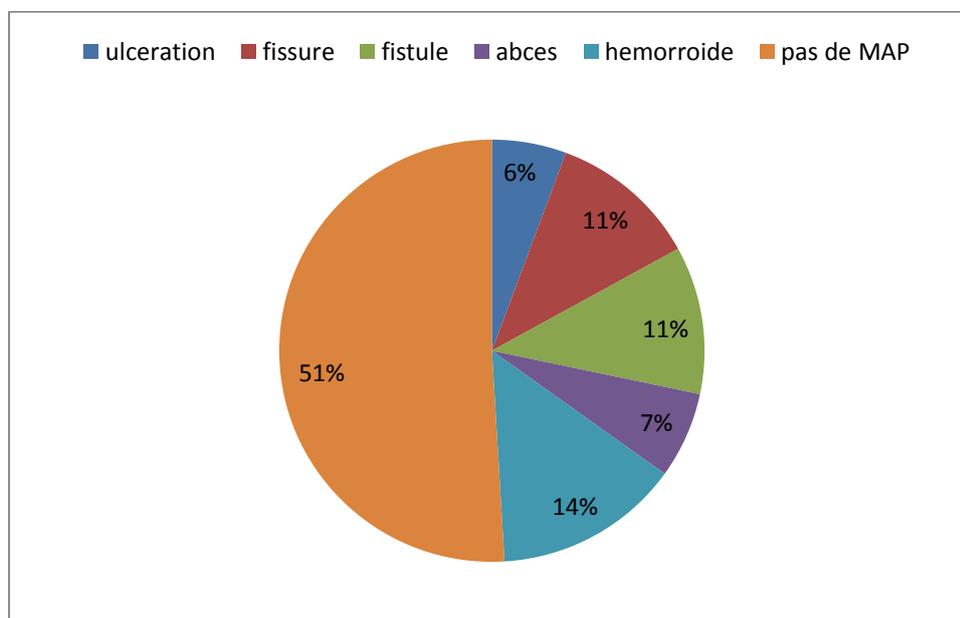


Figure 17 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des manifestations anopérinéales .

La figure et le tableau montre :

06% des patients atteints de crohn ont une ulcération ano-périnéale soit 10 cas.

11% des patients atteints de crohn ont une fissure ano-périnéale soit 20 cas.

11% des patients atteints de crohn ont une fistule ano-périnéale soit 20 cas.

07% des patients atteints de crohn ont une abcès ano-périnéale soit 12 cas.

14% des patients atteints de crohn ont des hémorroïdes soit 24 cas.

51% des patients atteints de crohn n'ont une manifestation ano-périnéale.

SUR LE PLAN
BIOLOGIQUE :

1) L'anémie

	Effectifs	Pourcentage
Non	59	33,9%
Oui	115	66,1%
Total	174	100,0%

Tableau 13 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence d'anémie.

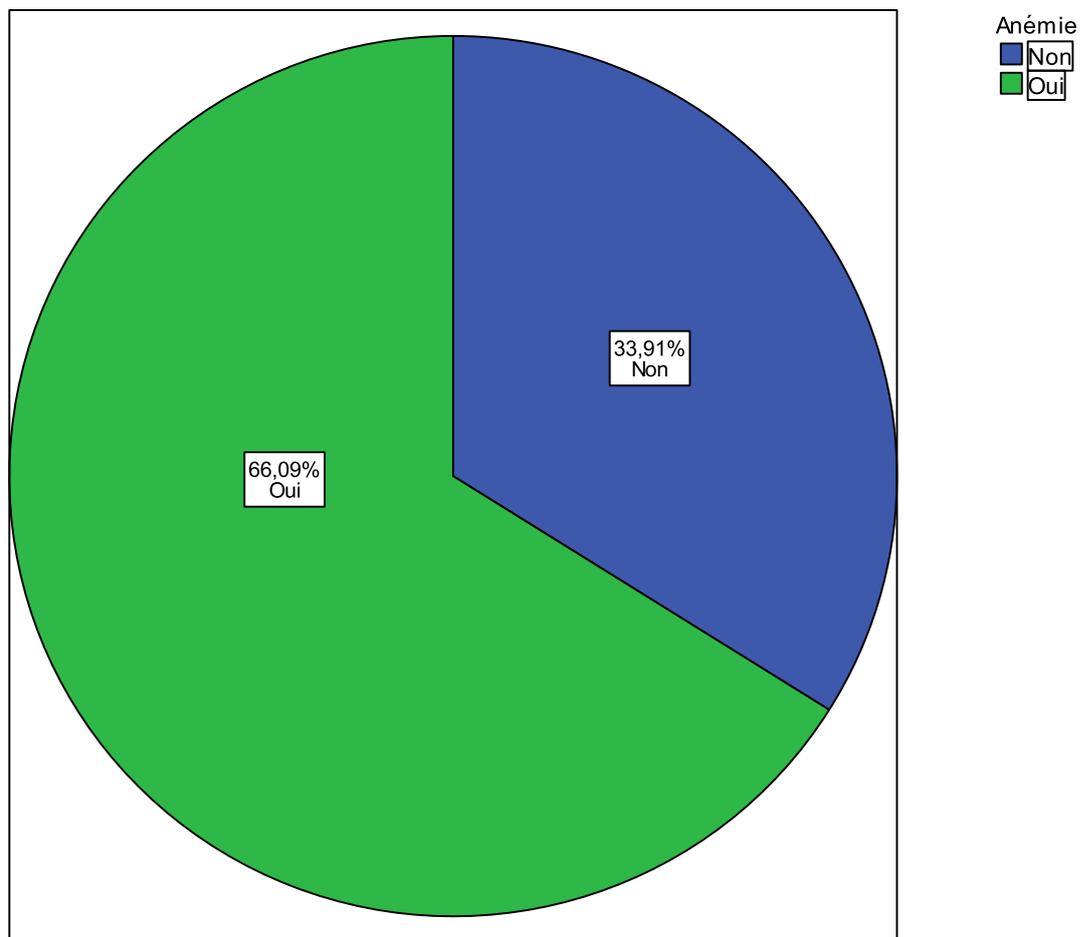


Figure 18 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence d'anémie.

La figure et le tableau montre :

Qu'il ya 66.09% des patients atteints de MICI sont anémique soit 115cas or 33.91% ne la présentent pas soit 59 cas.

2) Thrombocytose :

	Effectifs	Pourcentage
Bas	5	2,9
Elevé	27	15,5
Normal	140	80,5
NP	2	1,1
Total	174	100,0

Tableau 14 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence de thrombocytose.

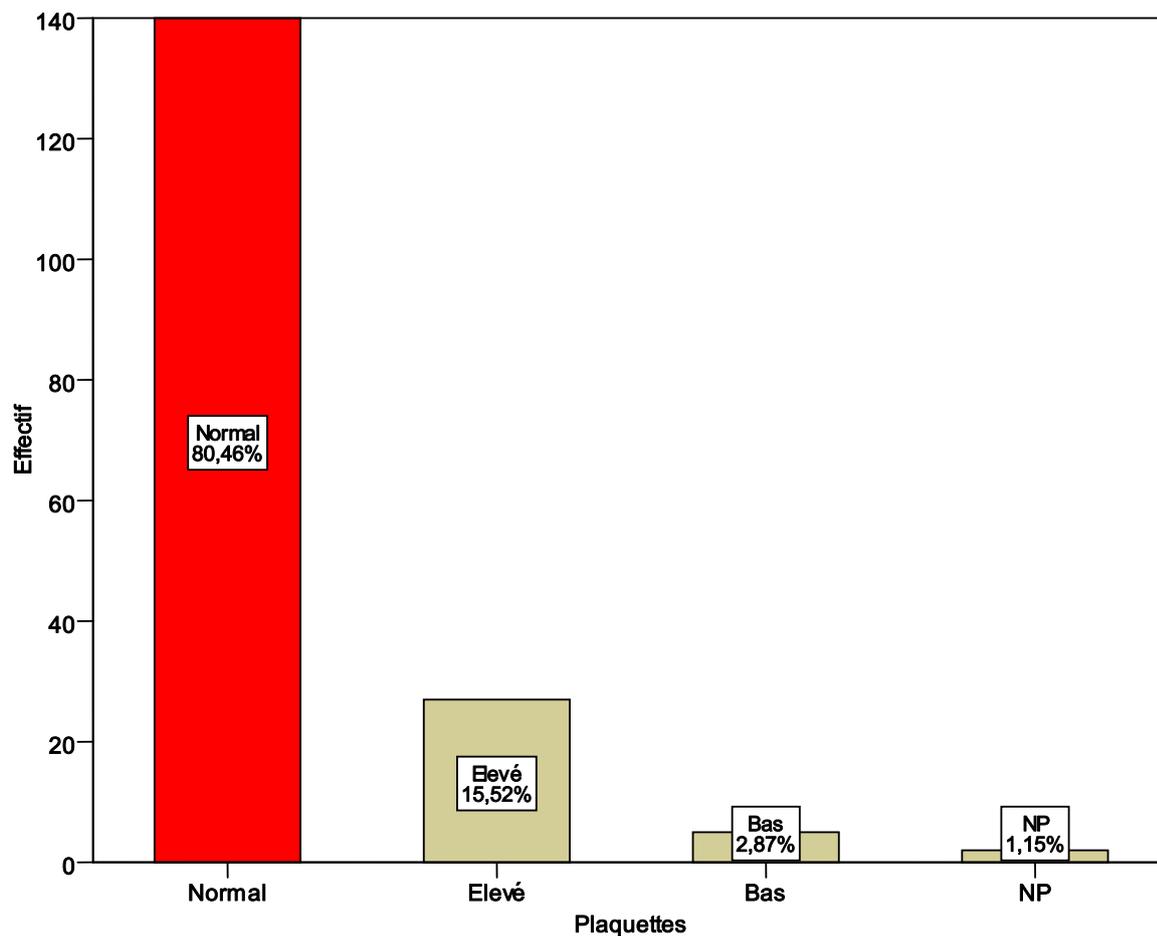


Figure 19 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la présence de thrombocytose.

Comme il indique la figure et le tableau , 80.46% des patients atteints de MICI ont un taux normal de plaquettes soit 140 cas, 15.52% ont un taux de plaquettes élevé soit 27 cas et 02.87% des patients ayant une thrombopénie soit 05 cas , les non précisés représentent 01.15% soit 02 cas.

3)Syndrome inflammatoire

VS :

	Effectifs	Pourcentage
Elevé	124	71,3%
Normal	39	22,4%
NP	11	6,3%
Total	174	100,0%

Tableau 15 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la VS.

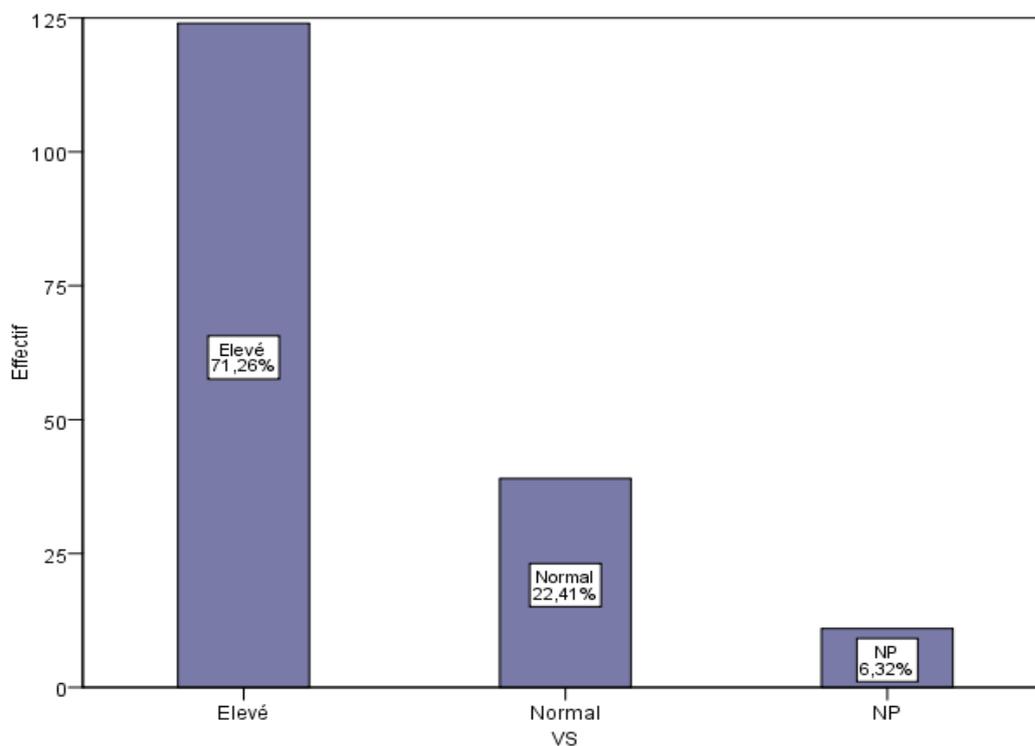


Figure 20 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la VS.

La figure et le tableau montrent :

71.26% des patients atteints de MICI ont une VS élevée soit 124 cas, 22.41% des patients ayant une VS normale soit 39 cas or 06.32% ne sont pas précisés soit 11 cas.

CRP :

	Effectifs	Pourcentage
Négatif	64	36,8%
NP	11	6,3%
Positif	99	56,9%
Total	174	100,0%

Tableau 16 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la CRP.

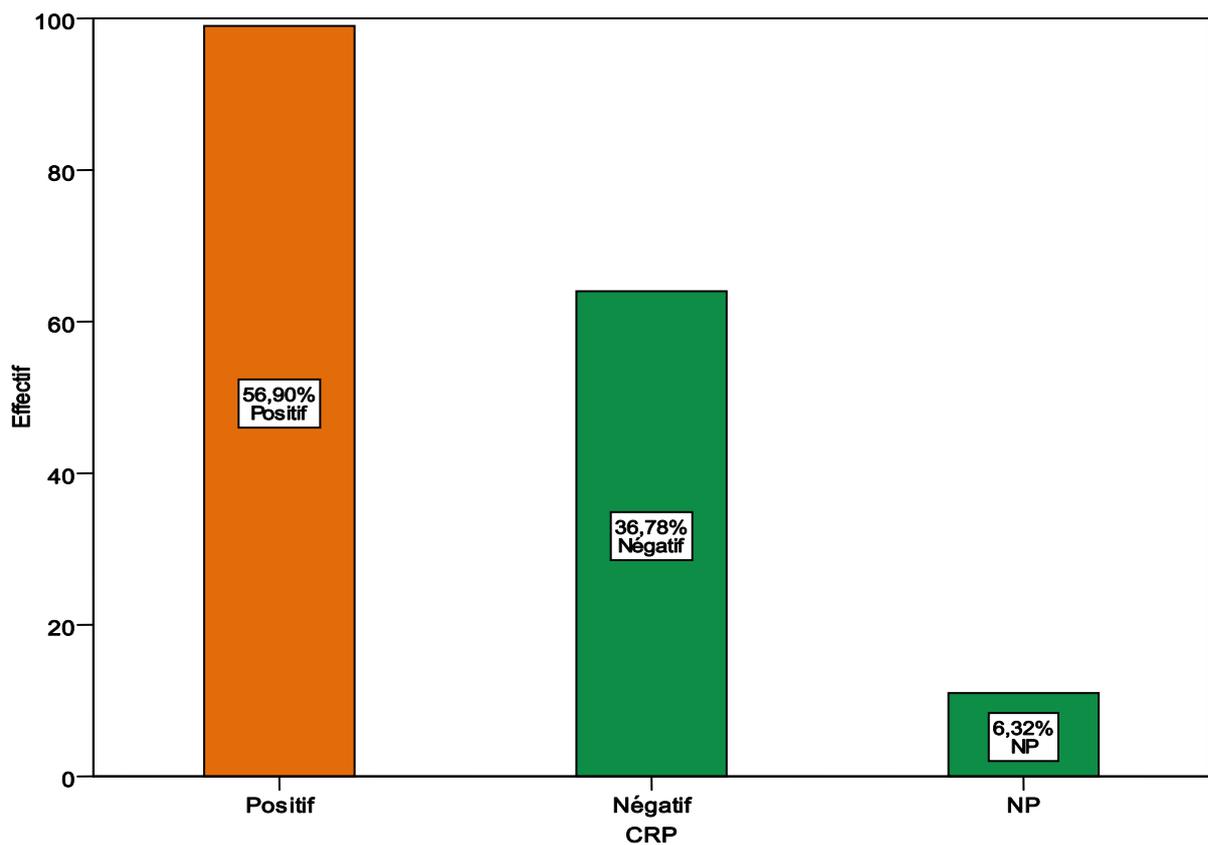


Figure 21 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la CRP.

Dans le tableau et la figure on constate :

Qu'il y' a 56.90% des patients atteints de MICI ont une CRP positif soit 99 cas et 36.78% des patients ayant une CRP négatif soit 64 cas, 06.32% ne sont pas précisés soit 11 cas.

4)Albuminémie :

	Effectifs	Pourcentage
Basse	52	29,9
Normal	85	48,9
NP	37	21,3
Total	174	100,0

Tableau 17 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'albuminémie.

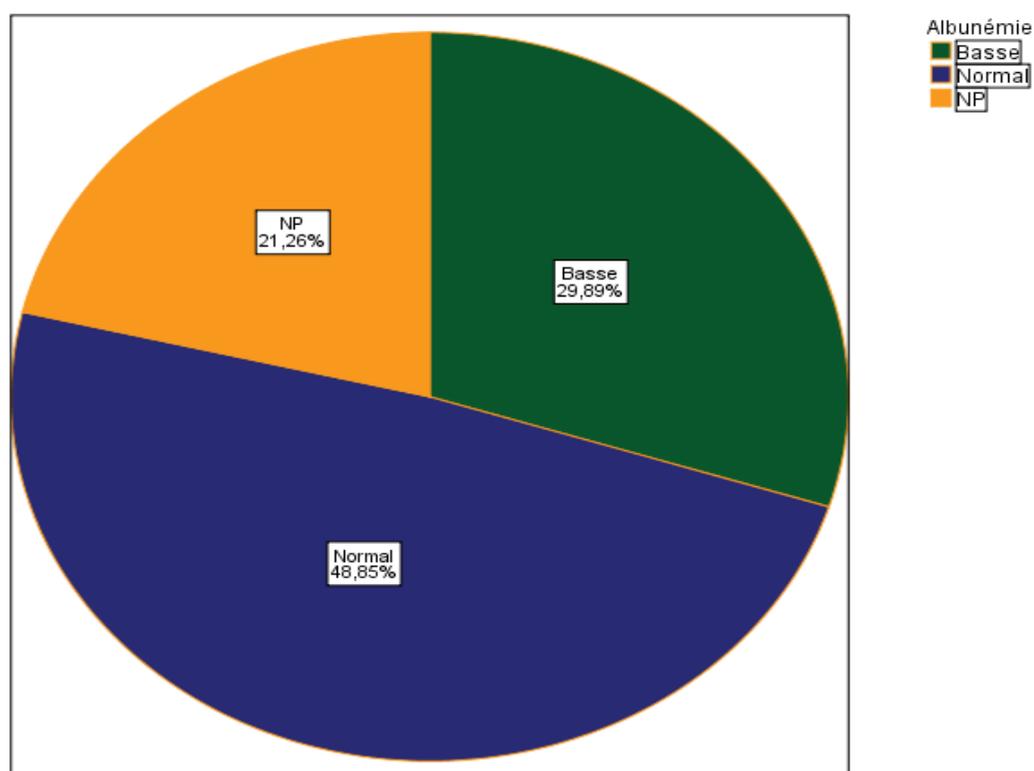


Figure 22 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'albuminémie.

La figure et le tableau montrent : qu'il 48.85% des patients atteints de MICI ont une albumémie normale soit 85 cas, 29.89% des patients ont une albumémie basse soit 53 cas et 21.26% ne sont pas précisés.

5) Bilan hépatique :

: TGO/TGP

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Normal	148	85,1	85,1
NP	14	8,0	93,1
perturbé	12	6,9	100,0
Total	174	100,0	

Tableau 18 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction le bilan hépatique (TGO / TGP).

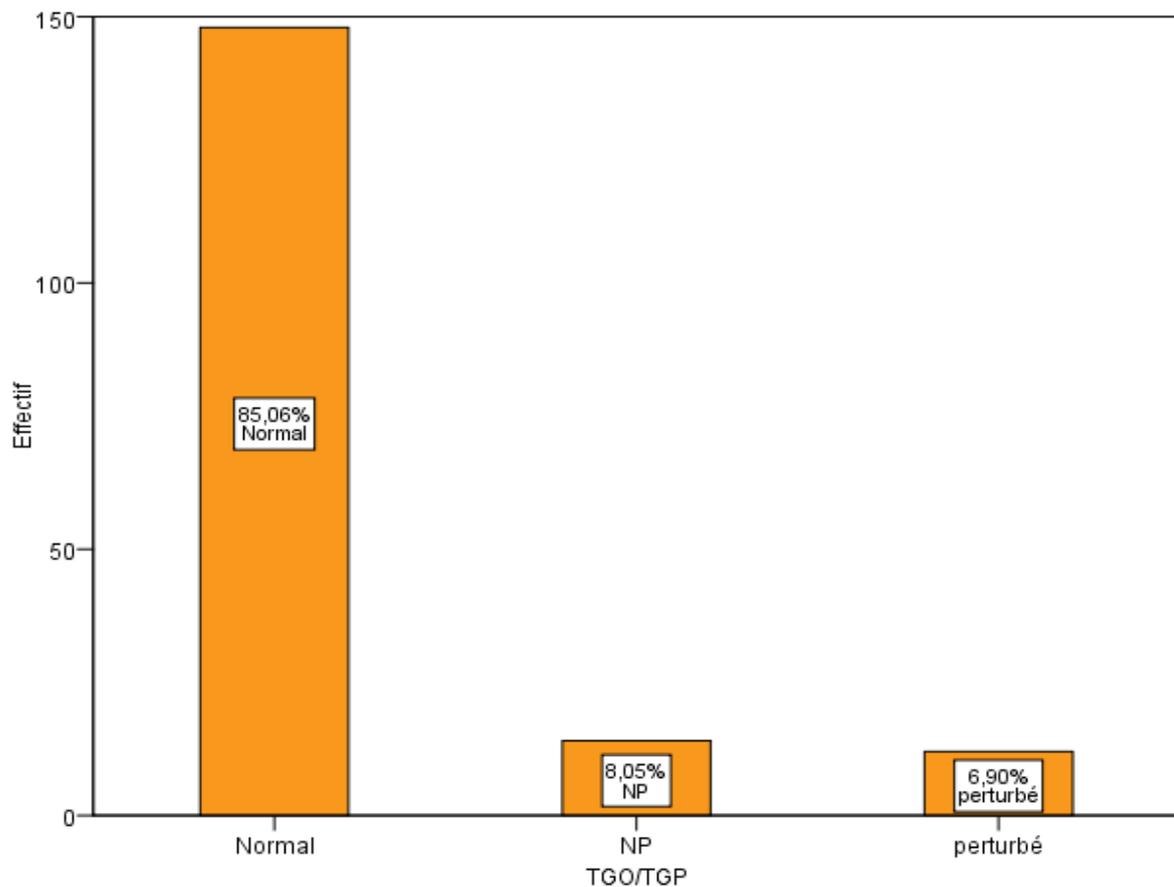


Figure 23 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction le bilan hépatique (TGO / TGP).

Dans notre étude le bilan hépatique est basé surtout sur les transaminases (TGO,TGP) les autres sont non précisés dans les dossiers médicaux en totalité .

Comme il indique le tableau et la figure : 85.06% des patients ont un taux de transaminases normal soit 148 cas, 06.09% des patients ayant un bilan perturbé soit 12 cas , 08.05% des cas ne sont pas précisés .

SUR LE PLAN
MORPHOLOGIQUE

1) Répartition des patients atteints de MICI selon les données de scanner abdomino-pelvien :

1.1) La rectocolite hémorragique :

	Effectifs	Pourcentage
Fistule	02	02.89%
Epaississement pariétal	32	46.37%
Rétrécissement	01	01.44%
Sténose	00	00%
NP	34	49.27%
Total	69	100%

Tableau 18 : Répartition des patients atteints de MICI selon les données de scanner Abdomino-pelvien.

NB ! dans la représentation graphique on a exclu les patients non précisés .

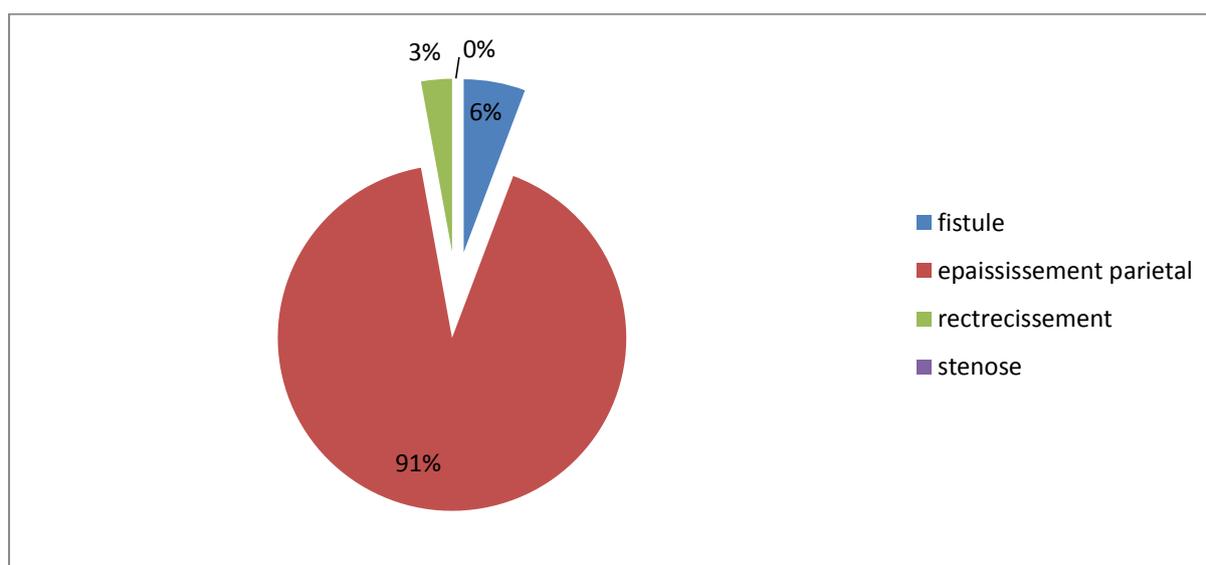


Figure 24 Répartition des patients atteints d'RCH selon les données du scanner abdomino-pelvien.

Selon les données du scanner abdomino-pelvien représentés dans la figure : 91% des patients atteints d'RCH et bénéficiant d'un TDM abdomin-pelvien ont

un épaississement pariétal soit 32 cas, 06% d'entre eux ont une fistule soit 02cas, 03% d'entre eux ont un rétrécissement de la lumière digestive soit 01 cas et aucune sténose digestive.

1.2) La maladie de Crohn :

	Effectifs	Pourcentage
Fistule	19	17.92%
Epaississement pariétal	48	45.28%
Rétrécissement	8	07.54%
Sténose	10	09.43%
NP	21	19.81%
Total	106	100%

Tableau 19: Répartition des patients atteints de crohn selon les données du scanner abdomino-pelvien.

NB ! dans la représentation graphique on a exclure les patients non précisés.

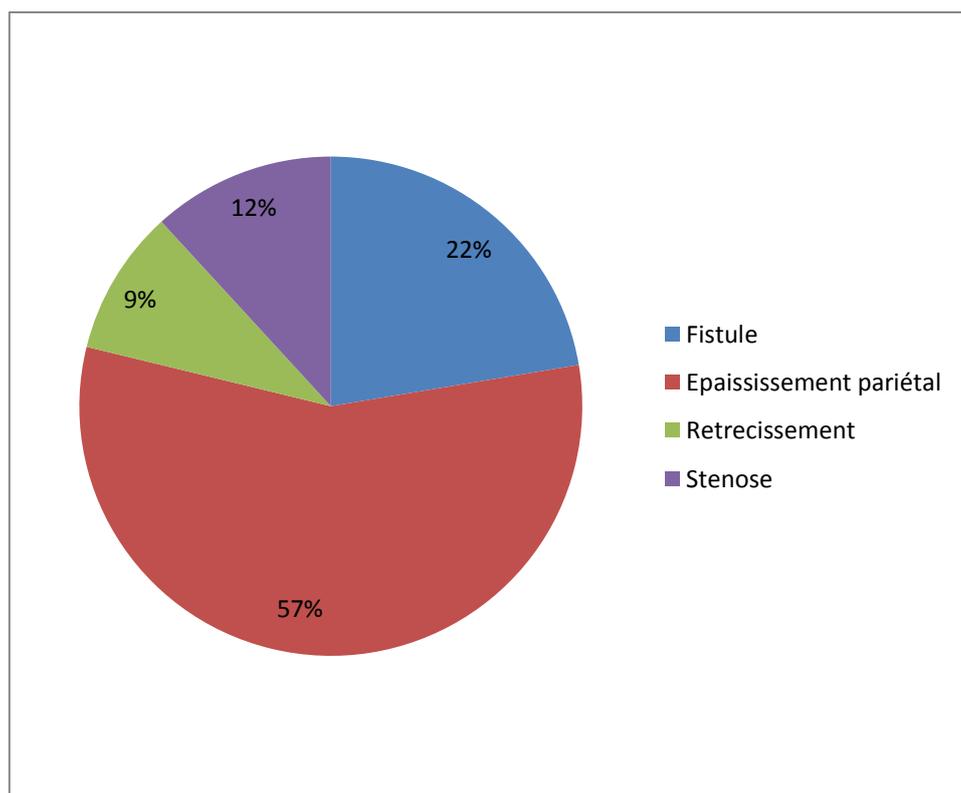


Figure 25 : Répartition des patients atteints de crohn selon les données du scanner abdomino-pelvien.

Selon les données du scanner abdomino-pelvien représentés dans la figure :

57% des patients atteints de Crohn et bénéficiant d'un TDM abdomino-pelvien ont un épaissement pariétal soit 48 cas , 22% entre eux ont une fistule soit 19 cas , 12% entre eux ont une sténose et 09% entre eux ayant un rétrécissement de la lumière digestive.

SUR LE PLAN
ENDOSCOPIQUE

1) La maladie de Crohn :

1.1) Ileocoloscopie

	Effectifs	Pourcentage
Ulcération	23	37%
Erythème	28	44%
Polype	4	06%
Sténose	8	13%
Total	63	100%

Tableau 20 : Répartition des patients atteints de Crohn selon l'iléo-coloscopie.

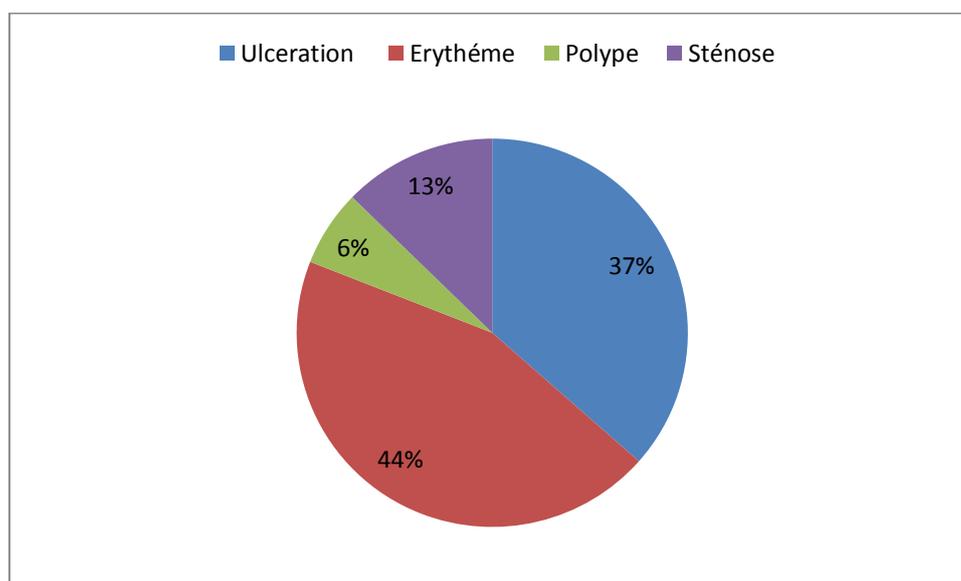


Figure 26 Répartition des patients atteints de crohn selon les données iléo-coloscopique.

L'iléo-coloscopie a été pratiquée chez tous les patients atteints de crohn, qui a objectivée chez 37% entre eux une ulcération soit 23 cas, 44% d'entre eux présentent un érythème soit 28 cas, 06% des patients ont un ou plusieurs polypes soit 04 cas et 13% des patients ayant une sténose soit 08 cas.

1.2) La rectoscopie :

	Effectifs	Pourcentage
Ulcération	49	28%
Pétéchie	41	25%
Erythème	64	41%
Polype	9	06%
Total	162	100%

Tableau 21 : Répartition des patients atteints de Crohn selon la rectoscopie.

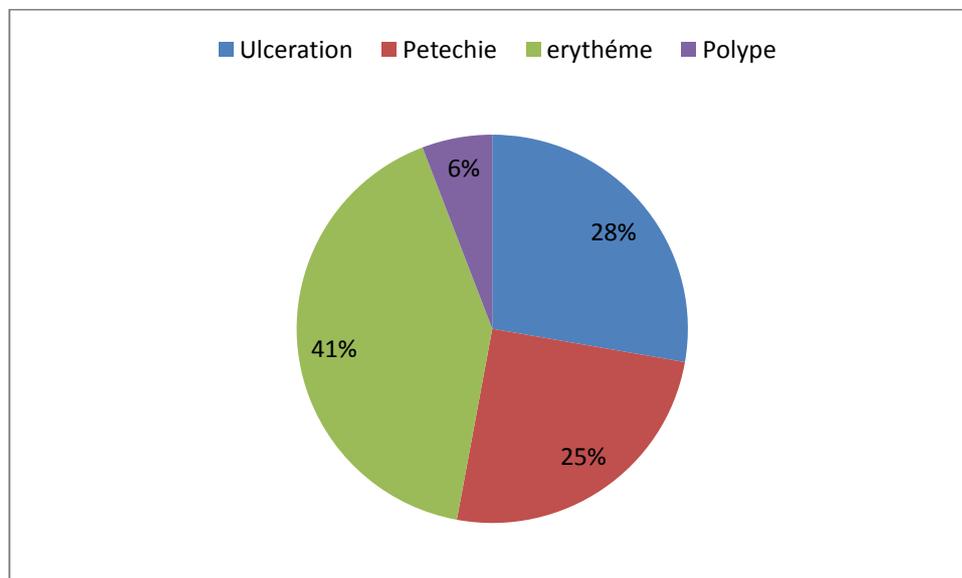


Figure 27 Répartition des patients atteints de crohn selon les données rectoscopique.

La rectoscopie a été pratiquées chez tous les patients atteints de crohn , objectivant 28% des patients ont une ulcération soit 49 cas , 25% des patients ont un pétéchie soit 41 cas , 41% des patients ont un erytème soit 64 cas et 06% des patients ont des polyposes rectales soit 09 cas .

2) La rectocolite hémorragique

2.1) Ileocoloscopie

	Effectifs	Pourcentage
ulcération	08	38%
Erythème	11	52%
Polype	02	10%
Sténose	00	00%
Total	21	100%

Tableau 22: Répartition des patients atteints d'RCH selon l'iléo-coloscopie.

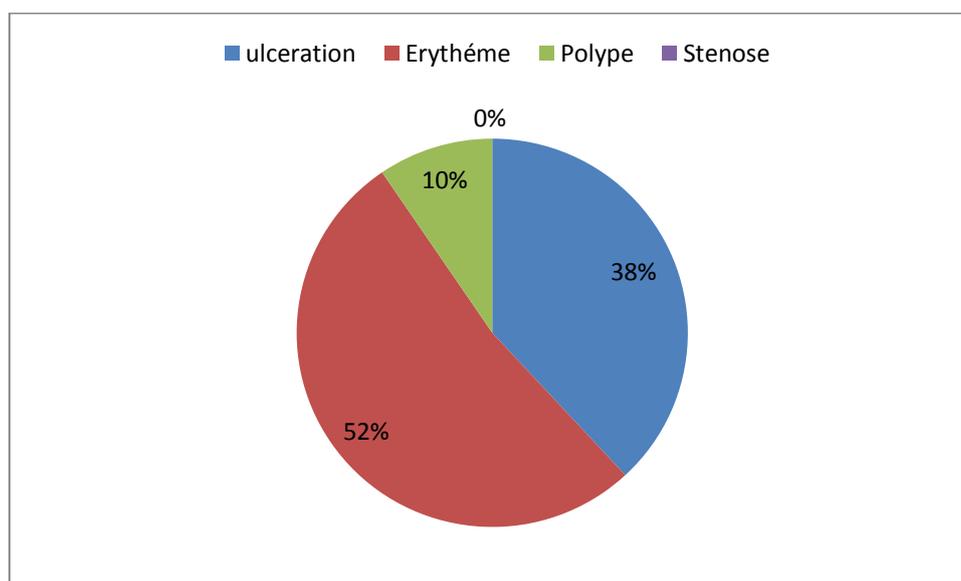


Figure 28 Répartition des patients atteints d'RCH selon les données iléo-coloscopiques .

Tous les patients atteints de RCH ont bénéficiés d'une iléo-coloscopie qui a objectivée 38% des patients ont une ulcération soit 08 cas , 52% des patients ont un erythème soit 11 cas , 10% d'entre eux ont un ou plusieurs polypes et aucune sténose n'est retrouvée.

2.2) Rectoscopie :

	Effectifs	Pourcentage
Ulcération	49	30%
Pétéchie	41	25%
Erythème	64	39%
Polype	09	06%
Total	163	100%

Tableau 23 : Répartition des patients atteints d'RCH selon la rectoscopie.

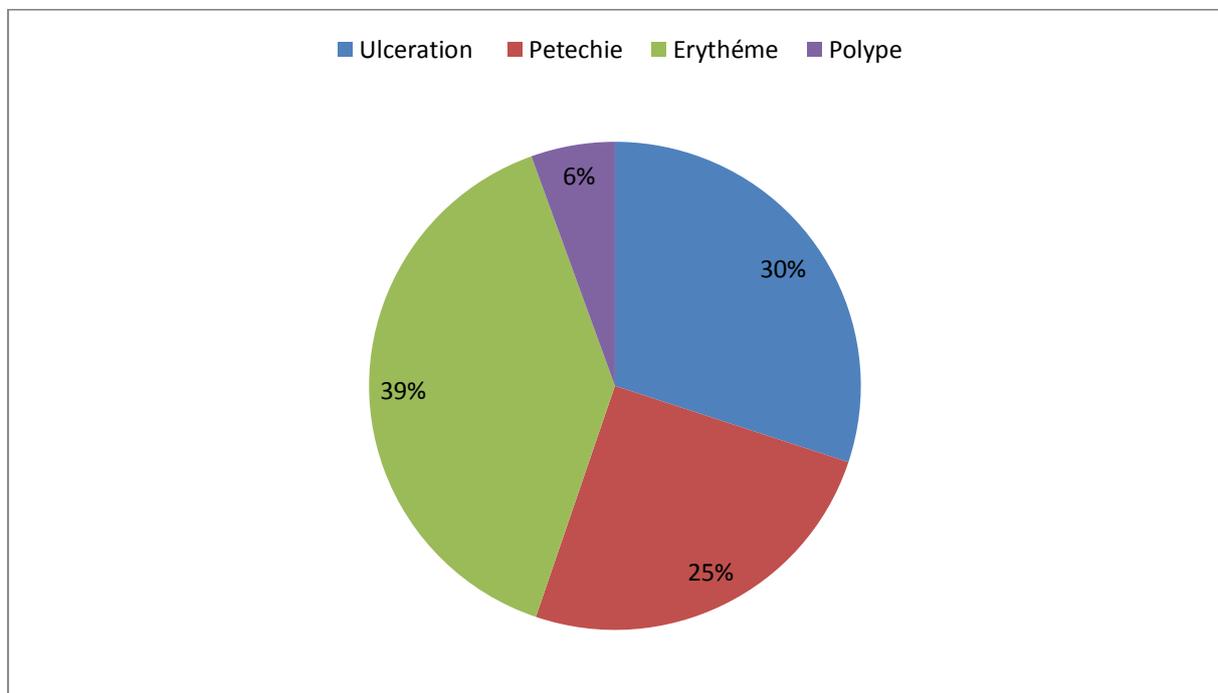


Figure 29 Répartition des patients atteints de RCH selon la rectoscopie.

Tous les patients atteints d'RCH ont bénéficiés d'une rectoscopie qui a objectivée 30 % des patients ont une ulcération soit 49cas , 25% des patients ont une pétéchie soit 41 cas, 39% des patients ont un erythème soit 64 cas et 06% d'entre eux ayant une polypose rectale.

SUR LE PLAN
HISTOLOGIQUE

1) Répartition des patients atteints de MICI selon l'étude histologique :

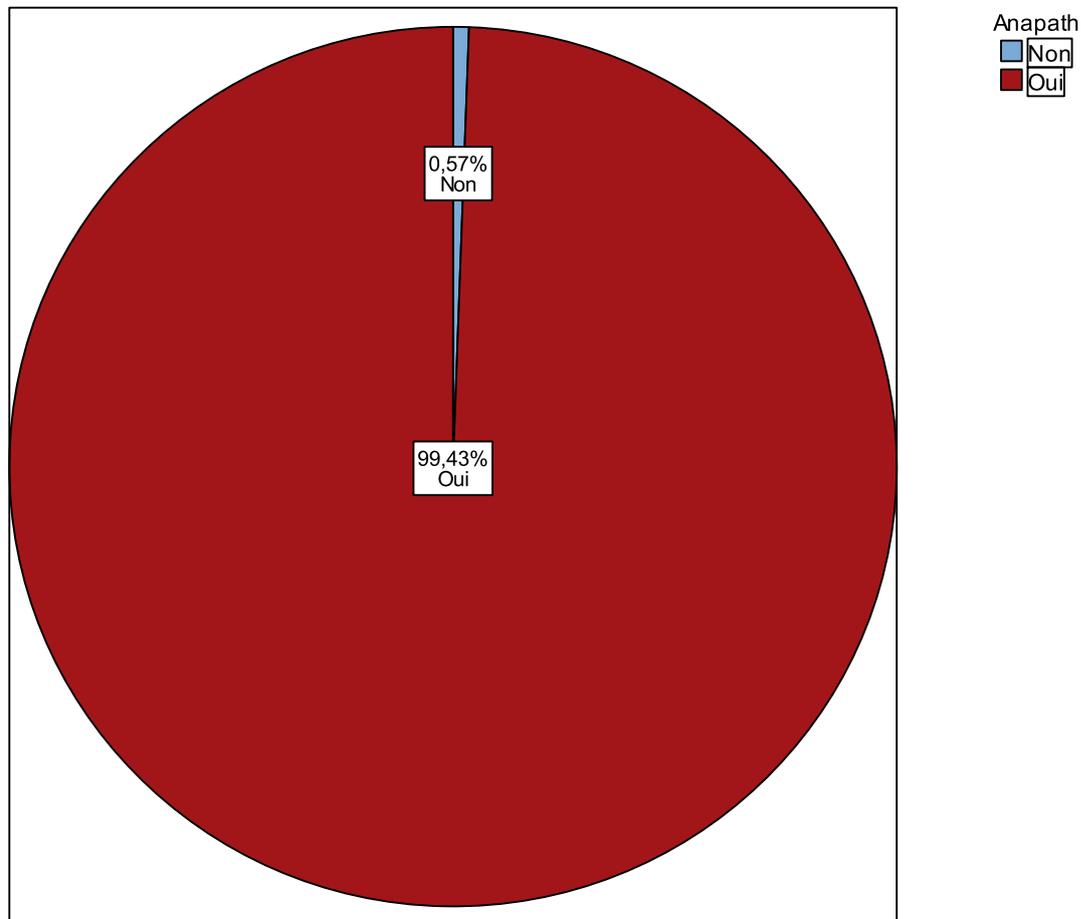


Figure 30 Répartition des patients atteints de MICI selon l'étude histologique.

Tous les patients de notre série statistique ont bénéficiés d'un examen anapathologique sur les prélèvements issus des biopsies effectuées lors l'examen endoscopique : objectivant 99.43% des patients ont une preuve histologique soit 173 cas et 0.57% des patients ayant des signes aspécifiques soit un seul patient.

2) Répartition des patients atteints de crohn selon la forme clinique :

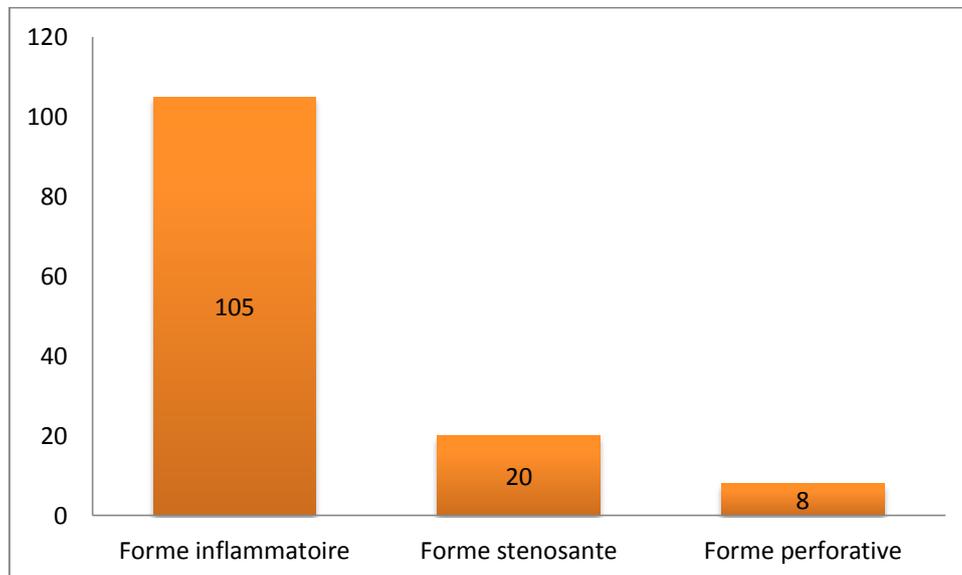


Figure 31 Répartition des patients atteints de crohn selon la forme clinique

Comme elle indique la figure , il y a 105 patients atteints de crohn inflammatoire soit 99.05% des cas , 20 patients atteints de crohn sténosant soit 18.86% des cas , et 08 patients atteints de crohn perforatif soit 07.54%.

3) Répartition des patients atteints d'RCH selon la forme clinique :

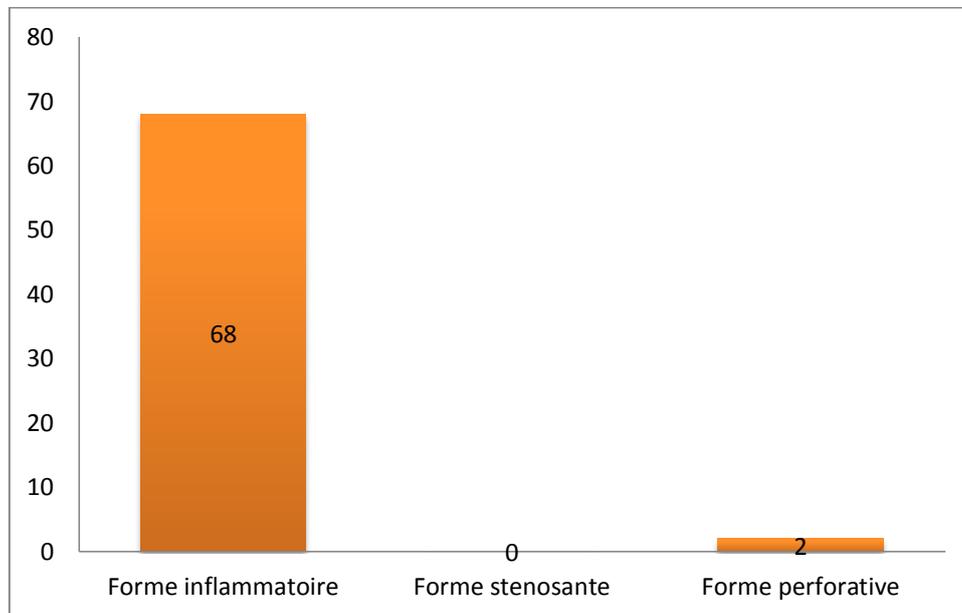


Figure 32 Répartition des patients atteints d'RCH selon la forme clinique .

La figure objective qu'il y a 98.55% des patients atteints d'RCH inflammatoire soit 68 cas , 02.89% des patients atteints d'RCH sténosant soit 02 cas et aucune forme sténosante n'est retrouvée .

SUR LE PLAN
EVOLUTIF

1) Répartition des patients atteints de MICI en fonction du nombre des poussées :

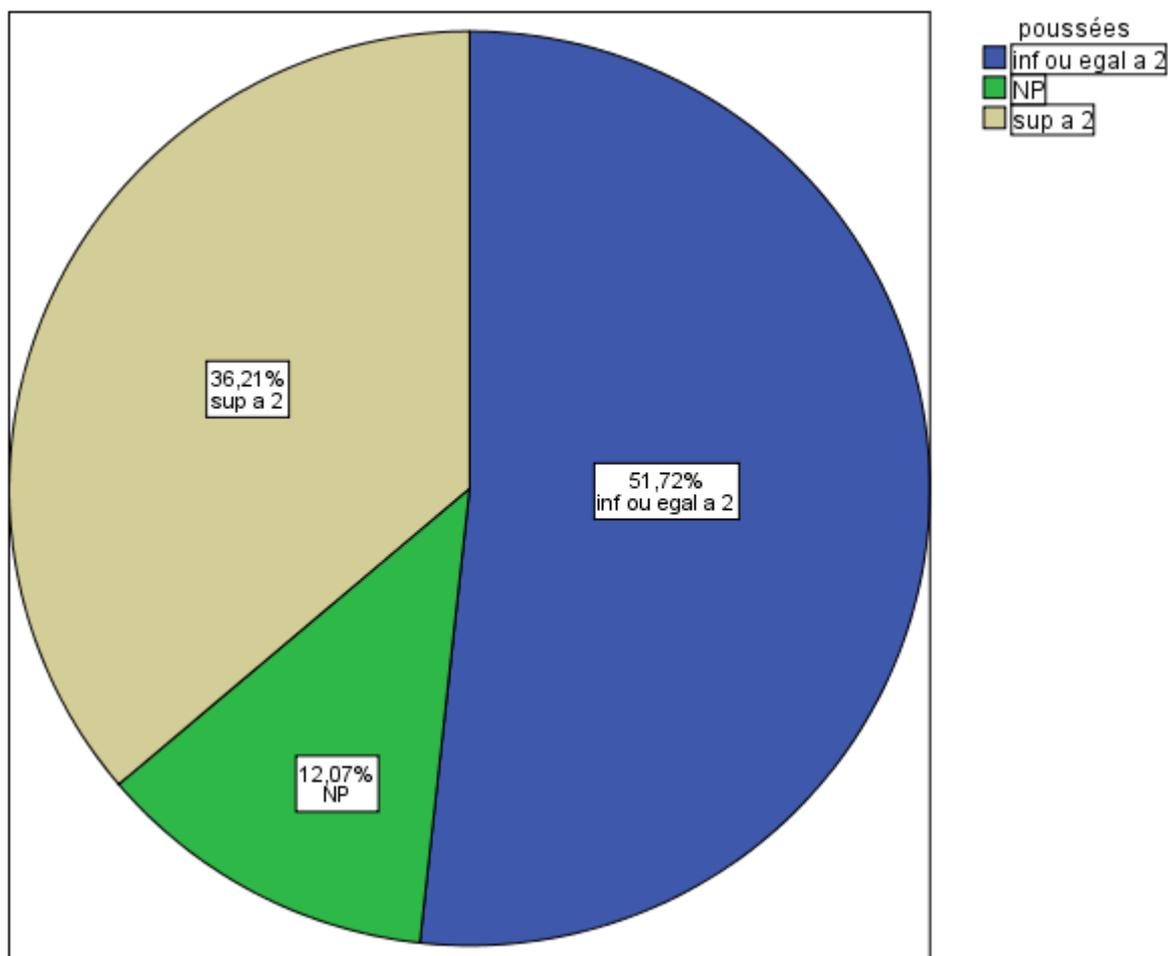


Figure 33 Répartition des patients atteints de MICI en fonction du nombre des poussées.

Comme elle indique la figure : il y'a 51.72% des patients atteints de MICI ont un nombre de poussées inférieur ou égale à 2 soit 90 cas or 36.21% des patients ayant plus de 02 poussées soit 63 cas , 12.07% des patients ne sont pas précisés soit 21 cas.

2) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'intensité des poussées :

	Effectifs	Pourcentage
Non	90	51,7
NP	8	4,6
Oui	76	43,7
Total	174	100,0

Tableau 24 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'intensité des poussées.

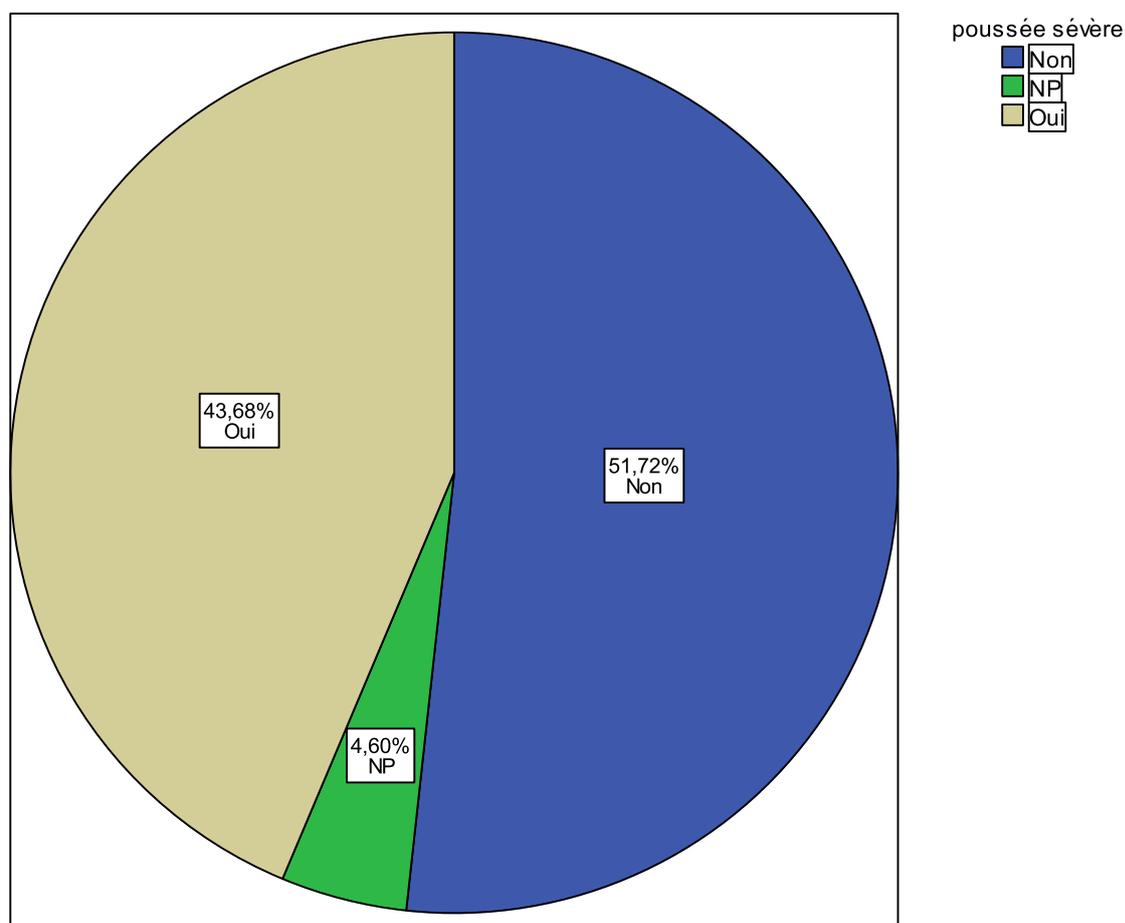


Figure 34 Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'intensité des poussées.

Comme il indique le tableau et la figure : 51.7% des patients atteints de MICI n'ont pas fait une poussée sévère soit 90 cas , or 43.7% d'entre eux présentent au moins une poussée sévère soit 76 cas,04.6% ne sont pas précisés.

3) Répartition des patients atteints de MICI en fonction des complications :

3.1) La maladie de Crohn :

	Effectifs	Pourcentage
Perforation	7	09%
Péritonite	3	04%
Hémorragie	10	12%
dégénérescence	0	00%
syndrome infectieux	33	40%
Autres	29	35%
Total	82	100%

Tableau 25 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des complications.

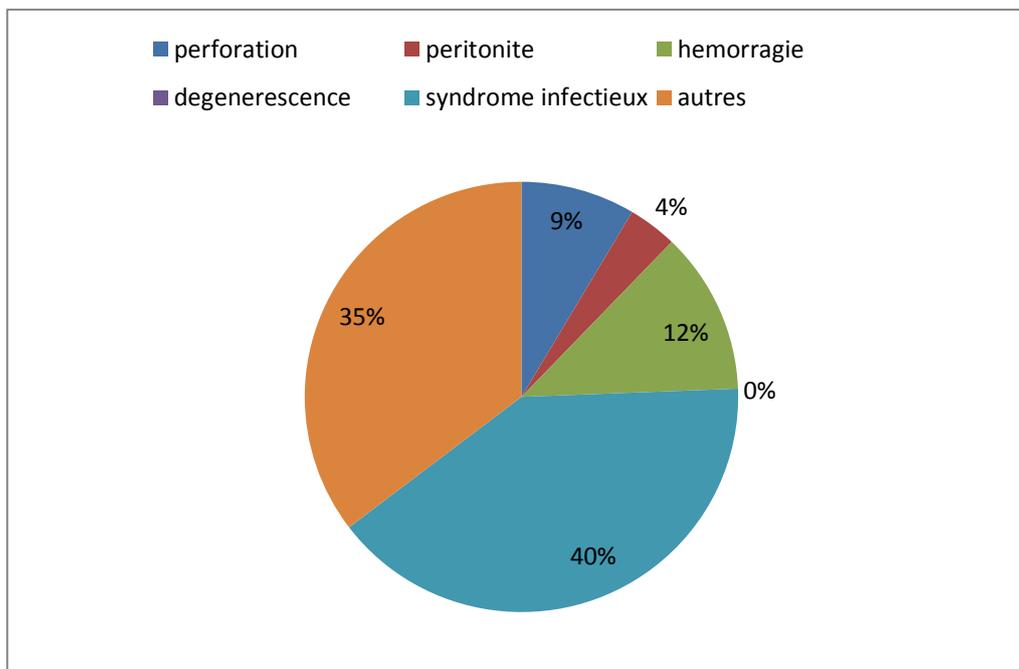


Figure 35 : Répartition des patients atteints de Crohn en fonction des complications.

Comme elle indique la figure : 40% des patients atteints de crohn se compliquent par un syndrome infectieux soit 33 cas , 12% entre eux se compliquent par des hémorragies soit 10 cas , 09% par une perforation soit 07cas, 03% ayant une péritonite soit 03 cas, et 35% d'entre eux se compliquent par d'autre complication soit 29 cas.

3.2) Le rectocolite hémorragique :

	Effectifs	Pourcentage
Perforation	03	08%
Péritonite	00	00%
Hémorragie	17	47%
Dégénérescence	00	00%
syndrome infectieux	15	42%
Autres	01	03%
Total	36	100%

Tableau 26 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction des complications.

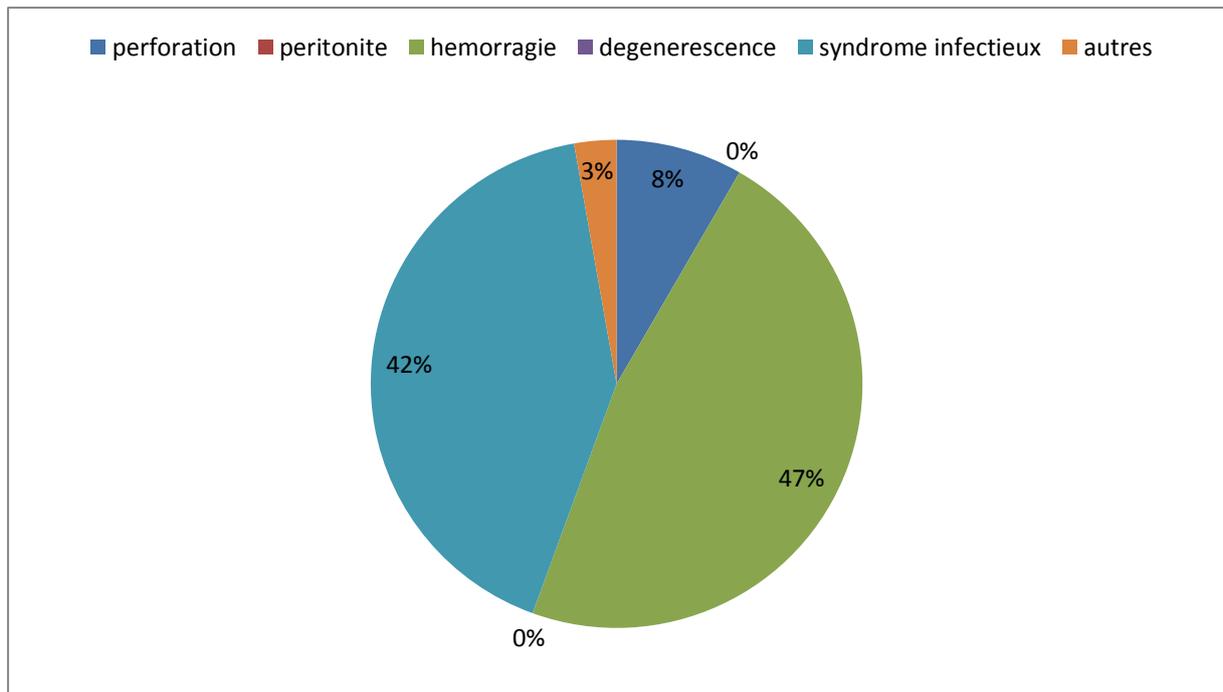


Figure 36 : Répartition des patients atteints d'RCH en fonction les complications.

Comme ils indiquent le tableau et la figure : il y'a 47% des patients atteints d'RCH ayant comme complication une hémorragie soit 17 cas, 42% d'entre eux se compliquent par un syndrome infectieux soit 15cas, 08% des patients se compliquent par une perforation soit 03 cas, et aucune péritonite ou dégénérescence n'est retrouvée.

SUR LE PLAN
THERAPEUTIQUE

1) Répartition des patients atteints de MICI en fonction l'attitude thérapeutique :

	Effectifs	Pourcentage
Trt médical	172	80%
Trt chirurgical	40	19%
NP	02	01%

Tableau 27 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'attitude thérapeutique.

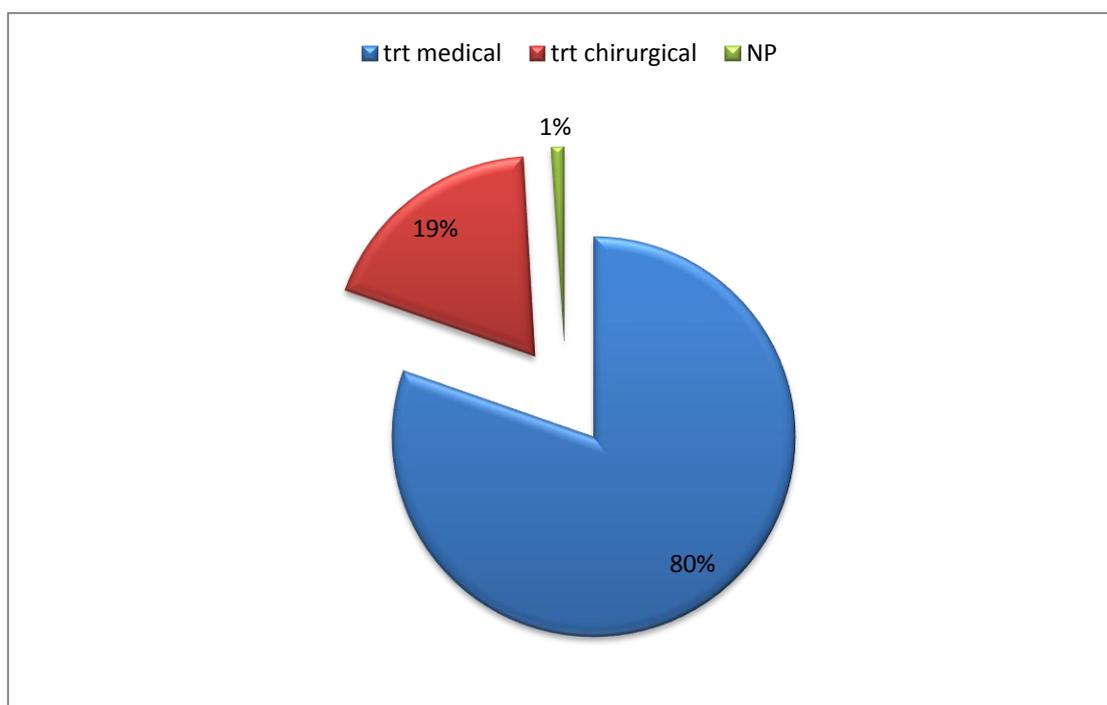


Figure 37 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction de l'attitude thérapeutique.

Comme elle indique la figure : 80% des patients atteints de MICI ont bénéficiés d'un traitement médicale soit 172 cas, 19% des patients ont recours à la chirurgie soit 40 cas et 01% ne sont pas précisés soit 02 cas.

2) Répartition des patients atteints de MICI en fonction du traitement médical utilisé :

	Effectifs	Pourcentage
Dérivés 5 - ASA	168	96.55%
CTC PO	129	74.14%
CTC IV	80	45.98%
Immurel	08	04.60%
Total	385	100.00%

Tableau 28 : Répartition des patients atteints de MICI selon le traitement médical utilisé

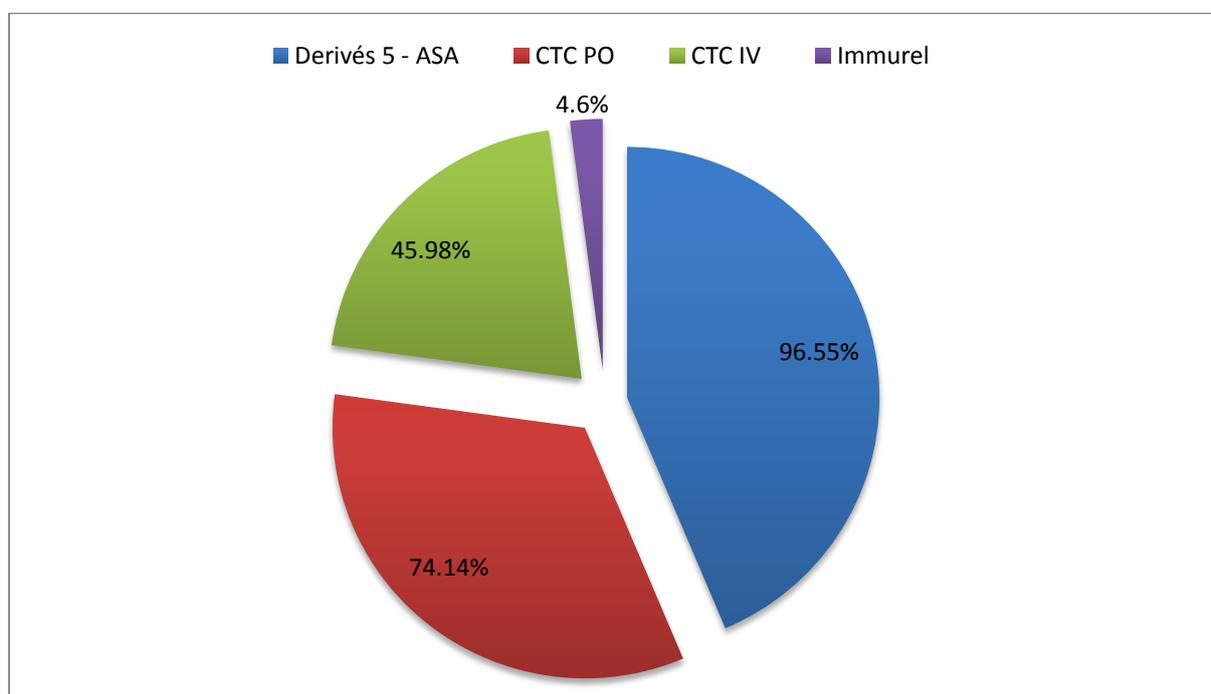


Figure 38 : Répartition des patients atteints de MICI selon le traitement médical utilisé

Comme il indique le tableau : 96.55% des patients atteints de MICI sont sous Dérivé 5 – ASA soit 168 cas, 74.14% des patients sont sous Corticoïdes per os soit 129 cas, 45.98% des patients ont été reçus une corticothérapie injectable soit 80 cas et seulement 02% des patients sont sous Immurel soit 08 cas.

3) Répartition des patients atteints de MICI en fonction de la durée du traitement immunosuppresseur (Immurel) :

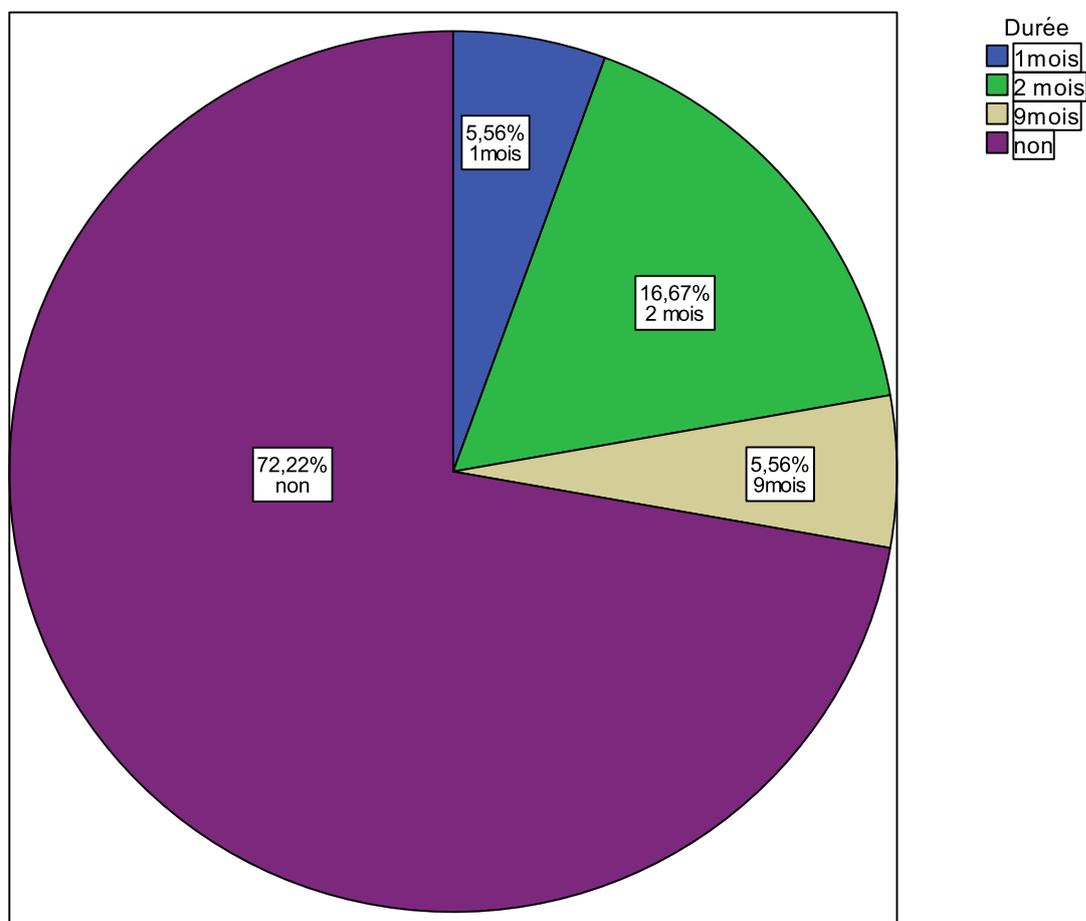


Figure 39 : Répartition des patients atteints de MICI selon la durée du traitement par Immurel

Comme elle indique la figure : 05.56% des patients atteints de MICI sont traités par Immurel pendant seulement 01 mois soit 01 cas, 16.67% des patients traités par Immurel pendant 02 mois soit 02 cas, 05.56% des patients sont sous Immurel pendant 09 mois soit un cas et 72.22% des patients sont sous Immurel pendant une durée non précisée soit 04 cas.

4) Répartition des MICI en fonction de la biothérapie et sa durée :

	Effectifs	Pourcentage
Remicade	18	10.34%
Humira	18	10.34%
Total	36	20.68%

Tableau 29: Répartition des patients atteints de MICI en fonction de la biothérapie utilisée.

Comme il indique le tableau, 20.68 % des patients atteints de MICI ont bénéficiés d'une biothérapie soit 36 cas, 10.34% des patients sont sous Remicade soit 18 cas et 10.34% des patients sont sous Humira soit 18cas.

5)Durée du Remicade :

	Effectifs	Pourcentage
Non fait	156	89,7%
10 mois	01	00,6%
11mois	01	00,6%
12mois	04	02,3%
4mois	01	00,6%
5mois	01	00,6%
Durée Non déterminée	10	05,7%
Total	174	100,0

Tableau30: Répartition des patients atteints de MICI selon la durée de la biothérapie par Remicade.

Comme il indique le tableau : 01 patient atteint de MICI est sous Remicade pendant 04 mois soit 0.6% des cas, 01 autre patient est traité par Remicade pendant 05 mois soit 0.6%, 01 autre patient pendant 10 mois et 01autre pendant 11 mois soit 0.6% or 04 patients sont sous Remicade pendant 12 mois, 05.7% des patients sont sous Remicade pendant une durée non déterminée soit 10 cas .

6)Durée du Humira :

	Effectifs	Pourcentage
Non fait	156	89,7
01 mois	01	0,6
02 mois	02	1,2
04 mois	01	0,6
12 mois	01	0,6
13 mois	01	0,6
Durée Non déterminée	10	5,7
Total	174	100,0

Tableau 31 : Répartition des patients atteints de MICI en fonction la durée de la biothérapie par Humira.

Comme il indique le tableau : 01 patient est traité par Humira pendant 01 mois soit 0.6% des cas, 02 patients sont traités par Humira pendant 02 mois soit 01.2% des cas , 01 autre pendant 04 mois soit 0.6% , un 3eme est traité par Humira pendant 12 mois soit 0.6% et un 4eme pendant 13 mois soit 0.6 % , 10 patients atteints de MICI sont sous Humira pendant une durée indéterminée soit 05.7% des cas .

CHAPITRE II
DISCUSSION DES
RESULTATS

- La maladie de Crohn est plus fréquente dans les MICI : 1.13% (106 cas) contre 0.72% (68cas) pour la rectocolite hémorragique.
- Deux pics d'années d'hospitalisation : 2013 et 2016 (2.44% soit 45 cas et 3.94% soit 12 cas respectivement).
- Le sexe féminin est le plus exposé à des MICI (48.1% Crohn soit 51 cas , 51.9% soit 55 cas RCH).
- Les MICI sont fréquents chez les sujets jeunes de sexe féminin (49 cas âgés entre 25 et 35 soit 28.2% ; 88 femmes soit 50.6%).
- Les douleurs abdominales viennent en tête des consultations avec 87,93% (153cas) suivies des diarrhées chroniques soit 87,36% (152cas)
- Les patients avec un IMC normal représentent 55.71% (96cas), l'insuffisance pondérale I soit 20,69% (36cas) , l'insuffisance pondérale III soit 8,05% (14cas), l'insuffisance pondérale II soit 5,75% (10cas) et obésité en dernier lieu soit 0.57% (1 seul cas)
- Les cormorbidités recensées sont aspécifique représentées :
- Les patients hypertendus représentent 9,20% (soit 16cas) puis les sujets diabétiques dans 7,47% (13cas).
- Les patients tabagiques représentent 24.7% soit 43 cas
- Les cas familiaux sont rare avec 6.9% soit 12 cas
- Les manifestations extra-digestives les plus fréquentes sont articulaires dans 35% soit 61 cas
- Les fissures sont les manifestations ano-périnéales les plus fréquentes dans les MICI (18% soit 31 cas pour RCH contre 14% soit 24 cas pour Crohn).

- La VS est élevée dans 71,3% (124 cas), Une CRP est positive dans 56,9% des cas (99 patients)
- La forme inflammatoire est la plus fréquente des MICI (105 cas soit 60% pour Crohn contre 68 cas soit 39% pour RCH).
- Les nombres de poussées est supérieur à 2 dans 36,21% (63 cas) avec une poussée sévère dans 43,68% (76 cas)
- Le syndrome infectieux est la complication la plus fréquente dans la maladie de Crohn (40% soit 69 cas) alors que la rectocolite hémorragique se complique fréquemment par des hémorragies (47% soit 82cas).
- Les patients ont recours à la chirurgie dans 19% des cas (40 patients) .
- Dans notre études les patients sont sous :
 - Dérivés 5-ASA : 168 cas soit 96,55%
 - Corticoïde : Per os : 129 cas soit 74,14%
Intraveineuse : 80 cas soit 45,98%
 - Immurel : 8 cas soit 4,60%
- La létalité représente 1,7% soit 3 patients.

CONCLUSION

Les MICI, ou Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin, regroupent la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites inclassées.

Les causes des MICI sont encore inconnues, même si certains facteurs de types génétiques, environnementaux (tabac) et immunologiques y sont liés de façon évidente.

Elles apparaissent à tous âges, avec toutefois une déclaration plus marquée sur la tranche d'âge 20 / 30 ans.

A ce jour, il n'y a pas une étude statistique fiable pour le territoire national Algérien, mais un chiffre qui semble être en augmentation.

Les MICI évoluent par poussées et sont traitées le plus souvent en consultation, mais certaines formes plus actives des MICI peuvent entraîner des hospitalisations.

Les MICI plus particulièrement la maladie de Crohn et RCH nécessitent un suivi pluridisciplinaire adéquat afin de stabiliser les patients et les intégrer socialement.

ANNEXES

Annexe 1 : CDAI ou Indice de Best

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs Abdominales : Absente = 0, Légères = 1, moyennes = 2, intenses = 3									2	
Bien-être général : Bon = 0, Moyen = 2, Médiocre = 3, Mauvais = 4, Très mauvais = 5									2	
Autres manifestations :										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (lopéramine ou opiacés) Non = 0, Oui = 1									30	
Masse abdominale : Absente =0, Douteuse = 1, Certaine =5									10	
Hématocrite* : Homme : 47- Hématocrite Femme : 42 - Hématocrite									6	
Poids* : $100 \times (1 - \text{Poids actuel} / \text{Poids théorique})$										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive, compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active, supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère

Annexe 2 :score de Truelove et Witts

Sévérité de la poussée	Sévère	Modérée	Légère
Nombre d'évacuations sanglantes /jour	≤ 4	entre 4 et 5	≥ 6
Température vespérale	>37,5 °C 4j/4 >37,8 °C 2 j/4	fièvre légère et inconstante	absence de fièvre
Fréquence cardiaque	≥ 90 /mn	entre 60 et 90 /mn	absence de tachycardie
Taux d'hémoglobine	≤ 75% de la normale	> 75% de la normale	normale
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	≥ 30 mm	entre 20 et 29 mm	< 20 mm
Total Score			

RÉFÉRENCES

- 1- Collection Hippocrate 2014.
- 2- Abrégés Hépatogastro-entérologie .
- 3- Encyclopédie médicale expansive Hépatogastro-entérologie 2012.
- 4- Le Manuel Du Généraliste .
- 5- Gastroentérologie clinique et biologie « résumés des communications JFPD2008 » Vol.32
- 6- Série statistique « MICI » Dr Belkhatir .
- 7- Bouhnik Y, Benamouzig R, Rybojad M, Matuchansky C, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroentérol:1993,17:121-129.
- 8- Ismail R, Nadir S, Krati K, ALAOUI R. Manifestations extradiigestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Espérance médicale:1997,4,29:205-208.
- 9- Leroubours E., Savoye G., Guedon C. et al. : Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. Gastroenterol Clin Biol (2003) ; 27;1576-1580.
- 10- Shivananda S., Lennard-Jones J., R Logan R. et al. : the EC-IBD Study Group Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD), Gut 1996; 39: 690-697.
- 11- El Youssfi M., Aqodad N., Benajah DA., El Abkari M., Ibrahim A: La recto colite hémorragique à Fès : quels aspects épidémiologiques et cliniques ? Gastroenterol Clin Biol 2009, 33.
- 12- Elazzaoui Z. Les aspects épidémiologiques des MICI dans une population Marocaine (A propos de 300 cas) expérience d'un service d'Hépatogastro- Entérologie du CHU Ibn-Sina De Rabat "Clinique Médicale B". Thèse N° 134/2012 ;61-62.
- 13- Edward V. Loftus : Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences, JR.Gastroenterology. 2004;26:1504–1517.
- 14- Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. et al.: the EC-IBD Study Group Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is

there a difference between north and south, Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD), Gut 1996; 39: 690-697.

- 15- Rupert Wand et al: the epidemiology and phenotype of crohn's disease in the chinese population ; IBD. sep 2004, volume10.
- 16- Morita. N, Toki. S, Hirohashi. T, Minoda. T : Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan : nationwide epidemiological survey during the year 1991 ; J Gastroenterol. Nov 1995 ; 30 Suppl 8:1-4.
- 17- Hammada T., Lemdaoui M-C. Boutra F., Zoughailech D. et al : Aspects épidémiologique des maladies inflammatoire de l'intestin dans une population algérienne J.Afr .Hépatol. Gastroentérol. 2011, 5 293-302.
- 18- El Youssfi M., Aqodad N., Benajah DA., El Abkari M., Ibrahimi A. : La recto colite hémorragique à Fès : quels aspects épidémiologiques et cliniques ? : Gastroenterol clin et biol 2009, 33.
- 19- Elazzaoui Z. Les Aspects Epidémiologiques Des MICI Dans Une Population Marocaine (A Propos De 300 Cas) Experience D'un Service D'hepato-Gastro Enterologie Du Chu Ibn-Sina De Rabat "Clinique Medicale B". Thèse N° 134/2012 ; 61-62.
- 14-Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet JM, Mariette X. Lésions ostéoarticulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- 20- Laatar A, Hajri R, Kassab S, Chekili S, Zekraoui L. Manifestations articulaire au cours des MICI. www.afa.asso.fr. Crohn-RCH 2002, N°13.
- 16-Manass M, Janani S, Mkinsi O. Manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de 265 cas. Revue du Rhumatisme 74 (2007) :531-535.
- 21- Frikha F., Elloumi H., Jallouli M. et al. Manifestations rhumatologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Revue de Rhumatisme 74(2007) :1039-1208.

- 22- Saadallaoui Ben Hamida k. Hedi Dougui M. Ksontini I. et al. Prévalence des manifestations axiales au cours des maladies inflammatoires de l'intestin à propos d'une étude prospective de 50 cas ; la Tunisie médicale 2009 ; vol 87 : 386-390.
- 23- YÜksel I. Ataseven H. Basar O. et al. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. Dig Dis Sci (2011) 56:183-187.
- 24- De Vos M., De Keyser F., Mielants H. et al. Bone and joint diseases in inflammatory bowel disease.
- 25- Ansell BM, Wigley RAD. Arthritic manifestations in regional enteritis. Ann Rheum Dis 1964; 23: 64-72.
- 26- Moll JMH, Haslok I, Macrae E, Wrigt V. Associations between Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Beçet's syndrome. Medicine 1974; 53: 343-64.
- 27- Orchard T R, Wordsworth B P, Jewell D P . Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998; 42: 387-391.
- 28- Palm Y, Moum B, Ongre A et al. Prevalence of Ankyosing Spondylitis and Other Spondyarthropathies among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population Study. J Rheumatol 2002; 29:511-5.
- 29- Salvarani C, Vlaachonikolis I, Van der heijde D et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol 2001; 36:1307-13.
- 30- Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet JM, Mariette X Lésions ostéoarticulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroenterol Clin Bio 2004 :28, 5 :75-82.
- 31- Farmer RG, Hawk WA, Turubull RB. Clinical patterns in crohn's disease: a statistical study of 615 cases. Gastroenterol 1975; 68: 627-35.

- 32- Gravllese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 703-9.
- 33- Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet JM, Mariette X. Lésions ostéoarticulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 :75– 82.
- 34- De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27:2860-5.
- 35- Manass M, Janani S, Mkinsi O. Manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: à propos de 264 cas. *Rev Rhum* 2007; 74:532.

- 36- Toussirot E. Les manifestations articulaires des entéropathies. *Réflexions Rhumatologiques* 2002; 47:11-7.
- 37- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
- 38- Bonnet J, Modigliani R. Manifestations systémiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Flammarion* 2000: 949-65.
- 39- Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *AmJ Gastroenterol* 2000; 35:43 -7.
- 40- Mielants H, Veys EM, De Vos M, et al. The evolution of spondylarthropathies in relation to gut histology. *J Rheumatol* 1995; 22: 2266-2272.
- 41- Mester AR , Mako EK , Karlinger K et al. Enteropathic arthritis in the sacroiliac joint imaging and differential diagnosis . *Eur J Radiol* 2000; 35: 199-208.

- 42- Davis P, Thomson A, Lentle B. Quantitative sacroiliac scintigraphy in patients with crohn's disease . Arth Rheum 1978; 21:234-7.
- 43- Scott WW, Fishman EK, Kuhlman JE et al. Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn's disease. Radiological and clinical correlation. Skeletal Radiol 1990; 19:207-10.
- 44- Flipo R-M, Cortot A. Spondylarthropathies et maladie de crohn: Actualités Synoviale 2006 ; 154:21-27.
- 45- Mielants H, Veys E M, Cuvelier C, et al. HLA B27 related arthritis and bowel inflammation. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA B27 related arthritis. J Rheumatol 1985 ; 12:294-8.
- 46- Felder J, Korelitz B, Rajapakse R et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease : a casecontrol study .Am J Gastreterol 2000; 95:1949-54.
- 47- Mielants H , Veys EM. Les manifestations articulaires des entéropathies. Rev Rhum 1993 ; 60: 775 - 9.
- 48- Pham T, Flipo R, Saraux A. Haw many ankylosing Spondylitis patients consulting private practice rheumatologists are candidates to TNF-blokers? The AS PRISME survey. Ann Rheum Dis 2005; 64:332-3.
- 49- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. Ileocolonoscopie findings in seronegative spondylarthropathies. Br J Rheumatol 1988; 27: 95-105.
- 50- Haddad F, Benkhaldoune L, Nadir S, Cherkaoui A. Manifestations extradigestives associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les cahiers du médecin :2004,73 ;4 :20-22