

UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Ecole doctorale Biologie Santé, Lille

Année 2012

Thèse n°

THESE DE DOCTORAT

Discipline : Santé publique

Spécialité : Epidémiologie

Présentée par Corinne Gower-Rousseau

Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE**

Sujet de la thèse :

**Epidémiologie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin en  
France : apport du Registre EPIMAD**

Soutenue publiquement le 10 décembre 2012 devant le jury composé de :

Professeur Franck Carbonnel  
Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault  
Professeur Jean-François Bretagne  
Professeur Antoine Cortot  
Professeur Alain Duhamel

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse

Je tiens à remercier tout particulièrement,

Monsieur le Professeur Alain Duhamel, pour m'avoir fait l'honneur de diriger également cette thèse. Je te remercie de tes précieux conseils scientifiques et de m'avoir souvent incitée à approfondir mes réflexions méthodologiques.

Monsieur le Professeur Franck Carbonnel dont j'ai pu apprécier depuis de nombreuses années l'expérience et la connaissance scientifique, internationalement reconnues dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Merci de m'avoir incitée par tes questions à affiner ce travail. Je te remercie pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ma thèse.

Madame le Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant d'être rapporteur de ma thèse.

Monsieur le Professeur Antoine Cortot, pour votre soutien scientifique et vos conseils pertinents depuis de nombreuses années. Vous avez été à l'origine de ce Registre, vous m'avez guidée depuis 25 ans maintenant. Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Monsieur le Professeur Jean-François Bretagne, pour l'intérêt que vous avez toujours porté à mon travail. Depuis de nombreuses années, j'ai pu apprécier vos qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Colombel. Tu m'as accueillie, il y a maintenant 25 ans, dans le monde de la recherche sur les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Tu m'as permis de participer activement à des travaux de recherche de haut niveau, et de développer mes compétences professionnelles et scientifiques. Tu m'as fait bénéficier de tes connaissances de niveau international. Tu as été un directeur de thèse rigoureux et attentif. Tu m'as permis de rencontrer des scientifiques émérites dans nos domaines de recherche et d'entreprendre des collaborations riches. Pour tout cela je te suis et te serai toujours très sincèrement reconnaissante.

Messieurs et Madame les Professeurs Véronique Merle, Jean-Louis Salomez, Jean-Louis Dupas, Eric Lerebours, Dominique Turck, Guillaume Savoye et Laurent Peyrin-Biroulet, pour tout, pour votre rigueur scientifique, et votre implication dans le Registre. Vous m'avez beaucoup appris.

Monsieur le Docteur Francis Vasseur pour tes conseils quotidiens, ta présence et ta rigueur scientifique. Je te suis sincèrement reconnaissante pour les maintes relectures de ce travail.

Mademoiselle Julia Salleron pour ta rigueur de travail, ta patience et ta gentillesse.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui ont collaboré de près à ce travail. Et plus particulièrement, Jean-Eric Laberene, Luc Dauchet, Nathalie Guillon, Bernadette Lemaire, Michaël Genin, Isabelle Rousseau, Anne Pétilon, Babette Turck, Corinne le Galo, Stéphanie Auzou, Dominique Rime, Valérie Deken, Martine Leconte et Brigitte Bonneau.

J'ai une pensée émue pour le Docteur Raymond Marti.

Merci à l'ensemble des gastroentérologues des 4 départements sans lesquels ce travail n'aurait jamais été possible.

Merci aussi à Monique Capron, Jean-Claude Paris, Florence Richard et Béatrice Merlin.

J'ai une pensée toute particulière pour mon mari Philippe, mes enfants Marie, Mathieu et Nicolas, mes parents, mes amis et ma famille.

Merci à vous tous.

## Table des matières

Résumé	p 6
Abstract	p 8
Glossaire	p 10
<b>Introduction</b>	<b>p 11</b>
<b>Les MICI : généralités</b>	<b>p 14</b>
1) Physiopathologie	p 17
A. Maladies génétiques ?	
B. Déséquilibre de la flore intestinale ?	
C. Maladies de l'environnement ?	
2) Données épidémiologiques	p 29
A. Europe	
B. Amérique du Nord	
C. Asie et Océanie	
D. Amérique du sud et Afrique	
E. Vers la mise en œuvre d'une étude prospective d'incidence des MICI en France	
<b>Le Registre EPIMAD : Patients et Méthodes</b>	<b>p 47</b>
1) Composition de l'équipe	p 49
2) Méthodes	p 51
A. Population	
B. Critères diagnostiques	
C. Saisie des données et analyse	
D. Procédure de validation	
E. Calculs de l'incidence	
F. Sources de données et contrôle de l'exhaustivité	
<b>Le Registre EPIMAD : Résultats d'épidémiologie descriptive</b>	<b>p 59</b>
➤ Incidence of inflammatory bowel disease in Northern France (1988-1990) <i>Gut</i> 1994; 35: 1433-8.	
➤ Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). <i>Gut</i> 2004; 53: 843-8.	
➤ Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2010;16: 807-12.	

- The changing pattern of Crohn's disease incidence in Northern France: a continuing increase in the 10- to 19- year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.
- Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.

**Discussion** **p 110**

- Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD).

1) Incidence et prise en charge p 120

2) Particularités phénotypiques au diagnostic p 123

3) Hétérogénéité spatiale de l'incidence p 127

**Perspectives et conclusions** **p 131**

**Références** **p 133**

## Résumé :

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ce sont des inflammations chroniques du tube digestif dont la physiopathologie et les causes restent à ce jour inconnues. Une meilleure connaissance de leur épidémiologie pourrait orienter vers des pistes étiologiques. Jusqu'à la création du Registre EPIMAD en 1988, il n'existait en France aucune donnée d'incidence. Nous avons donc créé en 1988 une étude prospective d'incidence des MICI, reconnu « Registre » par l'Inserm et l'InVS depuis 1992. **Population et méthodes** : Le territoire couvert par ce Registre comporte 4 départements : le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime regroupant près de 6 millions d'habitants soit 9,3% de la population française. La collection des cas repose sur une collaboration multidisciplinaire étroite incluant les gastroentérologues (GE) (libéraux, hospitaliers, académiques, adultes et pédiatres ; n=262), les services d'Epidémiologie de Lille et Rouen, la plateforme d'aide méthodologique en Biostatistiques du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille, Amiens et Rouen. Le recueil des données est effectué par des enquêteurs (n=9) qui se déplacent sur les lieux de consultation des médecins spécialistes et recueillent les informations nécessaires à la validation des diagnostics. Deux gastroentérologues experts (une paire dans chaque centre de Lille, Amiens et Rouen) revoient chaque dossier indépendamment et posent le diagnostic final de MC ou RCH certaine, probable ou possible incluant les proctites ulcérées (PU), de colite indéterminée, de colite aiguë ou de colite inclassée (CI). Pour les cas atypiques et non classés (formes possibles, aiguë ou inclassée), un suivi systématique de 2 ans est effectué pour classement définitif (MICI ou non MICI). Un croisement des bases du Registre et des bases hospitalières est effectué une fois par an pour rechercher des cas non déclarés. **Résultats**: 80% des cas incidents sont diagnostiqués par les GE libéraux, 13% par les GE des hôpitaux généraux et 7% par les GE universitaires. Nous avons pu établir sur une période de 21 ans que l'incidence globale des MICI était de  $11,3/10^5$  habitants ( $6,4/10^5$  pour la MC,  $4,4/10^5$  pour la RCH et  $0,5/10^5$  pour CI) avec un ratio MC/RCH de 1,45. Pendant cette période (1988 à 2008) l'incidence de la MC a augmenté de 30% (100% chez l'adolescent et l'adulte jeune) alors que celle de la RCH est restée stable. Des informations cliniques importantes ont pu être obtenues. Le délai diagnostique médian était de 3 mois dans la MC et de 2 mois dans la RCH. Le pourcentage de patients ayant un diagnostic posé plus de 9 mois après l'apparition des symptômes a diminué avec le temps. La validité diagnostique dans les cas non classant d'emblée a été assurée par un suivi de 2 ans qui a permis de montrer que l'âge < 40 lors de l'apparition des premiers symptômes avant 40 ans était prédictif d'une MICI chez un patient présentant une colite aiguë. Nous avons également pu mettre en évidence des présentations cliniques différentes en fonction de l'âge. Ainsi, chez l'adulte jeune, la MC est plus étendue que chez les sujets > 60 ans au diagnostic. Grâce à un nombre élevé de cas incidents permettant une puissance statistique suffisante, une hétérogénéité spatiale de l'incidence des MICI a été mise en évidence à l'échelle des cantons dans les zones agricoles et suburbaines sans association avec le niveau social des populations. En utilisant la méthode des statistiques de scan permettant de rajouter la dimension temporelle à l'analyse spatiale, nous avons individualisé plusieurs clusters de sur et sous incidence constants dans le temps. **Perspectives** : 1) Poursuivre l'enregistrement des cas incidents et établir des données de prévalence ; 2) Etudier les facteurs de risque environnementaux par études d'épidémiologie analytique (corrélations écologiques, études cas témoins, études exposés-non exposés) ; 3) Etudier les

facteurs de risque génétiques en établissant la fréquence des mutations *NOD2* dans la population du Registre ; 4) Créer une étude prospective sur les paramètres prédictifs (profil génétique, profil métagénomique du microbiote intestinal, profil sérologique) de développer une MC dans une population de sujets à haut risque (sujets indemnes de MC âgés de 10 à 35 ans et appartenant à une famille multiplexe, à la descendance de formes conjugales ou à une paire de jumeaux discordants).

**Conclusions:** Cette étude prospective d'incidence a été rendue possible par la participation active de tous les GE de la région quel que soit leur mode d'exercice et par la création d'un réseau-ville-hôpital unique. EPIMAD est le plus gros Registre mondial sur les MICI en population générale, reconnu pour la qualité de ses travaux.

**Abstract :**

Inflammatory Bowel Disease (IBD) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are among the most serious and perplexing of digestive diseases. Their pathophysiology remains poorly understood. Geographic variations in the incidence of IBD could offer new clues about environmental risk factors. There were no data concerning the incidence of IBD in France. We created the first French prospective study on IBD incidence in 1988. This study became "Registre" recognized by Inserm and InVS in 1992. **Population and Methods:** This prospective study was realised through all gastroenterologists (GE) (n=262) of the region of Nord, Pas-de-Calais, Somme and Seine-Maritime including near of 6 million of inhabitants corresponding to 9.3% of the whole French population. Collection of new cases is based on a close multidisciplinary collaboration including GE (whatever their practice, adult and paediatric), Epidemiology Unit of Hospital and University of Lille and Rouen, Biostatistics Unit of Lille Hospital and University and Academic Hospitals of Amiens, Lille and Rouen. Each GE referred patients consulting for the first time with clinical symptoms compatible with IBD. Data are collected by an interviewer practitioner (n=9) present at the GE's consulting room. Two independent experts GE assessed each case independently and made a final diagnosis of definite, probable, possible CD, UC or ulcerative proctitis (UP); Inflammatory Bowel Disease unclassifiable (IBDU); acute colitis or unspecified colitis. Possible cases of IBD, acute colitis and unspecified colitis are systematically followed-up and when a new event is recorded the chart is reviewed by the experts and a new final diagnosis is made: either classified IBD, or no IBD. A control of the completeness collection is made each year by crossing data from Hospital Health databases. **Results:** 80% of incident cases have been reported by private GE, 13% by general hospitals and 7% by academic centres. During a period of 21 years (1988-2008) the mean annual incidence was  $11.3/10^5$  inhabitants for IBD including  $6.4/10^5$  for CD,  $4.4/10^5$  for UC and  $0.5/10^5$  for IBDU with a ratio CD/UC of 1.45. From 1988 to 2008 CD incidence increased by 30% (100% in adolescents and young adults) while that of UC remained stable. Valuable clinical information has been obtained; median time between onset of symptoms and diagnosis was 3 months in CD and 2 months in UC. The number of patients with a diagnosis delay > 9 months decreased over time. Age < 40 years at diagnosis was the only clinical predictor for subsequent IBD in patients with an initial diagnosis of acute colitis. Clinical presentation according to age at diagnosis may influence clinical course of both CD and UC. In younger patients IBD had a more disabling course during the follow-up than in the elderly-onset IBD patients. Thanks to the large number of incident cases allowing proper statistical power, we assessed spatial IBD incidence variation at the canton level and analysed its association with a deprivation index. A spatial heterogeneity was found with a noteworthy predominance of CD in agricultural areas but no significant correlation with deprivation. We completed the spatial analysis with a time analysis by using spatial scan statistics methods allowing to reveal several time-constant (since 1988) clusters and other time-varying clusters. **Perspectives:** 1) To continue to record incident cases and establish prevalence data of IBD; 2) To study environmental risk factors using epidemiological analytic studies (case-control, exposed-non exposed, ecologic correlations); 3) To study genetic risk factors establishing a geographic map of *NOD2* variants in the EPIMAD's area and 4) To assess the predictiveness of patient microbiota and host factors in a prospective, longitudinal study enrolling yet-healthy subjects at risk to develop CD (healthy patients aged 10-35 years and belonging to pairs of discordant twins, to offspring of IBD affected couples and to IBD multiplex families). **In conclusion**, since 1988, the

EPIMAD registry has been recognized as a valuable tool for studies on genetic and environmental risk factors. It has also made it possible to reinforce networking between private practices, general and university hospitals at a regional level.

## Glossaire

MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC	Maladie de Crohn
RCH	Rectocolite hémorragique
GE	Gastroentérologue
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
PU	Proctite ulcérée
CI	Colite inclassée
IBD	Inflammatory bowel disease
CD	Crohn's disease
UC	Ulcerative colitis
CEPH	Centre d'études du polymorphisme humain
SNFGE	Société nationale française de gastroentérologie
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut national de veille sanitaire
ETP	Equivalent temps-plein
CME	Commission médicale d'établissement
PMSI	Programme de médicalisation du système d'information
ALD	Affections de longue durée
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie

## INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ce sont des inflammations chroniques du tube digestif atteignant exclusivement le rectum et le colon pour la RCH et l'ensemble du tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-cæcale pour la MC. Bien que des progrès aient récemment été faits, en particulier dans le domaine génétique, dans la compréhension de leur physiopathologie, la (ou les) causes de ces deux maladies reste(ent) à ce jour inconnue(s). La RCH et la MC n'augmentent pas la mortalité, mais en raison de leur survenue tôt dans la vie et de leur chronicité, elles induisent une morbidité élevée qui altère la qualité de vie des malades. L'épidémiologie descriptive est l'étude de l'incidence, (nombre de nouveaux cas par an/10<sup>5</sup> habitants), de la prévalence (nombre total de cas/10<sup>5</sup> habitants à une période donnée) et de l'évolution dans le temps de ces deux paramètres d'une maladie donnée. Il apparaît comme fondamental qu'une meilleure approche de l'épidémiologie descriptive des MICI pourra orienter vers des pistes étiologiques. Ainsi, au cours des dernières décennies, l'incidence de ces 2 pathologies s'est profondément modifiée selon un schéma propre à chacune de ces maladies, les rendant définitivement distinctes l'une de l'autre. Ces modifications sont apparues autant dans le temps que dans l'espace et l'hétérogénéité spatiale de leur incidence est un des principaux arguments pour une cause environnementale à l'origine de ces pathologies (1, 2). Plusieurs études ont été menées sur les modifications récentes temporelles ou spatiales de l'incidence des MICI (3-7). Les taux les plus élevés 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.

Aucune donnée épidémiologique sur les MICI n'existait en France, en population générale jusqu'en 1988, année de création du Registre EPIMAD.

Ce travail se découpe en **cinq parties** :

- **La première partie** fait une mise au point synthétique sur les connaissances actuelles de la littérature concernant l'épidémiologie et les facteurs de risque des MICI;
  
- **La seconde partie** présente et détaille la méthode de recensement des nouveaux cas de MICI, utilisée dans le registre EPIMAD depuis 1988;
  
- **La troisième partie** présente les 5 articles issus de ce travail détaillant les résultats d'épidémiologie descriptive et les situant par rapport aux données mondiales (ordre chronologique):
  - **Incidence of inflammatory bowel disease in Northern France (1988-1990).**  
**Gower-Rousseau C**, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A.  
*Gut* 1994; 35: 1433-8.
  
  - **Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).**  
Molinié F, **Gower-Rousseau C**, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A.  
*Gut* 2004; 53: 843-8.

- **Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence.**

Declercq C, **Gower-Rousseau C**, Vernier-Massouille G, Baldé M, Poirier G, Lerebours E, Dupas JL, Merle V, Marti R, Cortot A, Salomez JL, Colombel JF. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):807-12.

- **The changing pattern of Crohn's disease incidence in Northern France: a continuing increase in the 10- to 19- year-old age bracket (1988-2007).**

Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberrenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, **Gower-Rousseau C**, Colombel JF. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.

- **Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease.**

Cosnes J, **Gower-Rousseau C**, Seksik P, Cortot A. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.

- **La quatrième partie** comprend la discussion et la synthèse des messages cliniques pratiques et diffusables à l'ensemble des gastroentérologues cliniciens provenant des études issues du registre. Ces messages sont présentés dans l'article accepté pour publication en octobre 2012 au Journal Digestive Liver Disease :

- **Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD).**

**Gower-Rousseau C**, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, Turck D, Cortot A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. *Dig Liver Dis* 2012; accepté pour publication.

- **La cinquième et dernière partie** présente les perspectives et conclusions.

**CHAPITRE 1 : LES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CHRONIQUES DE L'INTESTIN  
GENERALITES**

## 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 (9-19). 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 (20-27). 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 (28-30). 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 (31-34). 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 (35-40).

- 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 récurrences (41). La stratégie thérapeutique associe des traitements symptomatiques (antalgiques, antibiotiques, nutrition) des anti-

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.

## 1. LES MICI : PHYSIOPATHOLOGIE

### A. Les MICI : maladies génétiques ?

La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50-60% pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes, illustrent l'importance des facteurs génétiques (42, 43). Cependant, la susceptibilité génétique ne peut à elle seule tout expliquer car le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas de 100% (comme pour une maladie purement génétique) mais respectivement de 58 % et 6 % pour la MC et la RCH. La part environnementale dans l'étiologie des MICI est donc importante, en particulier pour la RCH.

Le Registre EPIMAD a fortement contribué par l'inclusion de 200 familles (plus de 600 patients sains et malades) à une Etude d'Action Concertée Européenne Multicentrique (coordonnée par le CEPH sous la direction du Professeur Gilles Thomas) dont le résultat principal, paru dans la revue NATURE a été la mise en évidence du premier gène de susceptibilité à la MC, situé sur le chromosome 16q12, appelé *NOD2/CARD15* (44, 45). Un variant de ce gène est présent chez un malade sur deux et chez 15% des sujets sains. Un variant de ce gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie survienne. Il n'y a pas de variants du gène *NOD2* associés à la RCH. L'importance des variants de ce gène varie selon les populations. Ainsi la MC ne semble pas associée aux variants du gène *NOD2* dans tous les pays (46-49). Le risque relatif de MC est de 2 à 3 pour les sujets porteurs hétérozygotes d'un variant du gène *NOD2*, alors qu'il est proche de 20 pour les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites. Les variants du gène *NOD2* sont associés à la MC de l'intestin grêle et non du colon et l'effet dose des variants est

aussi constaté dans l'expression clinique de la maladie. Les patients homozygotes ou hétérozygotes composites ont un âge de début plus précoce et une évolution plus fréquente vers les sténoses (50). Le gène *NOD2* code pour une protéine qui intervient dans la reconnaissance de composants bactériens (peptidoglycanes) par les macrophages, les entérocytes et probablement d'autres cellules. Le mécanisme physiopathologique par lequel les variants du gène prédisposent à la MC reste discuté. Actuellement, une centaine de gènes de susceptibilité à la MC ont été identifiés (51, 52) dont les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) sur le chromosome 2, *IRGM* (Immunity Related GTPase M) sur le chromosome 5, et *IL23R* sur le chromosome 1 (53). D'autres loci de susceptibilité aux MICI ont été localisés mais les gènes impliqués restent à identifier (54). Les rôles respectifs de ces gènes, leurs interactions et les conséquences fonctionnelles de leurs variants font l'objet d'intenses recherches. Mais, la plupart des variants génétiques de susceptibilité à la MC touche des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens : (i) le gène *NOD2* (Nucleotide Oligomerization Domain 2) codant un récepteur intra-cellulaire d'un peptidoglycane bactérien ; (ii) les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) et *IRGM* (Immunity Related GTPase M) codant des facteurs impliqués dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes et (iii) des gènes régulateurs de la voie interleukine 23 - Th17 (*IL23R*) impliquée dans la défense anti-bactérienne et l'inflammation intestinale (53, 55). Ces variants génétiques fortement associés à la MC (OR de 17.1 pour les porteurs homozygotes ou hétérozygotes composites des variants du gène *NOD2*) confortent l'hypothèse que la MC résulterait d'une réponse immunitaire inadaptée au microbiote intestinal et en particulier aux bactéries invasives chez un hôte génétiquement prédisposé. D'autres gènes, non impliqués dans la susceptibilité aux

MICI, pourraient moduler leur expression clinique. Ainsi certains allèles HLA de classe II ont été associés à des formes plus sévères de RCH et d'autres à la survenue de manifestations extra-intestinales (56, 57).

En pratique clinique, il n'y a actuellement aucune indication à rechercher la présence des variants du gène *NOD2* ou d'autres gènes ni chez les patients ou leurs parents sains ni en cas de suspicion de MC. Les parents de sujets atteints de MC peuvent être prévenus du (léger) sur risque qu'ils courent afin d'éviter de fumer et de consulter précocement en cas de symptômes digestifs évocateurs. Néanmoins des études sont en cours pour identifier des biomarqueurs prédictifs de formes évolutives de MC, voire des marqueurs diagnostiques incluant bien sûr certains variants de ces gènes.

## **B. Les MICI : déséquilibre de la flore intestinale**

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Par exemple, le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, constitue l'ensemble des microorganismes vivant dans l'intestin (environ 100 000 milliards, soit au moins deux fois plus que le nombre moyen de cellules de l'organisme) (58). La MC serait liée à une dérégulation de la réaction immunitaire muqueuse dérégulée vis-à-vis d'un microbiote intestinal déséquilibré (dysbiose) sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques (35, 36, 55). L'étude du microbiote intestinal comme cible antigénique et facteur d'inflammation chronique au cours de la MC suscite un intérêt grandissant. La mise en évidence récente qu'une dysbiose bactérienne (déséquilibre entre des bactéries « délétères » et « bénéfiques »)

constitue un facteur prédictif de rechute après l'arrêt de certains traitements de la MC est un argument fort en faveur de cette hypothèse (39). De plus, une étude multicentrique indique que des taux bas de certaines bactéries potentiellement « protectrices » dans les selles (*Clostridium coccoïdes* et *Bacteroides*) ainsi que de l'espèce *F. prausnitzii*, appartenant au phylum des *Firmicutes*, sont des facteurs prédictifs de rechute après l'arrêt d'un traitement par Anti-TNF $\alpha$  (59). La dysbiose intestinale bactérienne apparaît donc comme un facteur prédictif de rechute de MC ; il est possible que sa correction modifie l'histoire naturelle de la MC. Plusieurs arguments sont en faveur qu'une dysbiose intestinale bactérienne puisse contribuer à l'apparition d'une MC.

Les modèles animaux: Dans la plupart des modèles, la colite ne se développe pas en absence de microbiote. Récemment, plusieurs modèles de colite expérimentale ont montré que la colite pouvait se transmettre d'une souris génétiquement modifiée à une souris sauvage par les bactéries du microbiote de la souris mutée, suggérant l'existence d'un microbiote « colitogénique » (60-62).

Génétique : La plupart des variants génétiques de susceptibilité à la MC touchent des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens : (i) le gène *NOD2* (Nucleotide Oligomerization Domain 2) codant un récepteur intra-cellulaire d'un peptidoglycane bactérien ; (ii) les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) et *IRGM* (Immunity Related GTPase M) codant des facteurs impliqués dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes et (iii) des gènes régulateurs de la voie interleukine 23 - Th17 (*IL23R*) impliquée dans la défense anti-bactérienne et l'inflammation intestinale. (53, 55, 63, 64)

Sérologique : De nombreux anticorps dirigés contre des composants microbiens (bactéries, levures) sont présents dans le sang des malades atteints de MC. La présence d'anticorps anti-Omp (protéine de la membrane externe d'*Escherichia coli*), anti-I2 (antigène issu de *Pseudomonas aeruginosa*), et d'ASCA (anti *Saccharomyces cerevisiae*) à un taux élevé semble associée à des formes particulièrement sévères de la maladie (65-67).

Bactériologique : Dans les selles de patients atteints de MC, on observe une réduction quantitative et qualitative (biodiversité) du phylum *Firmicutes* et particulièrement du groupe *Clostridium leptum*. Une diminution du pourcentage de bactéries appartenant à la famille des *Lachnospiraceae* a aussi été retrouvée associée à la MC. Ce groupe de bactéries comprend la majorité des bactéries productrices de butyrate, notamment *Faecalibacterium prausnitzii* (39, 68). D'autres études du microbiote intestinal muqueux chez des patients atteints de MC ont montré une diminution des bactéries à potentiel anti-inflammatoires comme les *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* (69, 70) et la présence en excès de bactéries pathogènes, dites « délétères », comme certains *Escherichia coli*, ayant un phénotype adhérent et invasif (AIEC) favorisant la production de cytokines proinflammatoires (71-73). Il a ainsi été montré que des souches de *Escherichia coli* associées à la muqueuse iléale de patients atteints de MC ont la capacité d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales intestinales, de survivre et se multiplier dans les macrophages en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces souches sont dénommées AIEC pour adherent-invasive *Escherichia coli* (74, 75). La prévalence de souches AIEC au niveau iléal est de 36,4% chez les patients atteints de MC contre seulement 6,2% chez les sujets non atteints de pathologie inflammatoire intestinale (71). Le séquençage du génome de la souche de référence AIEC LF82 a été réalisé,

permettant la mise au point de tests moléculaires pour diagnostiquer la présence de telles bactéries chez les patients (76).

Une modification du microbiote intestinal associée aux modifications du mode de vie en rapport avec la modernisation de nos sociétés pourrait expliquer en partie l'influence de l'environnement dans la survenue de ces pathologies inflammatoires. Des hypothèses identiques sont aussi émises pour l'obésité et le diabète de type 2 (77, 78) mais aussi dans la sclérose en plaques, autre pathologie inflammatoire du XX<sup>eme</sup> siècle, connaissant un gradient nord sud de son incidence et touchant préférentiellement les sujets jeunes (79). L'amélioration de l'hygiène, surtout dans les premières années de vie, la modification des habitudes alimentaires et l'apparition de la pollution industrielle sont des facteurs de risque potentiels pouvant intervenir dans la physiopathologie des MICI, soit directement soit en influençant la composition de la flore intestinale.

### **C. Les MICI : Maladies de l'environnement ?**

De nombreux facteurs de risque environnementaux ont été évoqués dans les MICI mais les seuls clairement établis sont le tabac et l'appendicectomie. Le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il "protège" de la RCH mais "favorise" la survenue d'une MC (80, 81). Le risque de RCH est réduit d'environ 40% chez les fumeurs. A l'inverse les ex-fumeurs ont un risque 70% plus élevé de développer une RCH que les non-fumeurs. Ce risque est particulièrement important dans les deux premières années suivant le sevrage (82, 83). Une fois déclarée, la RCH est moins sévère chez les fumeurs: elle s'étend moins souvent sur le colon proximal, nécessite plus rarement le recours à la corticothérapie et à une colectomie. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore (84). Un essai thérapeutique avec des patchs de nicotine n'a pas permis de reproduire cet effet (85, 86). A l'inverse le tabagisme multiplie par plus de deux le risque de MC. L'arrêt du tabac maintient un risque intermédiaire (de l'ordre de 1,5) qui ne disparaît qu'après au moins 3 ou 4 ans de sevrage. La MC a une évolution plus sévère chez les fumeurs: le nombre de poussées est augmenté, le risque de complications (abcès, fistules) est plus élevé et le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs est plus fréquent, surtout chez la femme (81, 87). Le risque d'intervention chirurgicale et de récurrence post-opératoire est également accru. L'effet bénéfique du sevrage est observé dès la première année : le risque de rechutes est réduit de moitié et cet effet est comparable à celui d'un traitement immunosuppresseur (88). Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer cet effet ambivalent du tabac dans les MICI mais aucune n'a été validée à ce jour. Le tabagisme passif, notamment dans

l'enfance, n'influence pas le risque de MICI (89).

L'appendicectomie réduit de près de 70% le risque de RCH (90). Cet effet protecteur n'existerait qu'en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans et pour appendicite aiguë ou lymphadénite mésentérique (et non de façon erronée pour un syndrome douloureux abdominal). Comme dans le cas du tabac, et de manière indépendante, l'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la RCH avec un risque réduit de colectomie (91). L'appendicectomie pourrait augmenter le risque de MC (92) mais cet effet reste discuté. Le mécanisme de l'effet protecteur de l'appendicectomie contre la RCH est inconnu. L'ablation de l'appendice ou son inflammation pourrait protéger de la RCH en modifiant la réponse du système immunitaire muqueux intestinal (93).

La prise de contraceptifs oraux comme les traitements hormonaux substitutifs augmentent légèrement le risque de MICI, notamment de MC (risque relatif : 1,4) (94). Cependant, les oestro-progestatifs faiblement dosés en œstrogènes n'influencent pas l'évolution de ces maladies (94, 95). Les contraceptifs oraux pourraient participer aux lésions de la MC en favorisant les lésions thrombotiques vasculaire gastro-intestinales.

Les habitudes alimentaires et leurs modifications pourraient expliquer les différences de risque de développer une MICI, les antigènes alimentaires constituant avec les bactériens, la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. De plus, l'alimentation, qui a profondément changé ces cinquante dernières années, est probablement le facteur qui influence le plus la composition et l'activité métabolique de la microflore intestinale, agissant indirectement sur les interactions hôte/agent(s) bactérien(s)/réponse immunitaire. Régime pauvre en fibres, (légumes et fruits), surconsommation de sucres raffinés, de graisses et

protéines animales, de margarine, de fast-food, de graisses cuites, de microparticules, chaîne du froid non respectée, consommation d'eau du robinet, etc. ont été étudiés, mais aucun n'a été formellement identifié (96-98). L'association la plus constante est celle entre l'augmentation de la consommation de saccharose et l'apparition de la MC (99, 100) car elle a été retrouvée deux fois supérieure chez les malades au moment du diagnostic, et ce, de manière indépendante du tabagisme. Au Japon (où les variants du gène *NOD2* sont rares dans la population normale comme chez les patients atteints de MC (101, 102)) la consommation de protéine animale (97) et dans une moindre mesure d'acides gras  $\omega$ -6 et 3 poly-insaturés, semble être un facteur de risque de MC (103). En ce qui concerne l'eau du robinet, (i) une étude pédiatrique française, retrouvait un effet protecteur vis-à-vis de la MC (OR à 0,6) (89) et (ii) une étude scandinave rapportait une augmentation du risque, peut-être en rapport avec la quantité de fer ingéré (104). Les études alimentaires n'ont pas permis de dégager de conduites thérapeutiques claires, ce qui peut en partie expliquer que les études interventionnelles aient été négatives.

La plupart des patients atteints de MICI incriminent le stress et les facteurs psychologiques dans la survenue et l'évolution de leur maladie. Cependant, une étude récente du Registre EPIMAD n'a pas montré d'influence significative d'événements de vie considérés comme traumatisants sur la survenue d'une MC ou d'une RCH (105). Concernant le rôle des facteurs psychologiques dans l'évolution des MICI, une revue systématique a retrouvé un rôle significatif du stress dans l'évolution de la RCH et le rôle d'un syndrome dépressif dans la MC (106).

L'environnement dans l'enfance pourrait avoir un rôle particulièrement important dans la survenue d'une MICI mais l'étude de leur influence sans à priori est extrêmement difficile du fait du caractère rétrospectif de ces études (107, 108). La

répartition géographique et l'évolution dans le temps de ces maladies ont fait émettre l'hypothèse qu'un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associée à un risque supérieur de MICI. A l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire (109). Cette théorie, également en vogue pour d'autres maladies dysimmunitaires comme l'asthme ou le diabète de type 1, n'a pas été confirmée (110). A l'inverse plusieurs études ont révélé une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles et une exposition plus importante dans l'enfance aux antibiotiques chez les patients atteints de MICI (111, 112). Dans ces études réalisées en population générale, l'utilisation d'antibiotiques chez l'enfant multipliait par plus de 3 le risque de développer une MC surtout dans les 6 mois suivant cette utilisation, chez les garçons et ce risque augmentait avec le nombre d'antibiotiques utilisé. Ce sur risque serait lié à une modification du microbiote intestinal chez des patients génétiquement prédisposés. Le rôle de l'allaitement est controversé: protecteur, sans effet ou même facteur de risque dans une étude française menée par le Registre EPIMAD (89, 113, 114).

Le rôle du virus de la rougeole dans la MC a été suggéré par une étude Suédoise montrant un parallèle entre l'augmentation de l'incidence de la MC dans ce pays dans les années 50 et la survenue d'épidémies de rougeole (115). Cette hypothèse a été renforcée par la description par les mêmes auteurs de cas de MC sévère chez des enfants dont la mère avait eu la rougeole pendant la grossesse (116). Secondairement, un risque accru de MC a été attribué au vaccin vivant atténué contre la rougeole (117). A l'origine de nombreux débats, cette hypothèse est à ce jour totalement infirmée.

L'hypothèse du rôle protecteur sur le développement de la MC de l'ensoleillement et de la vitamine D a été également évoquée notamment grâce aux travaux réalisés par l'équipe du Pr F Carbonnel (118). Cette étude réalisée à partir des données ALD a montré qu'il existait en France de façon significative une corrélation entre la répartition des cas de MC et le niveau d'exposition solaire à l'échelon départemental ; les départements bénéficiant d'un taux faible d'ensoleillement étaient ceux où l'incidence de la MC était la plus élevée, suggérant un rôle possible de la vitamine D. En effet, plusieurs études ont montré que les patients atteints de MICI avaient, au moment du diagnostic, des taux sériques abaissés de vitamine D. Ce résultat était interprété comme une conséquence de la maladie (malabsorption, malnutrition) (119, 120) plutôt que comme un facteur de risque. Mais plusieurs études récentes ont montré que les enfants et les adultes jeunes atteints de MC avaient un apport alimentaire faible en vitamine D au diagnostic (121, 122). Une supplémentation en vitamine D pourrait être proposée aux patients atteints afin de diminuer le risque de poussée, voire aux patients les plus à risque de développer une MC afin de diminuer leur risque de développer une MC.

Enfin, dans les pays en développement, les infections par les parasites digestifs de type helminthes, restent très répandues tandis que les pathologies immunologiques dont les MICI sont moins fréquentes. Cette observation pourrait être expliquée par une co-évolution à long terme entre les helminthes et les vertébrés, suggérant des mécanismes très efficaces d'adaptation mutuelle entre les parasites et leurs hôtes. Des systèmes immuno-régulateurs auraient été sélectionnés pour contrôler les infections chroniques dues à des vers; tandis que l'absence de vers parasites - une situation observée dans les pays occidentaux - peut jouer un rôle dans la prévalence croissante de l'allergie, des maladies auto-immunes et des troubles inflammatoires

(123, 124). Cette hypothèse basée sur de nombreuses études épidémiologiques est confortée par la démonstration des effets protecteurs de certaines infections helminthes (Schistosomes, et nématodes intestinaux) dans des modèles expérimentaux d'allergie ou d'auto-immunité. Enfin, l'apparition récente des MICI dans les pays émergents indiquent clairement un rôle de l'environnement dans leur pathogenèse (125).

## 2) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

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  $1,9/10^5$  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.

**Tableau n°1 - Incidence (/10<sup>5</sup>hab) et prévalence de la maladie de Crohn.  
Principales données de la littérature**

<b>Zone géographique</b>	<b>Années</b>	<b>Incidence</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Japon</b>	1979 ; 1991	0,08 ; 0,5	5,8 (1991)
<b>Croatie</b>			
Zagreb	1980-89	0,7	8,3
Primorsko-Goranska	2000-04	7,0	
<b>Corée du Sud</b>	1986-90	0,5	
	2001-05	1,34	
<b>Afrique du Sud</b>	1980-84	2,6 (Blancs) 1,8 (Métis) 0,3 (Noirs)	
<b>Espagne</b>	1981-88	1,6	19,8
<b>Italie (8 villes)</b>	1989-92	2,3	3,4
Florence	1990-92	3,4	40
<b>Finlande (Helsinki)</b>	1985	3,0	
<b>Grèce (Crête)</b>	1990-94	3,3	
<b>Europe du Sud*</b>	1991-93	3,6	
<b>USA (Rochester, NY)</b>	1980-89	3,9	144
	1984-93	6,9	174
	1990-2000	7,9	
<b>USA (Commercially Insured US Population)</b>	2008-2009		241
<b>Suède</b>	1979-87	4,1	54
	2003-04	8,6	
	1978-82	4,1** ; 3,21	
	1998-2002	10,7** ; 8,5	151
<b>Nord Orebro</b>	1974-81	4,9	
	1983-87	6,7	

<b>Espagne (Navarre)</b>	2001-03	5,6	
<b>Norvège du Sud</b>	1990-93	5,8	
<b>Pays de Galles</b>	1986-90	5,6	
<b>Allemagne (Bavière)</b>	2004-06	6,6	
<b>Canada</b> Alberta	1977-81	10	44,4
Manitoba	1989-94 1987-96	14,6 15,6	198,5
Nova Scotia	1998-2000	8,8-20,2	161-319
<b>Europe du Nord*</b>	1991-93	6,3	
<b>Angleterre (Derby)</b>	1976-85	7,0	
<b>USA (Olmsted, Minnesota)</b>	1984-93 1988-2000	6,9 7,9	
<b>Nouvelle Zélande (Canterbury)</b>	2004	16,5	

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

\*\* Femmes . Hommes

**Tableau n°2 - Incidence (/10<sup>5</sup>hab) et prévalence de la Rectocolite Hémorragique.  
Principales données de la littérature**

<b>Zone géographique</b>	<b>Années</b>	<b>Incidence</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Japon</b>	1974 ; 1991	0,5 ; 1,9	18,1 (1991)
	1986-90	0,34	
<b>Corée du Sud</b>	2001-05	3,08	
<b>Sultanat d'Oman</b>	1987-94	1,4	
<b>USA (Rochester, NY)</b>	1980-89	2,3	
	1984-91	8,3	229
	1990-2000	8,8	214
<b>USA (Commercially Insured US Population)</b>	2008-2009		263
<b>Israël (Nord)</b>	1977-86	3,8	
<b>Israël (Sud)</b>	1976-85	5,8	
<b>Tel Aviv</b>	1961-70	3,7	37,4
<b>Allemagne (Bavière)</b>	2004-06	3,9	
<b>Afrique du Sud</b>	1980-84	5,0 (Blancs) 1,9 (Métis) 0,6 (Noirs)	
<b>Croatie</b>			
Primorsko-Goranska	2000-04	4,3	
Zagreb	1980-89	1,5	21,4
<b>Italie (8 villes)</b>	1989-92	5,2	
<b>Florence</b>	1990-92	9,6	121,0
<b>Canada</b>			
Alberta	1977-81	6,0	37,5
Nova Scotia	1998-2000	9,9-19,5	162-249
Manitoba	1987-96	15,6	
	1989-94	14,3	169,7
<b>Suède (Stockholm)</b>	1958-73	6,4	89
<b>Pays-Bas</b>	1981	6,9	
<b>Europe du Sud*</b>	1991-93	8,0	
<b>Espagne</b>	1981-88	3,2	
<b>Navarre</b>	2001-03	9,6	43,4
<b>Europe du Nord*</b>	1991-93	11,4	
<b>Norvège (Nord)</b>	1983-86	12,8	
<b>Danemark</b>			
Copenhague	1981-92	13,2	
North Jutland	1978-82	8,3** ; 7,7	
	1998-2002	17,0** ; 16,75	

	2003-05	13,4	294
<b>USA (Olmsted, Minnesota)</b>	1990-2000	8,8	246
<b>Nouvelle Zélande (Canterbury)</b>	2004	7,6	

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

\*\* Femmes . Hommes

## **A- Europe**

### *Incidence*

L'incidence de la MC en Europe varie de 0,7 (127) à 10,7 (13) pour 10<sup>5</sup> 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.

### *Prévalence*

La prévalence de la MC en Europe varie de 8,3 à 214 pour 10<sup>5</sup> 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 élevées 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.

### *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).

#### *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

incidence de MC de  $7,0/10^5$  alors que dans les années 80, ce pays avait la plus basse incidence de MC en Europe ( $0,7/10^5$ ) (136).

## **B - Amérique du Nord**

### *Incidence*

Elle varie pour la MC de 3,9 à 15,6 pour  $10^5$  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

### *Prévalence*

La prévalence de MC est comprise entre 44 et  $241/10^5$  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  $241/10^5$  pour la MC et  $263/10^5$  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  $96,3/10^5$  pour la MC et  $155,8/10^5$  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.

### *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....

### *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  $10^5$  habitants. Depuis, la prévalence de la MC a augmenté de 91 à 144 pour  $10^5$  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/ $10^5$  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/ $10^5$  entre 1965 et 1991, soit une augmentation de 230% en 26 ans (26).

Elle a ensuite diminué pour atteindre  $214/10^5$  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.

### **C - 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  $3,08/10^5$  et celle de la MC de  $0,5$  à  $1,34/10^5$  entre les périodes 1986-90 et 2001-05, soit une augmentation respective de 9 et 2,7 fois (143). 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  $4,1/10^5$  et celle de MC de  $1,4/10^5$ . En Chine, bien que les incidences et

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 1,0/10<sup>5</sup> 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 1,9/10<sup>5</sup> pour la RCH, de 0,5/10<sup>5</sup> pour la MC et une prévalence de la RCH de 18,1/10<sup>5</sup> et de 5,9/10<sup>5</sup> 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

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 :  $16,5/10^5$  (prévalence :  $155,2/10^5$ ), plus élevée que celle de la RCH :  $7,6/10^5$  (prévalence :  $145/10^5$ ) (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  $44,3/10^5$  et une incidence à  $6/10^5$  (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.

#### **D - 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

prospectivement de 1997 à 1999, était respectivement de  $1,94/10^5$  et  $2,44/10^5$ . A la Barbade, l'incidence de MC a progressé de  $0,3/10^5$  en 1980-84, à  $1,3/10^5$  en 95-99 pour redescendre à  $0,6/10^5$  en 2000-2004. Pour la RCH, les incidences sont respectivement de 1,3, 2,3 et  $1,6/10^5$ .

**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.

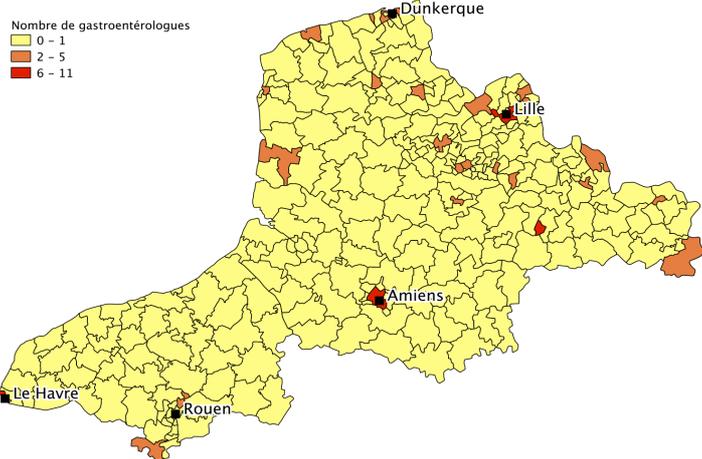
### **E. Vers la mise en œuvre d'une étude prospective d'incidence des MICI en France**

L'hétérogénéité géographique de la répartition des MICI en Europe et l'existence d'un gradient Nord-Sud de la MC montraient l'importance de la mise en place d'une étude prospective d'incidence des MICI en France, pays géographiquement situé au milieu de l'Europe. La Région Nord Pas de Calais, bordée à l'Ouest par la mer, au Nord et Nord-Est par la Belgique nous est rapidement apparue idéalement située dans une zone géographique laissant espérer un nombre de cas important. Au Sud et Sud-Ouest l'inclusion dans cette étude épidémiologique des départements de la Somme et de la Seine-Maritime a permis non seulement d'augmenter la population couverte mais d'inclure les départements susceptibles de « récupérer » la fuite des patients demeurant dans les zones limitrophes situées au sud du Nord-Pas de Calais. La création de cette étude

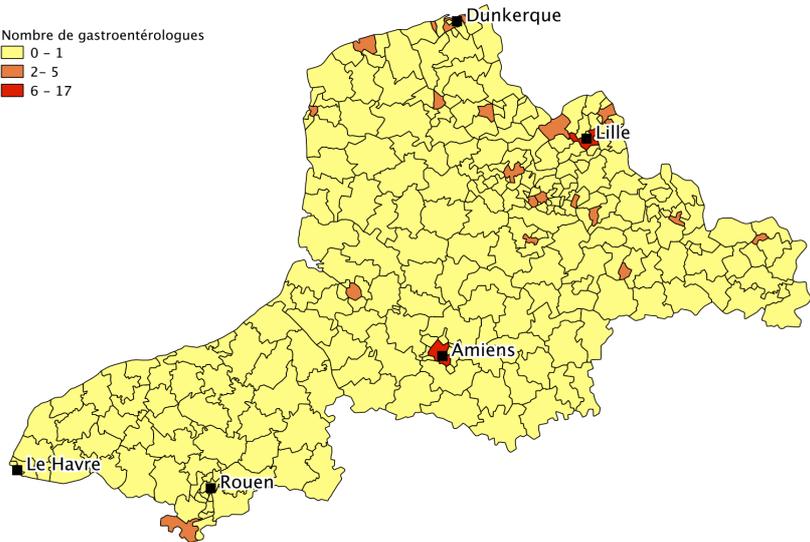
prospective d'incidence a pour premier objectif de connaître l'incidence des MICI dans les 4 départements enquêtés, impliquant la participation active de plusieurs disciplines indissociables dans la prise en charge des MICI et la mise en place d'un Registre en population générale, à savoir les gastroentérologues, les gastro-pédiatres, les épidémiologistes, les biostatisticiens, les médecins de PMSI et les anatomopathologistes. Cette étude prospective d'incidence des MICI, en collaboration avec les CHU d'Amiens et de Rouen, a été reconnue Registre par le Comité National des Registres en 1992, et renouvelé en 1996, 2000, 2004 et 2008 avec un soutien officiel de l'Inserm et de l'Institut National de Veille Sanitaire.

Il a ainsi permis la création d'un réseau ville-hôpital de grande envergure incluant 27 services de gastroentérologie d'hôpitaux publics ou de centres de secours miniers, 6 services de gastroentérologie pédiatriques et 125 gastroentérologues libéraux (n=262 au total). Les répartitions géographiques des gastroentérologues en 1999 et en 2006 (principale source de données du Registre Epimad) ne sont pas différentes (Figures 1 et 2). L'analyse spatiale ajustée sur les populations des cantons ne montre pas d'hétérogénéité de l'offre de soins en gastroentérologie dans la région du registre ( $p>0.05$ ) avec 1 gastroentérologue pour 24000 habitants, la moyenne française en 2000 était de 1 pour 20000 habitants (source SNFGE 2001).

**Figure 1 :** Répartition géographique dans les 273 cantons, des 238 gastroentérologues exerçant en 1999 dans les départements du Nord, du Pas de Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime.



**Figure 2 :** Répartition géographique dans les 273 cantons, des 262 gastroentérologues exerçant en 2006 dans les départements du Nord, du Pas de Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime.



Ce Registre en population générale couvre 9,3% de la population française et est actuellement le plus important Registre des MICI au monde.

Le chapitre suivant détaille la méthodologie et le fonctionnement de ce Registre.

**CHAPITRE 2 : LE REGISTRE EPIMAD**  
**PATIENTS ET METHODES**

Du fait de leur fréquence plus élevée dans les pays d'Europe du Nord et des difficultés cliniques qu'elles entraînent, les MICI constituent pour la région Nord-Ouest de la France, un réel problème de Santé Publique. De ce point de vue, il apparaît indispensable de détecter en France et dans le monde, des variations géographiques d'incidence afin de bâtir des hypothèses diagnostiques. Seules des études épidémiologiques descriptives bien construites permettent d'aboutir à des hypothèses diagnostiques et à la mise en route d'études analytiques (suivi de cohorte, études cas-témoins...). Il n'existait en France jusqu'en 1988 aucune donnée épidémiologique sur les MICI. C'est pourquoi, nous avons créé le 1er janvier 1988, le premier système français d'enregistrement des nouveaux cas de MICI dans la région Nord-Ouest de la France. Cette étude avait d'abord pour but de connaître les incidences, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an et pour 100 000 habitants, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique dans 4 départements : le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime (au total 5 790 526 millions d'habitants – INSEE 1999) (Figure 3).

EPIMAD a été reconnu Registre par la Commission Nationale des Registres en 1992, et renouvelé en 1996, 2000, 2004 et 2008 avec un soutien officiel de l'Inserm et de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS).

**Figure 3** : Zone géographique couverte par le Registre EPIMAD comprenant les départements du Nord, Pas de Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime. Cette région inclut 5 790 526 millions d'habitants soit 9,3% de la population française totale.



### **1) COMPOSITION DE L'EQUIPE**

La 1ere étape a consisté à la création d'un conseil scientifique multicentrique et ayant une multicompetence incluant des épidémiologistes, des biostatisticiens, des gastroentérologues adultes et pédiatres, un épidémiogénétiicien, des médecins et infirmières-enquêteurs, des ingénieurs et techniciens en biostatistiques et une secrétaire.

La seconde étape a consisté en la création d'un réseau ville-hôpital spécialisé et incluant tous les gastroentérologues adultes et pédiatres quel que soit leur mode

d'exercice dans les 4 départements concernés. Tous les gastroentérologues sont contactés par les enquêteurs au moins 2 fois par an (contact pouvant aller jusqu'à 1 fois par semaine pour certains services universitaires) et les déplacements sur site varient d'une fréquence de 1 fois/semaines à 1 fois/semestre. Ce réseau est devenu une pièce incontournable du Registre. Les gastroentérologues utilisent maintenant les mêmes termes que ceux créés par le Registre (forme certaine, probable ou possible de MICI) et la diffusion des résultats cliniques sur la meilleure connaissance de la prise en charge des patients est une priorité du Registre.

Le Registre comprend 3 équipes à Lille, Amiens et Rouen coordonnées par les responsables lillois.

Nord – Pas-de-Calais : L'équipe est composée de gastro-entérologues dont les responsables sont le Professeur Jean Frédéric Colombel et le Docteur Corinne Gower-Rousseau. Participent également à l'équipe de gastro-entérologie le Docteur Jean-Eric Laberrenne et le Professeur Dominique Turck pour la partie pédiatrie. La seconde partie de l'équipe est constituée par les épidémiologistes avec le Professeur Jean Louis Salomez et le Docteur Luc Dauchet. Enfin une équipe de biostatistiques vient compléter le centre lillois avec le Professeur Alain Duhamel, Professeur en Biostatistiques, Mademoiselle Julia Salleron ingénieur chargée d'études et Madame Valérie Deken technicienne en biostatistiques, responsable de la gestion de la base de données des 3 centres.

Pour le Nord – Pas-de-Calais, nous employons actuellement 5 médecins enquêteurs pour un total d'activité de 4,6 ETP. Ils collectent les dossiers d'incidence, assurent les études de suivi et le recueil de données des études d'épidémiologie analytique (suivi de cohortes, études cas-témoins...).

La Somme : L'équipe gastroentérologique est composée du Professeur Jean-Louis Dupas, du Docteur Franck Brazier et du Dr Mathurin Fumery du CHR et U d'Amiens. Deux médecins enquêteurs travaillent à 0,5 ETP chacun à la fois sur l'étude d'incidence et sur les études parallèles.

La Seine-Maritime : L'équipe est également mixte (gastro-entérologues et épidémiologistes). La partie gastro-entérologique est assurée par les Professeurs Eric Lerebours et Guillaume Savoye du CHR et U de Rouen. La partie épidémiologique est représentée par le Professeur Véronique Merle (Service d'épidémiologie du Professeur Pierre Czernichow). Deux médecins enquêteurs, (1,5 ETP au total) se sont divisés le département pour l'étude d'incidence et pour les études parallèles.

Le Docteur Laurent Peyrin-Biroulet, Professeur de Gastroentérologie au CHR et U de Nancy participe aux réunions du comité scientifique, apportant ainsi une expertise spécialisée extérieure au Registre.

## **2) METHODES**

### **A. Population**

L'étude prospective d'incidence a débuté le 1er janvier 1988. Seuls les patients résidant dans les départements concernés au moment du diagnostic sont inclus. Cette étude est réalisée grâce à la participation de l'ensemble des gastro-entérologues des 4 départements (n=262). Avant le début de l'étude puis régulièrement 1 fois par an, tous les gastro-entérologues sont informés des modalités et des principaux résultats par des réunions et des plaquettes d'informations. Dans une optique non seulement d'information mais aussi de participation plus active, il existe depuis 1993 un "Conseil EPIMAD" regroupant 3 gastroentérologues

hospitaliers, 6 gastroentérologues libéraux, 3 gastroentérologues CH et U, 2 épidémiologistes CH et U et 1 médecin-enquêteur. Ce Conseil a pour but, à partir de réunions informelles tous les 4 mois, de discuter de projets d'études et de la mise en place "pratique" de ces études.

Concernant l'étude prospective d'incidence, chaque gastro-entérologue déclare tout patient consultant pour la première fois avec des symptômes cliniques compatibles avec une MICI. Les gastro-entérologues sont contactés par téléphone au moins 3 fois par an par le médecin enquêteur. Ce dernier se déplace sur le lieu de consultation du gastro-entérologue et collecte dans un questionnaire chaque nouveau cas. Les principaux renseignements recueillis sont : l'âge, le sexe, la date du diagnostic, le délai diagnostique, les données cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques ayant permis de faire le diagnostic.

## **B. Critères diagnostiques**

Les patients ayant une coproculture positive, prenant des antibiotiques et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le mois précédant le début des symptômes, sont exclus de l'étude.

Les questionnaires sont revus en double aveugle par 2 gastro-entérologues experts, les Docteurs Corinne Gower-Rousseau et Jean-Eric Laberrenne pour le Nord – Pas-de-Calais, le Pr Eric Lerebours et le Dr Guillaume Savoye pour la Seine-Maritime et le Pr Jean-Louis Dupas et le Dr Franck Brazier pour la Somme. Chaque centre est indépendant quant à ces gastro-entérologues experts.

Un diagnostic final de maladie de Crohn (MC), de Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (RCH) ou de Proctite Ulcérée (PU) est alors posé et rapporté soit sous forme

certaine, probable ou possible. Certains dossiers sont classés en colite aigue si le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est inférieur à 6 semaines.

Les dossiers pour lesquels le diagnostic de MICI était probable, mais sans argument permettant de différencier une MC d'une RCH sont classés colite indéterminée (CI).

Les critères suivants sont utilisés :

Maladie de Crohn certaine : Présence d'un granulome avec cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires sur des biopsies ou des spécimens chirurgicaux.

Maladie de Crohn probable :

1) Lésions du colon sans atteinte de l'intestin grêle et présence au moins de 3 des 4 critères suivants :

a- Histoire clinique de diarrhée et/ou de douleurs abdominales depuis plus de 6 semaines.

b- Aspect radiologique et/ou endoscopique évocateur d'une maladie de Crohn, avec des lésions segmentaires et/ou une sténose inflammatoire colique.

c- Aspect histologique compatible avec une maladie de Crohn.

d- Existence de fistule et/ou d'abcès en relation avec la maladie inflammatoire digestive.

2) Lésions de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, quelle que soit la durée des symptômes cliniques, et la présence d'au moins 2 des 4 critères ci-dessus.

Maladie de Crohn possible :

1) Lésions du colon sans atteinte de l'intestin grêle et présence de 2 des 4 critères ci-dessus, incluant une histoire clinique évoluant depuis plus de 6 semaines.

2) Lésions de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, quelle que soit la durée d'évolution des symptômes cliniques et la présence de 1 des 4 critères ci-dessus.

Rectocolite hémorragique certaine :

1) Histoire clinique de diarrhée et/ou de rectorragies évoluant depuis plus de 6 semaines et au moins 2 des 3 critères suivants :

a- Aspect endoscopique typique incluant une muqueuse friable, granuleuse ou ulcérée, ou les deux, au niveau de la muqueuse en surface.

b- Aspect radiologique typique incluant des ulcérations et/ou des sténoses du colon.

c- Aspect histologique compatible avec une RCH sur des biopsies ou des spécimens chirurgicaux nécroptiques.

2) Spécimens chirurgicaux ou nécroptiques macroscopiquement typiques de RCH avec une histoire clinique également typique.

Rectocolite hémorragique probable :

1) Histoire clinique de diarrhée et/ou de rectorragies évoluant depuis plus de 6 semaines et 1 des 3 critères ci-dessus.

2) Histoire clinique évoluant depuis plus de 6 semaines mais sans diarrhée ni rectorragies et 2 des 3 critères ci-dessus.

3) Spécimens chirurgicaux ou nécroptiques macroscopiquement typiques de RCH, mais sans aspect histologique typique.

Rectocolite hémorragique possible :

Histoire clinique typique évoluant depuis plus de 6 semaines, mais sans aspect morphologique ni histologique compatible avec le diagnostic.

Les PU (localisation uniquement rectale de la RCH) certaines, probables et possibles sont définies avec les mêmes critères que ceux de la RCH, mais avec à l'évidence un aspect macroscopiquement normal du sigmoïde sus-jacent.

La jonction recto-sigmoïdienne a été arbitrairement estimée à 20cm de la marge anale.

Les patients ayant un tableau clinique de colite chronique compatible avec l'un ou l'autre des diagnostics de MC ou de RCH sont classés en colite indéterminée (CI).

Les patients ayant une histoire clinique évoluant depuis moins de 6 semaines (sans granulome, ni lésions de l'intestin grêle) sont classés en colite aigue. Ces patients nécessitent un suivi afin de permettre un reclassement ultérieur de leur diagnostic initial en MICI ou colite aigue non spécifique, si aucun événement n'est survenu au bout de 2 ans (vraisemblable colite infectieuse).

### **C. Saisie des données et analyse**

La saisie et le contrôle de saisie des données sont effectués par les médecins-enquêteurs. Ils disposent à cet effet d'un ordinateur portable chacun. Une fusion des fichiers médicaux et un ré-éclatement des bases sont effectués tous les 2 mois, avant chaque réunion du comité scientifique. Une fusion complète avec les fichiers de Lille, Amiens et Rouen est effectuée 1 fois par an.

Les questionnaires sont saisis sur un support informatique, développé sur EPI INFO.

Pour l'analyse, nous utilisons EPI2000 et SAS, logiciel de statistiques diffusé par SAS Institute (Cary. NC. USA).

#### **D. Procédure de validation et comité scientifique.**

Le comité scientifique du Registre comprend 3 gastroentérologues hospitalo-universitaires, 2 gastroentérologues hospitaliers, 1 épidémiologistes hospitalo-universitaire, 2 épidémiologistes hospitaliers, 1 ingénieur en biostatistiques chargé d'études et 6 médecins enquêteurs des 3 centres (Lille, Amiens et Rouen). Ce comité se réunit tous les 2 mois à Amiens. Le but de ces réunions est de :

- 1) réaliser des tests de validation afin de vérifier que le protocole est correctement suivi par l'ensemble des médecins enquêteurs, et également de minimiser les variations inter-experts.
- 2) Faire le point sur l'étude d'incidence.
- 3) Mettre en place les projets d'études analytiques.
- 4) Faire le point sur les publications en cours et écrire les abstracts pour les congrès.
- 5) Faire le point sur le budget de l'année en cours.

#### **E. Calcul de l'incidence**

Les données utilisées pour les calculs d'incidence n'incluent que les formes certaines et probables de MICI. En effet, afin d'être homogène avec les autres études parues dans la littérature, les formes possibles comme les formes aiguës ne sont pas incluses dans le calcul des taux d'incidence.

Les cas de RCH et de PU sont fusionnés. Afin de tenir compte des disparités interdépartementales quant à l'âge et au sexe des populations, les taux d'incidence

sont standardisés (sur l'âge et le sexe) permettant d'exprimer les résultats sous forme de taux comparatifs.

#### **F. Sources de données et contrôle de l'exhaustivité**

Il est à noter que dans les hôpitaux Universitaires et généraux, après avoir prévenu les directeurs d'établissement, les présidents de CME, les chefs de Pôle et des services de Gastroentérologie et de Gastro-pédiatrie et les responsables des départements d'information médicale, un contrôle de l'exhaustivité des déclarations est effectué par le croisement des fichiers provenant du PMSI. D'autre part, dans les 3 CHRU (Unités de gastroentérologie, de Pédiatrie et de chirurgie viscérale), le système d'informatisation « sillage » est utilisé par les enquêteurs afin de contrôler les éventuels oublis de déclaration pouvant être notamment liés au nombre important de praticiens dans ces unités universitaires. Le dernier contrôle (semestriel) a montré une exhaustivité hospitalière de 96% incluant la base complète de tous les cas incidents depuis 1988 (17/500).

Dans le département de la Somme les anatomopathologistes représentent une seconde source de données. Par l'intermédiaire de « mots clés » remis par l'enquêteur, ils remettent sur place la liste des patients éligibles. Cette liste consultée sur place permet à l'enquêteur de contrôler l'exhaustivité du signalement par la source de données principale (96,5%) lors du dernier point en début d'année 2012.

L'ensemble des sources de données et le rythme de leur consultation sont présentés dans le Tableau 3.

**Tableau 3** : Sources de données et rythme de leur consultation dans le Registre

Epimad

<b>Structures «source»</b>	<b>Nombre de sources existantes</b>	<b>Nombre de sources consultées</b>	<b>Mode de consultation</b>	<b>Rythme de consultation</b>	<b>1ère année de consultation</b>
Hôpitaux Nord (59)	13	13	4 actifs (actif=visite et contrôle régulier des dossiers)	4 fois/an	1988
Hôpitaux Pas de Calais (62)	07	07	4 actifs	4 fois/an	1988
Hôpitaux Somme (80)	02	02	4 actifs	4 fois/an	1988
Hôpitaux Seine-Maritime (76)	05	05	4 actifs	4 fois/an	1990
Centres de Secours Miniers	03	03	4 actifs	4 fois/an	1988
Pédiatres spécialisés en GE	12	12	4 actifs	4 fois/an	1988
Gastroentérologues (GE) Libéraux-Nord	70	70	6 actifs	6 fois/an	1988
GE libéraux-Pas de Calais	40	40	6 actifs	6 fois/an	1988
GE Libéraux-Somme	17	17	6 actifs	6 fois/an	1988
GE Libéraux-Seine-Maritime	44	44	6 actifs	6 fois/an	1990
Anatomopathologistes Somme	05	05	2 actifs	2 fois/an	1988

## CHAPITRE 3 : LE REGISTRE EPIMAD

### RESULTATS D'EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

- **Incidence of inflammatory bowel disease in Northern France (1988-1990).**  
**Gower-Rousseau C**, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A.  
*Gut* 1994; 35: 1433-8.
  
- **Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).**  
Molinié F, **Gower-Rousseau C**, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A.  
*Gut* 2004; 53: 843-8.
  
- **Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence.**  
  
Declercq C, **Gower-Rousseau C**, Vernier-Massouille G, Baldé M, Poirier G, Lerebours E, Dupas JL, Merle V, Marti R, Cortot A, Salomez JL, Colombel JF.  
*Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(5):807-12.
  
- **The changing pattern of Crohn's disease incidence in Northern France: a continuing increase in the 10- to 19- year-old age bracket (1988-2007).**  
Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberrenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, **Gower-Rousseau C**, Colombel JF.  
*Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.
  
- **Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease.**  
Cosnes J, **Gower-Rousseau C**, Seksik P, Cortot A.  
*Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.

## PREMIER ARTICLE

### **Incidence of inflammatory bowel disease in Northern France (1988-1990).**

**Gower-Rousseau C**, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A.

*Gut* 1994; 35: 1433-8.

C'est l'article de référence de la méthodologie du Registre EPIMAD, régulièrement cité (en moyenne 8,9 fois/an).

Aucune donnée n'étant disponible en population générale concernant l'incidence des MICI en France, cet article a été le premier à décrire l'incidence des MICI en population générale dans notre pays

Cet article a permis d'exposer la description de la méthode de recueil et des sources de données, la méthode d'expertise des dossiers et l'algorithme et les critères diagnostiques utilisés.

C'est le papier de référence que nous citons systématiquement dans la section méthodes de tous nos articles.

Au cours des 3 premières années d'enregistrement (1988-1990), 1291 cas incidents de MICI avaient été rapportés incluant 674 cas de maladie de Crohn (MC), 466 cas de rectocolite hémorragique (RCH) dont 162 proctites et 151 colites inclassables.

L'incidence moyenne annuelle était de  $4,9/10^5$  habitants pour la MC,  $3,2/10^5$  pour la RCH. Le sexe ratio (F/M) était de 1,3 dans la MC et 0,8 dans la RCH. L'incidence la plus élevée était dans la tranche d'âge 20-29 ans surtout chez la femme ( $13,1/10^5$  vs  $9,8/10^5$  chez l'homme). L'incidence maximale de la RCH était dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans ( $5,5/10^5$  chez la femme vs  $6,5/10^5$  chez l'homme).

Cette première étude française en population générale a montré une incidence de MC comparable à celle publiée dans les Registres d'Europe du Nord mais une incidence plus faible de la RCH.

Ces résultats ouvraient de belles perspectives avec la poursuite de l'incidence et la réflexion sur les premières études d'épidémiologie analytique à mettre en place notamment sur la recherche des facteurs de risque génétiques et environnementaux.

## DEUXIEME ARTICLE

### **Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).**

Molinié F, **Gower-Rousseau C**, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A.

*Gut* 2004; 53: 843-8.

C'est l'article de référence des résultats descriptifs de l'épidémiologie des MICI dans notre région sur une période de 12 ans de 1988 à 1999 montrant une augmentation de 23% de l'incidence de la MC dans notre région.

L'évolution de l'incidence avec le temps a été étudiée par une Régression utilisant une loi de Poisson et a comparé des moyennes annuelles par période de 3 ans (1988-90, 1991-93, 1994-96, 1997-99). L'incidence a été standardisée selon le sexe et l'âge.

Entre 1988 et 1999 7066 cas de MICI ont été recensés incluant 56,8% MC, 37,7% de RCH et 5,5% de colites inclassables. L'incidence moyenne annuelle de la MC a augmenté significativement de  $5,2/10^5$  habitants en 1988-90 à  $6,4/10^5$  en 1997-99 ( $p=10^{-3}$ ) alors que celle de RCH a significativement diminué de  $4,2/10^5$  à  $3,5/10^5$  ( $p=10^{-3}$ ).

Dans la MC, la localisation iléocolique avait augmenté de 25% au cours de la période. L'âge au diagnostic, le délai diagnostique et les examens réalisés au diagnostic n'étaient pas différents au cours de la période étudiée. Nous n'avons donc pas

d'arguments pour penser que cette augmentation est due à un diagnostic plus rapidement posé et/ou une amélioration de la prise en charge diagnostique.

En conclusions, au contraire de ce qui a été décrit dans les Registres de MICI d'Europe du Nord, l'incidence de la MC a augmenté dans notre région de 23% en 12 ans alors que celle de RCH a diminué de 17% au cours de la même période.

Ces résultats sont en faveur de la persistance des facteurs de risque de la MC dans notre région. D'autres parts l'augmentation permanente de l'incidence de la MC dans notre région doit être considérée dans les priorités de Santé Publique dans notre pays.

L'évolution de ces données descriptives exhaustives doivent permettre et de confirmer ou d'isoler de nouveaux facteurs de risque. Des modifications des habitudes tabagiques pourraient être avancées mais le tabagisme est en diminution constante dans notre pays chez les jeunes alors que c'est la tranche d'âge où la MC augmente. Des modifications des habitudes alimentaires notamment chez les jeunes avec consommation accrue de protéines animales, de graisses saturées et de sucres pourraient être en cause en modifiant la flore intestinale de même que l'augmentation de l'utilisation de certains antibiotiques dans certaines circonstances (traitement de l'acné par cyclines au long cours ?).

## TROISIEME ARTICLE

### **Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence.**

Declercq C, **Gower-Rousseau C**, Vernier-Massouille G, Baldé M, Poirier G, Lerebours E, Dupas JL, Merle V, Marti R, Cortot A, Salomez JL, Colombel JF.

*Inflamm Bowel Dis.* 2010;16: 807-12.

Cette étude a été réalisée par une méthode bayésienne sur une période de 14 ans, de 1990 à 2003, à l'échelle cantonale (273 cantons) chez 8171 patients atteints de MC ou RCH recensés par Epimad. Cette étude a mis en évidence une hétérogénéité spatiale de l'incidence notamment de la MC avec une sur incidence dans certains cantons périurbains et ruraux du sud du Nord Pas de Calais et du centre de la Somme.

Il existait également une hétérogénéité spatiale de la RCH mais avec des zones de sur incidence géographiquement différentes de celles de la MC; plus fréquentes notamment dans le département de la Seine-Maritime. Cette différence géographique MC/RCH est l'argument principal suggérant que ces résultats ne sont pas dus à une hétérogénéité de déclaration des cas incidents au Registre par les gastroentérologues mais à l'existence dans notre région de facteurs de risque différents dans ces 2 pathologies. En effet, il est difficilement imaginable qu'un gastroentérologue de la région adhérant à Epimad depuis 1988 déclare à l'enquêteur une pathologie mais pas l'autre.

Dans cette étude, nous avons aussi recherché une association entre les taux d'incidence de MC et RCH et le niveau social des populations. Bien qu'une tendance ait été identifiée dans la RCH entre une sur incidence de RCH et un niveau social

élevé des populations cantonales concernées, aucun lien statistique n'a pu être prouvé.

Ces résultats concernant l'hétérogénéité spatiale des incidences de la MC et de la RCH ont été confirmés par l'équipe du Pr Christian Préda (Unité de Mathématiques appliquées de l'Université de Lille<sup>1</sup>) par la méthode SATSCAN qui non seulement a permis d'identifier des clusters dans l'espace, mais également dans le temps (données en cours de publication).

Ces résultats concordants par des méthodes différentes et de plus en plus puissantes nous permettent d'envisager des études complémentaires environnementales (corrélations écologiques) comme génétiques (recherche d'une hétérogénéité spatiale des variants *NOD2*). En effet, la région Nord-Pas de Calais figure encore aujourd'hui parmi les régions françaises les plus industrialisées, notamment au niveau du bassin minier et des zones industrialo-portuaires littorales. De plus, sa situation stratégique au carrefour de l'Europe en fait un lieu de transit de marchandises et de personnes important, générant ainsi un trafic routier particulièrement dense. Ainsi, Dans notre travail, nous avons trouvé une sur incidence maximale (SIR à 10) de MC dans la zone la plus polluée de la région (et une des plus polluées de France) et avons mis en place depuis 1 an des études de corrélations écologiques avec des polluants des sols, de l'air et de l'eau (Pr D Cuny, « Impacts de l'environnement chimique sur la santé humaine », Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques, Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques).

## QUATRIEME ARTICLE

### **The changing pattern of Crohn's disease incidence in Northern France: a continuing increase in the 10- to 19- year-old age bracket (1988-2007).**

Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberanne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, **Gower-Rousseau C**, Colombel JF.

*Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.

Les taux d'incidence de la maladie de Crohn se sont stabilisés dans les pays industrialisés depuis les années 1990. Au contraire son incidence semble être en augmentation constante chez les enfants et adolescents. L'objectif de cette étude du Registre Epimad était de mesurer l'évolution de l'incidence de la MC entre 1988 et 2007, soit sur une période de 20 ans et plus particulièrement dans le groupe des adolescents et adultes jeunes (<20 ans).

Les cas incidents de MICI étaient rapportés selon la méthode du Registre, publiée antérieurement et les taux d'incidence étaient standardisés selon le sexe et l'âge. Nous avons également étudié l'évolution au cours du temps de la prise en charge morphologique lors du diagnostic de MICI ainsi que les modifications éventuelles de la localisation digestive initiale de la maladie.

Un total de 12084 patients a été rapporté pendant ces 20 années (1988-2007) incluant 7428 cas de MC et 4656 cas de RCH correspondant à des incidences de MC passant de  $5,2/10^5$  habitants en 1988-90 à  $6,7/10^5$  en 2006-07 (+29%) après un pic à  $7,1/10^5$  atteint en 1997-99. C'est dans le sous-groupe des patients atteints de MC et âgés de 10 à 19 ans au moment du diagnostic que l'incidence de la MC augmentait de 71% passant de  $6,5/10^5$  à  $11,1/10^5$ . L'atteinte étendue iléocolique (L3)

dans la MC était la plus fréquente, augmentant significativement de 52,9% en 1988-90 à 68,6% des cas en 2006-07 ( $p < 10^{-4}$ ). La proportion de patients ayant un bilan morphologique complet (exploration du tractus digestif haut + grêle+ colon) a significativement augmenté durant la période, passant de 76,9% en 1988-90 à 86,5% en 2006-07 ( $p < 10^{-4}$ ).

Pendant cette période l'incidence de la RCH diminuait significativement de  $4,3/10^5$  habitants en 1988–1990 à  $3,4/10^5$  en 2006–2007 ( $p = 10^{-3}$ ).

Il est extrêmement difficile d'avancer une notion d'effet cohorte dans ce travail. En effet même si ces données en population générale couvre une période de 20 ans, l'incidence au cours du temps ne peut être approchée que par tranche d'âge et non par année (ou époque) de naissance. Une période d'au moins 50 ans d'enregistrement serait nécessaire pour étudier cet effet cohorte.

En conclusion: entre 1988 et 2007, l'incidence de la MC a augmenté de 29% dans la région Nord-Ouest de la France et de 71% chez les adolescents et adultes jeunes.

Ces données ne font que confirmer l'augmentation majeure de l'incidence de la MC chez l'adolescent et le jeune adulte nous confortant dans la nécessité de mettre en place des études spécifiques sur les facteurs de risque dans cette tranche d'âge. Le tabac, le déficit en vitamine D et les modifications du régime alimentaire sont des pistes possibles mais nous savons que nous devons les aborder de façon nouvelle ; en effet, les études rétrospectives ne permettent pas d'étudier finement ce type de facteurs de risque et seul le suivi prospectif de cohorte de sujets à risque permettra d'apporter des réponses à ces questions.

## CINQUIEME ARTICLE

### **Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease.**

Cosnes J, **Gower-Rousseau C**, Seksik P, Cortot A.

*Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.

Cet article est une synthèse des données mondiales de l'épidémiologie des MICI et un point sur les connaissances de l'histoire naturelle de ces pathologies.

En effet dans l'ouest notamment de l'hémisphère nord, les incidence et prévalence des MICI ont fortement augmenté au cours des 50 dernières années atteignant respectivement  $8/10^5$  à  $14/10^5$  habitants d'incidence et  $120/10^5$  à  $200/10^5$  de prévalence dans la rectocolite hémorragique et  $6/10^5$  à  $15/10^5$  d'incidence et  $20/10^5$  à  $200/10^5$  de prévalence dans la maladie de Crohn.

Le nord ouest de la France, la Belgique et le Bavière sont des exceptions car seules régions où l'incidence de la MC est supérieure à celle de la RCH.

Les études réalisées dans les populations migrantes et les populations des pays émergents ont montré une récente augmentation de l'incidence de la RCH dans ces régions alors que celle de la MC reste très faible. Un scénario proche de celui arrivé il y a 50 ans dans les pays d'Europe de l'Ouest, du Nord et de l'Amérique du Nord se profile avec une augmentation rapide de l'incidence de la RCH suivie 10 à 15 après d'une augmentation de celle de la MC.

Dans la MC, les lésions débutent par des lésions élémentaires de la muqueuse digestive s'étendant dans la moitié des cas aux autres segments digestifs avec le temps. Les sténoses digestives et les fistules sont les complications les plus fréquentes. Avec l'évolution près de 80% des patients seront opérés au moins une

fois et 10% auront une stomie définitive. Dans la RCH les lésions muqueuses s'étendent progressivement à l'ensemble du colon et une colectomie sera effectuée chez 10 à 30% des patients. Le pronostic à long terme de ces pathologies est mal connu car peu d'études en population générale sont réalisées sur du très long terme mais un certain nombre d'études notamment scandinaves a rapporté un risque de décès plus élevé dans la MC que dans une population générale de même sexe et même âge.

Une prise en charge médicale personnalisée s'impose afin d'identifier les sous groupes de patients les plus à risque de forme évolutive grave afin de leur proposer un traitement agressif d'emblée pour essayer de stopper cette évolution péjorative.

Les futurs travaux des études comme le Registre EPIMAD doivent se focaliser sur l'identification de biomarqueurs génétiques, sérologiques et cliniques pour aider à identifier ces sous groupes de patients.

## DISCUSSION

Les MICI incluent la MC et la RCH et sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui résulteraient d'une réponse immunitaire anormale lors de l'exposition à certains facteurs environnementaux chez des patients génétiquement prédisposés. Ces pathologies apparaissent le plus souvent chez l'adulte jeune mais comme nous l'avons montré tous les âges peuvent être atteints notamment les enfants et les personnes âgées (9, 28, 156). Beaucoup de données concernant l'épidémiologie et l'histoire naturelle des MICI proviennent de centres hospitalo-universitaires de références (157, 158). Or les patients suivis dans ces centres sont sélectionnés du fait de la gravité de leur pathologie, nécessitant une prise en charge très spécialisée et leur profil clinique ne peut pas être extrapolé à l'ensemble des patients atteints de MICI. Les premières études en population générale ont été réalisées en Scandinavie du fait de leur système de santé particulier et en Amérique du Nord, au Minnesota dans le Comté de Olmsted et au Canada dans le Manitoba (4, 159-161).

Le Registre EPIMAD est l'étude prospective d'incidence couvrant la plus large population au monde soit 6 millions d'habitants correspondant à 9,3% de la totalité de la population française. L'objectif de cette présentation était de faire la synthèse des informations épidémiologiques et cliniques que le Registre nous a fournies depuis sa création en 1988.

Ces messages cliniques vont être prochainement publiés dans un article qui vient d'être accepté pour publication dans le journal Digestive Liver Disease.

## 1) Incidence et prise en charge

Un résultat important du Registre Epimad est que 80% des diagnostics de nouveaux cas de MICI sont faits par les GE exerçant en milieu libéral, 13% par les GE exerçant dans les hôpitaux généraux et 7% par ceux exerçant dans les services spécialisés des hôpitaux universitaires. Ce résultat montre bien la non représentativité des malades issus uniquement du milieu hospitalier. Cette notion devra être prise en compte lors de la planification des futurs essais cliniques afin d'inclure les patients ayant un diagnostic récents de MC ou RCH. L'épidémiologie des MICI dans notre région se caractérise par une incidence plus élevée de MC que de RCH, contrairement à la plupart des autres pays. Nous avons montré sur une période de 21 ans que l'incidence de la MC avait significativement augmenté de 30% passant de  $5,3/10^5$  habitants en 1987 à  $7,6/10^5$  habitants en 2008. Cette augmentation de l'incidence de la MC était essentiellement marquée chez les femmes et chez les patients âgés de 10 à 19 ans lors du diagnostic (augmentation de 100% avec une incidence passant en 1988 de  $6,5/10^5$  habitants à  $12,9/10^5$  habitants du même âge). Cette augmentation de l'incidence de la MC chez les jeunes a également été observée dans d'autres pays européens (162-166).

L'incidence de la RCH est restée stable comprise entre  $4,4/10^5$  habitants et  $4,3/10^5$  habitants pendant ces 21 années.

Ces résultats couvrant la période 1988-2008 sont issus de l'actualisation des calculs d'incidence sur la période 1988-2007 (9) et ne sont pas publiés.

Ces données d'épidémiologie descriptives sont conformes à celles de la littérature, montrant une stagnation de l'incidence de la RCH et une constante augmentation de l'incidence de la MC.

Depuis plusieurs années, nous avons diffusé la méthodologie du Registre EPIMAD dans d'autres régions françaises. Ainsi des enquêtes prospectives d'incidence des MICI en population générale ont été menées en Bretagne (18), dans le Puy de Dôme (11), en Haute- Garonne, en Corse (167) et aux Antilles françaises (10). Mais seule l'enquête dans le Nord-ouest a pu être pérennisée par la création d'un Registre dénommé Epimad et reconnu par le Comité National des Registres (Inserm/InVS) depuis 1992. Les incidences dans les autres Départements français sont proches de celles du Nord-Ouest, à l'exception notable de la Haute-Garonne où l'incidence de MC est plus basse qu'ailleurs et de ce fait inférieure à celle de la RCH dont l'incidence est comparable à celle des autres centres. Une enquête récente en Corse a retrouvé une incidence de RCH deux fois plus élevée (9,5) que celle de la MC (4,1).

Un gradient Nord-Sud en France a été étudié à partir des déclarations d'Affection de Longue Durée (ALD) pour MICI entre le 01/01/2000 et le 31/12/2002. A partir de ces déclarations, « une incidence médico-sociale » a pu être calculée par département. Dans l'ensemble du Pays, l'incidence de la MC était de  $8,2/10^5$  habitants et celle de la RCH de  $7,2/10^5$  habitants, confirmant que la MC est la plus fréquente des MICI dans notre pays (16).

La comparaison de notre base EPIMAD avec celles des hôpitaux par le biais du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a permis une récupération de 4% de dossiers incidents, permettant d'évaluer notre exhaustivité à 96%, chiffre quasi identique à celui de l'étude de validation réalisée dans la Somme en 1989 (168).

Nous avons comparé, en collaboration avec les services de Gastroentérologie (Pr F. Carbonnel et d'Epidémiologie (Pr H. Lallemand et Dr E. Monnet) et la CNAM, les

données 2000 des ALD pour MICI avec celles du Registre pour la région du Nord-ouest. Une différence de 10% est apparue en faveur des ALD. Cette différence peut être liée à plusieurs facteurs: a) la mise en ALD ne correspond pas à une incidence d'une année calendaire comme dans EPIMAD ; b) les critères de mise en ALD sont très différents de ceux utilisés lors de l'inclusion dans le Registre EPIMAD ; c) il existe dans les ALD des phénomènes cumulatifs liés à des phénomènes de réentrée, un patient ayant une MICI quiescente depuis plusieurs mois peut transitoirement sortir de l'ALD, puis y revenir plus tard en cas de ré-évolutivité de sa maladie. Il est donc très difficile de comparer les résultats provenant de sources totalement différentes. Nous devons travailler au fait que ces sources doivent être complémentaires pour bien maîtriser l'enregistrement exhaustif d'une pathologie faisant partie des affections de longue durée. Une modélisation du calcul de prévalence des MICI à partir des données d'incidence est en cours afin d'estimer au mieux le nombre de cas prévalents de MICI au moins dans la région nord-ouest de la France.

Dans le Registre Epimad, la source principale de données est représentée par les Gastroentérologues. Une seconde source de validation est représentée par les Anatomopathologistes pour le département de la Somme car l'histologie est un critère important dans le diagnostic de MICI et l'informatisation des laboratoires et services d'anatomopathologie a rendu plus facile la recherche par « mots clés » de compte-rendu évocateurs de MICI. Enfin, dans les hôpitaux, un contrôle systématique est effectué par le PMSI et le système informatique hospitalier. Le croisement de ces données avec les bases ALD est une future étape que nous devons mettre en place.

## 2) Particularités phénotypiques au diagnostic

Un autre résultat important apporté par le Registre concerne la grande disparité du phénotype au diagnostic afin d'aider les médecins GE et les médecins généralistes à évoquer le diagnostic de ces pathologies par l'identification de « flags ». Ainsi, l'étude du délai diagnostique défini comme le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de MICI, apporte des informations majeures au clinicien. Dans le registre EPIMAD, ce délai diagnostique est rapporté par le GE qui a évoqué le premier le diagnostic de MICI; cette donnée très importante dans l'anamnèse clinique est souvent restituée avec précision lors de la première consultation spécialisée. Dans le registre EPIMAD, le délai médian diagnostique était de 3 mois [IQR: 1-6] pour la MC et 2 mois [IQR: 1-4] pour la RCH. Il est aussi intéressant de noter que nous avons observé au cours du temps, une diminution significative de ce délai entre 1988 et 2008. Le taux de patients avec un délai diagnostique de plus de 9 mois a diminué de 28% en 1988 à 22% en 2008 ( $p < 10^{-4}$ ).

Nous avons aussi montré au cours de cette période, que les patients avaient eu une évaluation complète du tractus digestif par imagerie (radiographies du colon et/ou du grêle, scanner, entéroscanner, entéro-IRM) et par endoscopie de plus en plus fréquemment comme le recommandent les guides de bonne pratique clinique (169); 76,9% en 1988 vs 86,5% en 2008 ( $p < 10^{-4}$ ), suggérant l'existence d'un impact positif du Registre sur l'éducation des GE (170).

L'utilisation de l'algorithme créé par le Registre a montré que la présentation clinique initiale des MICI est parfois non spécifique, sources de difficultés diagnostiques. Cette présentation clinique peut associer dans certains cas des signes généraux et des symptômes digestifs aspécifiques pouvant parfois conduire à un diagnostic

excessif de MICI. Un des points forts du registre EPIMAD est que non seulement les cas typiques de MICI sont enregistrés et expertisés en forme certaine ou probable mais EPIMAD recense aussi les cas potentiels de MICI ; c'est à dire tous les patients présentant des symptômes de colite compatible avec une MICI mais n'ayant pas tous les arguments radiologiques, endoscopiques et histologiques permettant le diagnostic de certitude. Ainsi dans une étude que nous avons réalisée en 1990 sur le devenir des patients ayant été recensés en 1988 avec une colite aiguë; 52,3% des 88 patients ont présenté un nouvel évènement permettant un classement définitif en MICI après 2,5 années de suivi (171). Dans une étude plus complète et plus récente sur la période de 1988 à 2008, parmi les 18170 patients recensés dans le Registre, 4395 (24%) étaient expertisés avec un diagnostic de colite aiguë, de colite non classées ou de cas possible de MICI. Après un minimum de 2 ans de suivi, 2285 (52%) ont présenté un second évènement et ont été finalement classées en MICI certaine ou probable (Gower-Rousseau, données personnelles). Ceci souligne dans notre système d'enregistrement, l'importance du suivi pour obtenir une évaluation correcte de l'incidence de MICI. De nouvelles études sur ce thème permettraient de mettre en évidence des facteurs prédictifs cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques d'évolution vers une MICI dans une cohorte de patients se présentant initialement avec une colite aiguë atypique.

Les MICI surviennent le plus souvent chez l'adulte jeune (27 ans pour la MC et 35 ans pour la RCH) (9, 12, 15, 27, 133, 149, 168), mais comme nous l'avons vu précédemment, une proportion croissante de MC est diagnostiquée chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes (9, 163, 165, 172, 173). De plus, alors que la population mondiale vieillit en particulier dans les pays occidentaux, la proportion de personnes atteintes d'une MICI à un âge «sénior» (> 60 ans lors du diagnostic)

représente entre 5% et 11% de l'ensemble des patients incidents du Registre (174). Le registre EPIMAD a ainsi permis de comparer les tableaux cliniques de présentation initiale des MICI selon l'âge des patients au diagnostic.

Les principales caractéristiques cliniques et les phénotypes des MC et RCH selon 4 différents groupes d'âge (<17 ans - 17-39 ans - 40-59 ans -> 60 ans) sont présentées dans les Tableaux 3 et 4. L'incidence de la MC atteint un pic entre l'âge de 17 et 39 ans sans second pic chez les personnes âgées alors que la distribution de RCH était plus homogène. Une prédominance féminine dans la MC et une prédominance masculine dans la RCH sont retrouvées. Mais le sex-ratio pour chacune de ces pathologies est inversé à l'âge pédiatrique ; majorité de petites filles dans la RCH pédiatrique et majorité de petits garçons dans la MC pédiatrique, ce qui est concordant avec la littérature mais reste inexplicé (3, 9, 175-180). La fréquence de l'histoire familiale de MICI diminue avec l'âge ce qui reflète probablement l'importance décroissante des facteurs causaux génétiques avec l'augmentation de l'âge d'apparition de la maladie. D'une manière générale, les premiers symptômes cliniques sont plus subtils chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes avec une fréquence moindre de la diarrhée, des douleurs abdominales, de l'altération de l'état général et des signes extra-digestifs dans la MC et une fréquence moindre des rectorragies et des douleurs abdominales dans la RCH des personnes âgées. Toutefois, la durée médiane du délai diagnostique était similaire dans les différents groupes d'âge au diagnostic (2 à 3 mois dans les deux pathologies, MC et RCH). En ce qui concerne le phénotype au diagnostic, les personnes âgées lors de l'apparition de la MC présentaient principalement une maladie colique pure (L2) et un type inflammatoire (B1) conformément aux données de la littérature contrastant

totalemment avec le tableau clinique initial présenté par les plus jeunes patients ayant plus souvent une localisation étendue iléocolique (L3) (Figure 4).

**Tableau 3 :** Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn (1988-2006) en population générale dans le Registre Epimad.

G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans

Au diagnostic de MC	G1 (N=689)	G2 (N=4678)	G3 (N=1175)	G4 (N=367)	P
Age median [Q1-Q3]	14 [12-16]	25 [21-30]	46 [43-51]	70 [65-76]	
Incidence MC (/10 <sup>5</sup> ) [IC 95%]	3.2 [2.9-3.5]	16.7 [16.2-17.2]	5.0 [4.7-5.3]	2.6 [2.3-2.8]	<10 <sup>-4</sup>
Sexe (féminin) (%)	47	58	51	62	<10 <sup>-4</sup>
Histoire familiale de MICI (%)	16	14	10	7	<10 <sup>-4</sup>
Délai médian diagnostic [IQR]	3 [1-6]	3 [1-8]	3 [1-8]	2 [1-6]	<10 <sup>-3</sup>
Diarrhée (%)	70	79	69	60	<10 <sup>-4</sup>
Rectorragies (%)	30	32	34	44	<10 <sup>-4</sup>
Fistule anale (%)	5	3	4	7	0.0006
Douleurs abdominales (%)	83	82	73	59	<10 <sup>-4</sup>
Signes extra digestifs (%)	20	12	13	7	<10 <sup>-4</sup>
Perte de poids (%)	64	59	42	45	<10 <sup>-4</sup>
Fièvre (%)	34	25	22	18	<10 <sup>-4</sup>
Localisation iléale (L1) %	14	17	17	10	<10 <sup>-4</sup>
Localisation colique (L2) %	20	25	40	65	
Localisation Iléo-colique (L3) %	66	58	43	25	
Type inflammatoire B1	72	66	69	78	0.004
Type sténosant B2	24	30	23	17	
Type pénétrant B3	4	4	8	5	

**Tableau 4 :** Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la rectocolite hémorragique (1988-2006) en population générale dans le Registre Epimad.

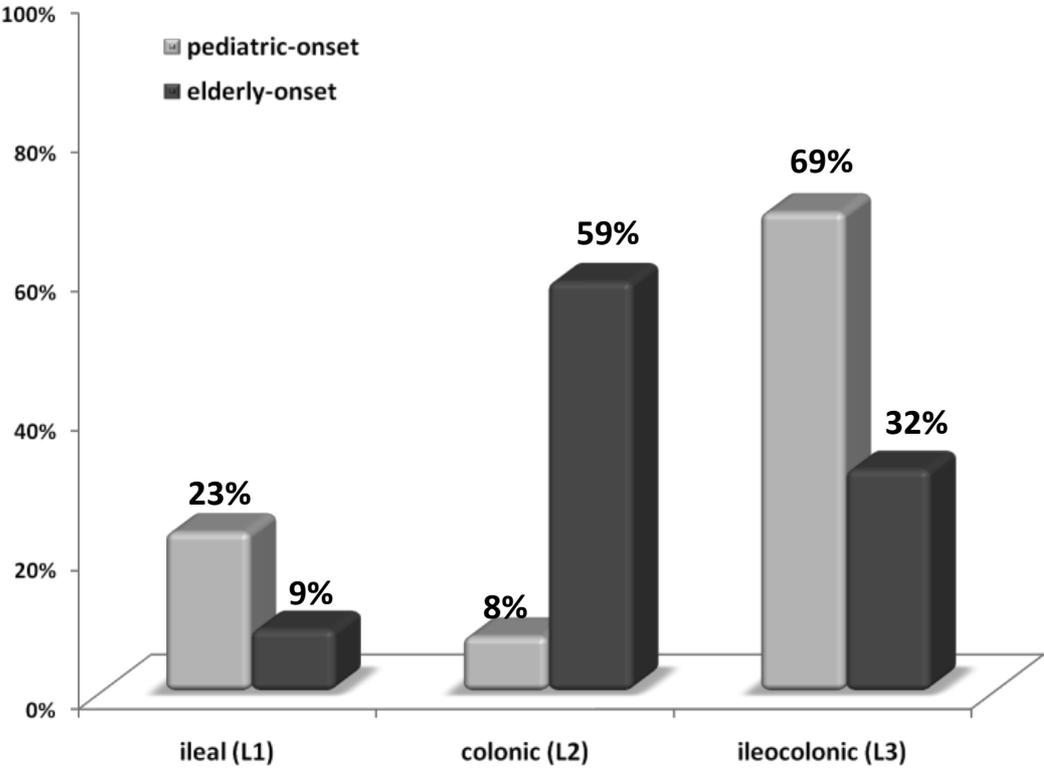
G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans

Au diagnostic de RCH	G1 (N=213)	G2 (N=2434)	G3 (N=1189)	G4 (N=474)	P
Age Médian [IQR]	14 [11-16]	29 [24-34]	47 [43-52]	68 [64-73]	
Incidence (/10 <sup>5</sup> ) [IC 95%]	1.1 [1.0-1.3]	7.5 [7.2-7.8]	4.7 [4.4-4.9]	3.1 [2.9-3.4]	<10 <sup>-4</sup>
Sexe (Masculin) (%)	44	50	66	62	<10 <sup>-4</sup>
Histoire familiale de MICI (%)	13	7	5	3	<10 <sup>-4</sup>
Délai diagnostique médian [IQR]	2 [1-4]	2 [1-6]	2 [1-5]	2 [1-4]	0.28
Rectorragies (%)	94	94	91	88	<10 <sup>-4</sup>
Douleurs abdominales (%)	57	54	46	44	<10 <sup>-4</sup>
Signes extra-digestifs (%)	5	3	3	3	<0.05
Proctite (E1) %	31	50	48	29	<10 <sup>-4</sup>
Forme gauche (E2) %	27	26	30	45	
Colite extensive (E3) %	41	24	22	26	

D'autre part, la localisation digestive initiale de la RCH était d'emblée plus étendue dans 2 groupes de patients d'âge extrême, les plus jeunes et les plus âgées, alors que dans le groupe de patients âgés de 18 à 59 ans lors du diagnostic, la localisation initiale de la maladie était majoritairement localisée au rectum. Une différence de fréquence du tabagisme actif pourrait être une explication, le groupe de patients âgés de 18 à 59 ans présentant un tabagisme actif plus fréquent que les patients de moins de 17 ans, plus souvent non-fumeurs et les plus de 60 ans plus souvent ex-fumeurs (181).

Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces pathologies au niveau de la population générale permettra de mieux isoler des sous-groupes de patients à risque d'évolution sévère et pourrait aider à la prise de décisions thérapeutiques et à une meilleure appréciation du rapport bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques différentes.

**Figure 4 :** Comparaison de la répartition des localisations digestives de la maladie de Crohn au diagnostic entre la cohorte de patients de moins de 17 ans au diagnostic (n=689) et ceux âgés de plus de 60 ans (n=367).



### **3) Hétérogénéité spatiale de l'incidence**

Comme nous l'avons montré dans un chapitre précédent, il existe des variations géographiques de l'incidence des MICI, surtout de la MC. Cette hétérogénéité spatiale de l'incidence et la mise en évidence de clusters de sur- et sous- incidences (182) va nous offrir de nouvelles pistes d'étude sur les facteurs de risque environnementaux. Sur le plan national, dans une étude effectuée à partir des données de la CNAM (fichier des Affections de Longue Durée) en 2000, une hétérogénéité de l'incidence de la MC a déjà été rapportée représentée surtout par gradient Nord-Sud (16). Dans le registre Epimad, nous avons récemment affiné nos premières données d'hétérogénéité spatiale en utilisant une méthodologie plus puissante appelé les analyses de statistiques de scan, déjà utilisées dans les études de recherche de clusters de MC dans la province canadienne du Manitoba (6) et en Norvège (104). En ajoutant la dimension temporelle à l'analyse spatiale, nous avons trouvé plusieurs (n=12) clusters constants dans temps (depuis 1988) et d'autres clusters variant dans le temps (n=4) (182). Des études sont en cours afin de réaliser des corrélations écologiques entre les données environnementales de pollution du sol, de l'air et de l'eau et ces clusters d'incidence. Une étude spécifique de la répartition géographique des lieux d'habitation des patients à l'intérieur des clusters de sur incidence est également en cours afin d'orienter la recherche de pistes environnementales.

## PERSPECTIVES

Ce Registre en population générale est l'étude prospective d'incidence des MICI couvrant la plus importante population au monde. Il permet non seulement de mieux connaître l'épidémiologie descriptive de ces pathologies inflammatoires digestives mais également de bâtir des études analytiques afin de mieux préciser leur origine et mieux connaître leur histoire naturelle.

Nos perspectives sont :

- 1) Poursuivre l'enregistrement des cas incidents et obtenir des données de prévalence ;
- 2) Etudier à partir des études d'hétérogénéité spatiale de l'incidence des MICI, les facteurs de risque environnementaux par des études d'épidémiologie analytique incluant des corrélations écologiques, des études cas témoins ou des études "exposés-non exposés";
- 3) Etudier les facteurs de risque génétique en commençant notamment par établir la répartition géographique des variants *NOD2* dans la population couverte par le Registre EPIMAD ;
- 4) Créer une cohorte de patients sains à sur risque de développer une maladie de Crohn dont le suivi permettra de caractériser des facteurs potentiellement prédictifs de développer une MC (profil génétique, profil métagénomique du microbiote intestinal, profil sérologique). Cette cohorte de sujets à sur risque sera constituée de sujets indemnes de MC âgés de 10 à 35 ans appartenant à une famille présentant au moins 3 sujets atteints de MC, ou à la descendance de formes conjugales de MICI ou à une paire de jumeaux monozygote ou dizygote discordants pour la MICI.

## **CONCLUSION**

Ce Registre en population générale est un instrument de recherche irremplaçable à une meilleure connaissance de l'incidence de ces maladies mais aussi de leur histoire naturelle dont l'étiopathogénie reste indéterminée.

Ce Registre par la création d'un réseau ville-hôpital unique a permis la complémentarité entre une recherche épidémiologique et une recherche plus fondamentale, complémentarité indispensable aux progrès dans la connaissance de la physiopathologie des maladies inflammatoires « au sens large ».

C'est pour cette raison que depuis près de 25 ans, se sont tissés des liens privilégiés avec des équipes régionales, nationales et internationales de cliniciens, épidémiologistes et fundamentalistes.

## Références

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
2. Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *European journal of internal medicine*. 2000 Aug;11(4):191-6.
3. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1051-7.
4. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *American journal of epidemiology*. 2001 Aug 15;154(4):328-35.
5. Declercq C, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Salleron J, Balde M, Poirier G, et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 May;16(5):807-12.
6. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *American journal of epidemiology*. 2006 Oct 1;164(7):615-23.
7. Nerich V, Monnet E, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley GR, et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 May;16(5):813-21.
8. Xia B, Shivananda S, Zhang GS, Yi JY, Crusius JBA, Peka AS. Inflammatory bowel disease in Hubei province of China. *China Natl J New Gastroenterol* 1997;3:119-20.
9. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 May;33(10):1133-42.
10. Edouard A, Paillaud M, Merle S, Orhan C, Chenayer-Panelatti Dagger M, Cogeag. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2005 Aug-Sep;29(8-9):779-83.
11. Flamenbaum M, Zenut M, Aublet-Cuvelier B, Larpent JL, Fabre P, Abergel A, et al. [Incidence of inflammatory bowel diseases in the department of Puy-de-Dome in 1993 and 1994. EPIMICI. *Epidemiologie des Maladies Inflammatoires Cryptogenetiques de l'Intestin group*]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1997;21(6-7):491-6.
12. Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 Feb 1;27(3):211-9.
13. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006 Jun;18(6):601-6.
14. Latour P, Louis E, Belaiche J. Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta gastro-enterologica Belgica*. 1998 Oct-Dec;61(4):410-3.

15. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004 Jun;53(6):843-8.
16. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Mar;12(3):218-26.
17. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008 Sep;20(9):917-23.
18. Pagenault M, Tron I, Alexandre JL, Cruchant E, Dabadie A, Chaperon J, et al. [Incidence of inflammatory bowel diseases in Bretagne (1994-1995). ABERMAD. Association Bertonne d'Etude et de Recherche des Maladies de l'Appareil Digestif]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1997;21(6-7):483-90.
19. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. 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 Nov;39(5):690-7.
20. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *The Journal of pediatrics*. 2010 Aug;157(2):233-9.
21. Herrinton LJ, Liu L, Lafata JE, Allison JE, Andrade SE, Korner EJ, et al. Estimation of the period prevalence of inflammatory bowel disease among nine health plans using computerized diagnoses and outpatient pharmacy dispensings. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 Apr;13(4):451-61.
22. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *The American journal of gastroenterology*. 2008 Aug;103(8):1998-2006.
23. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. *Digestive diseases and sciences*. 2012 Aug 29.
24. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007 Dec;5(12):1424-9.
25. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2003 Oct;143(4):525-31.
26. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 Mar;13(3):254-61.
27. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17.
28. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
29. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2010 Mar;3(2):77-86.

30. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*. 2010 Feb;105(2):289-97.
31. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994 May;35(5):651-5.
32. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994 Nov;35(11):1590-2.
33. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004 Feb 1;19(3):287-93.
34. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut*. 1998 Feb;42(2):175-9.
35. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature reviews Immunology*. 2008 Jun;8(6):458-66.
36. Macfarlane GT, Blackett KL, Nakayama T, Steed H, Macfarlane S. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(13):1528-36.
37. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2002 Aug 8;347(6):417-29.
38. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):577-94.
39. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Oct 28;105(43):16731-6.
40. Xavier RJ, Huett A, Rioux JD. Autophagy as an important process in gut homeostasis and Crohn's disease pathogenesis. *Gut*. 2008 Jun;57(6):717-20.
41. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
42. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 1991 Jan 10;324(2):84-8.
43. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988 Jul;29(7):990-6.
44. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603.
45. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996 Feb 29;379(6568):821-3.
46. Arnott ID, Nimmo ER, Drummond HE, Fennell J, Smith BR, MacKinlay E, et al. NOD2/CARD15, TLR4 and CD14 mutations in Scottish and Irish Crohn's disease patients: evidence for genetic heterogeneity within Europe? *Genes and immunity*. 2004 Aug;5(5):417-25.

47. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):140-6.
48. Cavanaugh J. NOD2: ethnic and geographic differences. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006 Jun 21;12(23):3673-7.
49. Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U, McGuire E, Wang T, Hooper P, et al. Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005 Jul;11(7):631-8.
50. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *American journal of human genetics*. 2002 Apr;70(4):845-57.
51. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *American journal of human genetics*. 2012 Apr 6;90(4):636-47.
52. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010 Dec;42(12):1118-25.
53. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
54. Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, Stevens C, Sharma Y, Zhang CK, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nature genetics*. 2011 Nov;43(11):1066-73.
55. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature genetics*. 2007 May;39(5):596-604.
56. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009 May 28;15(20):2449-55.
57. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatology international*. 2006 May;26(7):663-8.
58. Seksik P. [Gut microbiota and IBD]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2010 Sep;34 Suppl 1:S44-51.
59. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):63-70
60. Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, Tsang J, Balish EJ, Braun J, et al. Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):891-906.
61. Sartor RB. Microbial-host interactions in inflammatory bowel diseases and experimental colitis. *Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme*. 2009;64:121-32.
62. Veiga P, Gallini CA, Beal C, Michaud M, Delaney ML, DuBois A, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Oct 19;107(42):18132-7.

63. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Dec;99(12):2393-404.
64. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schaffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1658-64.
65. Rieder F, Schleider S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, et al. Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Feb;16(2):263-74.
66. Solberg IC, Lygren I, Cvancarova M, Jahnsen J, Stray N, Sauar J, et al. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Mar;15(3):406-14.
67. van Schaik FD, Oldenburg B, Hart AR, Siersema PD, Lindgren S, Grip O, et al. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut*. 2012 Jul 26.
68. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS microbiology letters*. 2009 May;294(1):1-8.
69. Gjaffer MH, Holdsworth CD, Duerden BI. The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique. *Journal of medical microbiology*. 1991 Oct;35(4):238-43.
70. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003 Feb;52(2):237-42.
71. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):412-21.
72. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1405-13.
73. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, Gonzalez-Huix F, Lopez-Oliu C, Dahbi G, et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Jun;15(6):872-82.
74. Boudeau J, Glasser AL, Masseret E, Joly B, Darfeuille-Michaud A. Invasive ability of an *Escherichia coli* strain isolated from the ileal mucosa of a patient with Crohn's disease. *Infection and immunity*. 1999 Sep;67(9):4499-509.
75. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, Perruchot MH, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infection and immunity*. 2001 Sep;69(9):5529-37.
76. Miquel S, Peyretailade E, Claret L, de Vallee A, Dossat C, Vacherie B, et al. Complete genome sequence of Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* strain LF82. *PloS one*. 2010;5(9).
77. Snedeker SM, Hay AG. Do interactions between gut ecology and environmental chemicals contribute to obesity and diabetes? *Environmental health perspectives*. 2012 Mar;120(3):332-9.
78. Vaarala O. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? *Immunology and cell biology*. 2012 Mar;90(3):271-6.

79. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta neuropathologica*. 2012 May;123(5):639-51.
80. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1989 Dec;34(12):1841-54.
81. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2004 Jun;18(3):481-96.
82. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006 Nov;81(11):1462-71.
83. Motley RJ, Rhodes J, Kay S, Morris TJ. Late presentation of ulcerative colitis in ex-smokers. *International journal of colorectal disease*. 1988 Aug;3(3):171-5.
84. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Jul;96(7):2113-6.
85. Bernstein CN. New insights into IBD epidemiology: Are there any lessons for treatment? *Digestive diseases*. 2010;28(3):406-10.
86. Nikfar S, Ehteshami-Ashar S, Rahimi R, Abdollahi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and tolerability of nicotine preparations in active ulcerative colitis. *Clinical therapeutics*. 2010 Dec;32(14):2304-15.
87. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1185-91.
88. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1093-9.
89. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005 Mar;54(3):357-63.
90. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 15;344(11):808-14.
91. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut*. 2002 Dec;51(6):803-7.
92. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):40-6.
93. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflammatory bowel diseases*. 2002 Jul;8(4):277-86.
94. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2008 Sep;103(9):2394-400.
95. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut*. 1999 Aug;45(2):218-22.
96. Ekblom A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2004 Jun;18(3):497-508.
97. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *The American journal of gastroenterology*. 2010 Oct;105(10):2195-201.

98. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1998 Mar;10(3):243-9.
99. Jarnerot G, Jarnmark I, Nilsson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or irritable bowel syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1983 Nov;18(8):999-1002.
100. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European journal of clinical nutrition*. 1998 Apr;52(4):229-38.
101. Sugimura M, Kinouchi Y, Takahashi S, Aihara H, Takagi S, Negoro K, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis in Japanese patients with Crohn's disease. *Clinical genetics*. 2003 Feb;63(2):160-2.
102. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. *Journal of human genetics*. 2002;47(9):469-72.
103. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflammatory bowel diseases*. 2005 Feb;11(2):154-63.
104. Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH, Group IS. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990-1993 cohort study in southeastern Norway. *American journal of epidemiology*. 2008 Nov 1;168(9):1065-72.
105. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Jan;102(1):122-31.
106. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Current molecular medicine*. 2008 Jun;8(4):247-52.
107. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American journal of gastroenterology*. 2006 May;101(5):993-1002.
108. Lashner BA, Loftus EV, Jr. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2006 May;101(5):1003-4.
109. Kabeerdoss J, Pugazhendhi S, Subramanian V, Binder HJ, Ramakrishna BS. Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Oct;34(8):923-30.
110. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine*. 2002 Sep 19;347(12):911-20.
111. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Dec;106(12):2133-42.
112. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *American journal of epidemiology*. 2012 Apr 15;175(8):775-84.
113. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*. 2009 Sep;155(3):421-6.

114. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011 Dec;5(6):577-84.
115. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*. 1994 Aug 20;344(8921):508-10.
116. Ekbom A, Daszak P, Kraaz W, Wakefield AJ. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet*. 1996 Aug 24;348(9026):515-7.
117. Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, Ebrahim S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. *The American journal of gastroenterology*. 2000 Dec;95(12):3507-12.
118. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, Monnet E, Weill A, Vanboeckstael V, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Apr;33(8):940-5.
119. Driscoll RH, Jr., Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982 Dec;83(6):1252-8.
120. Harries AD, Brown R, Heatley RV, Williams LA, Woodhead S, Rhodes J. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut*. 1985 Nov;26(11):1197-203.
121. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *European journal of clinical nutrition*. 2006 Jul;60(7):889-96.
122. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):1950-61.
123. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nature reviews Immunology*. 2003 Sep;3(9):733-44.
124. Weinstock JV, Summers R, Elliott DE. Helminths and harmony. *Gut*. 2004 Jan;53(1):7-9.
125. Fiasse R, Latinne D. Intestinal helminths: a clue explaining the low incidence of inflammatory bowel diseases in Sub-Saharan Africa? Potential benefits and hazards of helminth therapy. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2006 Oct-Dec;69(4):418-22.
126. Sedlack RE, Whisnant J, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1935-1975. *American journal of epidemiology*. 1980 Dec;112(6):759-63.
127. Vucelic B, Korac B, Sentic M, Milicic D, Hadzic N, Juresa V, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten-year prospective study. *International journal of epidemiology*. 1991 Mar;20(1):216-20.
128. Vucelic B, Korac B, Sentic M, Milicic D, Hadzic N, Juresa V, et al. Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *International journal of epidemiology*. 1991 Dec;20(4):1043-7.
129. Bjornsson S, Johannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000 Jan;12(1):31-8.
130. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000 Dec;14(12):1553-9.
131. Yapp TR, Stenson R, Thomas GA, Lawrie BW, Williams GT, Hawthorne AB. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000 Aug;12(8):907-11.

132. Watson AJ, Johnston AT, Barker PM, Youngson GG, Bisset WM, Mahomed AA. The presentation and management of juvenile-onset chronic inflammatory bowel disease in Northeastern Scotland. *Journal of pediatric surgery*. 2002 Jan;37(1):83-6.
133. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):350-8.
134. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:39-43.
135. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996 Sep;31(9):892-9.
136. Sincic BM, Vucelic B, Persic M, Brncic N, Erzen DJ, Radakovic B, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006 Apr;41(4):437-44.
137. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology*. 1992 Jun;102(6):1940-8.
138. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, Shah AN, Chessin LN, Segal HL, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology*. 1990 Jan;98(1):104-10.
139. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiologic study. *Journal of clinical gastroenterology*. 1988 Oct;10(5):505-15.
140. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991 Jan;100(1):143-9.
141. Sonnenberg A, Wasserman IH. Epidemiology of inflammatory bowel disease among U.S. military veterans. *Gastroenterology*. 1991 Jul;101(1):122-30.
142. White JM, O'Connor S, Winter HS, Heyman MB, Kirschner BS, Ferry GD, et al. Inflammatory bowel disease in African American children compared with other racial/ethnic groups in a multicenter registry. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008 Dec;6(12):1361-9.
143. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Apr;14(4):542-9.
144. Radhakrishnan S, Zubaidi G, Daniel M, Sachdev GK, Mohan AN. Ulcerative colitis in Oman. A prospective study of the incidence and disease pattern from 1987 to 1994. *Digestion*. 1997;58(3):266-70.
145. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005 Nov;20(11):1691-5.
146. Pongprasobchai S, Manatsathit S, Leelakusolvong S, Sattawatthamrong Y, Boonyapisit S. Ulcerative colitis in Thailand: a clinical study and long term follow-up. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2001 Sep;84(9):1281-8.
147. Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflammatory bowel diseases*. 2004 Sep;10(5):646-51.

148. Morita N, Toki S, Hirohashi T, Minoda T, Ogawa K, Kono S, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *Journal of gastroenterology*. 1995 Nov;30 Suppl 8:1-4.
149. Gearry RB, Day AS. Inflammatory bowel disease in New Zealand children--a growing problem. *The New Zealand medical journal*. 2008 Oct 3;121(1283):5-8.
150. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Oct;12(10):936-43.
151. Khosla SN, Girdhar NK, Lal S, Mishra DS. Epidemiology of ulcerative colitis in hospital and select general population of northern India. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1986 Jun;34(6):405-7.
152. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. 2003 Nov;52(11):1587-90.
153. Desai HG, Gupte PA. Increasing incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2005 Jan-Feb;24(1):23-4.
154. Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Collin P. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010 Sep;45(9):1063-7.
155. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *Journal of clinical pathology*. 2009 Mar;62(3):201-5.
156. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011 Feb;5(1):5-13.
157. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002 Jul;8(4):244-50.
158. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009 Apr;58(4):492-500.
159. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 Apr;13(4):481-9.
160. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1161-8.
161. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Fausa O, Aadland E, Lygren I, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. *Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists. Digestion*. 1995;56(5):377-81.
162. Guariso G, Gasparetto M, Visona Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010 Dec;51(6):698-707.
163. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory bowel diseases*. 2012 Jun;18(6):999-1005.

164. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Archives of disease in childhood*. 2012 Jul;97(7):590-4.
165. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Dec;17(12):2541-50.
166. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Aug;12(8):677-83.
167. Abakar-Mahamat A, Filippi J, Pradier C, Dozol A, Hebuterne X. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2007 Dec;31(12):1098-103.
168. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*. 1994 Oct;35(10):1433-8.
169. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607.
170. Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Merle V, Dupas JL, Yzet T, Lerebours E, et al. [Diagnostic and therapeutic management of patients with chronic inflammatory bowel disease]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 1999 Mar;47(1):45-53.
171. Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, Marti R, Lemahieu M, Nuttens MC, et al. [What is the prognosis in unclassified colitis? Results of a cohort study of 104 patients in the Northern-Pas-de-Calais region]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1993;17(11):811-5.
172. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jan;17(1):423-39.
173. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Aug;17(8):1778-83.
174. Travis S. Is IBD different in elderly? *Inflammatory bowel diseases*. 2004;14:S12-S3.
175. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005 Jul;41(1):49-55.
176. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *American journal of epidemiology*. 1999 May 15;149(10):916-24.
177. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut*. 2003 Oct;52(10):1432-4. PubMed PMID: 12970135.
178. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000 Mar;30(3):259-64.
179. Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1989 May;8(4):454-8.

180. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1093-4.
181. Charpentier C, Dauchet L, Savoye G, Fumery M, Vasseur F, Salleron J, et al. Clinical and phenotype characteristics of ulcerative colitis at diagnosis according to age: a population-based study. *Gastroenterology*. 2012;142:S-252.
182. Genin M, Duhamel A, Preda C, Fumery M, Savoye G, Peyrin-Biroulet L, et al. Geographical and temporal clusters of Crohn's disease in Northern France. *European Journal of Epidemiology*. 2012;Submitted.