



Université Lille 2  
Droit et Santé

Université du droit et de la santé - LILLE 2

**Faculté de médecine HENRI WAREMBOURG**

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*L'évolution des formes familiales de Maladies de Crohn dans les familles multiplexes  
est-elle différente des cas sporadiques : étude cas / témoin en population générale*

**Présentée et soutenue publiquement le jeudi 12 septembre 2013 à 18 heures**

**Par Romain GERARD**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Cortot**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Hugot  
Monsieur le Professeur Desreumaux  
Madame le Docteur Nachury**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur Gower-Rousseau**

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MALADES ET METHODES.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>23</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>31</b>

## RESUME

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif, secondaire à une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse chez des individus génétiquement prédisposés. Un à 22% des malades possèdent, en effet, au moins un membre de leur famille au 1<sup>er</sup> degré atteint de la maladie. Bien que rares, les formes familiales multiplexes, définies par au moins 3 membres au 1<sup>er</sup> degré atteints, ont une incidence particulièrement élevée dans notre région. Cependant, peu de données sont disponibles concernant le profil évolutif de ces formes multiplexes.

**Objectif :** L'objectif principal de ce travail était de comparer le profil évolutif des formes familiales multiplexes à celui des formes sporadiques.

**Méthodes :** Nous avons recensé des formes multiplexes exceptionnelles de maladie de Crohn en population générale, à partir du registre EPIMAD. Chaque individu issu des formes multiplexes a été apparié à au moins un cas sporadique. Les critères d'appariement étaient les suivants : âge, sexe, phénotype au diagnostic selon la classification de Montréal. Les différentes variables étudiées et comparées entre les deux groupes, au cours du suivi, étaient les suivantes : l'extension digestive de la maladie, l'évolution phénotypique, la survenue de manifestations extra-digestives, la mise en place d'une corticothérapie, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie et le recours à une chirurgie de résection.

**Résultats :** Cinquante-neuf malades issus de 24 familles ont été inclus dans ce travail, appariés à 88 malades sporadiques. La durée médiane de suivi était de 16 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes, multiplexes et sporadiques, en termes d'extension digestive (75% contre 70%, n.s), d'évolution phénotypique ou de la survenue de manifestations extra-digestives (27% contre 31%, n.s). La probabilité cumulée de recevoir un traitement immunosuppresseur était de 46% contre 62% à 10 ans et 61% contre 73% à 20 ans (n.s). Concernant les biothérapies, la probabilité cumulée d'avoir recours à ce traitement était de 14% contre 24% à 10 ans et 46% contre 52% à 20 ans (n.s). La probabilité cumulée de recours à une chirurgie de résection était de 42% contre 50% à 10 ans et de 49% contre 57% à

20 ans (n.s). Le taux de fumeurs et d'ancien fumeurs était significativement plus élevé chez les malades multiplexes (93% contre 53%,  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion :** Dans cette étude réalisée en population générale, l'évolution des formes familiales multiplexes n'est pas plus défavorable que celle des formes sporadiques appariées. Chez les familles multiplexes, il existe une susceptibilité génétique majorant le risque de développer la maladie, mais celle-ci n'a probablement que peu d'impact sur son profil évolutif, qui pourrait être alors plutôt sous l'influence de facteurs environnementaux.

## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont composées de deux entités : la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH). Ces pathologies, de survenue précoce, évoluent par phases de poussée entrecoupées de phases de rémission engendrant une destruction progressive du tube digestif. Elles sont donc responsables d'une morbidité importante, altérant la qualité de vie des malades.

La maladie de Crohn affecte environ 1 million d'individus en Europe, 120 000 en France et environ 12 000 dans notre région [1]. L'incidence de la maladie est en augmentation passant de 5,2 cas pour 100 000 en 1988 -1990 à 6,7 pour 100 000 en 2006 -2007 [2,3].

Bien que de nombreux progrès aient été réalisés, la physiopathologie de la maladie demeure encore mal connue. L'hypothèse actuellement retenue serait une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse vis-à-vis d'une flore intestinale modifiée (dysbiose) [4] sous l'influence de facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés [5].

Bien que rare, l'existence de formes familiales de maladie de Crohn renforce la notion de prédisposition génétique. Cette notion de prédisposition génétique a été accentuée par la découverte, au début des années 2000, d'un polymorphisme de NOD2, gène impliqué dans l'immunité innée, chez les patients issus de formes familiales de maladies de Crohn [6,7]. Depuis, des études pangénomiques ou GWAS (Genome-Wide Association Studies) ont mis en évidence plusieurs gènes de susceptibilité, majoritairement impliqués dans l'immunité innée, permettant de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, mais dont la signification clinique reste à déterminer [8,9].

D'autre part, plusieurs travaux ont démontré qu'en cas d'antécédent familial de maladie de Crohn, le risque de développer une MICI était majoré. Les données de la littérature estiment ce risque à 36% chez les descendants de formes conjugales, respectivement de 40% et 7% chez les jumeaux discordants mono- et dizygotes et enfin de 7% chez les descendants de formes familiales multiplexes (3 membres atteints au 1<sup>er</sup> degré) [10-12].

Concernant les formes familiales, plusieurs études se sont intéressées aux différences

potentielles entre ces formes et les formes sporadiques, notamment en termes de caractéristiques cliniques (phénotype) et d'âge au diagnostic. Ces différentes études donnent des résultats contradictoires. Certaines équipes n'ont montré aucune différence en ces termes entre les formes familiales et sporadiques [13,14]. Par contre, dans l'étude de *Colombel et al*, les formes familiales étaient associées à un âge de survenue plus précoce, un phénotype plus agressif et une extension digestive plus importante de la maladie [15].

A l'heure actuelle, peu de données concernant le profil évolutif de ces formes familiales sont disponibles [16].

Le but de ce travail est donc de comparer les formes familiales multiplexes (3 individus atteints au 1er degré) de maladie de Crohn aux cas sporadiques au cours du suivi évolutif à partir des données du registre EPIMAD.

## MALADES ET METHODES

### Malades :

Depuis 1988, le registre des MICI du Nord-Ouest de la France, EPIMAD, permet de recenser les cas incidents de MICI dans 4 départements : le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime, concernant ainsi une population de 5.790.526 habitants selon le recensement INSEE de 1999 [17].

Le Comité Scientifique du Registre regroupe les équipes hospitalo-universitaires de Gastro-entérologie et d'Epidémiologie d'Amiens, Lille et Rouen. La source de données est composée de l'ensemble des gastroentérologues et des pédiatres spécialisés en gastroentérologie, exerçant en public ou en libéral dans ces 4 départements (n = 264). Le recueil des données est effectué par des médecins et infirmiers-enquêteurs du registre (n=9) au cabinet de chaque gastroentérologue, à partir d'un questionnaire d'incidence regroupant les informations cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques ayant conduit au diagnostic de MICI. Chaque gastroentérologue est contacté par téléphone au moins trois fois par an par les enquêteurs du registre. Ces derniers se déplacent au cabinet du praticien et recueillent, pour chaque nouveau cas, les données d'incidence dans le questionnaire standardisé précédemment décrit. Les dossiers sont ensuite revus par deux médecins experts dans chacun des centres coordonnateurs (Amiens, Lille, Rouen) qui déterminent le diagnostic final : certain, probable ou possible de MC, de RCH ou de proctite ulcérée, à l'aide d'un algorithme validé. Dans le registre, seuls les patients résidants dans la région Nord-ouest lors du diagnostic sont inclus. La méthodologie faisant office dans le registre a été validée et de nombreuses fois publiée [2,18].

A partir des données du registre EPIMAD, il a été recensé entre 100 et 120 formes familiales de maladie de Crohn, possédant au moins 3 individus atteints au premier degré. Ces familles sont dénommées familles multiplexes. Nous avons colligé les formes multiplexes pour

lesquelles nous disposons de données cliniques au travers des précédents travaux réalisés. L'ensemble des formes familiales multiplexes n'a donc pas été étudié devant l'importance des données à collecter dans un intervalle de temps limité.

Ce travail concerne la cohorte de formes familiales multiplexes constituée grâce à l'enregistrement des cas incidents familiaux dans le registre EPIMAD. Pour chaque malade, les données cliniques ont été recueillies de manière rétrospective. Les caractéristiques cliniques des malades diagnostiqués avant 1987, c'est-à-dire antérieurement à la création du registre EPIMAD n'ont pas été étudiées.

### **Appariement des malades :**

Les malades multiplexes et les malades sporadiques ont été appariés selon l'âge au diagnostic (âge plus ou moins 10 ans), l'année de diagnostic (année plus ou moins 3 ans), le sexe et le phénotype selon la classification de Montréal (localisation, type) afin de disposer de groupes comparables au diagnostic pour ces variables et de réduire le biais de sélection dans les analyses qui suivent. L'appariement a été réalisé par la méthode des scores de propension (propensity score).

La classification de Montréal ayant été publiée en 2006, nous ne disposons pas des données complètes phénotypiques dans le registre pour les patients diagnostiqués avant cette période. Nous avons alors sélectionné au maximum 8 malades sporadiques appariés sur les critères précédemment décrits, à partir des données du registre EPIMAD. Tous les dossiers de ces patients étaient alors expertisés par un unique investigateur et seuls étaient retenus pour l'étude cas-témoin, les cas sporadiques comportant un profil phénotypique identique que le cas familial. Chaque cas multiplexe a ainsi été apparié à 1, 2 ou 3 cas sporadiques.



## **Recueil de données :**

Les enquêteurs du registre ont recueilli les données cliniques à travers les dossiers médicaux d'hospitalisation ou les dossiers médicaux des gastro-entérologues de la région. Ces données étaient retranscrites anonymement dans un fichier informatisé standardisé. Uniquement en cas de données manquantes, les médecins traitants des patients étaient contactés après obtention de l'accord des gastro-entérologues référents des malades. L'ensemble des données ainsi collecté, a été vérifié et complété par un investigateur unique (RG).

## **Description des variables :**

Dans ce travail, la période de suivi était définie de la date de diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles (contact avec le gastro-entérologue, examen morphologique...). Pour chaque individu, les différentes données recueillies au cours du suivi étaient les suivantes : l'âge, l'âge au diagnostic (A1 < 17 ans, A2 entre 17 et 40 ans, A3 > 40 ans), le sexe, le statut tabagique, l'existence de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, ophtalmologiques, et hépatobiliaires). Nous avons également déterminé le type (B1 : inflammatoire, B2 : sténosant, B3 : fistulisant) et la localisation de la maladie (L1 : iléale, L2 : colique, L3 : iléo-colique (l'atteinte iléo-caecale a été considérée comme L3 [19]), L4 : tractus digestif supérieur) au diagnostic et aux dernières nouvelles en nous basant sur la classification de Montréal [20], ainsi que la présence de lésions périnéales. L'existence d'un type B2 ou B3 était considérée comme une forme grave. L'extension digestive de la maladie, définie par l'extension de la maladie à un autre segment du tube digestif au cours du suivi, a également été enregistrée.

Nous avons également recensé la date de la première intervention chirurgicale de résection, le nombre total d'interventions et les différents types de chirurgie réalisée au cours du

suivi : résection iléo-caecale, colectomie sub-totale, colectomie segmentaire... Seules les chirurgies de résection ont été considérées dans ce travail. Les chirurgies périnéales, l'appendicectomie et les stricturoplasties n'ont donc pas été prises en compte. Quant aux interventions de dérivations (stomie définitive ou de protection), celles-ci ont été enregistrées.

Les traitements, dont les patients ont pu bénéficier au cours du suivi, ont fait l'objet d'un recensement, notamment concernant la durée et le type de thérapeutique. Nous avons donc distingué : les corticoïdes, les immunosuppresseurs composés des thiopurines (azathioprine et purinéthol) et/ou méthotrexate et les biothérapies correspondant aux anti-TNF $\alpha$  incluant l'infliximab et l'adalimumab.

La survenue d'une pathologie néoplasique au cours du suivi, quel que soit l'organe atteint, a été enregistrée.

### **Population de l'étude :**

Nous avons recensé 68 cas issus de familles multiplexes, dont le diagnostic a été réalisé après 1986, répartis en 25 familles. Pour l'ensemble des cas multiplexes, un total de 476 dossiers a été expertisé permettant d'obtenir de 1 à 3 témoins pour chaque cas. Au total, nous avons inclus 59 patients issus de 24 familles multiplexes appariés à 88 cas sporadiques. Nous n'avons, en effet, pas retrouvé de données pour 6 cas multiplexes (dont une famille complète) et 2 cas sporadiques. Pour 1 cas issu d'une famille multiplexe 1, l'appariement n'a pu être réalisé en raison de l'absence de phénotype correspondant chez les sporadiques sélectionnés.

## **Critères de jugement :**

Dans cette étude cas/témoin, nous avons comparé entre les formes familiales multiplexes et les cas sporadiques :

- 1) l'extension digestive
- 2) l'évolution du phénotype au cours du suivi
- 3) la survenue de manifestations extra-digestives
- 4) l'instauration et la durée d'une corticothérapie
- 5) le recours à un traitement immunosuppresseur et/ou à une biothérapie (anti-TNF $\alpha$ )
- 6) la survenue d'une résection intestinale

## **Analyse statistique :**

Les variables quantitatives sont décrites en termes de minimum, maximum et quartiles (P25, P50 ou médiane et P75). Les variables qualitatives sont décrites par la fréquence et le pourcentage.

Les comparaisons entre malades multiplexes et malades sporadiques pour les caractéristiques observées au maximum de suivi ont été réalisées en tenant compte de l'appariement entre les formes multiplexes et sporadiques par l'introduction d'un terme aléatoire dans les modèles statistiques. Ce terme aléatoire permet de tenir compte de la corrélation due au fait que les formes multiplexes sont appariées aux formes sporadiques. Les variables dichotomiques ont été étudiées par des modèles de régression logistique, les variables en classes par des modèles multinomiaux, les variables continues par des modèles de régression linéaire. Les délais d'apparition d'évènements d'intérêt (réalisation de chirurgie, mise sous traitement) ont été décrits à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier. Les tests statistiques ont été réalisés par des modèles de Cox à risques proportionnels tenant compte de l'appariement par un terme aléatoire.

Le tabac pouvant être un facteur de confusion, la différence de statut tabagique entre malades multiplexes et malades sporadiques a été testée et l'ajustement sur le tabac a également été testé dans les modèles.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

## RESULTATS

### Description de la population étudiée : Formes multiplexes : (Tableau 1)

Cinquante-neuf patients ont été inclus dans ce travail, issus de 24 familles multiplexes distinctes. La répartition des individus inclus par famille était la suivante : 5 familles avaient 1 individu inclus, 5 familles 2 individus inclus, 12 familles 3 individus inclus et enfin 2 familles avec 4 individus inclus.

Parmi les cas familiaux, il y avait 53% de femmes (31) et 47% hommes (28) pour un sex-ratio (F/H) à 1,1.

L'âge médian au terme du suivi des malades était de 42 ans avec un âge médian au diagnostic de 24 ans.

Concernant le phénotype selon la classification de Montréal au diagnostic:

- Age au diagnostic : 20% des patients étaient classés A1 (12), 73% patients : A2 (43), et 7% patients : A3 (4).
- Localisation : 22% des patients étaient classés L1 (13), 12% des patients : L2 (7), et 63% des patients L3 (37). Sur l'ensemble de ces patients, 26% (15) patients avaient également une atteinte L4. Trois pourcent (2) des patients présentaient une atteinte uniquement L4. Des manifestations ano-périnéales étaient retrouvées chez 15% patients (9) au diagnostic.
- Type : 63% patients étaient classés B1 (37), 27% des patients B2 (16) et 10% des patients B3 (6). 37% des patients présentaient donc une forme « grave » (B2 +B3).

Au sujet du recours à la chirurgie, au cours du suivi, 44% des patients (26) ont été opérés d'au moins une chirurgie de résection. 56% des malades (33) n'ont jamais été opérés. L'iléo-colectomie droite était comme attendu la chirurgie de résection la plus fréquemment réalisée puisque 37% (22) des patients ont bénéficié de cette intervention.

Au diagnostic et au cours du suivi confondus, 27% des patients (16) ont présenté des manifestations extra-digestives réparties de la manière suivante : 56% (9) d'atteintes articulaires, 12,5 % (2) d'atteintes cutanées. Au moins 2 manifestations extra-digestives étaient objectivées chez 31,5 % des malades (5).

Nous nous sommes également intéressés au statut tabagique. Au cours du suivi, nous disposons des résultats suivants : 7% des patients (4) n'avaient jamais fumé, 78% des patients (46) présentaient une intoxication tabagique active et 15 % des patients (9) avaient fumé au cours du suivi mais sont aux dernières nouvelles, sevrés. Au total, 93% (53) des malades multiplexes fument ou ont fumé au cours du suivi.

La durée de suivi de l'ensemble des cas familiaux était en moyenne de 14,9 ans (minimum= 0,5 ans, P25= 11,6 ans, P50= 14,9 ans, P75= 19,9 ans, maximum= 27 ans).

Au cours du suivi, 1 malade est décédé. L'étiologie du décès n'était pas en rapport avec la maladie inflammatoire sous-jacente.

Aucune pathologie néoplasique n'a été objectivée au cours du suivi chez l'ensemble des cas familiaux. Dans le groupe sporadique, 3% (3) des malades ont présenté une pathologie néoplasique au maximum du suivi. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

### **Etude cas/ témoin : (Tableau 1)**

Quatre-vingt huit cas sporadiques ont été appariés à ces 59 cas familiaux soit une moyenne d'1,5 témoin par cas. Parmi ces 88 patients, 56% étaient des femmes (49) et 44% des hommes (39) soit un sex-ratio (F/H) à 1,2. En cumulant les cas familiaux et les cas sporadiques, nous avons obtenu un total de 157 malades pour lesquels l'ensemble des

données nécessaires à ce travail a été récupérée.

Par construction (appariement), les malades multiplexes et sporadiques sont comparables pour les variables d'appariement que ce soit : l'âge, l'année de diagnostic, le sexe, et le phénotype au diagnostic de la maladie.

La durée de suivi de l'ensemble des cas sporadiques était en moyenne de 15,3 ans (minimum= 1 an, P25= 11 ans, P50= 16,2 ans, P75= 20 ans, maximum= 26 ans).

## **Comparaison des différentes variables entre les deux groupes : (Tableau 2)**

### 1) le statut tabagique :

Chez les témoins, 45% des patients (39) n'avaient jamais fumé, 33% étaient des fumeurs actifs (29), et 22% ont fumé (19) mais le tabagisme a été interrompu aux dernières nouvelles. Le statut tabagique n'a pu être documenté chez un patient. (Figure 2a et b)

Il y avait statistiquement moins de fumeurs dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ).

L'ajustement sur le statut tabagique a donc été testé dans les modèles reliant un critère de jugement relatif au fait d'être un cas multiplexe ou sporadique, mais cet ajustement n'était jamais significatif.

### 2) l'extension digestive :

L'extension digestive était définie par l'extension, au cours du suivi, à un autre segment digestif que celui (ceux) initialement atteint(s). Chez les malades issus des familles multiplexes, 75% (44) ont présenté une extension digestive. Quant aux malades sporadiques, le taux d'extension digestive était de 70% (62).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'extension digestive entre les 2 groupes.

### 3) L'évolution du phénotype au cours du suivi :

Nous avons décrit dans la première partie des résultats la répartition des phénotypes au diagnostic des malades multiplexes selon la classification de Montréal. Le profil phénotypique au diagnostic des formes multiplexes et des cas sporadiques est similaire puisque l'appariement des malades a été réalisé en partie sur ce critère.

Au terme du suivi, les phénotypes des malades multiplexes et sporadiques étaient répartis de la manière suivante :

- Localisation : L1 : 19% (11) et 18% (16) ; L2 : 10% (6) et 11% (10) ; L3 : 69% (41) et 70% (62).

Pour l'atteinte L4, celle-ci était également présente chez 30% (18) et 26%(23) des malades. Un malade multiplexe présentait une atteinte uniquement L4. Les manifestations ano-périnéales étaient retrouvées chez 25% (15) et 31% (27) des malades.

- Type : B1 : 44% (26) et 35% (31); B2 : 44% (26) et 47% (41) ; B3 : 12% (7) et 18% (16).

Un phénotype grave (B2 + B3) était constaté dans 56% (33) et 65% (57) des malades.

Pour l'ensemble des résultats que nous venons de décrire, aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes n'a pu être observée. (Figure 3a et b)

### 4) la survenue de manifestations extra-digestives :

Au cours du suivi, 27% des malades multiplexes (16) ont présenté des manifestations extra-digestives. Pour les cas sporadiques, les manifestations extra-digestives étaient retrouvées chez 31% des malades (27). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre ces 2 groupes. Nous nous sommes alors focalisés sur le type de manifestation extra-digestive. Les manifestations extra-digestives chez les malades multiplexes et les malades sporadiques étaient réparties respectivement de la manière suivante : manifestations articulaires : 56% (9) et 56% (15) ; manifestations cutanées : 12% (2) et 14,7% (4) ; manifestations oculaires : 0% et 4% (1) ; au moins deux manifestations extra-digestives :



31% (5) et 26% (7). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes que ce soit en termes de manifestations articulaires, cutanées ou ophtalmologiques.

#### 5) l'instauration et la durée d'une corticothérapie :

Dans le groupe multiplexe, 89% des patients (50) ont bénéficié d'un traitement par corticoïde au cours de l'évolution de leur maladie. Le recours à la corticothérapie était de 83% chez les sporadiques (72). Chez 4 malades, l'information n'a pu être récupérée. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Concernant la durée du traitement, nous l'avons séparé en 2 groupes : durée inférieure à 6 mois et durée supérieure à 6 mois. Les données étaient disponibles pour 79% des malades (96) ayant été traités par corticoïdes. Chez les malades issus des familles multiplexes et chez les cas sporadiques, la durée de la corticothérapie au cours du suivi était respectivement supérieure à 6 mois dans 82% (33) et 77% (43) des cas. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative de durée de traitement entre les groupes.

Après un an d'évolution, la probabilité cumulée de recevoir une corticothérapie chez les malades multiplexes et sporadiques était respectivement de 61% (Intervalle de confiance à 95% [47% ; 76%]) et 48% ([36% ; 61%]). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p= 0,10$ , Hazard Ratio = 1,45 [0,94 ; 2,24], 26% de valeurs manquantes). (Figure 4)

#### 6) le recours à un traitement immunosuppresseur et/ou à une biothérapie :

Concernant les immunosuppresseurs, nous avons recensé au cours du suivi les patients ayant bénéficié d'un traitement par thiopurines et/ou méthotrexate. Cinquante-huit pourcent des malades (34) issus des familles multiplexes ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur contre 72% des malades sporadiques. Les différents traitements chez les patients multiplexes et sporadiques étaient respectivement répartis de la manière suivante : thiopurines 42% (25) et

44% (39), méthotrexate 2% (1) et 2% (2), ayant reçu les deux traitements 14% (8) et 25% (22). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes que ce soit en termes de recours aux immunosuppresseurs ou au type d'immunosuppresseurs utilisé.

A 5, 10 ans et 20 ans d'évolution, la probabilité cumulée de recevoir un traitement immunosuppresseur chez les malades multiplexes et sporadiques était respectivement de : à 5 ans : 40% ([29% ; 54%]) contre 48% ([38% ; 60%]), à 10 ans : 46% ([34% ; 60%]) contre 62% ([52% ; 72%]), à 20 ans : 61% ([47% ; 75%]) contre 73% ([62% ; 82%]). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p= 0,20$ , HR= 0,75 [0,49 ; 1,17]). (Figure 5)

La durée médiane du traitement immunosuppresseur était similaire dans les deux groupes : 51 mois chez les malades multiplexes et 54 mois chez les sporadiques (différence non significative).

Concernant les biothérapies (anti-TNF $\alpha$ ), 32% des patients multiplexes (19) ont été traités par infliximab ou adalimumab contre 44% des malades sporadiques. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Nous avons également recherché une potentielle association thérapeutique Immunosuppresseur / Biothérapie (= traitement combiné) plus fréquente chez les cas familiaux. Cette association thérapeutique a été constatée chez 39% des malades multiplexes (7) et chez 58% des sporadiques (22) bénéficiant d'une biothérapie. La différence entre les 2 groupes n'était encore une fois non pas statistiquement significative.

A 5, 10 et 20 ans d'évolution, la probabilité cumulée de recevoir une biothérapie chez les malades multiplexes et sporadiques était respectivement de : à 5 ans : 5% ([2% ; 16%]) contre 14% ([8% ; 23%]), à 10 ans : 14% ([7% ; 26%]) contre 24% ([17% ; 35%]), à 20 ans : 46% ([30% ; 64%]) contre 52% ([40% ; 65%]). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p= 0,18$ , HR= 0,68 [0,38 ; 1,19]). (Figure 6)

## 7) la survenue d'une résection intestinale :

Nous avons considéré uniquement les chirurgies de résection, excluant ainsi les appendicectomies, les stricturoplasties et les chirurgies périnéales. Quarante-quatre pourcent des patients (26) multiplexes ont bénéficié d'une chirurgie de résection contre 53% des patients (47) sporadiques. L'iléo-colectomie droite était l'intervention la plus fréquemment réalisée puisque sur l'ensemble de la population opérée, 85% des patients multiplexes (22) ont bénéficié de cette intervention (62% chez les sporadiques (29)). Quant aux autres chirurgies de résection, elles se répartissaient respectivement de la manière suivante entre patients multiplexes et sporadiques opérés : résection colique partielle : 0% et 10% (5) ; résection colique sub-totale et anastomose iléo-rectale : 8% (2) et 7 % (3) ; résection segmentaire du grêle : 8% (2) et 15% (7) ; amputation abdomino-périnéale et iléostomie définitive 0% et 4% (2). En moyenne, les malades issus des familles multiplexes bénéficiaient de 2 chirurgies de résection contre 1,5 chez les sporadiques. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la fréquence, le type et le nombre de chirurgie entre les groupes.

Après 5, 10 et 20 ans d'évolution, la probabilité cumulée de résection chirurgicale était respectivement chez les multiplexes et les sporadiques : à 5 ans : 36% ([25% ; 50%]) contre 33% ([24% ; 42%]), à 10 ans : 42% ([31% ; 57%]) contre 50% ([40% ; 61%]), à 20 ans : 49% ([35% ; 64%]) contre 57% ([46,% ; 69%]). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p= 0,33$ , HR = 0,77 [0,46 ; 1,30]). (Figure 7)

## DISCUSSION

Les premiers cas de formes familiales [21] de maladie de Crohn remontent à la première description de la maladie par Burrill Bernard Crohn en 1932. Un à 22% des patients atteints de la maladie rapportent un autre cas de maladie inflammatoire dans leur famille [22,23]. Cette variabilité est due au type d'étude (centre de référence ou population générale) et au degré du lien familial. Les formes familiales multiplexes, définies par au moins 3 membres atteints au premier degré, restent exceptionnelles mais sont très informatives sur le plan de la recherche clinique [15] et fondamentale [7]. Logiquement, de nombreux travaux [24] ont été réalisés sur ces formes exceptionnelles depuis lors, avec des résultats discordants sur la sévérité et le phénotype entre les formes familiales et sporadiques de MC [16]. De même, le phénomène d'anticipation familiale, c'est-à-dire un âge plus précoce de survenue de la maladie chez les descendants de patients atteints, est également controversé [25,26]. Par contre, il a été démontré qu'il existait une relative concordance phénotypique au sein des membres atteints d'une même famille [27].

Ce travail est le premier, en population générale, ayant pour but de comparer l'évolution clinique et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn (chirurgie, recours aux immunosuppresseurs / biothérapies...) entre les formes familiales multiplexes et des cas sporadiques. Bien que très rares, les formes multiplexes présentent une fréquence particulièrement élevée dans notre région ce qui nous a permis d'inclure dans ce travail 24 familles multiplexes [28].

Nous avons comparé au total 59 malades issus de famille multiplexes à 88 malades sporadiques appariés sur l'âge, l'année de diagnostic, le sexe et le phénotype selon la classification de Montréal.

L'âge médian de diagnostic de la maladie était de 24 ans, comparable aux données d'une série récente [2].

Concernant le phénotype initial des malades multiplexes, nous retrouvons des données similaires à la littérature pour la localisation [29] avec 22% de formes L1, 12 % de formes L2, 63% de forme L3 et 15% de formes ano-périnéales. Il en va de même pour le type avec 63% de B1, et 37% de formes graves (B2 + B3).

L'évolution de la maladie de Crohn est marquée par une aggravation fréquente du type vers un profil grave B2 ou B3 justifiant le plus souvent le recours à une intervention chirurgicale [30].

Dans notre étude, l'évolution du type de MC était semblable dans les formes multiplexes et les formes sporadiques avec 37% de B2/B3 au diagnostic (37% contre 37%) et 60% au maximum du suivi (56% contre 65%). Nous avons obtenu les mêmes résultats concernant l'extension digestive (75% contre 70%). Dans ce travail, il n'a pas été démontré que les formes multiplexes avaient une évolution clinique plus péjorative que les sporadiques.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la fréquence et le type de manifestations extra-digestives entre les familles multiplexes et les cas sporadiques. Nos résultats, en termes de fréquence, sont similaires à ceux obtenus récemment dans la cohorte suisse de maladies inflammatoires intestinales [31]. Cependant, les résultats des différentes séries sont discordants au sujet de la prévalence des manifestations extra-digestives entre les formes familiales et sporadiques. Certaines séries mettent en évidence une prévalence plus faible en cas de maladies familiales [32] alors que d'autres ne retrouvent pas ces résultats [33]. Il pourrait exister pour ces derniers une prédisposition familiale. En effet, une des explications potentielles serait la présence d'un polymorphisme de NOD2-CARD15, majorant le risque de développer une maladie de Crohn, mais également associé aux formes familiales de MC et aux manifestations extra-intestinales [34].

Au cours des 20 dernières années, la prise en charge médicale de la maladie de Crohn a considérablement changé justifiant un appariement des malades sur l'année de diagnostic. En effet, l'utilisation croissante des immunosuppresseurs et des biothérapies a permis une

régression de l'emploi de la corticothérapie, épargnant ainsi les malades de ses effets secondaires [35], et pourraient modifier l'histoire naturelle de la maladie en diminuant par exemple le recours à la chirurgie. De plus, un traitement combiné précoce en cas de maladie modérée à sévère est plus efficace qu'une monothérapie en termes d'induction et de maintien d'une rémission, et de cicatrisation muqueuse endoscopique [36]. Dans notre travail, nous n'avons pas mis en évidence de différence de recours aux immunosuppresseurs ou aux biothérapies entre les deux groupes. Il a été intéressant de constater néanmoins que 52% (29) des malades bénéficiant d'une biothérapie, étaient également sous immunosuppresseurs. De plus, la probabilité cumulée à 25 ans de mise en route d'un traitement immunosuppresseur ou anti-TNF est d'environ 60% dans les deux groupes confirmant une prise en charge médicale plus agressive à l'heure actuelle.

La chirurgie a longtemps été le traitement de référence de la maladie de Crohn, puisqu'elle est restée le seul traitement disponible de la forme compliquée de MC pendant de longues années. Le taux de recours à la chirurgie était initialement de 80% après 10 ans d'évolution de la maladie [37]. Actuellement, ce taux a régressé dans les différentes séries publiées depuis l'ère des immunosuppresseurs et plus récemment des anti-TNF $\alpha$ . Il est considéré, de nos jours, qu'environ 50% des patients seront opérés au cours de l'évolution de leur maladie [38,39]. Nous obtenons dans notre série des résultats similaires puis 44% des formes familiales ont été opérées au cours du suivi. Dans notre étude, le recours à la chirurgie n'était pas plus fréquent chez les cas familiaux que chez les cas sporadiques. Dans l'étude de *Ramadas et al* [40], comme dans les deux groupes de notre série, l'iléo-colectomie droite était la chirurgie de résection la plus fréquemment réalisée à hauteur de 70% des chirurgies de résection.

Les études épidémiologiques sur la physiopathologie des maladies inflammatoires soulignent une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ceux-ci, le

tabagisme est considéré comme celui influençant le plus la physiopathologie de la maladie, constituant un facteur de risque majeur de développement de la maladie. Cette notion a été confirmée dans une étude prospective randomisée récente [41]. De plus, chez les malades, le tabagisme actif aggrave le pronostic en majorant le risque de poussée d'environ 50% et de recours à la chirurgie, mais aussi en augmentant le risque de récurrence postopératoire [42,43] et le recours aux biothérapies [44]. Au diagnostic, il a été démontré qu'environ 50 à 60% des patients sont fumeurs, ce qui est supérieur au pourcentage de fumeurs dans une population adulte appariée. Dans notre étude, nous avons constaté un taux significativement plus important de fumeurs ou d'anciens fumeurs (93%) chez les malades des familles multiplexes par rapport aux malades sporadiques (52%). Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en ajustant le statut tabagique lors de l'étude des différents critères de jugement. Néanmoins, le tabagisme particulièrement élevé chez les familles multiplexes pourrait expliquer la probabilité importante de développer une maladie de Crohn chez ces individus présentant une prédisposition génétique.

Ce travail a été réalisé en population générale. Il n'existe pas dans ce contexte de biais de recrutement par « effet centre de référence » car seulement 8 des patients sporadiques (9%) ont été suivis entièrement dans un CHRU (Lille, Amiens, Rouen) et 24 (27%) ont consulté au moins une fois dans un centre de référence. Ainsi, cette étude est représentative de la véritable histoire naturelle de la maladie évitant de sélectionner uniquement les formes graves suivies dans les centres de références. De plus, nous avons également tenu compte de l'année de diagnostic afin de réaliser l'appariement des cas sporadiques, nous permettant de nous mettre en adéquation avec les modalités de prise en charge des patients en fonction des différentes époques. Enfin, nous disposons d'une durée de suivi des malades importante puisque la moyenne de suivi des malades était de 15 ans.

Notre étude comporte aussi des limites. Tout d'abord, notre étude manque de puissance : 59 cas familiaux ont été inclus dans notre étude. Ceci peut être expliqué par la

faible fréquence des formes familiales, de patients parfois diagnostiqués avant 1987 ne permettant pas d'apparier de patients sur la base du registre EPIMAD, et la perte de vue de certains malades. De plus, dans quelques cas, l'appariement n'a pu être réalisé car nous n'avons pu mettre en évidence de témoins correspondant au cas familial. Enfin, nous disposions du statut NOD2 pour une grande partie des formes familiales mais pour aucun cas sporadique, ne permettant donc aucune comparaison. Une comparaison de ce statut entre les cas familiaux et les cas sporadiques avec les variables précédemment décrites, aurait été intéressante. Des travaux ont démontré, en effet, que le polymorphisme de NOD2 était associé à un âge diagnostic plus précoce et une localisation grêlique de la maladie.



## CONCLUSION

Bien que rares, les formes familiales multiplexes de maladie de Crohn ont une incidence particulièrement élevée dans notre région. Dans cette étude en population générale, comparant l'évolution des formes familiales multiplexes aux formes sporadiques, nous n'avons pas constaté de différence en termes d'évolution clinique, de prise en charge chirurgicale ou de recours aux immunosuppresseurs. Cependant, l'existence d'un nombre de fumeurs plus important parmi les familles multiplexes pourrait expliquer la probabilité élevée de développer une maladie de Crohn chez ces individus génétiquement prédisposés.

Nos résultats démontrent que le profil évolutif des malades issus des familles multiplexes n'est pas plus sévère que celui des malades sporadiques. Chez les familles multiplexes, il existe une susceptibilité génétique majorant le risque de développer la maladie, mais celle-ci n'a probablement que peu d'impact sur son profil évolutif, qui pourrait être alors plutôt sous l'influence de facteurs environnementaux.

## ANNEXES

**Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des malades inclus dans notre série (n=157) au diagnostic :**

	Tous (n=157)	Multiplexes (n=59)	Sporadiques (n=88)
<b>Age au diagnostic (en années)</b>			
Min	7	7	8
P25	19	18	19
Médiane	24	24	23,5
P75	31	30	31,5
Max	52	50	52
<b>Sexe</b>			
Masculin	67 (46%)	28 (48%)	39 (44%)
Féminin	80 (54%)	31 (53%)	49 (56%)
<b>Localisation *</b>			
L1	32 (22%)	13 (22%)	19 (22%)
L2	20 (14%)	7 (12%)	13 (15%)
L3	93 (64%)	37 (63%)	56 (64%)
<b>L4</b>	37 (25%)	17 (29%)	20 (23%)
<b>LAP</b>	20 (14%)	9 (15%)	11 (12%)
<b>Type</b>			
B1	92 (63%)	37 (63%)	55 (63%)
B2	46 (31%)	16 (27%)	30 (34%)
B3	9 (6%)	6 (10%)	3 (4%)

\* 2 patients présentaient une localisation L4 exclusive au diagnostic

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et thérapeutiques des malades inclus dans notre étude (n=157) au maximum de suivi :**

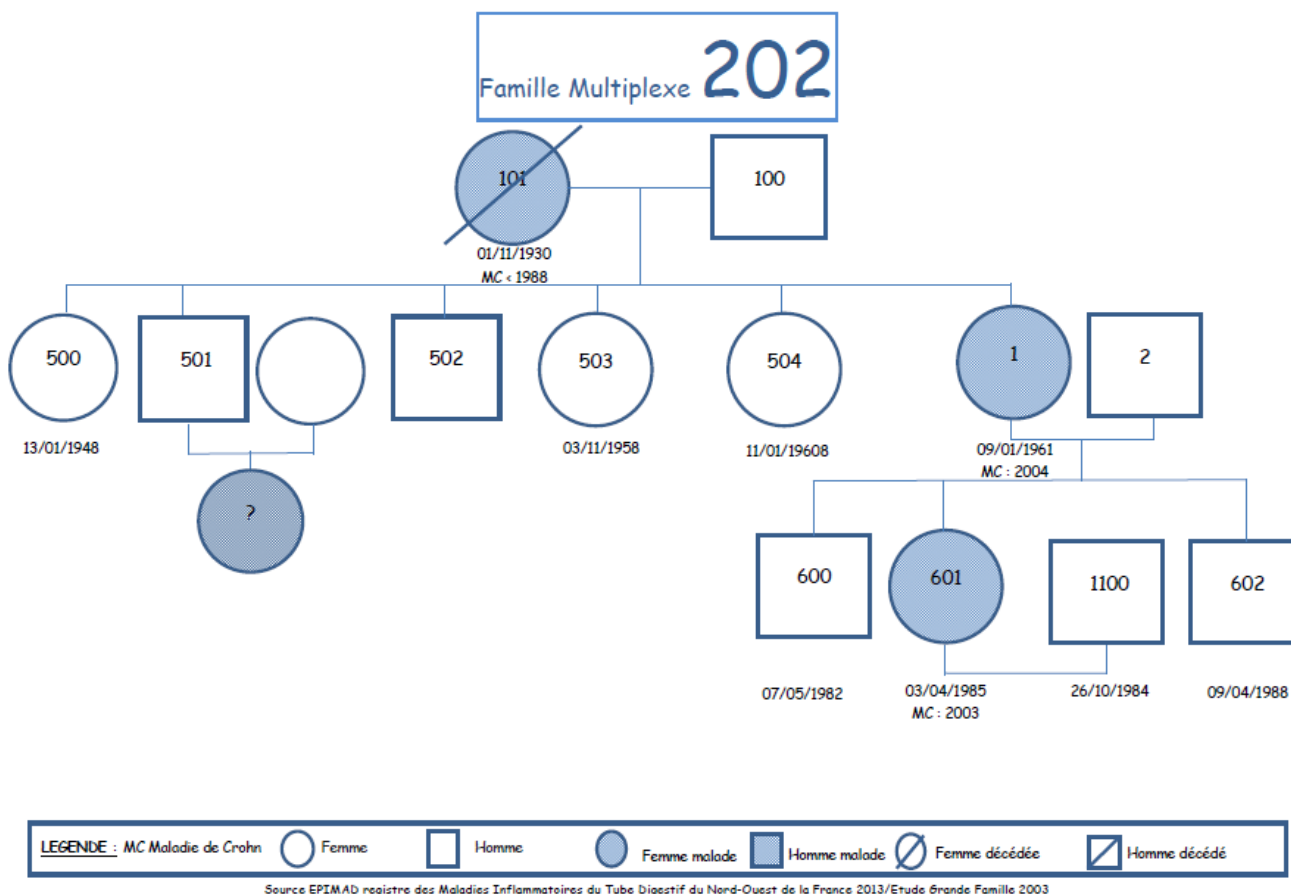
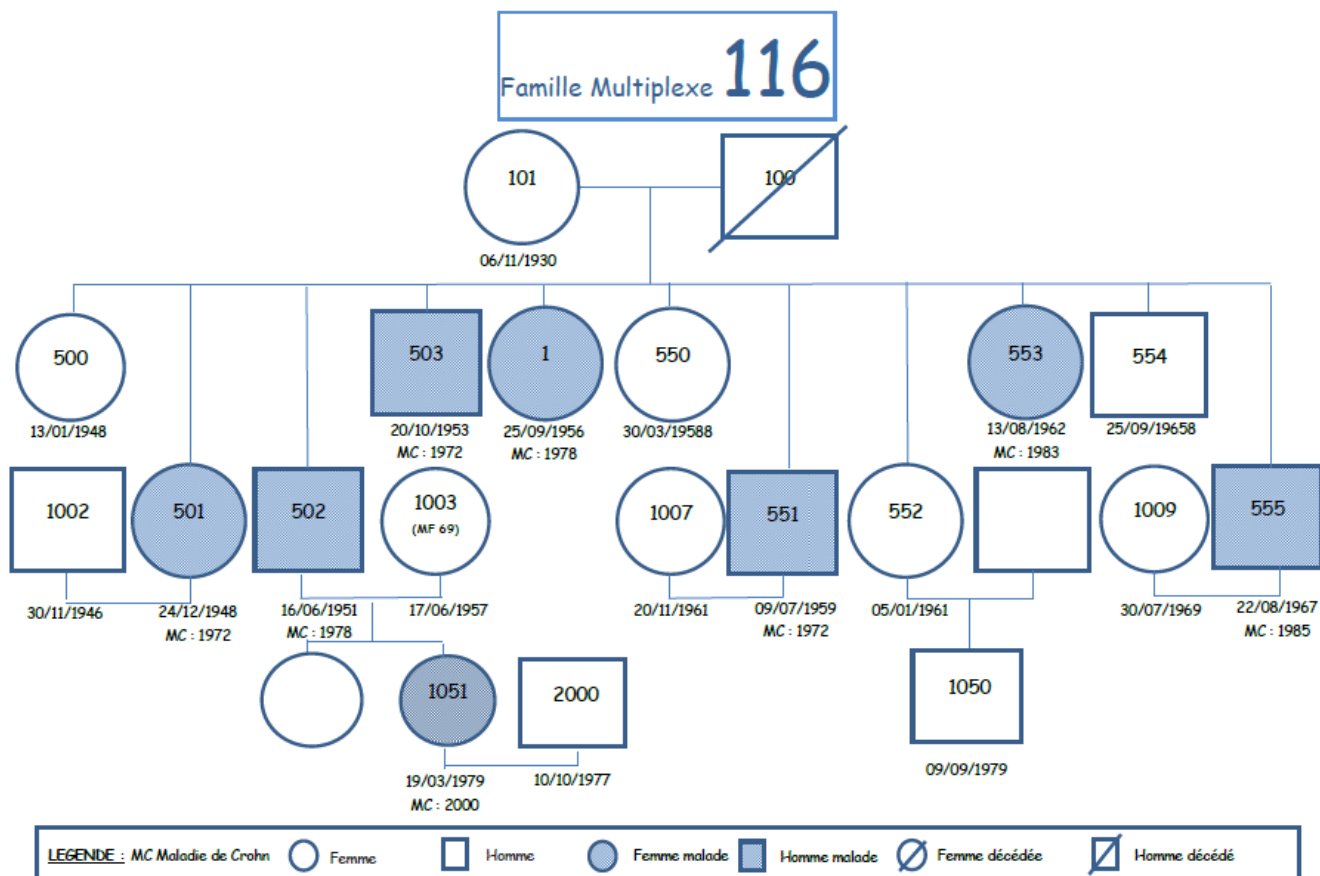
	Tous (n=157)	Multiplexes (n=59)	Sporadiques (n=88)	p
<b>Chirurgie de résection</b>	73 (50%)	26 (44%)	47 (53%)	0,23
<b>Signes extradigestifs <sup>1</sup></b>	43 (30%)	16 (27%)	27 (30%)	0,58
<b>Corticothérapie <sup>2</sup></b>	122 (85%)	50 (89%)	72 (83%)	0,29
<b>Traitement par IS</b>	97 (66%)	34 (58%)	63 (72%)	0,09
<b>Biothérapie</b>	58 (40%)	19 (32%)	39 (44%)	0,15
<b>Extension digestive</b>	106 (72%)	44 (75%)	62 (70%)	0,57
<b>Localisation *</b>				
L1	27 (19%)	11 (19%)	16 (18%)	0,99
L2	16 (10%)	6 (10%)	10 (11%)	
L3	103 (71%)	41 (70%)	62 (70%)	
<b>L4</b>	42 (29%)	19 (32%)	23 (26%)	0,26
<b>LAP</b>	42 (29%)	15 (25%)	27 (31%)	0,49
<b>Type</b>				
B1	57 (39%)	26 (44%)	31 (35%)	0,42
B2	67 (46%)	26 (44%)	41 (47%)	
B3	23 (16%)	7 (12%)	16 (18%)	
<b>Durée de suivi (moyenne)</b>	15,1 ans	14,9 ans	15,3 ans	0,1

\* un patient présentait une localisation L4 exclusive au maximum de suivi

<sup>1</sup> 2 valeurs manquantes

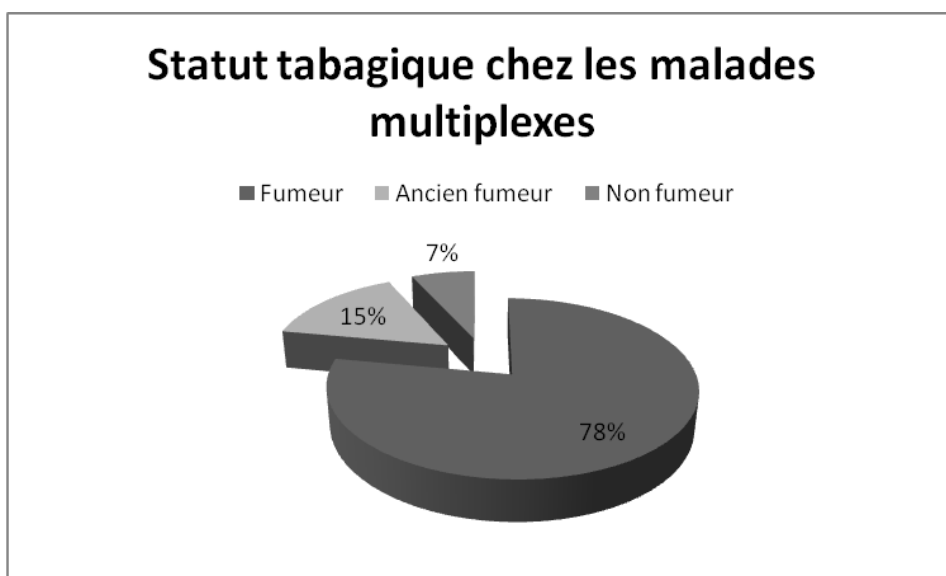
<sup>2</sup> 4 valeurs manquantes

Figure 1 : Exemples d'arbres généalogiques de familles multiplexes :

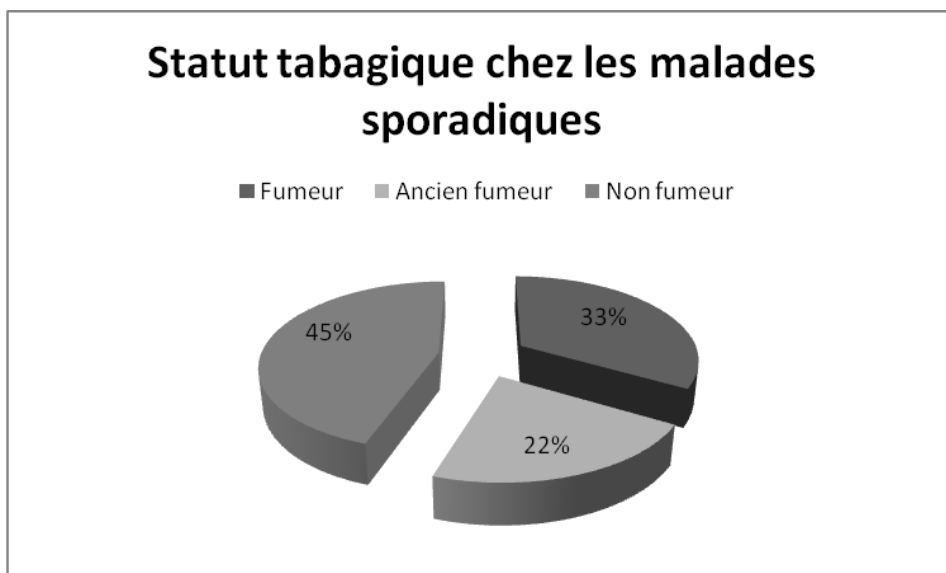


**Figure 2 : Statut tabagique au cours du suivi chez les malades multiplexes (Figure 2a) et chez les malades sporadiques (Figure 2b) au maximum du suivi :**

**Figure 2a :**

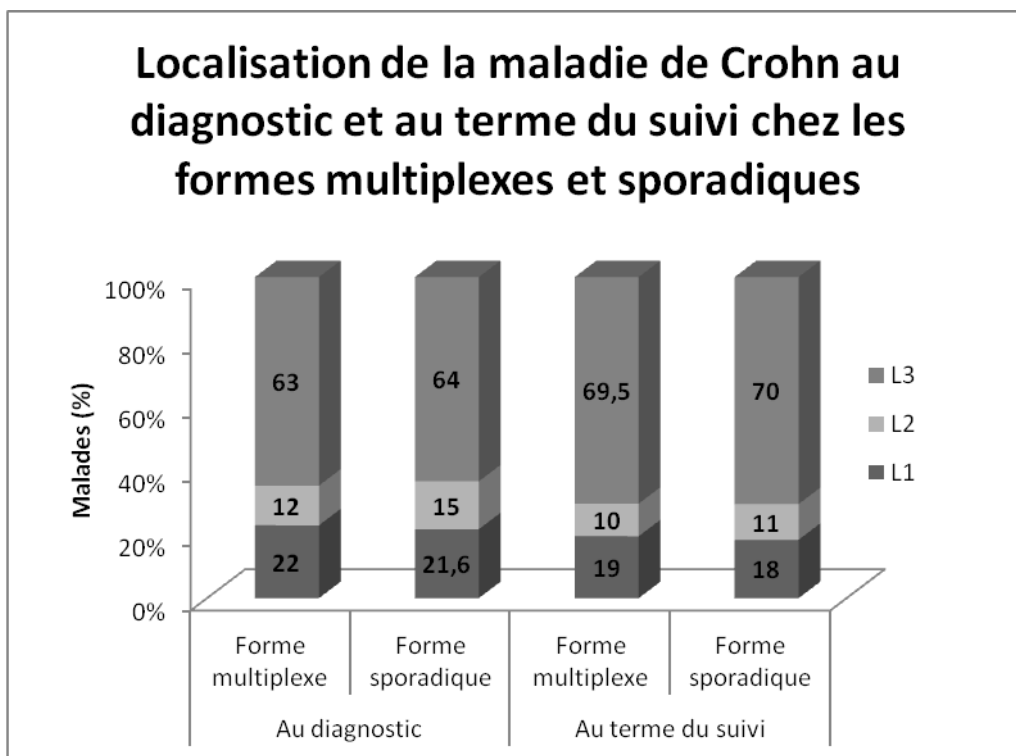


**Figure 2b :**

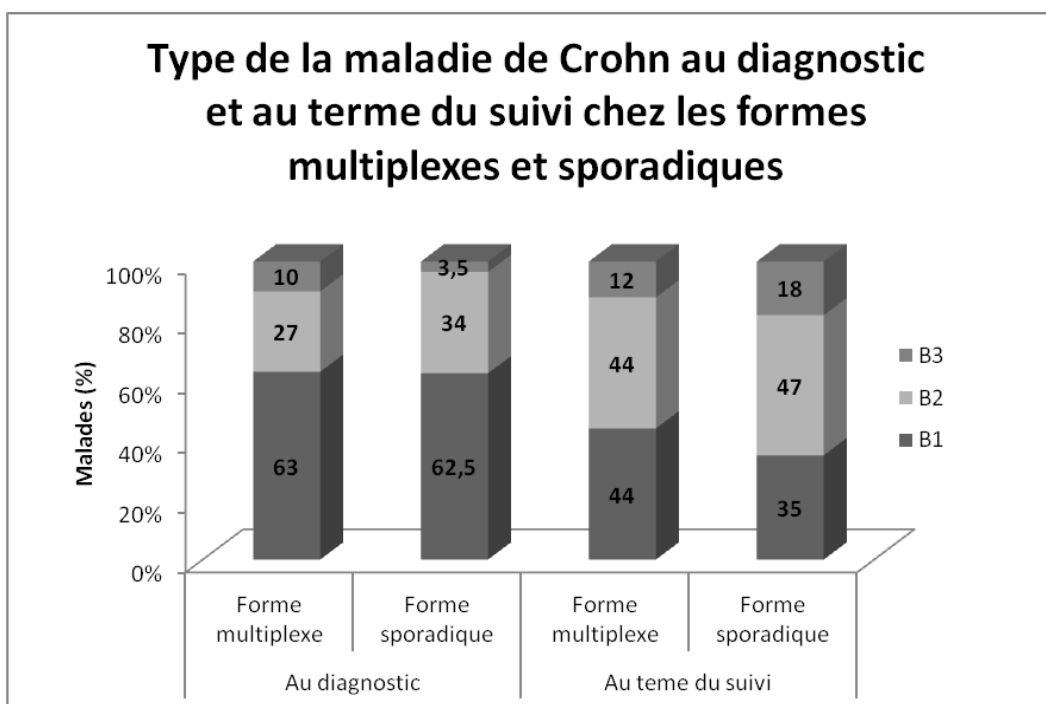


**Figure 3 : Localisation (Figure 3a) et type (Figure 3b) de la maladie chez les malades multiplexes et sporadiques au diagnostic et au maximum du suivi :**

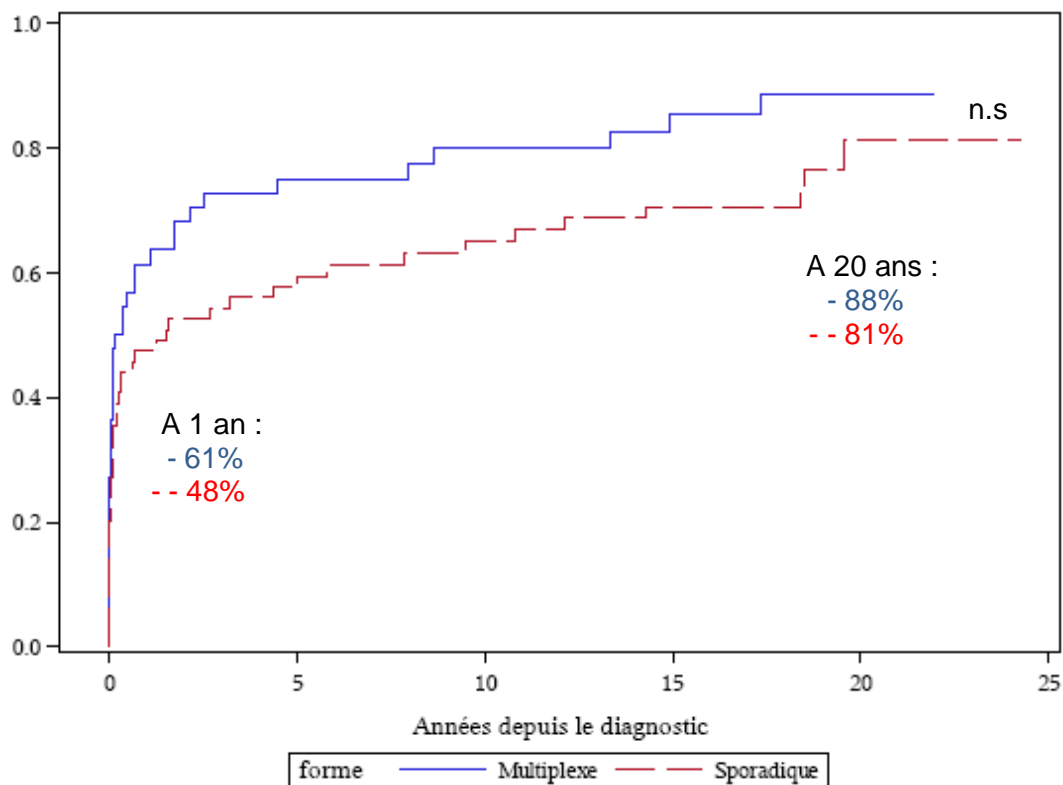
**Figure 3a :**



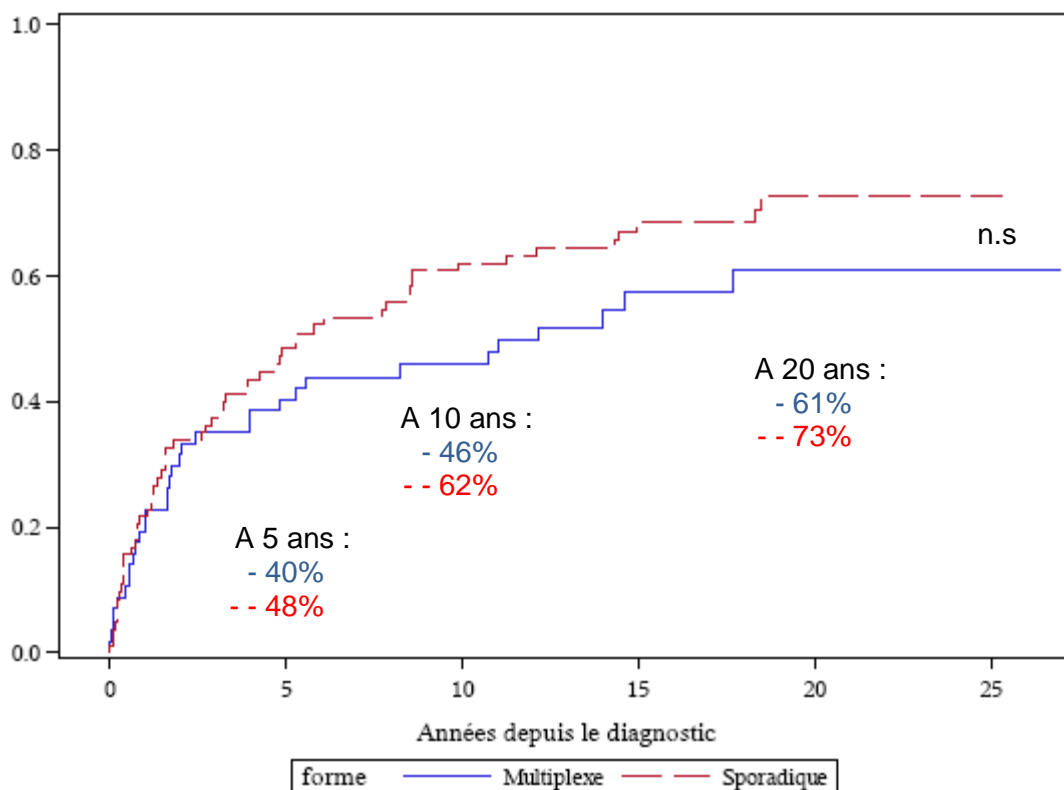
**Figure 3b :**



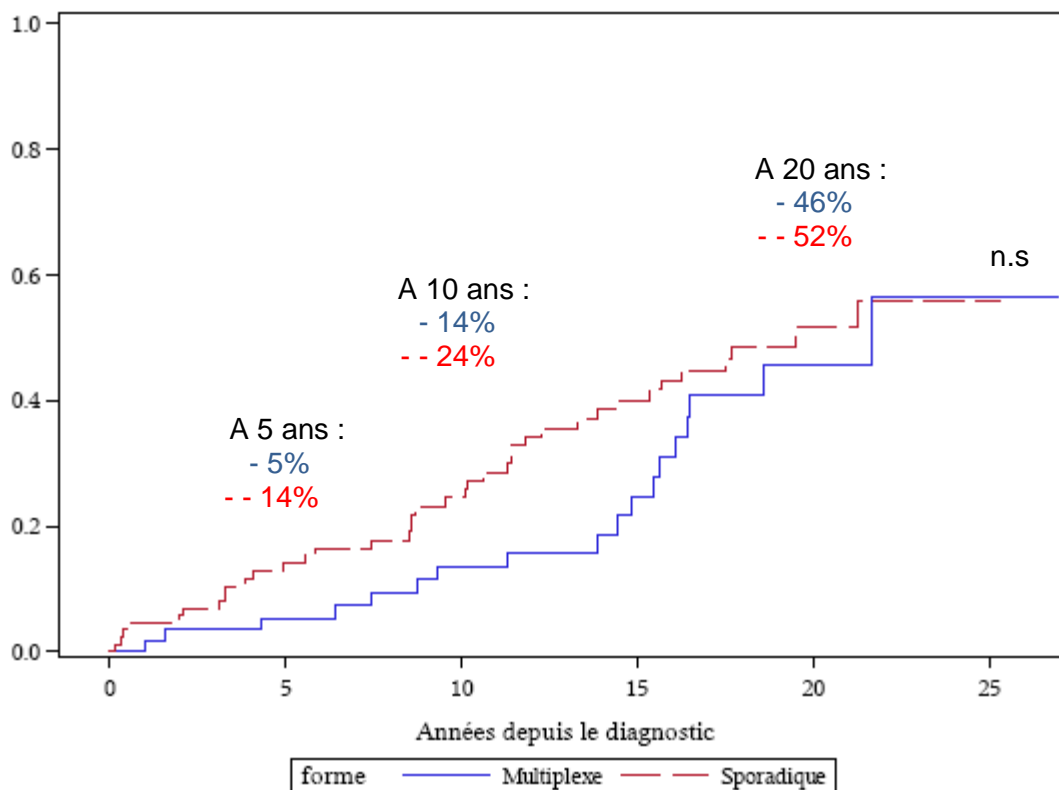
**Figure 4 : Comparaison des probabilités cumulées de recevoir une corticothérapie chez les malades multiplexes et sporadiques :**



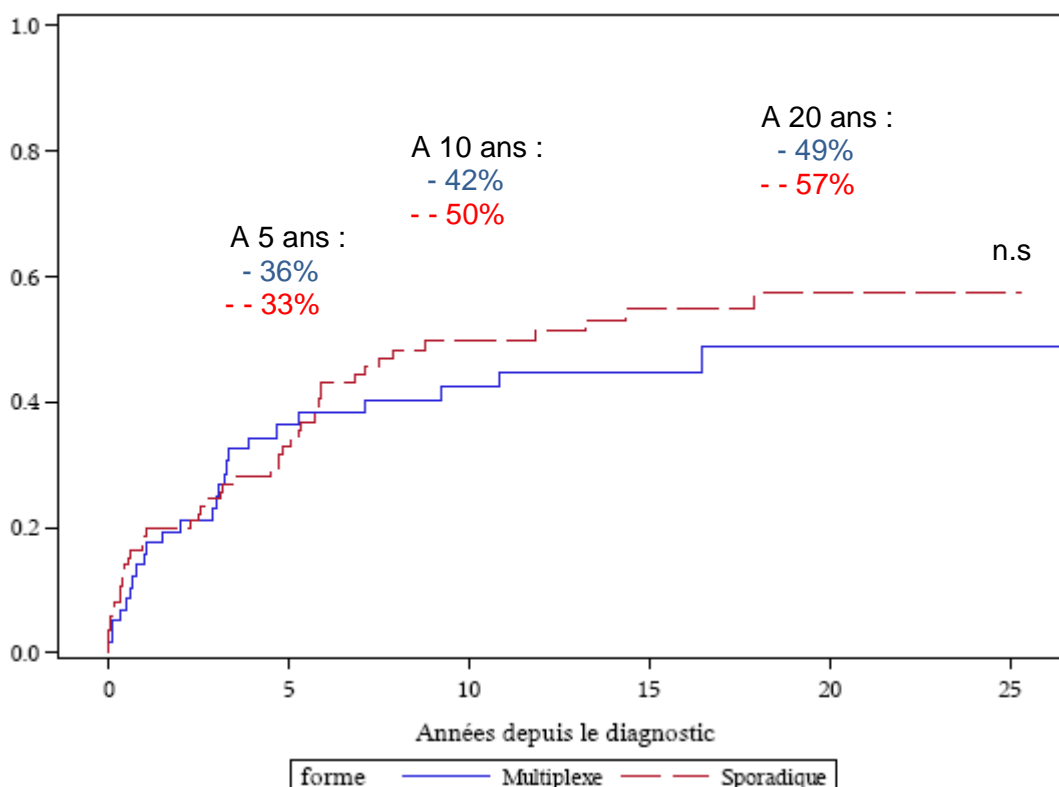
**Figure 5 : Comparaison des probabilités cumulées de recevoir un traitement immunosuppresseur chez les malades multiplexes et sporadiques:**



**Figure 6 : Comparaison des probabilités cumulées de recevoir une biothérapie chez les malades multiplexes et chez les malades sporadiques :**



**Figure 7 : Comparaison des probabilités cumulées de réalisation d'une chirurgie de résection chez les malades multiplexes et chez les malades sporadiques:**





## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Gerard R, Sendid B, Colombel JF, Poulain D, Jouault T. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease. *Critical reviews in microbiology*. 2013 Jul 16.
- [5] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2009 Nov 19;361(21):2066-78.
- [6] Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996 Feb 29;379(6568):821-3.
- [7] 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.
- [8] Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annual review of genomics and human genetics*. 2009;10:89-116.
- [9] Jung C, Colombel JF, Lemann M, Beaugerie L, Allez M, Cosnes J, et al. Genotype/phenotype analyses for 53 Crohn's disease associated genetic polymorphisms. *PloS one*. 2012;7(12):e52223.
- [10] 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.
- [11] Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):816-9.
- [12] Joossens M, Van Steen K, Branche J, Sendid B, Rutgeerts P, Vasseur F, et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Jan;16(1):58-67.
- [13] Ben-Horin S, Avidan B, Yanai H, Lang A, Chowers Y, Bar-Meir S. Familial clustering of Crohn's disease in Israel: prevalence and association with disease severity. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Feb;15(2):171-5.

- [14] Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Sep;102(9):1955-63.
- [15] Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):604-7.
- [16] Carbonnel F, Macaigne G, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut*. 1999 Jan;44(1):91-5.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13.
- [20] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.
- [21] 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.
- [22] Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best practice & research*. 2004 Jun;18(3):525-39.
- [23] Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002 Jun;37(6):692-8.
- [24] Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):597-603.
- [25] Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D, Gower-Rousseau C, Speckel D, Rutgeerts P, et al. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut*. 1998 Feb;42(2):170-4.
- [26] Hampe J, Heymann K, Kruis W, Raedler A, Folsch UR, Schreiber S. Anticipation in inflammatory bowel disease: a phenomenon caused by an accumulation of confounders. *American journal of medical genetics*. 2000 May 29;92(3):178-83.

- [27] Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):573-9.
- [28] Franchimont D, Belaiche J, Louis E, Simon S, GrandBastien B, Gower-Rousseau C, et al. Familial Crohn's disease: a study of 18 families. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 1997 Apr-Jun;60(2):134-7.
- [29] Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Dec;17(12):2558-65.
- [30] Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2008 Jul-Sep;71(3):303-7.
- [31] Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Jan;106(1):110-9.
- [32] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflammatory bowel diseases*. 2004 May;10(3):207-14.
- [33] Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996 May;38(5):738-41.
- [34] Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004 Sep;63(9):1131-4.
- [35] Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):90-7.
- [36] 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.
- [37] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995 Jul;30(7):699-706.
- [38] Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jul;60(7):930-6.
- [39] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jan;17(1):471-8.

- [40] Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1200-6.
- [41] Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*. 2012 Sep;107(9):1399-406.
- [42] Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):424-31.
- [43] Frolkis A, Dieleman LA, Barkema H, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2013 Mar;27(3):e18-24.
- [44] Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, Garcia-Sanchez V, Marin-Jimenez I, et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflammatory bowel diseases*. 2012 Jan;19(1):23-9.

**Auteur :** GERARD Romain

**Date de Soutenance :** 12 Septembre 2013

**Titre de la Thèse :** L'évolution des formes familiales de Maladies de Crohn dans les familles multiplexes est-elle différente des cas sporadiques : étude cas / témoin en population générale

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement :** DES Hépatogastro-entérologie

**Mots-clés :** Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin, Maladie de Crohn, agrégation familiale

**Résumé :**

Un à 22% des malades atteints de maladie de Crohn possèdent au moins un membre de leur famille au 1<sup>er</sup> degré atteint de la maladie. Bien que rares, les formes familiales multiplexes, définies par au moins 3 membres au 1<sup>er</sup> degré atteints, ont une incidence particulièrement élevée dans notre région. Cependant, peu de données sont disponibles concernant le profil évolutif de ces formes multiplexes.

**Objectif :** L'objectif principal de ce travail était de comparer le profil évolutif des formes familiales multiplexes à celui des formes sporadiques.

**Méthodes :** Nous avons recensé des formes multiplexes exceptionnelles de maladie de Crohn, en population générale, à partir du registre EPIMAD. Chaque individu issu des formes multiplexes a été apparié à au moins un cas sporadique. Les critères d'appariement étaient les suivants : âge, sexe et phénotype au diagnostic selon la classification de Montréal. Les différentes variables étudiées et comparées entre les deux groupes, au cours du suivi, étaient les suivantes : l'extension digestive de la maladie, l'évolution phénotypique, la survenue de manifestations extra-digestives, la mise en place d'une corticothérapie, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie, et le recours à une chirurgie de résection.

**Résultats :** Cinquante-neuf malades issus de 24 familles ont été inclus dans ce travail, appariés à 88 malades sporadiques. La durée médiane de suivi était de 16 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes, multiplexes et sporadiques, en termes d'extension digestive (75% contre 70%, n.s), d'évolution phénotypique ou de la survenue de manifestations extra-digestives (27% contre 31%, n.s). La probabilité cumulée de recevoir un traitement immunosuppresseur était de 46% contre 62% à 10 ans et 61% contre 73% à 20 ans (n.s). Concernant les biothérapies, la probabilité cumulée d'avoir recours à ce traitement était de 14% contre 24% à 10 ans et 46% contre 52% à 20 ans (n.s). La probabilité cumulée de recours à une chirurgie de résection était de 42% contre 50% à 10 ans et de 49% contre 57% à 20 ans (n.s). Le taux de fumeurs et d'ancien fumeurs était significativement plus élevé chez les malades multiplexes (93% contre 53%, p<0,0001).

**Conclusion :** Dans cette étude réalisée en population générale, l'évolution des formes familiales multiplexes n'est pas plus défavorable que celle des formes sporadiques appariées. Chez les familles multiplexes, il existe une susceptibilité génétique majorant le risque de développer la maladie, mais celle-ci n'a probablement que peu d'impact sur son profil évolutif, qui pourrait être alors plutôt sous l'influence de facteurs environnementaux.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Cortot

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Hugot

Monsieur le Professeur Desreumaux

Madame le Docteur Nachury

Madame le Docteur Gower-Rousseau (Directrice de thèse)