



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

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

**« Facteurs prédictifs cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques  
d'évolution vers une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin dans une  
cohorte en population générale de patients se présentant initialement avec une colite  
atypique »**

**Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2013 à 18h  
au Pôle Recherche  
Par *Pauline Le Roy***

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Cortot**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Desreumaux  
Madame le Professeur Leteurtre  
Monsieur le Docteur Vasseur  
Madame le Docteur Gower-Rousseau**

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

## **PLAN**

RESUME .....	12
RATIONNEL.....	14
INTRODUCTION .....	20
MALADES ET METHODES.....	22
1. Malades .....	22
2. Méthodes .....	24
A. Rappel du fonctionnement du registre EPIMAD .....	24
B. Variables recueillies (n=56) .....	25
C. Critère de jugement principal .....	28
D. Analyse Statistique.....	28
RESULTATS .....	29
1. Description cohorte au diagnostic .....	29
2. Devenir des 925 colites atypiques au moins deux ans après le diagnostic initial .....	30
3. Evolution de l'incidence après au moins 2 ans de suivi de la cohorte de 2006 à 2008 .....	33
4. Etude comparative des variables au diagnostic des patients évoluant vers une MICI versus une NON MICI .....	34
A. Analyse univariée .....	34
B. Analyse multivariée.....	37
C. Prédicteurs .....	38
DISCUSSION .....	41
REFERENCES .....	47
ABREVIATIONS .....	53
ANNEXES .....	54

## **RESUME**

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Leur diagnostic d'emblée peut être difficile en raison de l'absence de signe pathognomonique. De ce fait, Il repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques. Le registre EPIMAD recense en population générale depuis 1988 grâce à l'ensemble des gastroentérologues du nord-ouest de la France, tous les patients consultant pour la première fois pour des symptômes compatibles avec une première poussée de MICI. Grâce aux données de ce Registre, nous savons que près d'1/3 des patients incidents ne peut être classé d'emblée lors de l'expertise en MICI. Il s'agit de patients présentant une colite atypique incluant soit une colite aiguë sans atteinte du grêle ni granulome histologique dont le délai des symptômes est très court soit une forme possible de MICI avec un tableau clinique et morphologique pauvre. **Les buts de notre étude** étaient : 1) de suivre la cohorte de patients recensés par le Registre entre 2006 et 2008 avec un diagnostic initial de « colite atypique » afin de connaître la fréquence de ceux ayant évolué vers une authentique MICI, 2) de mesurer la réelle incidence des MICI dans notre région en prenant en compte ce changement de diagnostic et 3) de mettre en évidence des facteurs présents lors de la première poussée et prédictifs de l'évolution vers une MICI.

**Malades et Méthodes** : Entre le 01/01/2006 et le 31/12/2008, 2850 patients incidents ont été recensés incluant 1711 (60%) MICI (1176 MC, 487 RCH et 48 colites inclassables), 1010 (35,5%) colites atypiques et 129 (0,5%) cas d'emblée exclus (autre diagnostic que MICI). Un recueil rétrospectif de l'ensemble des données cliniques, endoscopiques et histologiques au diagnostic ainsi que des évènements survenus lors du suivi (censure au 01/06/2013) a été possible chez 925 patients ayant une colite atypique initiale (92%). L'incidence de MICI a été recalculée pour la période 2006-2008 en prenant en compte le diagnostic final. 56 variables sociodémographiques, cliniques, endoscopiques et histologiques présentes lors du diagnostic ont été comparées entre les groupes MICI et non MICI par une régression logistique linéaire afin d'identifier des facteurs prédictifs. La puissance du modèle mathématique obtenu a été évaluée par son Area Under Curve (AUC), ses sensibilité (Se), et valeur prédictive positive (VPP).

**Résultats** : La nouvelle expertise a permis de classer après au moins 2 ans de suivi, ces 925 patients en 496 MICI (54%) et 429 non MICI (46%) avec une incidence de 12,6/10<sup>5</sup> habitants soit une augmentation de 22,5% de l'incidence initiale. Six facteurs présents au diagnostic initial de colite atypique étaient prédictifs de l'évolution vers une MICI : âge<40 ans, rectorragie, érythème muqueux et ulcérations profondes endoscopiques et une atrophie muqueuse et une déplétion mucinique histologiques. Mais le modèle mathématique était peu prédictif avec une AUC de 67%, Se à 52% et VPP de 64%.

**Conclusion** : 54% des patients se présentant initialement avec une colite atypique sont en fait d'authentique MICI, permettant une mesure de l'incidence des MICI dans notre région de 12,6/10<sup>5</sup> habitants. Même si nous avons isolé 6 facteurs prédictifs de l'évolution ultérieure vers une MICI, le modèle mathématique avec une AUC de 67% ne permet pas son utilisation en pratique courante et nous incite à poursuivre ce travail en incluant dans le modèle prédictif, l'étude des gènes d'inflammation intracellulaire par la méthode de microARN et/ou par la méthode des transcriptomes.

## **RATIONNEL**

La prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), incluant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) est en augmentation dans le monde et en France, essentiellement liée à l'augmentation constante de l'incidence de la MC chez les patients jeunes [1]. Il existe dans la région nord-ouest de la France la plus grande étude prospective épidémiologique au monde sur ces pathologies. Les dernières données du registre EPIMAD montrent que l'incidence de la MC a significativement augmenté (de plus de 30% en 21 ans), passant de 5,3 en 1988 à 7,6/10<sup>5</sup> habitants en 2008. Dans la tranche d'âge 10-19 ans, l'augmentation de l'incidence a été de près de 100% passant de 6,5 à 12,9/10<sup>5</sup>. Dans le même temps, l'incidence annuelle de la RCH est restée stable à 4,4/10<sup>5</sup> habitants [1,2]. Dans les études épidémiologiques, il est reconnu un pic d'incidence pour les MICI entre 20 et 40 ans, plus précisément de 20 à 30 ans dans la MC et 30 à 40 ans dans la RCH, suivi d'une décroissance régulière de l'incidence plus rapide pour la MC que pour la RCH [3, 4, 5]. Un 2<sup>ème</sup> pic d'incidence, moins important que le premier mais survenant plus tard dans la vie vers 60 – 70 ans a été décrit initialement dans les premières études épidémiologiques [6], mais non confirmé notamment dans EPIMAD.

Le diagnostic de MICI peut néanmoins être posé à n'importe quel âge.

Le diagnostic de RCH est évoqué devant toute diarrhée prolongée, surtout hémorragique et devant tout syndrome dysentérique, même à minima (évacuations afécales glaireuses et/ou hémorragiques accompagnant des selles par ailleurs normales) [7].

Sur le plan biologique, l'anémie et la thrombocytose sont les perturbations les plus fréquentes sur la NFS. Le taux de CRP est corrélé à l'activité de la maladie [8] et la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles est significativement associée à la RCH [9].

L'aspect endoscopique caractéristique de la RCH est une atteinte continue, commençant dès la jonction anorectale, s'étendant plus ou moins loin vers l'amont et s'interrompant de façon assez brusque [10]. L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire péricæcal a été décrit [11]. La muqueuse est rouge, granitée, fragile, saignant au contact [10, 11, 12]. Dans les formes plus sévères apparaissent des

ulcérations de taille et de forme variable, parfois sévères (ulcères profonds mettant à nu la musculature parfois associées à des décollements muqueux).

En histologie, les lésions les plus évocatrices de MICI sont les bifurcations et distorsions glandulaires, l'infiltrat surtout lymphoplasmocytaire du chorion éloignant la musculature muqueuse du fond des cryptes [13]. Pour différencier MC et RCH, les lésions les plus évocatrices sont une forte déplétion en mucus, la diminution nette de la densité cryptique, la distorsion sévère des cryptes et une surface muqueuse villositaire [14, 15].

Le diagnostic de MC est évoqué dans des situations cliniques variées : a) une diarrhée prolongée, b) des douleurs abdominales inexplicables associées à un syndrome biologique de malabsorption et/ou une altération de l'état général et/ou certains signes extra digestifs (érythème noueux, douleurs articulaires, manifestations ophtalmologiques) et/ou un retard de croissance et/ou une petite taille sans contexte familial de petite taille et/ou un contexte familial de MICI, c) certaines lésions proctologiques : fissures multiples et/ou de siège atypique (antérieures, latérales), abcès récidivant, fistules complexes et /ou récidivantes.

Sur le plan biologique, l'anémie et la thrombocytose sont les perturbations les plus fréquentes sur la NFS. Le taux de CRP est corrélé à l'activité de la maladie [8]. La présence d'anticorps anti *saccharomyces cerevisiae* est associée à la MC [9].

La confirmation diagnostique de la MC passe par la réalisation d'une exploration digestive la plus complète possible par endoscopie et examens radiologiques spécifiques (entéro scanner ou entéro irm). Les endoscopies permettent la réalisation de biopsies étagées, même en zone apparemment saine, car les granulomes géo-cellulaires et épithélioïdes, caractéristiques de la MC peuvent être aussi présents dans une muqueuse macroscopiquement normale [15].

Les lésions endoscopiques sont non spécifiques mais les ulcérations aphthoïdes, les ulcérations en carte de géographie et les ulcérations en rails sont les plus évocatrices [15]. Les lésions muqueuses sont discontinues et multisegmentaires [15].

En histologie les éléments les plus évocateurs sont les fissures transmurales et le granulome épithélioïde et gigantocellulaire, retrouvés dans environ 30% des cas de MC [13].

Une MICI sera également systématiquement recherchée après un diagnostic de cholangite sclérosante primitive ou dans le cadre d'une modification récente du transit et/ou d'une carence martiale et/ou d'un syndrome inflammatoire inexplicé.

Le diagnostic de MICI repose donc sur la conjonction d'arguments issus de l'anamnèse, de l'examen clinique, de tests biologiques, d'explorations endoscopiques, radiographiques et de l'histologie.

Devant l'absence de critère pathognomonique, plusieurs scores ou critères de classement ont été proposés. Ainsi, dès 1980, le score de GREC (Groupe de Recherche sur les Enterocolites Cryptogénétiques) a été élaboré par un groupe d'experts français [16]. Il fait appel à 35 critères, essentiellement morphologiques et histologiques. Pour la RCH ou la MC, le diagnostic est certain si le score est supérieur à 12 et seulement probable si il est compris entre 8 et 11 [16]. Ce score est complexe d'utilisation, n'intègre pas les données histologiques discriminantes récentes et n'a pas été validé pour le diagnostic différentiel entre colite pure de MC et de RCH. Il a été néanmoins utilisé dans plusieurs études.

La création du registre EPIMAD en 1988 a généré une nouvelle réflexion sur les critères diagnostiques de MICI et un algorithme diagnostique a été créé à partir des critères de Calkins et Mendeloff [17]. La classification EPIMAD donne pour chacune des MICI en fonction du nombre de critères présents, sa classification en forme certaine, probable ou possible (ANNEXE 1) [2].

Certains dossiers sont classés en colite aigue si le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est inférieur à 6 semaines et s'il n'existe aucune lésion de l'intestin grêle et aucun granulome épithélioïde et giganto cellulaire en histologie [18].

Les dossiers pour lesquels le diagnostic de MICI était probable, mais sans argument permettant de différencier une MC d'une RCH sont classés colite chronique inclassable (CI) [19].

Ces critères et cet algorithme diagnostique permettent de poser le diagnostic de MICI certaine ou probable dans 60% des cas. Les autres dossiers ont nécessité un suivi pour enregistrer un nouvel évènement permettant un classement ultérieur. En l'absence de récurrence clinique 2 ans après le recensement initial, le patient est considéré comme non MICI.

Entre 1988 et 2008, un nombre total de 18170 cas incidents a été recensé par EPIMAD, incluant 13 775 MICI (8071 MC, 5113 RCH et 591 colites inclassables). Au total, dans près de 70% des cas le diagnostic de MICI était posé dès l'incidence [18].

Mais au cours de cette période le diagnostic de MICI certaine ou probable n'a pu être posé dans près de 30% des patients [18]. Il s'agissait de patients présentant une colite atypique.

Ce tableau de première poussée correspondait soit à une colite aiguë soit à une forme possible de MICI.

Dans la première situation, le patient peut se présenter avec un tableau de colite aiguë, définie par un délai des symptômes < 6 semaines et pouvant correspondre à une première poussée d'une MICI mais également à une colite infectieuse, ischémique ou iatrogène. Une MICI débute brutalement dans 10 à 20% des cas avec un tableau évocateur d'une colite infectieuse. Epidémiologiquement, les gastro entérites infectieuses sont très fréquentes en France générant chaque année 20 000 consultations en médecine générale/10<sup>5</sup> habitants [20]. De plus l'utilisation de plus en plus fréquente de la tomodensitométrie dans les services d'urgence augmente le diagnostic d'iléite et/ou de colite radiologique. Ainsi il est parfois difficile de reconnaître et de diagnostiquer d'emblée certaines formes de MICI.

Certains traitements sont aussi responsables d'une diarrhée aiguë voire d'une colite aiguë [21]. Ainsi, une prise récente d'AINS ou d'antibiotiques peut provoquer des colites infectieuses [22], ischémiques [23] ou microscopiques [24], mais a aussi été rapportée comme facteur déclenchant d'une première poussée de MICI [21].

Dans la seconde situation, le clinicien peut être confronté à une forme « atténuée » de MICI qui sera expertisée dans EPIMAD comme une forme possible de MICI. Dans ce cas, seule la survenue d'une seconde poussée permettra le diagnostic. Pour le patient, cette longue période d'incertitude diagnostique peut altérer sa qualité de vie et le risque d'aboutir à un retard thérapeutique est important. Le traitement actuel des MICI tend à s'intensifier selon une stratégie d'introduction précoce des traitements qui nécessite une certitude diagnostique dès le début de la prise en charge. En effet, les données actuelles semblent montrer que les patients traités les plus tôt tirent un bénéfice maximal du traitement [25]. Dans l'objectif de changer l'histoire naturelle de la maladie, les traitements devraient être introduits précocement avant l'apparition de complication.

A l'inverse, le diagnostic peut être porté par excès avec un traitement inadapté voire dangereux. En effet lorsqu'un traitement par corticoïdes est administré lors d'une colite infectieuse, ils peuvent empêcher la guérison voire engendrer une aggravation des symptômes [26] même causer un décès [27].

A l'examen histologique, la présence d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse confirme le diagnostic de MC mais son absence est retrouvée dans plus de la moitié des MC [13].

Il est recommandé, pour distinguer une colite aiguë infectieuse des autres entités, de réaliser les biopsies dès les premiers jours après le début des symptômes. A ce stade, selon Abreu et al. [28], la muqueuse est caractérisée par de l'œdème, une infiltration de polynucléaires neutrophiles au niveau de la lamina propria, de l'épithélium et des cryptes incluant les abcès cryptiques avec un aplatissement de l'épithélium de surface, une réduction de la sécrétion de mucus, le maintien des caractéristiques architecturales des cryptes avec des tubules parallèles, et peu ou pas d'augmentation de la densité ou de la distribution de cellules inflammatoires

mononuclées qui sont normalement présentes dans la partie supérieure de la muqueuse colique.

Une rémission clinique et histologique serait observée dès la fin de la première semaine. Histologiquement, il est observé une résolution de l'œdème, une dissipation progressive de l'infiltrat des neutrophiles et des signes de régénération épithéliale tels que l'augmentation de l'activité mitotique, des noyaux élargis, des nucléoles proéminents et la persistance de la déplétion mucinique [28].

Comme l'intensité de l'inflammation aiguë diminue, l'inflammation résiduelle des cryptes peut supposer une distribution inégale, appelée colite active focale, avec des lésions de cryptite alternant avec des cryptes normales. Lorsque la résolution clinique est complète, la muqueuse se retrouve avec peu ou pas de lésion résiduelle histologique [28].

Dans le cas des infections qui persistent au-delà de 2-3 semaines les caractéristiques histologiques se chevauchent avec celles du début d'une MICI, entraînant une ambiguïté diagnostique jusqu'au moment où la persistance des symptômes commence à susciter le diagnostic de MICI.

Ainsi, les MICI ont des présentations cliniques variées associant des signes généraux et des symptômes digestifs aspécifiques comme des douleurs abdominales, une diarrhée, ou des rectorragies qui ne les permettent pas de les différencier d'une colite aiguë non spécifique et il n'existe à ce jour aucun marqueur clinique ou para-clinique pathognomonique de la maladie. L'aspect endoscopique des colites infectieuses peut être semblable à celui de la RCH ou de MC [29]. Seule, l'absence de récurrence au terme d'une surveillance prolongée permettra d'affirmer le diagnostic de colite aiguë non spécifique. A l'inverse, une évolution marquée par des nouvelles poussées associée à la répétition des examens pourra affirmer une MICI.

## **INTRODUCTION**

Alors que la prévalence des MICI augmente, il n'existe à ce jour aucun signe clinique ou paraclinique pathognomonique permettant le diagnostic dès la première poussée. Seule la conjonction d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques permet de poser le diagnostic de MICI.

Le registre EPIMAD a été créé en 1988 avec comme objectif principal de déterminer l'incidence des MICI dans une large zone géographique du Nord ouest de la France (6 millions d'habitants). Ce Registre utilise une expertise en double aveugle de tous les patients consultant pour la première fois un gastroentérologue pour des symptômes compatibles avec une MICI. Uniquement les cas certains et probables de RCH (incluant les proctites) et de MC ainsi que les colites chronique inclassables sont considérés dans les résultats d'incidence ou dans les études analytiques.

Dans près d'1/3 des cas, il n'est pas possible de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MICI dès l'incidence. Il s'agit de patients qui présentent une colite aigue pouvant être le mode d'entrée dans une authentique MICI, mais aussi une colite aigue d'autre origine (ischémique, infectieuse). Seule, l'absence de récurrence au terme d'une surveillance prolongée permettra d'affirmer le diagnostic de colite aigue non spécifique. A l'inverse, une évolution marquée par des nouvelles poussées avec la répétition des examens pourra affirmer une MICI.

Le gastroentérologue peut également être confronté à des patients dont la clinique est aspécifique, évoluant depuis plusieurs mois, dont les explorations complémentaires sont non conclusifs d'emblée. Ils sont regroupés dans le registre EPIMAD en MC ou RCH possible. Ce retard diagnostique peut être préjudiciable pour le malade retardant l'introduction précoce des traitements qui est associée à une meilleure efficacité. Mais un diagnostic de MICI porté en excès peut avoir des conséquences graves en termes de retentissement psychologique et de qualité de vie.

Il est donc important pour le gastroentérologue confronté à un nombre croissant de malades de pouvoir disposer d'éléments permettant de suspecter ou non une évolution vers une authentique MICI devant un malade se présentant avec une colite atypique incluant les colites aiguës et les formes possibles de MICI.

L'objectif principal de notre travail a été de rechercher des facteurs prédictifs cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques d'évolution vers une MICI dans une cohorte en population générale de patients se présentant initialement avec une colite aiguë ou une forme possible de MICI diagnostiquée entre le 1/1/2006 et le 31/12/2008.

Cette étude permettra de connaître en 2013 l'évolution des colites aiguës et des formes possibles de MICI initialement recensées par le registre EPIMAD entre 2006 et 2008 et de calculer l'incidence réelle des MICI et mesurer son augmentation par rapport à celle calculée lors du diagnostic initial.

# **MALADES ET METHODES**

## **1. Malades**

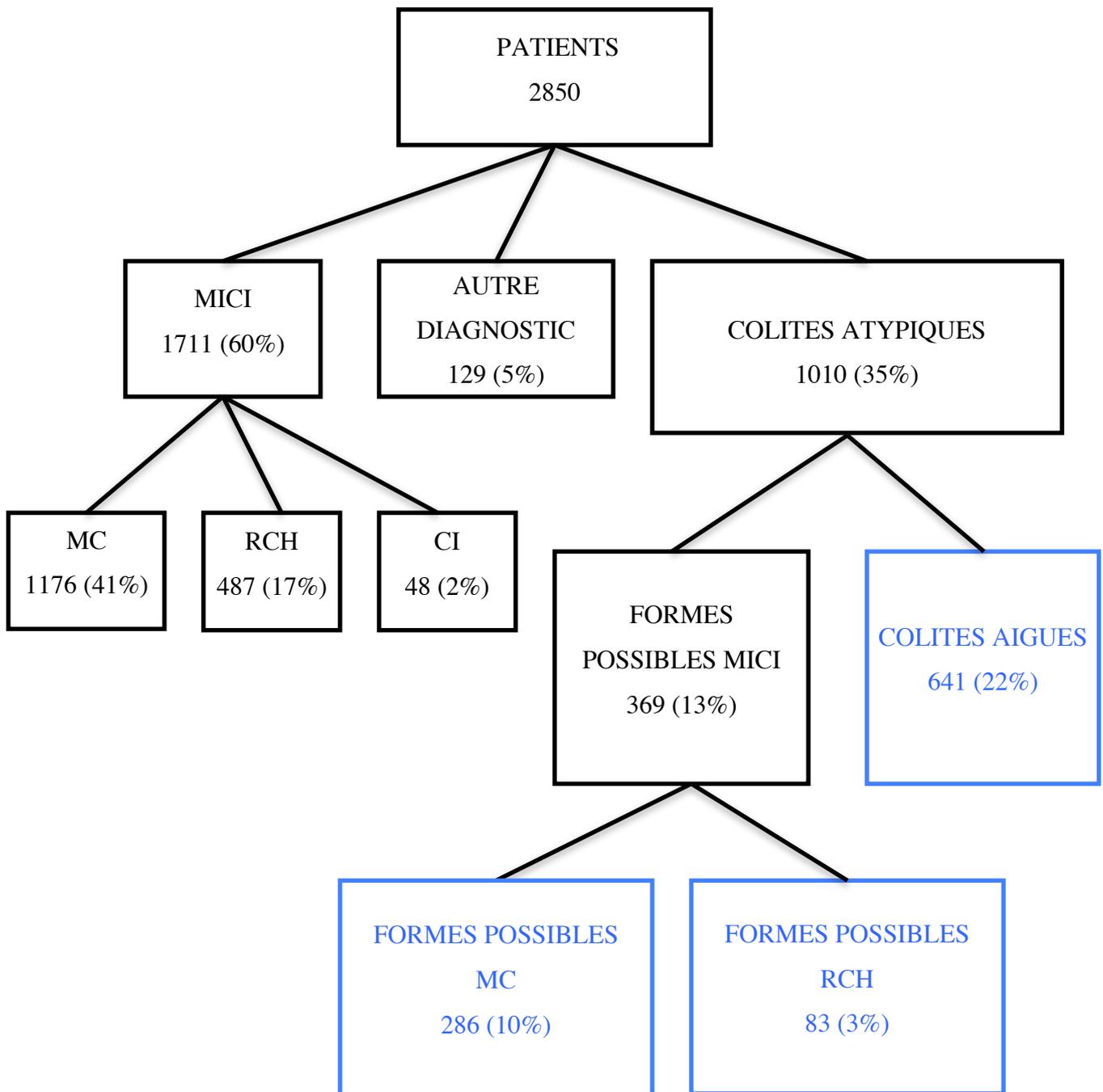
La cohorte de patients inclus dans le registre EPIMAD entre le 1/01/2006 et le 31/12/2008 a été étudiée.

Cette cohorte représente un total de 2850 patients incluant 1711 MICI (1176 MC certaines ou probables, 487 RCH certaines ou probables et 48 maladies inflammatoires chroniques inclassables), 129 diagnostics d'exclusion (colite infectieuse d'emblée, dossiers exclus, colites chroniques indéterminées) et 1010 patients se présentant avec une colite atypique. C'est ce dernier groupe qui fait l'objet de cette étude.

Le groupe de patients avec une colite atypique se répartit en :

- colite aigue définie dans notre étude par des symptômes apparus il y a moins de 6 semaines sans atteinte du grêle ni granulome histologique qui concerne 641 patients soit 63% des patients avec une colite atypique
- forme possible de MICI définie par une symptomatologie et un examen clinique pauvre, pouvant évoluer depuis plus ou moins longtemps, sans que les examens morphologiques et histologiques puissent trancher qui concerne 369 patients soit 37%.

**FIGURE 1 :** Répartition au diagnostic initial des patients inclus dans le registre EPIMAD entre le 1/01/2006 et le 31/12/2008.



Tous les dossiers ont été réexpertisés et les critères EPIMAD ont été appliqués permettant de reclasser les malades :

- Soit en « MICI » et plus précisément en forme certaine ou probable de MC, RCH (incluant les proctites) ou en IBDU lors de la présence d'un nouvel événement clinique ou d'examen permettant un classement.
- Soit en « NON MICI » lorsque le patient n'avait pas présenté de nouvel événement digestif depuis ou lorsque le diagnostic était resté identique à l'initial.

## **2. Méthodes**

### **A. Rappel du fonctionnement du registre EPIMAD**

Il n'existait en France aucune donnée épidémiologique sur les MICI en population générale jusqu'en 1988. Le registre des MICI du Nord-Ouest de la France, mis en place en 1988, a permis de déterminer l'incidence des MICI dans les départements du Nord, du Pas-de-Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime, regroupant ainsi une population de 5.790.526 habitants (INSEE 1999). Le recueil prospectif des cas incidents de MICI dans ces quatre départements a pu être pérennisé grâce à la reconnaissance du Registre EPIMAD, depuis 1992, par la commission Nationale des Registres (INSERM/InVS). Le Registre continue à enregistrer tout les cas incidents de MICI dans les 4 départements depuis 22 ans.

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 = 262). Le recueil des données est effectué par des médecins ou infirmiers enquêteurs au cabinet de chaque gastroentérologue et des dossiers d'hospitalisation, à partir d'un questionnaire d'incidence regroupant les informations sociodémographiques, cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques (ANNEXE 2). 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, ou de colite aigue atypique à l'aide d'un algorithme validé.

Les règles habituelles de confidentialité ont été appliquées comme elles le sont au sein du Registre depuis qu'il a été créé.

## **B. Variables recueillies (n=56)**

### ***1) Variables recueillies à partir du questionnaire d'incidence :***

Les variables socio démographiques, cliniques et morphologiques, au moment du diagnostic initial, qui comprennent des variables qualitatives, recueillies sur un mode binaire, selon leur présence ou non, exprimées en pourcentage (n=18) :

- l'âge au diagnostic considéré comme une variable qualitative en 2 groupes < 40 et  $\geq 40$  ans,
- le sexe féminin ou masculin,
- l'existence d'antécédents familiaux de MC, de RCH,
- l'existence d'antécédents personnels de lésions anales incluant les fissures, fistules et abcès,
- l'antécédent d'appendicectomie,
- le statut tabagique selon qu'il soit fumeur actif, non fumeur ou ancien fumeur,
- la prise d'antibiotiques et/ou d'AINS dans le mois précédant l'apparition des symptômes,
- la fréquence de l'amaigrissement,
- la fièvre définie par une hyperthermie  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ,
- la présence de diarrhée,
- la présence de rectorragies,
- la présence d'émissions glaireuses,
- la présence de douleurs abdominales,
- la présence de lésions anopérinéales incluant les fissures, fistules et abcès,
- la présence de signes extra-digestifs incluant la présence d'une aphtose, les manifestations articulaires, cutanées, oculaires et hépatobiliaires,
- une atteinte macroscopique quelque soit la lésion par segment digestif incluant les lésions endoanales,
- une atteinte microscopique, quelque soit la lésion, par segment: Iléon et/ou colon et/ou rectum,
- une atteinte segmentaire et/ou plurifocale.

## **2) Les nouvelles variables recueillies au moment du diagnostic initial**

Les bilans biologiques et les comptes rendus d'endoscopie et d'histologie ont été récupérés par les enquêteurs du registre puis validés et saisis dans un questionnaire dédié à cette enquête (ANNEXE 3) par un unique investigateur (PL).

### Les variables biologiques (n=6):

- l'hémoglobine utilisée comme variable binaire considérant une anémie si le taux d'hémoglobine est inférieur à 12g/dl,
- le taux de leucocytes utilisé comme variable binaire considérant une hyperleucocytose si le taux de leucocytes était supérieur à 10000/mm<sup>3</sup>,
- la CRP utilisée comme variable binaire considérée comme pathologique lorsque supérieure 10mg/l.
- la positivité des ASCA et/ou pANCA.
- les coprocultures récupérées lorsqu'elles avaient été réalisées. Soit elles étaient normales, soit positives à un des germes suivant : amibiase, staphylocoque doré, salmonelles, clostridium, shigelles, campylobacter ou yersinia.

### Les variables endoscopiques (n=13):

Les variables choisies dans ce travail ont été sélectionnées à partir des scores de gravité utilisés dans la MC et dans la RCH, respectivement CDEIS et UCEIS [12, 30].

Il s'agit de variables qualitatives, recueillies sur un mode binaire, selon leur présence ou non, exprimées en pourcentage :

- érythème,
- oedème de la muqueuse,
- muqueuse granitée,
- espace de muqueuse saine,
- pétéchies,
- érosions ou ulcérations superficielles,
- ulcérations aphthoïdes définies par des ulcérations de petite taille, punctiformes, à fond blanc entourées d'un halo rouge congestif,
- ulcérations profondes arrondies et irrégulières incluant les décollements muqueux,

- pseudo-membranes,
- pus/glaires,
- la présence d'ulcérations localisées au niveau de la valvule iléo-caecale,
- une inflammation de l'orifice appendiculaire
- une iléite de reflux.

#### Les variables histologiques (n=19)

Elles ont été sélectionnées à partir du Consensus d'expert ECCO [28] et du travail de Abreu et al. [28].

Il s'agit de variables qualitatives, recueillies sur un mode binaire, selon leur présence ou non, exprimées en pourcentage :

- cryptites/abcès cryptiques,
- désorganisation de l'architecture des cryptes,
- atrophie des cryptes,
- infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion ou inflammation de la lamina propria,
- atrophie muqueuse,
- érosion/ulcération,
- déplétion mucinique,
- éosinophiles,
- plasmocytose basale,
- irrégularité villose de la muqueuse,
- oedème de la muqueuse,
- diminution des cellules caliciformes,
- infiltration de la lamina propria par les polynucléaires neutrophiles,
- signes de régénération épithéliale (définie par augmentation de l'activité mitotique, l'augmentation du volume nucléaire ou la persistance de la déplétion mucinique),
- présence de microgranulome,
- cellules géantes isolées,
- cellules épithéloïdes seules,
- inflammation profonde,
- ulcération profonde.

### **C. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était le changement de diagnostic des colites aiguës ou forme possible de MICI initialement non classant lors du recensement dans le Registre EPIMAD.

### **D. Analyse Statistique**

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

Une première sélection de facteurs prédictifs du développement d'une MICI a été réalisée par des tests univariés (test de Fisher exact ou chi-deux pour les variables qualitatives et test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives). Les facteurs ayant moins de 10% de valeurs manquantes et une p-value inférieure à 0,2 ont ensuite été introduits dans un modèle logistique avec sélection des variables pas-à-pas.

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).

Les arbres de décision ont été réalisés au moyen du logiciel JMP Pro 9.0.2 (SAS Institute Inc). La robustesse et la reproductibilité des arbres de décision a été assurée par validation croisée en 5 blocs.

## **RESULTATS**

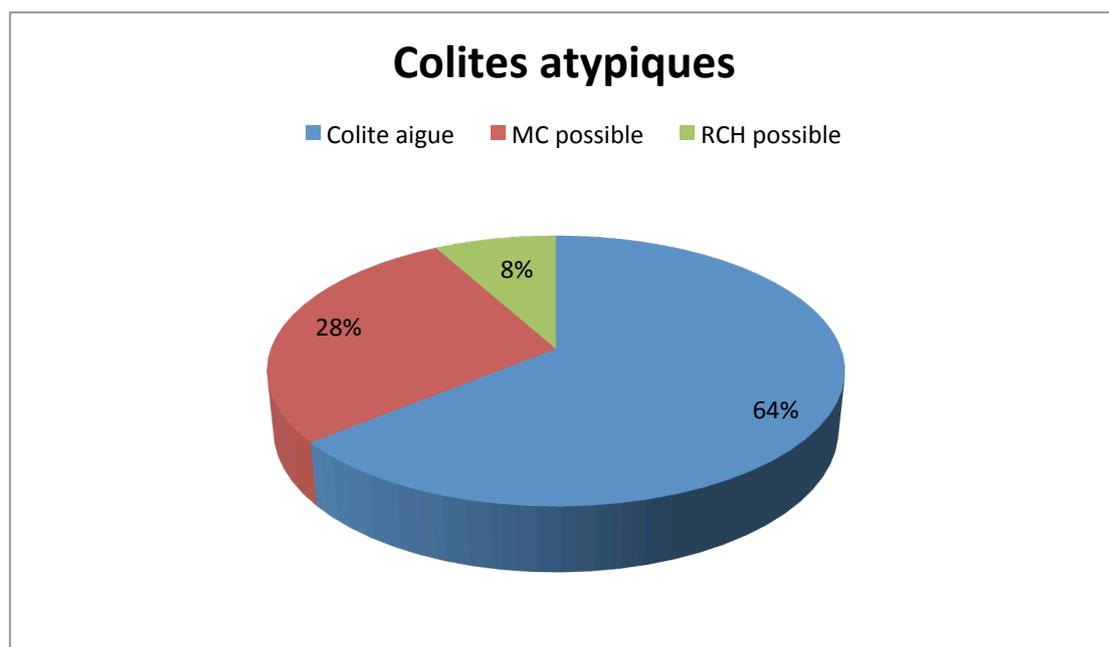
### **1. Description cohorte au diagnostic**

Au total 2850 patients ont été recensés dans le registre EPIMAD entre le 1/01/2006 et le 31/12/2008 dont 487 de RCH certaine ou probable, 1176 de MC certaine ou probable et 48 colites chroniques inclassables.

La population de notre étude concernait les 1010 patients présentant une colite atypique (35% de l'ensemble de la cohorte). Des informations détaillées ont été recueillies chez 925 d'entre eux.

La majorité des cas étaient des colites aiguës (FIGURE 2).

**FIGURE 2 :** Répartition des colites aiguës atypiques dans le registre EPIMAD entre le 1/01/2006 et le 31/12/2008.

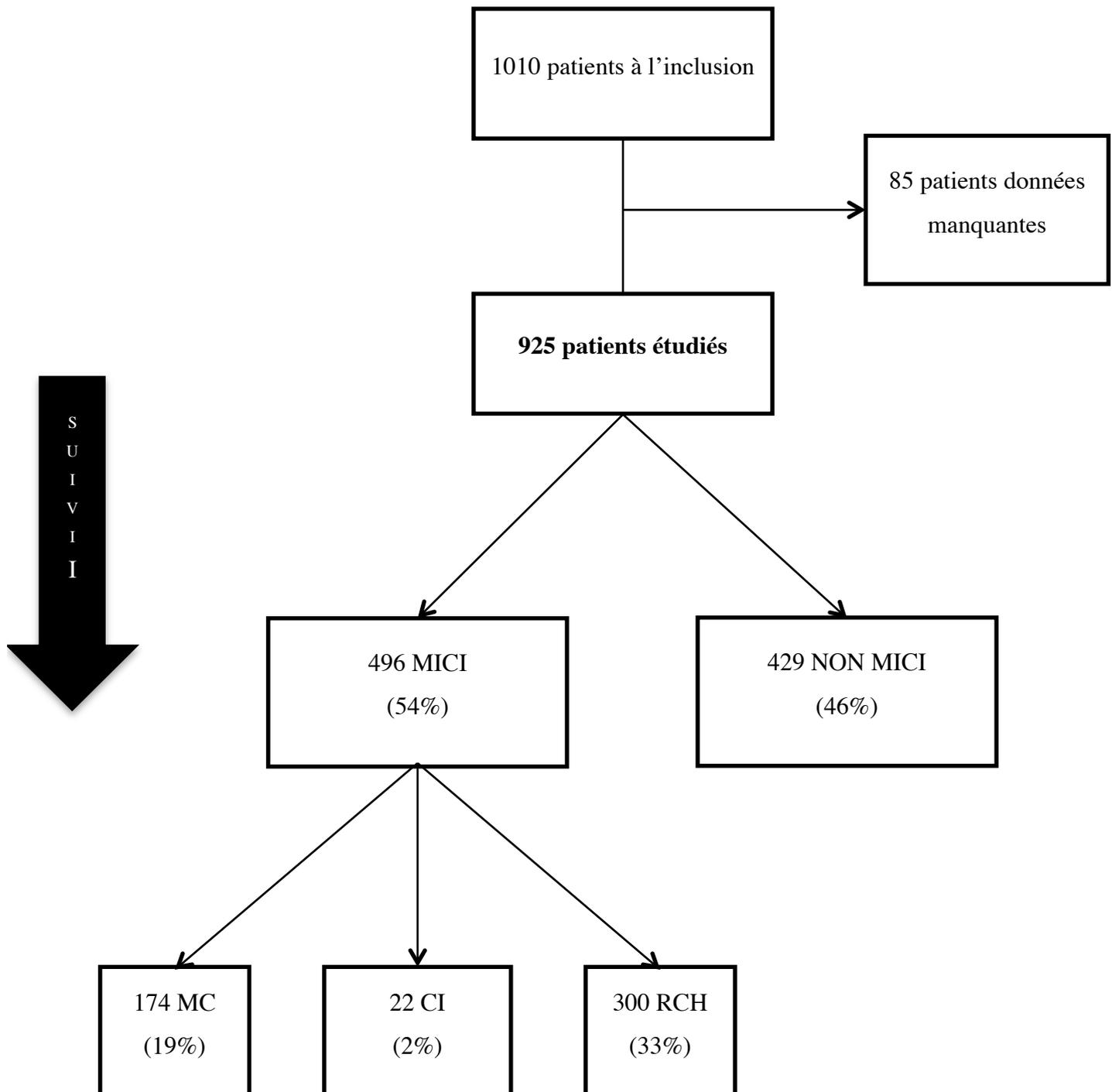


Lors de l'étude de ces 925 patients, 49% des cas étaient des hommes et 51% des cas des femmes. Ils avaient un âge  $\geq 40$  ans dans 39% des cas lors de la première consultation chez le gastro-entérologue.

## 2. Devenir des 925 colites atypiques au moins deux ans après le diagnostic initial

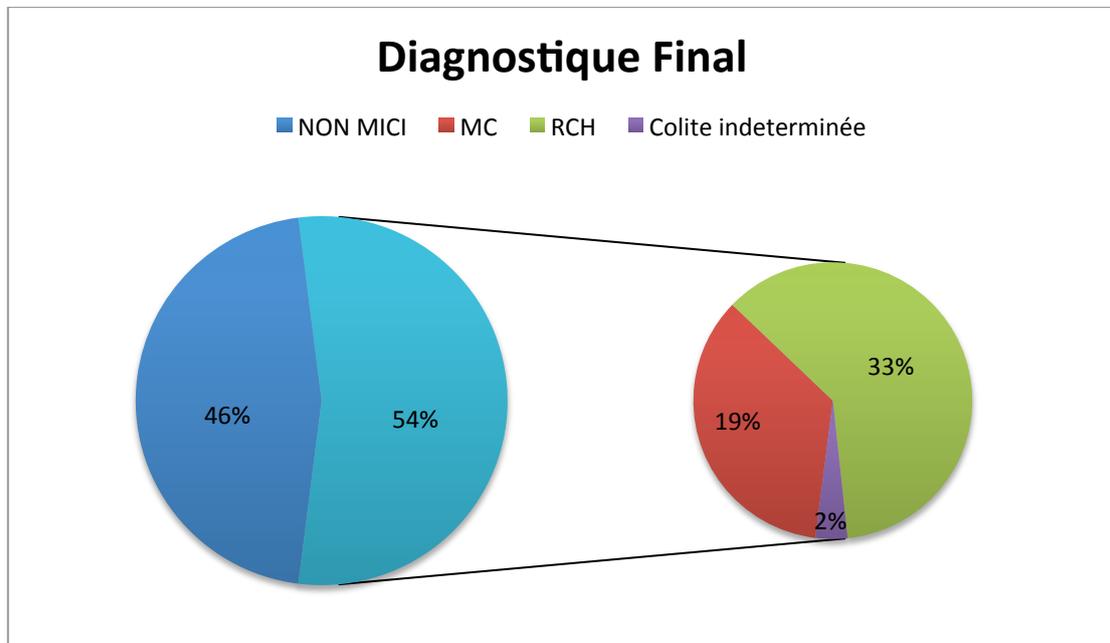
Le suivi évolutif a permis de reclasser ces patients en 496 cas de MICI certaine ou probable et 429 NON MICI (FIGURE 3).

**FIGURE 3 :** Répartition des patients au terme d'au moins 2 ans de suivi



Lors du reclassement en MICI, il s'agissait d'une RCH dans 61% des cas, d'une MC dans 35% des cas et d'une colite chronique inclassable dans 4% des cas (FIGURE 4).

**FIGURE 4 :** Répartition des patients au diagnostic final après au moins 2 ans de suivi



Lors de l'analyse des sous groupes, on observe que près de la moitié des patients des groupes RCH possible et colite aigue deviendront une RCH certaine ou probable (respectivement 47 et 44%).

De la même façon, 43% des patients du groupe MC deviendront un MC certaine ou probable (TABLEAU 1).

**TABLEAU 1 :** Répartition des patients au diagnostic final après 2 ans de suivi selon le diagnostic initial

Diagnostic final	Diagnostic initial		
	RCH possible n=71	Crohn possible n=252	Colite aigue n=602
<b>RCH certaine et probable n=300</b>	33 (47%)	5 (2%)	262 (44%)
<b>Crohn certain et probable n=174</b>	3 (4%)	107 (43%)	64 (10%)
<b>Colite inclassable n=22</b>	0 (0%)	8 (3%)	14 (2%)
<b>NON MICI n=429</b>	35 (49%)	132 (52%)	262 (44%)

### 3. Evolution de l'incidence après au moins 2 ans de suivi de la cohorte de 2006 à 2008

Au diagnostic, l'incidence des MICI certaines et probables est de 9,8/10<sup>5</sup> personnes-années, augmentant à 12,6/10<sup>5</sup> personnes années dans notre étude après suivi et reclassement des colites atypiques.

Etant donné une augmentation essentiellement de la RCH lors du reclassement, c'est l'incidence de la RCH qui augmente le plus. Le pourcentage récupéré lors du suivi est de 38,1% (TABLEAU 2).

**TABLEAU 2 :** Incidence des RCH et MC après suivi et reclassement des colites aiguës atypiques

<b>Incidences (/10<sup>5</sup> personnes-années)</b>	<b>Totale MICI</b>	<b>MC</b>	<b>RCH</b>
<b>Incidence diagnostic initial</b>	9,8	6,7	2,8
<b>Incidence après reclassement</b>	12,6	7,7	4,5
<b>Pourcentage incidence récupéré avec suivi</b>	22,5%	12,9%	38,1%

## 4. Etude comparative des variables au diagnostic des patients évoluant vers une MICI versus une NON MICI

### A. Analyse univariée

#### 1) Critères sociodémographiques, cliniques et morphologiques (TABLEAU 3):

En analyse univariée, les critères retrouvés de façon significative plus fréquemment dans le groupe MICI étaient :

- une atteinte colique macroscopique (92,39% versus 88,18%, p=0,04)
- une atteinte rectale macroscopique (77,64% versus 64,61% ; p<0,001)
- des rectorragies (75,31% versus 62,56% ; p<0,001)
- un âge plus jeune, inférieur à 40 ans (63,51% versus 56,88% ; p=0,04)

En analyse univariée, il était retrouvé de façon significative plus fréquemment dans le groupe NON MICI :

- des douleurs abdominales (63,11% versus 57,94% ; p=0,1)
- une localisation segmentaire des lésions (14,22% versus 8,55% ; p=0,01)

**TABLEAU 3 :** Critères sociodémographiques, cliniques et morphologiques présents au diagnostic initial discriminants du diagnostic final des colites atypiques en MICI ou NON MICI.

VARIABLES AU DIAGNOSTIC INITIAL	MICI	NON MICI	p
Age<40 ans (%)	63,51	56,88	p=0,04
Antécédent lésion anopérinéale (%)	4,66	2,56	p=0,11
Rectorragies (%)	75,31	62,56	p<0,001
Emission de glaires (%)	39,07	33,58	p=0,1
Douleurs abdominales (%)	57,94	63,11	p=0,1
Anopérinéale (%)	7,52	4,24	p=0,04
Rectum macroscopiquement (%)	77,64	64,61	p<0,001
Sigmoïde macroscopiquement (%)	59,70	52,16	p<0,03
Colon macroscopiquement (%)	92,39	88,18	p=0,04
Lésion segmentaire (%)	8,55	14,22	p=0,01

## 2) Critères endoscopiques (TABLEAU 4) :

En analyse univariée, on notera que les éléments les plus fréquemment retrouvés de façon significative dans le groupe MICI étaient :

- un erythème (81,12% versus 69,52% ;  $p<0,001$ )
- des érosions et/ou des ulcérations superficielles (53,73% versus 47,26% ;  $p=0,05$ )
- un œdème muqueux (45,44% versus 37,71% ;  $p=0,02$ )

En analyse univariée, de façon significative étaient retrouvés plus fréquemment dans le groupe NON MICI :

- un ou plusieurs espaces de muqueuse saine (43,78% versus 32,37% ;  $p<0,001$ )
- des ulcérations aphtoides (15,31% versus 10,79% ;  $p=0,05$ )

**TABLEAU 4 :** Critères endoscopiques présents au diagnostic initial discriminants du diagnostic final des colites atypiques en MICI ou NON MICI.

VARIABLES AU DIAGNOSTIC INITIAL	MICI	NON MICI	p
Erythème (%)	81,12	69,52	$p<0,001$
Muqueuse granitée (%)	17,46	14,11	$p=0,2$
Espace muqueuse saine (%)	32,37	43,78	$p<0,001$
Muqueuse oedématié(%)	45,44	37,71	$p=0,02$
Erosions-Ulcérations superficielles (%)	53,73	47,26	$p=0,05$
Ulcérations aphtoides (%)	10,79	15,31	$p=0,05$
Ulcérations profondes (%)	8,73	2,87	$p<0,001$
Pseudomembranes (%)	3,11	1,20	$p=0,07$
Présence de pus/glaires (%)	7,68	4,91	$p=0,1$

### 3) Critères histologiques (TABLEAU 5):

En analyse univariée, de façon significative étaient retrouvés plus fréquemment dans le groupe MICI :

- un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion (98,87% versus 95,87% ;  $p<0,01$ )
- une cryptite et/ou des abcès cryptiques (48,98% versus 40,25% ;  $p=0,01$ )
- la présence d'éosinophiles (37,19% versus 27,90% ;  $p<0,01$ )
- une désorganisation de l'architecture cryptique (29,93% versus 22,22% ;  $p=0,01$ )

En analyse univariée, de façon significative étaient retrouvés plus fréquemment dans le groupe NON MICI :

- une irrégularité villositaire de la muqueuse ( $p=3,46$  versus 0,91% ;  $p=0,01$ )
- une atrophie cryptique (1,48% versus 0,23% ;  $p=0,06$ )

**TABLEAU 5 :** Critères histologiques présents au diagnostic initial discriminants du diagnostic final des colites atypiques en MICI ou NON MICI.

VARIABLES AU DIAGNOSTIC INITIAL	MICI	NON MICI	p
Cryptite/Abcès cryptique (%)	48,98	40,25	$p=0,01$
Désorganisation architecture cryptique (%)	29,93	22,22	$p=0,01$
Atrophie cryptique (%)	0,23	1,48	$p=0,06$
Atrophie muqueuse (%)	6,58	1,48	$p<0,001$
Infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion (%)	98,87	95,87	$p<0,01$
Dépletion mucinique (%)	21,77	9,88	$p<0,001$
Présence d'éosinophiles (%)	37,19	27,90	$p<0,01$
Irrégularité villositaire de la muqueuse (%)	0,91	3,46	$p=0,01$
Présence de microgranulome (%)	1,81	0,5	$p=0,1$

## B. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a mis en évidence l'implication de 6 variables significativement associées à une évolution vers une authentique MICI lors d'une présentation initiale atypique, notamment une variable sociodémographique, une variable clinique, deux variables endoscopiques et deux variables histologiques.(TABLEAU 6)

La présence d'une atrophie muqueuse au diagnostic était la plus fréquente.

**TABLEAU 6 :** Variables prédictives d'évolution vers une MICI en analyse multivariée chez des patients présentant initialement une colite atypique (n=925).

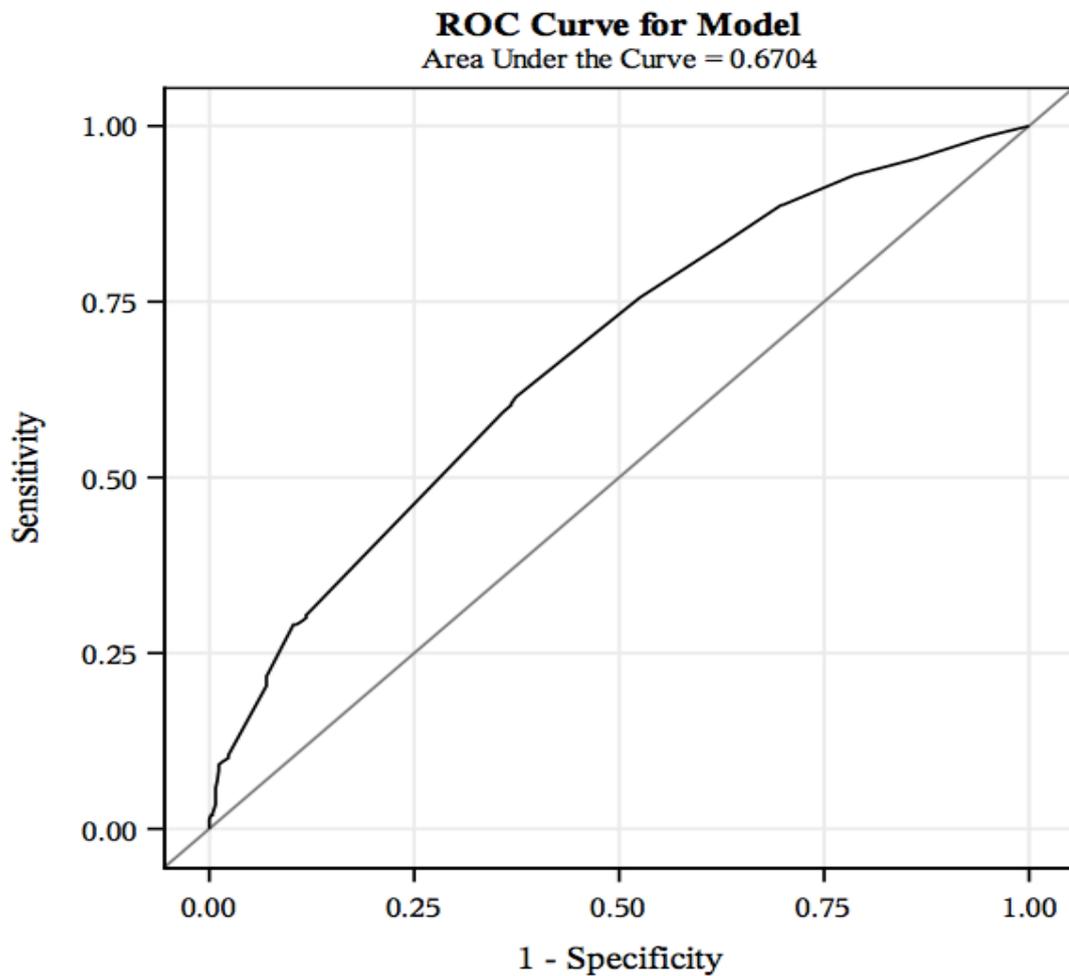
CRITERES	OR	IC 95%
<b><u>Sociodémographique :</u></b>		
- Age<40 ans	1.42	[1.06-1.91]
<b><u>Clinique :</u></b>		
- Rectorragies	1.66	[1.20-2.30]
<b><u>Endoscopique :</u></b>		
- Erythème muqueux	1.90	[1.33-2.72]
- Ulcérations profondes	3.18	[1.57-6.48]
<b><u>Histologique :</u></b>		
- Atrophie muqueuse	5.24	[1.96-14.06]
- Déplétion mucinique	2.12	[1.39-3.23]

## C. Prédicteurs

### 1) Analyse sensibilité des variables recueillies par AUC

Le modèle utilisant la présence de ces 6 variables était prédictif d'évolution vers une MICI dans 67% des cas (FIGURE 5).

**FIGURE 5 :** Courbe ROC : modèle prédictif d'évolution vers une MICI à partir de variables présentes au diagnostic initial.



**2) Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative du modèle**

Il était retrouvé une sensibilité de 52% et une spécificité de 66%. Les valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement de 64% et 54% (TABLEAU 7).

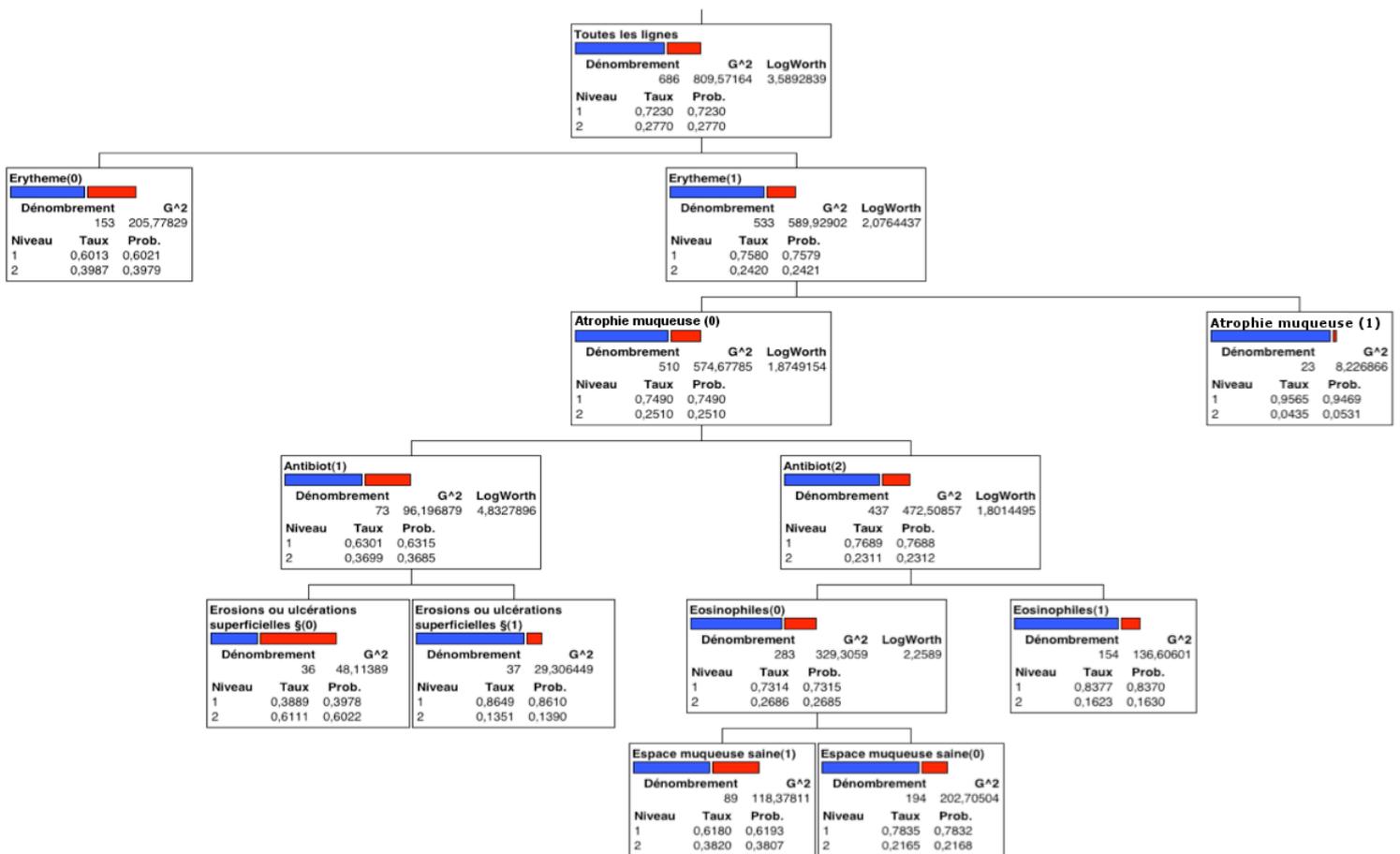
**TABLEAU 7 :** Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative du modèle prédicteur d'évolution vers une MICI

	Réal		
	Mici	Non-Mici	
Prédit	Mici	258 (Vrais positifs)	144 (faux positifs)
	Non-mici	238 (Faux négatifs)	285 (vrais négatifs)

### 3) Arbre décisionnel

Lors de l'analyse par groupement, dans le groupe de patients ayant un érythème endoscopiquement et une atrophie muqueuse histologiquement, la probabilité d'avoir une MICI était de 94%. On notera que cela concerne un faible nombre de patients (FIGURE 6).

**FIGURE 6 :** Représentation de l'analyse par groupement lors de la comparaison des critères présents au diagnostic initial en fonction de l'évolution vers une MICI versus une NON MICI.



## **DISCUSSION**

Le suivi en population générale des patients se présentant initialement avec une colite atypique montre le reclassement en forme certaine ou probable de MICI dans 54% des cas permettant une nouvelle mesure de l'incidence des MICI dans notre région à 12,6 nouveaux cas/an pour 10<sup>5</sup> habitants. Il s'agit dans 61% des cas de RCH.

Dans cette étude, nous avons retrouvé 6 critères présents au diagnostic prédictifs en analyse multivariée de l'évolution vers une authentique MICI comprenant 1 critère sociodémographique (âge < 40 ans), 1 critère clinique (rectorragies initiales), 2 critères endoscopiques (présence d'un érythème sur un segment digestif et/ou présence d'ulcérations profondes) et 2 critères histologiques (atrophie muqueuse et/ou déplétion mucinique).

Mais le modèle mathématique utilisant ces critères était peu prédictif avec une aire sous la courbe de 67%, une sensibilité à 52% et une valeur prédictive positive de 64%. En utilisant la méthode des arbres décisionnels, seul un petit groupe de patients, présentant au diagnostic initial un érythème endoscopique et une atrophie muqueuse histologique avait une forte probabilité (94%) de présenter une authentique première poussée de MICI.

Les patients se présentant avec une colite atypique initiale comprennent soit des colites aiguës avec un court délai diagnostique (< 6 semaines) sans atteinte du grêle ni granulome histologique, soit une forme possible de MICI liée à un tableau initial très pauvre (1 seul critère présent parmi les signes cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques).

Concernant les colites aiguës, il a été précédemment montré dans une étude de la cohorte d'EPIMAD réalisée en 1988 par Notteghem et al. [31] que dans les 2 années suivant le diagnostic initial une récurrence des symptômes digestifs, nécessitant une nouvelle prise en charge, permettait de poser le diagnostic de MICI certaine ou probable dans 52% des cas. Les résultats de l'étude actuelle sont donc comparables à ceux publiés antérieurement par le Registre EPIMAD.

Trois études sur le même sujet ont déjà été réalisées par Schumacher et al. [32] chez 42 patients, Therkildsen et al. [33] chez 32 patients et Mandall et al. [34] chez 238 patients. Dans ces 3 études, le suivi des colites initialement atypiques permettait un reclassement en MICI dans respectivement 62%, 63% et 64% des cas. Cette différence peut être expliquée par des critères diagnostiques, des méthodes et une population de référence différents.

Concernant les facteurs prédictifs d'évolution vers une authentique MICI, nos résultats confirment dans une même population, 20 ans plus tard, ceux publiés par Notteghem et al. [31] avec un âge au diagnostic de la 1<sup>ère</sup> poussée < 40 ans prédictif d'une évolution ultérieure vers une MICI.

Des résultats comparables ont également été observés par Schumacher et al. [32] ; l'âge moyen des patients ayant une MC et une RCH était plus bas que chez les patients présentant une CANS (34 et 37 ans versus 46 ans). Il s'agissait d'une étude prospective hospitalière dont l'objectif principal était l'étude du devenir des patients se présentant avec une diarrhée de durée variable. Ce suivi, comme dans notre étude, permettait de poser dans un second temps le diagnostic de MICI ou d'une « non relapsing colitis » et les auteurs ont également recherché des critères cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques prédictifs de l'évolution d'une MICI. Mais cette étude réalisée en centre de référence n'a concerné que 42 patients avec donc une faible puissance statistique expliquant le peu de résultats significatifs dans cette étude.

Dans certaines études, l'évolution des symptômes a été également retrouvée comme un critère majeur prédictif de MICI. Ainsi dans l'étude de Schumacher G. [35] la durée moyenne des symptômes au cours des MICI était de 83 jours alors qu'elle est de 23 jours dans les colites infectieuses. Dans notre travail, la durée des symptômes est un critère majeur de classement (i.e < 6 semaines entraîne en l'absence d'atteinte de l'intestin grêle et de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire, le diagnostic initial de colite aiguë) et ne pouvait pas être considéré dans l'analyse des facteurs prédictifs.

Dans notre étude, en analyse multivariée, seule la présence de rectorragies était significativement plus fréquente dans le groupe évoluant ultérieurement vers une MICI (OR 1,66 [1.2-2.3]).

Dans l'étude de Schumacher et al. [36], la présence de sang dans les selles était également associée à une évolution vers une MICI (88% versus 50%,  $p < 0,001$ ). Surawicz et al. [13] rapportait également une fréquence accrue des rectorragies chez les patients atteints de MICI mais présentant au diagnostic initial une colite aiguë (92% versus 71%,  $p < 0,01$ ).

Une endoscopie précoce est recommandée dans les bonnes pratiques cliniques chez les patients présentant des symptômes digestifs récents dont les coprocultures sont négatives et qui ne s'améliorent pas après une semaine de traitement [28].

L'aspect endoscopique des colites infectieuses associe généralement une muqueuse friable, hémorragique, des ulcérations à l'emporte pièce recouvertes d'un exsudat mucopurulent de topographie rectosigmoïdienne comparable aux lésions d'une RCH [29].

Schumacher et al. [32] a rapporté comme seul facteur endoscopique associé à une colite d'origine infectieuse la présence de pétéchies. Mais contrairement à nos résultats, cette étude réalisée chez 42 patients ne retrouvait pas de différence dans la fréquence d'un érythème endoscopique et/ou d'ulcérations profondes entre MICI et colite infectieuse. Dans une autre étude, Schumacher et al. [35] a évalué l'évolution des lésions endoscopiques. La coloscopie réalisée chez les malades ayant une MICI ou une colite aiguë non spécifique était jugée normale respectivement dans 33 et 66% des cas à une semaine, 72 et 88% des cas à 1 mois, 68 et 100% des cas à un an. La disparition des lésions coliques était plus rapide au cours des colites infectieuses sans différence significative à 1 mois. La persistance de lésions à un an affirmait le diagnostic de MICI. Jusqu'alors on pouvait penser qu'il n'y avait pas de lésion spécifique d'une MICI ou d'une CANS mais que seule l'évolution des lésions endoscopiques permettait le diagnostic.

Sur le plan histologique, la plupart des auteurs affirme que la désorganisation cryptique est caractéristique de MICI et notamment de RCH [13, 22, 37, 38, 39, 40]. Dans notre étude, en analyse univariée, une désorganisation cryptique était retrouvée plus fréquente dans les MICI, mais non confirmée en analyse multivariée (30% versus 22%,  $p = 0,01$ ). Il est possible que cette désorganisation cryptique soit associée à la durée d'évolution de la MICI. Ainsi, Surawicz et al. [39] a montré que la désorganisation cryptique était présente au cours de la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> semaine après le début des symptômes de la MICI.

Une désorganisation cryptique est retrouvée plus rarement et souvent temporairement chez les patients présentant une colite infectieuse [41, 42].

Le critère histologique le plus important en faveur d'une colite aigue non spécifique était une architecture cryptique normale [13], bien que dans une autre série de Surawicz et al. [39], l'architecture cryptique était retrouvée normale chez près de 50% des patients ayant une 1<sup>ere</sup> poussée de MICI. L'hypothèse avancée par les auteurs est que les biopsies étaient réalisées trop précocement dans l'évolution de la maladie.

Une plasmocytose basale a été aussi rapportée comme prédictif précoce de l'évolution vers une MICI dans les colites aiguës [43]. Celle-ci était suivie par l'apparition d'une désorganisation cryptique, puis une atrophie muqueuse et une augmentation de la distance entre les cryptes et la musculaire muqueuse. Cette chronologie était donc totalement dépendante de la durée d'évolution de la MICI.

Comme dans notre étude, l'atrophie muqueuse a déjà été plus fréquemment retrouvée dans le groupe de patients évoluant ultérieurement vers une MICI que dans le groupe non MICI (31% versus 6%,  $p < 0,01$ ) [43].

Surawicz et al. [39] ont rapporté l'existence d'une atrophie muqueuse chez presque la moitié des patients du groupe MICI (48%) mais chez aucun des patients du groupe CANS ( $p < 10^{-5}$ ).

La présence d'une déplétion mucinique a été rapportée comme plus fréquente chez les patients atteints de RCH que de MC [14,15]. Dans notre étude la présence d'une déplétion mucinique au diagnostic était un facteur discriminant en faveur d'une MICI comparé aux CANS, en analyse multivariée. Ceci est en accord avec les résultats d'une étude réalisée chez 76 patients par Theodossi [38] montrant que la fréquence de la déplétion mucinique n'était pas différente chez les patients atteints de MC et de RCH (69% versus 57%), mais était un des critères les plus discriminants pour différencier une MICI d'une muqueuse normale (17%).

Au contraire de Surawicz et al. [13] qui ne retrouvait pas de différence significative dans la fréquence de la déplétion mucinique entre les groupes MICI et non MICI. D'autres études, par contre, avaient rapporté l'absence de déplétion mucinique dans les colites aiguës type infectieuse [44, 45, 46]. Comme pour la désorganisation des cryptes, la déplétion mucinique semble fonction de la durée d'évolution des symptômes. Ainsi, dans l'étude de Kumar et al. [22] la déplétion mucinique était plus marquée dans la phase de résolution des colites infectieuses.

La déplétion mucinique semble donc plutôt être une réponse à une agression non spécifique. Elle peut même être retrouvée dans des biopsies de colon macroscopiquement normal après une préparation hyperosmolaire [47].

Bien que plusieurs études ont suggéré que les éosinophiles avaient un rôle important dans la MC et dans la RCH [48, 49, 50], nous n'avons pas confirmé ce résultat en analyse multivariée.

Plusieurs auteurs [39, 43] s'accordent à dire que le diagnostic de CANS est basé sur l'absence des signes histologiques présents dans les MICI. Mais d'une part, une inflammation focale liée à la réparation de la muqueuse pendant la phase de résolution d'une CANS peut être confondue avec une MC [40], d'autres parts il a été montré qu'une discordance d'analyse sur une même biopsie entre 2 histologistes pouvait être importante [51, 52]. Cependant bien que les lésions suivent une chronologie et qu'il existe une variabilité inter observateur, comme nous l'avons montré dans notre étude, certains critères histologiques semblent prédictifs de l'évolution vers une MICI dans les formes aiguës ou possibles de MICI.

La force de notre travail est sa réalisation à partir d'un Registre en population générale, permettant l'accès à un nombre élevé de patients (925) consultant pour la première fois pour une colite aiguë ou une forme possible de MICI. Cette étude est ainsi représentative de la pratique quotidienne en gastroentérologie. Grâce aux enquêteurs du Registre, nous avons pu récupérer les compte rendus initiaux détaillés des endoscopies et des biopsies dans près de 90% des cas. Le nombre important de patients a permis de donner une puissance statistique tout à fait cohérente avec le nombre important de variables étudiées.

Cette étude étant réalisée en population générale, sa principale faiblesse est l'hétérogénéité des acteurs (endoscopistes et histologistes) pouvant générer des sur ou sous interprétations des lésions endoscopiques et histologiques.

De même, il s'agissait d'un travail rétrospectif sans relecture des lames histologiques. Les détails concernant la préparation colique ou le nombre de biopsies n'ont pas non plus été rapportés.

En conclusion, cette étude en population générale a montré que les patients consultant pour la première fois pour une colite atypique évoluaient dans plus de 50% des cas vers une authentique MICI, essentiellement une RCH, permettant le calcul réel de l'incidence des MICI mesurée ainsi à 12,6 (+ 22,5% par rapport à l'incidence sans prise en compte du suivi). Chez ces patients avec une forme initiale atypique, six critères présents lors de la 1ère prise en charge étaient prédictifs de l'évolution ultérieure vers une MICI : un âge inférieur à 40 ans, la présence de rectorragie, une muqueuse érythémateuse et la présence d'ulcérations profondes en endoscopie, et la présence d'une déplétion mucinique et d'une atrophie muqueuse en histologie. Néanmoins le modèle mathématique est peu prédictif avec une AUC de 67% et une sensibilité de 52% nous incitant à la poursuite de ce travail en incluant l'étude d'expression de gènes d'inflammation intracellulaire par la méthode de microARN et/ou par la méthode des transcriptomes.

## **REFERENCES**

1. 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.  
*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 May;33(10):1133-42.
2. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A.  
*Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990).* Gut. 1994 Oct;35(10):1433-8.
3. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A.  
*Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).* Gut. 2004 Jun;53(6):843-8.
4. Loftus EV Jr.  
*Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.* Gastroenterology. 2004 May;126(6):1504-17.
5. Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF.  
*Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases.* Rev Prat. 2005 May 15;55(9):949-61.
6. Lindner AE.  
*Inflammatory bowel disease in the elderly.* Clin Geriatr Med. 1999 Aug;15(3):487-97.
7. Adams SM, Bornemann PH.  
*Ulcerative colitis.* Am Fam Physician. 2013 May 15;87(10):699-705.
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.  
*C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep;10(5):661-5.
9. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF.  
*The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study.* Gastroenterology. 2002 May;122(5):1242-7.

10. Hommes DW, van Deventer SJ.  
*Endoscopy in inflammatory bowel diseases.*  
Gastroenterology. 2004 May;126(6):1561-73.
11. Bouhnik Y, Lémann M, Maunoury V, Bitoun A, Colombel JF.  
*Endoscopy in inflammatory bowel disease. In : Gastroenterological endoscopy* Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ eds. Thieme, Stuttgart 2002, 575-597p.
12. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagan BG, Hanauer SB, Lémann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ.  
*Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis.*  
the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).  
Gut. 2012 Apr;61(4):535-542.
13. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV.  
*Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease.*  
Gastroenterology. 1994 Sep;107(3):755-63.
14. N Le Berre, D Heresbach, M Kerbaol, S Caulet, J F Bretagne, J Chaperon, M Gosselin, and M P Ramée  
*Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis.*  
J Clin Pathol. 1995 August; 48(8): 749–753.
15. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).  
*The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis.*  
J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.  
Epub 2010 Jan 15.
16. Bernades P, Hecketsweiler P, Benozio M, Descos L, Geffroy Y, Hemet J, Loygue J, Modigliani R, Potet F, Weill JP.  
*[Proposal of a system of criteria for the diagnosis of cryptogenetic inflammatory enterocolitis (Crohn's disease and hemorrhagic rectocolitis). A cooperative study by the Cryptogenic Enterocolitis Study Group].*  
Gastroenterol Clin Biol. 1978 Dec;2(12):1047-54.
17. Calkins BM, Mendeloff AI.  
*Epidemiology of inflammatory bowel disease.*  
Epidemiol Rev. 1986;8:60-91.

18. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, Turck D, Cortot A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF.  
*Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD).*  
Dig Liver Dis. 2013 Feb;45(2):89-94. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.005. Epub 2012 Oct 27.
  
19. 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.
  
20. Bellaïche G, Beaugerie L.  
*Nouvelles colites infectieuses.*  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B40-B47
  
21. Meuwissen SG, Vandenbroucke-Grauls CM, Geboes K.  
*Spectrum of acute self-limiting colitis: role of the clinician and pathologist.*  
Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Nov;31(8):807-16.
  
22. Kumar NB, Nostrant TT, Appelman HD.  
*The histopathologic spectrum of acute self-limited colitis (acute infectious-type colitis).*  
Am J Surg Pathol. 1982 Sep;6(6):523-9.
  
23. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS.  
*Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans.*  
Gastroenterology 1993; 104 : 1832-47.
  
24. Martin Alexander Storr  
*Microscopic Colitis: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Current Management—An Update 2013*  
ISRN Gastroenterol. 2013
  
25. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ.  
*Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis.*  
Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1194-201. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.054. Epub 2011 Jun 30.
  
26. Drake AA, Gilchrist MJ, Washington JA 2nd, Huizenga KA, Van Scoy RE.  
*Diarrhea due to Campylobacter fetus subspecies jejuni. A clinical review of 63 cases.*  
Mayo Clin Proc. 1981 Jul;56(7):414-23.

27. Dronfield MW, Fletcher J, Langman MJ.  
*Coincident salmonella infections and ulcerative colitis: problems of recognition and management.*  
Br Med J. 1974 Jan 19;1(5898):99-100.
  
28. Abreu MT, Harpaz N.  
*Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis.*  
Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Mar;5(3):295-301.
  
29. Quinn TC, Schuffler MD.  
*The clinical aspects of specific infections of the large bowel and canal including the gay bowel syndrome. Diseases of the colon, rectum and anal canal.*  
Baltimore: Williams and Wilkins, 1988:439-81.
  
30. Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL, Marano CW.  
*Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease.*  
Curr Med Res Opin. 2005 Nov;21(11):1741-54.
  
31. Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, Marti R, Lemahieu M, Nuttens MC, Dupas JL, Colombel JF, Cortot A.  
*[What is the prognosis in unclassified colitis? Results of a cohort study of 104 patients in the Northern-Pas-de-Calais region].*  
Gastroenterol Clin Biol. 1993;17(11):811-5. French.
  
32. Schumacher G, Sandstedt B, Möllby R, Kollberg B.  
*Clinical and histologic features differentiating non-relapsing colitis from first attacks of inflammatory bowel disease.*  
Scand J Gastroenterol. 1991 Feb;26(2):151-61.
  
33. Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, Rasmussen SN.  
*The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study.*  
Scand J Gastroenterol. 1989 Mar;24(2):158-64.
  
34. Mandal BK, Schofield PF, Morson BC.  
*A clinicopathological study of acute colitis: the dilemma of transient colitis syndrome.*  
Scand J Gastroenterol. 1982 Oct;17(7):865-9.
  
35. Schumacher G.  
*First attack of inflammatory bowel disease and infectious colitis. A clinical, histological and microbiological study with special reference to early diagnosis.*  
Scand J Gastroenterol Suppl. 1993;198:1-24. Review.

36. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B.  
*A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis.*  
Scand J Gastroenterol. 1994 Mar;29(3):265-74.
37. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ.  
*Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications.*  
Gut. 1991 Dec;32(12):1514-20.
38. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, Firth J, Dixon M, Leader M, Levison DA, Lindley R, Filipe I, Price A, et al.,  
*Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease.*  
Gut. 1994 Jul;35(7):961-8.
39. Surawicz CM, Belic L.  
*Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease.*  
Gastroenterology. 1984 Jan;86(1):104-13.
40. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD.  
*Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis.*  
Gastroenterology. 1987 Feb;92(2):318-28.
41. Mathan MM, Mathan VI.  
*Morphology of rectal mucosa of patients with shigellosis.*  
Rev Infect Dis. 1991 Mar-Apr;13 Suppl 4:S314-8.
42. Anand BS, Malhotra V, Bhattacharya SK, Datta P, Datta D, Sen D, Bhattacharya MK, Mukherjee PP, Pal SC.  
*Rectal histology in acute bacillary dysentery.*  
Gastroenterology. 1986 Mar;90(3):654-60.
43. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B.  
*A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after*  
Scand J Gastroenterol. 1994 Apr;29(4):318-32.
44. Day DW, Mandal BK, Morson BC.  
*The rectal biopsy appearances in Salmonella colitis.*  
Histopathology. 1978 Mar;2(2):117-31.
45. Mee AS, Shield M, Burke M.  
*Campylobacter colitis: differentiation from acute inflammatory bowel disease.*  
J R Soc Med. 1985 Mar;78(3):217-23.

46. Morson BC.  
*Rectal biopsy in inflammatory bowel disease.*  
N Engl J Med. 1972 Dec 28;287(26):1337-9.
47. Morson BC, and Dawson  
*Inflammatory disorders.*  
In Gastrointestinal Pathology (2nd ed.) Blackwell, Oxford, 1979.
48. Dubucquoi S, Janin A, Klein O, Desreumaux P, Quandalle P, Cortot A, Capron M, Colombel JF.  
*Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease.*  
Gut. 1995 Aug;37(2):242-6.
49. Wright R, Truelove SC.  
*Circulating and tissue eosinophils in ulcerative colitis.*  
Am J Dig Dis. 1966 Nov;11(11):831-46.
50. Oshitani N, Campbell A, Kitano A, Kobayashi K, Jewell DP.  
*In situ comparison of phenotypical and functional activity of infiltrating cells in ulcerative colitis mucosa.*  
J Pathol. 1996 Jan;178(1):95-9.
51. Cook MG, Dixon MF.  
*An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis.*  
Gut. 1973 Apr;14(4):255-62.
52. Giard RW, Hermans J, Ruiter DJ, Hoedemaeker PJ.  
*Variations in histopathological evaluation of non-neoplastic colonic mucosal abnormalities; assessment and clinical significance.*  
Histopathology. 1985 May;9(5):535-41.

## **ABREVIATIONS**

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MC: Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

CI : Colite chronique inclassable

CANS : Colite aigue non spécifique

# ANNEXES

## ANNEXE 1

MC	Certaine	Présence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire à l'examen histopathologique d'une biopsie ou de la pièce chirurgicale, indépendamment de la durée des symptômes.
	Probable	(1) Atteinte colique sans atteinte de l'intestin grêle associée à au moins trois critères parmi les quatre suivants : - (a) diarrhée et/ou douleurs abdominales évoluant depuis au moins six semaines, - (b) atteinte segmentaire colique radiologique et/ou endoscopique, - (c) examen histopathologique compatible avec le diagnostic de MC, - (d) présence de fistule(s) et/ou d'abcès(s) en continuité avec les lésions muqueuses. (2) Atteinte de l'intestin grêle, avec ou sans atteinte colique, indépendamment de la durée des symptômes et associée à au moins deux critères parmi ceux décrits ci-dessus
	Possible	(1) Atteinte colique respectant l'intestin grêle et associée à deux des quatre critères définis ci-dessus. (2) Atteinte de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, indépendamment de la durée des symptômes et associée à un des quatre critères définis ci-dessus.
RCH	Certaine	(1) Diarrhée et/ou douleurs abdominales évoluant depuis au moins six semaines, associées à au moins deux critères parmi les trois suivants : - (a) examen endoscopique typique associant un aspect granité et friable de la muqueuse ou des ulcérations ou les deux, - (b) examen radiologique du colon typique associant des ulcérations, des décollements muqueux et un aspect tubulé, - (c) un examen histopathologique typique. (2) Pièce d'exérèse typique tant à l'examen macroscopique qu'histologique et indépendamment de la durée des symptômes.
	Probable	(1) Diarrhée ou douleurs abdominales ou les deux évoluant depuis au moins six semaines associées à un critère parmi les trois critères définis ci-dessus. (2) Symptômes digestifs sans diarrhée ni saignement digestif évoluant depuis au moins six semaines et associés à deux des critères définis ci-dessus. (3) Pièce d'exérèse typique à l'examen macroscopique, sans critères histologiques spécifiques.
	Possible	Histoire typique évoluant depuis au moins six semaines, sans critères ni morphologiques ni histologiques compatibles avec le diagnostic.
Rectite	Certaine	Même critères que pour la RCH certaine mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocôlon
	Probable	Même critères que pour la RCH probable mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocôlon
	Possible	Même critères que pour la RCH probable mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocôlon
Colites chroniques inclassables		Patients présentant un tableau compatible avec le diagnostic de MC et avec celui de RCH
Colites aiguës		Symptômes évoluant depuis moins de six semaines



**Antécédents familiaux :**

- Crohn 1. Oui 2. Non 0. Inconnu /\_\_/
- RCH 1. Oui 2. Non 0. Inconnu /\_\_/
- Colite indéterminée 1. Oui 2. Non 0. Inconnu /\_\_/

(si oui : précisez le ou les numenreg et lien de parenté) :

- /\_\_/\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/
- 1. Parent
  - 2. Fratrie
  - 3. Enfant
  - 4. 2° degrés
  - 5. conjoint /\_\_/

**Clinique :**

- Transit 1. Normal  
2. Constipation /\_\_/  
3. Diarrhée  
4. Alternance diarrhée/Constipation
- Sang dans les selles /\_\_/
- Glaires dans les selles /\_\_/
- Douleurs abdominales /\_\_/
- Perte de poids / au poids de base ? : /\_\_/  
Si oui : Combien ? (en kg) /\_\_/\_/
- Retard staturo-pondéral /\_\_/
- Hyperthermie /\_\_/
- Signes systémiques (oeil, peau, bouche, articulations...)/\_\_/  
Si oui : Lequel ? (en clair) \_\_\_\_\_
- Masse abdominale 1. Oui  
2. Non  
3. Douteuse /\_\_/  
0. Inconnu
- Pathologie anale (fissure, fistule, abcès...)  
- fissure /\_\_/  
- fistule /\_\_/  
- abcès /\_\_/
- Autres (Syndromes occlusifs, colectasie...)/\_\_/  
Si oui : Lequel ? (en clair) \_\_\_\_\_
- Morbidité associée 1. Grossesse  
2. Complications thrombo-emboliques  
3. Autres, préciser : \_\_\_\_\_ /\_\_/  
9. Aucune pathologie associée
- ASCA 1. Positif  
2. Négatif  
0. Inconnu /\_\_/
- pANCA 1. Positif  
2. Négatif  
0. Inconnu /\_\_/

## **BIOLOGIE**

- Coproculture 0. Non réalisée ou inconnu  
1. Réalisée, normale  
2. Réalisée, positive à l'un ou plusieurs de ces germes suivants : /\_\_/

Cocher : . d'amibiase ? . de staphylocoque doré ?  
. de salmonelles ? . de clostridium ?  
. de shigelles ? . de campylobacter ?  
. de yersinia ? . autre, lequel ? : \_\_\_\_\_

## **EXAMENS MORPHOLOGIQUES :**

- 1. Réalisée et normale
- 3. Réalisée et anormale (remplir fiche)
- 5. Non réalisée
- 0. Inconnu

- Coloscopie totale /\_\_/
- Endoscopie basse /\_\_/
- Iléoscopie /\_\_/
- Radio colique /\_\_/
- Radio du grêle /\_\_/
- Fibro OGD /\_\_/
- Echographie /\_\_/
- Enteroscanner ou IRM  
ou EnteroIRM /\_\_/
- Vidéocapsule /\_\_/

## **Histologie :**

### **A. Biopsies : localisation : \_\_\_\_\_**

- 1. Oui
- 2. Non
- 8. Non réalisée
- 0. Inconnu

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| • Granulome digestif /__/     | • Infiltrat inflamm. spécifique /__/     |
| • Granulome anal /__/         | • Infiltrat inflamm. non spécifique /__/ |
| • Muqueuse normale /__/       | • Perte de substance /__/                |
| • Muqueuse inflammatoire /__/ | • Abscès cryptique /__/                  |
| • Conserv. mucosecrétion /__/ |  |

## B. Pièces d'exérèse : localisation

- 1. Oui
- 2. Non
- 8. Non réalisée
- 0. Inconnu

- |             |        |                                   |        |
|-------------|--------|-----------------------------------|--------|
| • Granulome | /__/_/ | • Nodule lymphoïde                | /__/_/ |
| • Fissure   | /__/_/ | • Mucosecrétion conservée (colon) | /__/_/ |
| • Fistule   | /__/_/ | • Sclérose                        | /__/_/ |

## Synthèse des lésions anatomiques :

- 1. Oui
- 2. Non
- 0. Inconnu

- |                                       |        |                       |        |
|---------------------------------------|--------|-----------------------|--------|
| • Lésion(s) ano-périnéale(s)          | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du rectum (macroscopique) | /__/_/ | • Rectum (micro)      | /__/_/ |
| • Lésion(s) du sigmoïde               | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du colon gauche           | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du colon transverse       | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du colon droit            | /__/_/ |                       |        |
| • Pancolite                           | /__/_/ | • Colon (micro)       | /__/_/ |
| • Lésion(s) de l'iléon                | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du jéjunum                | /__/_/ |                       |        |
| • Lésion(s) du duodénum               | /__/_/ | • Grêle (micro)       | /__/_/ |
| • Autres lésions                      | /__/_/ | • Aut lésions (micro) | /__/_/ |

si oui, préciser : \_\_\_\_\_

- |                               |                  |        |
|-------------------------------|------------------|--------|
| • Type de la Maladie de Crohn | 1. Inflammatoire | /__/_/ |
|                               | 2. Sténosant     |        |
|                               | 3. Pénétrant     |        |

- |   |        |
|---|--------|
| • Lésions(s) segmentaire(s) suspendue(s) sur un même organe | /__/_/ |
| • Lésions bi ou plurifocales sur un même organe :           | /__/_/ |
| • Lésion(s) de plus de 15cm                                 |        |
| - sur le grêle  | /__/_/ |
| - sur le colon  | /__/_/ |
| • Fistule   | /__/_/ |
| • Récidive après résection                                  | /__/_/ |

## Diagnostic final du GE :

- |                      |                                  |        |
|----------------------|----------------------------------|--------|
| 1. RCH certaine      | 8. Proctite probable             |        |
| 2. RCH probable      | 9. Proctite possible             |        |
| 3. RCH possible      | 10. Colite chronique inclassable |        |
| 4. Crohn certain     | 11. Colite aigüe non spécifique  |        |
| 5. Crohn probable    | 12. Autre diagnostic             |        |
| 6. Crohn possible    | 13. Colite aigüe                 | /__/_/ |
| 7. Proctite certaine | 14. Cas inclassé                 |        |

	Rectum	Sigmoïde colon G	Colon Transverse et droit	Caecum	Iléon
<b>A) COLOSCOPIE</b>					
Disparition du réseau vasculaire					
Aspect granité					
Sang et pus à la surface de la muqueuse					
Intervalle de muqueuse saine					
Pseudomembranes					
Pseudopolypes					
Ulcération cicatrisée					
Erythème franc					
Oédème franc					
Ulcération aphtoïde					
Ulcération superficielle					
Ulcération profonde					
Ulcération non précisée					
Sténose non ulcérée					
Sténose ulcérée					
Diverticules					
<b>B) LAVEMENT OPAQUE</b>					
Ulcérations					
Fistule					
Sténoses					
Dilatation					
Double contour					
Raccourcissement					
(aspect tubulé, rétracté, microrectie)					
Diverticule					



**ANNEXE 3**

<p>REGISTRE EPIMAD</p> <p>FACTEURS PREDICTIFS DE MICI</p>
---

NUMENREG: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

NUMGAST :           /\_/\_/\_/\_/

NUMGAST SUIVI : /\_/\_/\_/\_/

code INSEE : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

---

Date de la 1<sup>ère</sup> consultation :           /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date de recueil des données :       /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date des dernières nouvelles :      /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

- CONTACT DU MEDECIN GENERALISTE : OUI    NON   
Non et coordonnées : .....  
.....
- CONTACT D'UN AUTRE SPECIALISTE : OUI    NON

## AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

### DIAGNOSTIC FIN 1 /\_ \_/

3-Rectocolite hémorragique possible

6-Maladie de Crohn possible

9-Proctite possible

13-Colite aiguë

14-Cas inclassé

- Antécédents personnels lésion ano-périnéale : /\_ \_/

Si oui, précisez :

- Abscess
- Fistule
- Fissure

- Signes extra digestifs : /\_ \_/

Si oui précisez : /\_ \_/

1-articulation périphérique

2-articulation centrale

3-œil

4-peau

5 -foie

6-aftose

### BIOLOGIE

- Leucocytes : /\_ \_ \_ \_ \_/mm<sup>3</sup>

- Hémoglobine : /\_ \_ , \_g/dl

- CRP : /\_ \_ \_ mg

- ASCA : /\_ \_/

- pANCA : /\_ \_/

## ENDOSCOPIQUE

Mettre le % de surface atteinte.

- Erythème : /\_/
- Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/ \_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/ \_\_\_  
3-Colon gauche /\_/ \_\_\_  
4-Colon transverse /\_/ \_\_\_  
5-Colon droit /\_/ \_\_\_  
6-Caecum /\_/ \_\_\_  
7-Illéon /\_/ \_\_\_

- Muqueuse granitée : /\_/
- Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/ \_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/ \_\_\_  
3-Colon gauche /\_/ \_\_\_  
4-Colon transverse /\_/ \_\_\_  
5-Colon droit /\_/ \_\_\_  
6-Caecum /\_/ \_\_\_  
7-Illéon /\_/ \_\_\_

- Espace de muqueuse saine : /\_/
- Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/ \_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/ \_\_\_  
3-Colon gauche /\_/ \_\_\_  
4-Colon transverse /\_/ \_\_\_  
5-Colon droit /\_/ \_\_\_  
6-Caecum /\_/ \_\_\_  
7-Illéon /\_/ \_\_\_

- Présence de pétéchies : /\_/
- Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/ \_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/ \_\_\_  
3-Colon gauche /\_/ \_\_\_  
4-Colon transverse /\_/ \_\_\_  
5-Colon droit /\_/ \_\_\_  
6-Caecum /\_/ \_\_\_

7-Illéon /\_/\_\_\_

- Muqueuse oedématiée : /\_/

Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/\_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/\_\_\_  
3-Colon gauche /\_/\_\_\_  
4-Colon transverse /\_/\_\_\_  
5-Colon droit /\_/\_\_\_  
6-Caecum /\_/\_\_\_  
7-Illéon /\_/\_\_\_

- Erosions ou ulcérations superficielles : /\_/

Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/\_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/\_\_\_  
3-Colon gauche /\_/\_\_\_  
4-Colon transverse /\_/\_\_\_  
5-Colon droit /\_/\_\_\_  
6-Caecum /\_/\_\_\_  
7-Illéon /\_/\_\_\_

- Ulcérations aphtoides : /\_/

Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/\_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/\_\_\_  
3-Colon gauche /\_/\_\_\_  
4-Colon transverse /\_/\_\_\_  
5-Colon droit /\_/\_\_\_  
6-Caecum /\_/\_\_\_  
7-Illéon /\_/\_\_\_

- Ulcérations profondes arrondies et irrégulières incluant les décollements muqueux : /\_/

Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/\_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/\_\_\_  
3-Colon gauche /\_/\_\_\_  
4-Colon transverse /\_/\_\_\_  
5-Colon droit /\_/\_\_\_  
6-Caecum /\_/\_\_\_  
7-Illéon /\_/\_\_\_

- Pseudomembranes : /\_/

Si oui, précisez :

1- Rectum /\_/\_\_\_  
2-Sigmoïde /\_/\_\_\_  
3-Colon gauche /\_/\_\_\_

4-Colon transverse /\_/\_\_\_  
5-Colon droit /\_/\_\_\_  
6-Caecum /\_/\_\_\_  
7-Illéon /\_/\_\_\_

- Ulcérations localisées au niveau de la valvule iléocaecale : /\_/
- Inflammation orifice appendiculaire : /\_/
- Iléite de reflux : /\_/

## HISTOLOGIE

- Cryptite/ abcès cryptes : /\_/
- Désorganisation de l'architecture cryptique : /\_/
- Atrophie des cryptes : /\_/
- Réduction cryptique : /\_/
- Infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion ou inflammation de la lamina propria: /\_/
- Erosion/Ulcération : /\_/
- Dépletion mucinique : /\_/
- Présence de cellules de Paneth dans le colon ascendant:/\_/
- Métaplasie des cellules de Paneth : /\_/
- Plasmocytose basale : /\_/
- Irrégularité vilieuse de la muqueuse : /\_/
- Oedème de la muqueuse : /\_/
- Diminution des cellules caliciformes : /\_/
- Infiltration de la lamina propria par les PNN : /\_/
- Signes de régénération épithéliale (augmentation de l'activité mitotique, augmentation du volume nucléaire, persistance déplétion mucinique)
- Microgranulome : /\_/

- Cellules géantes isolées : /\_/
- Cellules épithéloïdes seules : /\_/
- Ulcération profonde : /\_/
- Inflammation profonde : /\_/

SUIVI
-------

DIAGNOSTIC FINAL DE SUIVI :

MICI :

Precisez : /\_/

- 1-RCH certaine
- 2\_RCH probable
- 4-Crohn certain
- 5-Crohn probable
- 7-Proctite certaine
- 8-Proctite probable
- 10-Colite chronique inclassable

NON MICI :

Précisez : /\_/

- 11-Colite aigue non spécifique
- 12- Autre diagnostic
- 15- Non MICI

Date diagnostic Fin : /\_/\_/\_\_\_\_\_/



**AUTEUR : Nom : LE ROY**

**Prénom : Pauline**

**Date de Soutenance : 26 Septembre 2013**

**Titre de la Thèse : Facteurs prédictifs cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques d'évolution vers une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin dans une cohorte en population générale de patients se présentant initialement avec une colite atypique**

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : DES, Hépto-gastro-entérologie**

**Mots-clés : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, colite aiguë**

**Résumé :** Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Leur diagnostic d'emblée peut être difficile en raison de l'absence de signe pathognomonique. De ce fait, Il repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques. Le registre EPIMAD recense en population générale depuis 1988 grâce à l'ensemble des gastroentérologues du nord-ouest de la France, tous les patients consultant pour la première fois pour des symptômes compatibles avec une première poussée de MICI. Grâce aux données de ce Registre, nous savons que près d'1/3 des patients incidents ne peut être classé d'emblée lors de l'expertise en MICI. Il s'agit de patients présentant une colite atypique incluant soit une colite aiguë sans atteinte du grêle ni granulome histologique dont le délai des symptômes est très court soit une forme possible de MICI avec un tableau clinique et morphologique pauvre. **Les buts de notre étude** étaient : 1) de suivre la cohorte de patients recensés par le Registre entre 2006 et 2008 avec un diagnostic initial de « colite atypique » afin de connaître la fréquence de ceux ayant évolué vers une authentique MICI, 2) de mesurer la réelle incidence des MICI dans notre région en prenant en compte ce changement de diagnostic et 3) de mettre en évidence des facteurs présents lors de la première poussée et prédictifs de l'évolution vers une MICI. **Malades et Méthodes :** Entre le 01/01/2006 et le 31/12/2008, 2850 patients incidents ont été recensés incluant 1711 (60%) MICI (1176 MC, 487 RCH et 48 colites inclassables), 1010 (35,5%) colites atypiques et 129 (0,5%) cas d'emblée exclus (autre diagnostic que MICI). Un recueil rétrospectif de l'ensemble des données cliniques, endoscopiques et histologiques au diagnostic ainsi que des événements survenus lors du suivi (censure au 01/06/2013) a été possible chez 925 patients ayant une colite atypique initiale (92%). L'incidence de MICI a été recalculée pour la période 2006-2008 en prenant en compte le diagnostic final. 56 variables sociodémographiques, cliniques, endoscopiques et histologiques présentes lors du diagnostic ont été comparées entre les groupes MICI et non MICI par une régression logistique linéaire afin d'identifier des facteurs prédictifs. La puissance du modèle mathématique obtenu a été évaluée par son Area Under Curve (AUC), ses sensibilité (Se), et valeur prédictive positive (VPP). **Résultats :** La nouvelle expertise a permis de classer après au moins 2 ans de suivi, ces 925 patients en 496 MICI (54%) et 429 non MICI (46%) avec une incidence de 12,6/10<sup>5</sup> habitants soit une augmentation de 22,5% de l'incidence initiale. Six facteurs présents au diagnostic initial de colite atypique étaient prédictifs de l'évolution vers une MICI : âge < 40 ans, rectorragie, érythème muqueux et ulcérations profondes endoscopiques et une atrophie muqueuse et une déplétion mucinique histologiques. Mais le modèle mathématique était peu prédictif avec une AUC de 67%, Se à 52% et VPP de 64%. **Conclusion :** 54% des patients se présentant initialement avec une colite atypique sont en fait d'authentique MICI, permettant une mesure de l'incidence des MICI dans notre région de 12,6/10<sup>5</sup> habitants. Même si nous avons isolé 6 facteurs prédictifs de l'évolution ultérieure vers une MICI, le modèle mathématique avec une AUC de 67% ne permet pas son utilisation en pratique courante et nous incite à poursuivre ce travail en incluant dans le modèle prédictif, l'étude des gènes d'inflammation intracellulaire par la méthode de microARN et/ou par la méthode des transcriptomes.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Cortot**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Desreumaux**

**Madame le Professeur Leteurtre**

**Monsieur le Docteur Vasseur**

**Madame le Docteur Gower-Rousseau**