



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La proctite est-elle une forme mineure
de recto-colite hémorragique chez l'enfant ?
Etude en population générale dans le cadre du registre EPIMAD**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 13 février 2015 à 18h00
Au Pôle Recherche
Par Audrey HOCHART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE

Madame le Docteur Corinne GOWER ROUSSEAU

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CI : colite inclassée

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

Inserm : institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS : institut de veille sanitaire

IS : immunosuppresseur

MC : maladie de Crohn

MEI : manifestation extra-intestinale

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

RCH : recto-colite hémorragique

TNF : tumor necrosis factor

Sommaire

Résumé	12
Introduction	14
Matériels et méthodes	17
I. Population étudiée	17
II. Méthodologie de l'étude et fonctionnement du registre EPIMAD	18
III. Diagnostic de recto-colite hémorragique (RCH) et de proctite	19
A. RCH certaine.....	19
B. RCH probable	20
C. RCH possible	20
D. Proctite	20
IV. Patients inclus.....	21
V. Variables étudiées au diagnostic et au maximum du suivi	21
VI. Descriptions et définitions des variables	22
A. Clinique	22
B. Prise en charge thérapeutique et réponse aux traitements	23
VII. Analyses statistiques	23
Résultats	25
I. Caractéristiques de la cohorte au diagnostic.....	25
II. Phénotype des proctites (formes E1) au diagnostic	26
III. Comparaison des caractéristiques au diagnostic du groupe E1 par rapport au groupe des formes plus étendues (formes E2-E3-E4)	26
IV. Devenir des patients présentant une proctite	27
A. Nombre de poussées par an.....	27
B. Traitements immunosuppresseurs.....	27
C. Traitements anti-TNF	28
D. Extension	28
E. Colectomie	30
V. Comparaison du devenir des enfants présentant une proctite à celui des enfants présentant une forme plus étendue.....	30
A. Nombre de poussées par an.....	30
B. Traitements immunosuppresseurs.....	31
C. Traitements anti-TNF, extension et colectomie	32
VI. Facteurs associés avec l'extension colique en cas de proctite (groupe E1) .	33
Discussion	34
Conclusion	44
Références bibliographiques	45

RESUME

Contexte

Les caractéristiques des enfants présentant une recto-colite hémorragique (RCH) avec au diagnostic une proctite (forme E1 de la classification de Paris), sont peu connues. Le but de notre étude était d'évaluer le devenir et la fréquence des complications (extension colique et colectomie) chez des enfants présentant une proctite, dans une population générale de RCH.

Méthode

Il s'agit d'une étude en population générale (registre EPIMAD) où ont été inclus tous les patients présentant une RCH certaine ou probable, entre janvier 1988 et décembre 2004, âgés de moins de 17 ans au diagnostic et suivis au minimum deux ans. La localisation de la RCH était définie selon la classification de Paris. Les risques cumulés d'extension colique, de recevoir un traitement immunosuppresseur (IS) (azathioprine, méthotrexate) et/ou anti-TNF, et de colectomie étaient estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les groupes étaient comparés par un test log-rank. Les facteurs de risque d'extension colique étaient estimés par un modèle de Cox.

Résultats

Cent cinquante-huit enfants étaient inclus (dont 91 filles), avec un suivi médian de 11,4 ans (Q1 : 8,2 - Q3 : 15,8).

Au diagnostic, 40 enfants (25%) présentaient une proctite (E1). Il n'y avait pas de différence entre le groupe E1 et le groupe des formes plus étendues (E2-E3-E4) pour les paramètres suivants : sexe, âge, antécédents familiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, délai diagnostique et présence de signes extra-digestifs.

Au maximum du suivi, 49% des enfants du groupe E1 avaient présenté une extension de la RCH (33% vers E2, 3% vers E3 et 13% vers E4). Le risque d'extension était de 10% à un an, 45% à cinq ans, 52% à dix et quinze ans. Aucun paramètre n'était associé à l'extension colique.

Les enfants du groupe E1 recevaient moins de traitement IS (10 vs 39% à 10 ans) que le groupe des formes plus étendues.

Le risque de colectomie était de 3% à un an, 10% à cinq ans, et 13% à dix et quinze ans. Il n'y avait pas de différence entre le groupe E1 et le groupe des formes plus étendues pour le risque de recevoir un traitement anti-TNF, de colectomie et d'extension.

Conclusion

Chez l'enfant, la proctite est une forme fréquente de RCH qui ne peut pas être considérée comme une forme mineure. Par rapport aux formes plus étendues, elle a des caractéristiques au diagnostic, un risque d'extension, de colectomie et de traitement anti-TNF comparables, alors que celui de recevoir un traitement IS est moindre.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites inclassées (CI). En 1994, dans la première étude sur l'épidémiologie de la RCH réalisée en France, l'incidence annuelle tous âges confondus était de 3,2 pour 100 000 (10^5) habitants, et le sex ratio (F/M) de 0,8 (1). L'incidence de la RCH tous âges confondus semble actuellement stable, ou en légère diminution (2-6). Une étude française publiée en 2004 dans le cadre du registre EPIMAD mettait en évidence une diminution d'incidence de la RCH, de $4,2/10^5$ en 1988-1990 à 3,5 en 1997-1999 (6). En 2011, une nouvelle étude réalisée également dans le cadre du registre EPIMAD confirmait cette diminution d'incidence tous âges confondus sur une plus longue période d'observation, de $4,3/10^5$ en 1988-1990 à 3,4 en 2006-2007 (7).

La proportion de cas de MICI pédiatriques dépend de l'âge donné comme limite pour définir l'enfance. De ce fait, la proportion de cas de MICI pédiatriques est très variable dans la littérature, pouvant atteindre 25% (8). Dans une étude de 2009, l'incidence pédiatrique de la RCH standardisée par âge et par sexe était de $0,8/10^5$ (95% IC = 0,6-0,9) avant l'âge de 17 ans, pour un sex ratio M/F de 0,6 (9). La MC débute avant l'âge de 17 ans dans 10% des cas et la RCH dans 5% des cas rapportés entre 1988 et 2008 dans le cadre du registre EPIMAD (10).

Sur cette même période (1988-2008), une étude présentée sous forme de communication orale en 2015 rapporte une augmentation considérable de l'incidence

des MICI chez les adolescents âgés de 10 à 16 ans, avec pour la MC une incidence augmentant de $4,3/10^5$ en 1988-1990 à $9,6/10^5$ en 2006-2008 (+ 123% ; $p < 10^{-3}$) et pour la RCH une incidence augmentant de $1,6/10^5$ à $2,9/10^5$ (+ 81% ; $p < 10^{-3}$) (11).

L'incidence de la RCH en pédiatrie est deux à trois fois moindre que celle de la maladie de Crohn et la majorité des études publiées dans la littérature concernent la maladie de Crohn (6,8).

La proctite, ou forme E1 de la classification de Paris, est une forme distale de recto-colite hémorragique, où l'inflammation est limitée au rectum (12). Très peu d'études sont consacrées à cette forme distale. Les caractéristiques et le devenir des enfants présentant au diagnostic une atteinte rectale isolée sont de ce fait peu connus. La dernière étude spécifique sur la proctite de l'enfant, qui porte sur 38 patients, a été publiée en 1997, au tout début de l'utilisation des immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate) en gastro-entérologie pédiatrique et avant la mise sur le marché des biothérapies (13).

La proctite est souvent considérée comme une forme mineure de RCH, ayant une évolution moins agressive. Sa prévalence est plus importante dans les études réalisées en population générale que dans celles réalisées en centres spécialisés de gastro-entérologie (14).

EPIMAD, créé le 1^{er} janvier 1988 à l'initiative des professeurs Antoine Cortot et Jean-Louis Salomez, est le premier registre français d'enregistrement des cas incidents de MICI en population générale. Il n'existait pas de données épidémiologiques en population générale sur les MICI en France avant cette date, et EPIMAD fut reconnu Registre en 1992 par la Commission nationale des registres avec l'appui de l'Inserm et de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

EPIMAD collige les patients atteints de MICI vivant au moment du diagnostic dans quatre départements du Nord-Ouest de la France : Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime. Ces quatre départements ont une population totale de quasiment 6 millions d'habitants soit 9,3% de la population française.

Nous avons étudié à travers le registre EPIMAD les formes localisées E1 de RCH pédiatriques diagnostiquées entre le 1^{er} janvier 1988 et le 31 décembre 2004, et suivies jusqu'au 31 décembre 2009 au plus tard.

L'objectif de l'étude était de répondre aux questions suivantes :

1 - La proctite chez l'enfant est-elle une forme « mineure » de RCH, à moindre risque d'extension, de colectomie et de traitements immunosuppresseurs et anti-TNF ?
Ou s'agit-il d'un groupe comparable à celui des formes plus étendues ?

2 - Est-il possible d'identifier un ou plusieurs paramètres permettant de prédire une évolution à risque d'extension et de colectomie pour les enfants présentant une proctite au diagnostic ?

MATERIELS ET METHODES

I. Population étudiée

Notre étude a concerné tous les patients inclus dans le registre EPIMAD avec un diagnostic de recto-colite hémorragique effectué avant l'âge de 17 ans, entre Janvier 1988 et Décembre 2004.

La population étudiée provenait de 4 départements du Nord-Ouest de la France : le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime (Figure 1). Elle comportait 1 374 700 enfants âgés de moins de 17 ans (618 408 dans le Nord, 351 849 dans le Pas-de-Calais, 125 962 dans la Somme et 278 481 en Seine-Maritime) selon les données Insee du recensement de 2011 (Insee, Recensement Population de 2011). Pour être inclus, les patients devaient résider dans un de ces quatre départements au moment du diagnostic.



Figure 1 : Situation géographique des 4 départements du Nord-Ouest de la France concernés par le registre EPIMAD (7)

II. Méthodologie de l'étude et fonctionnement du registre EPIMAD

Notre étude est une étude rétrospective.

Les 245 praticiens gastroentérologues et les 15 pédiatres gastro-entérologues des quatre départements concernés par le registre EPIMAD ont été informés de la méthodologie et du but de l'étude par une lettre et au cours d'une rencontre.

Le fonctionnement du registre EPIMAD peut être résumé de la façon suivante : chaque gastroentérologue rapporte les nouveaux patients se présentant avec des symptômes compatibles avec une MICI. Les gastro-entérologues sont également contactés systématiquement par téléphone au minimum 3 fois par an par un

enquêteur. Cet enquêteur se rend chez le gastroentérologue afin de remplir un questionnaire standardisé de recueil de données.

Le comité scientifique du registre EPIMAD se réunit tous les 2 mois et est constitué de 5 gastroentérologues hospitaliers, 2 épidémiologistes, un pédiatre gastroentérologue, un gastroentérologue libéral, et un enquêteur (représentant l'ensemble des 7 enquêteurs du registre).

III. Diagnostic de recto-colite hémorragique (RCH) et de proctite

Les patients avec une histoire de colite évoluant depuis moins de six semaines étaient classés comme présentant une colite aiguë. Un suivi systématique avec une évaluation 24 mois après la première visite était alors mis en place afin de pouvoir préciser le diagnostic.

Le diagnostic de RCH était posé par deux experts gastroentérologues. La RCH était définie comme certaine, probable ou possible selon les critères suivants :

A. RCH certaine

(1) Présence de diarrhées et/ou de rectorragies évoluant depuis plus de 6 semaines et au moins deux des trois critères suivants :

(a) aspect endoscopique typique avec muqueuse granuleuse, friable et/ou ulcérations superficielles ;

(b) aspect radiologique typique incluant des ulcérations et/ou des sténoses du côlon ;

(c) aspect histologique compatible avec une RCH sur des biopsies ou sur des spécimens chirurgicaux ou nécropsiques

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

B. RCH probable

(1) Histoire clinique de diarrhées et/ou de rectorragies évoluant depuis plus de 6 semaines et un des trois critères suivants ci-dessus (a, b et c) ;

(2) Histoire clinique évoluant depuis plus de 6 semaines mais sans diarrhée ni rectorragies et avec au moins deux des trois critères ci-dessus (a, b et c) ;

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

C. RCH possible

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

D. Proctite

Les cas de proctite, certaine, probable et possible étaient définis selon les mêmes critères, mais avec un aspect macroscopiquement normal du sigmoïde sus-jacent.

Chez l'adulte, la jonction recto-sigmoïdienne était arbitrairement estimée à 20 cm de la marge anale et considérée comme appartenant au rectum (9). Chez l'enfant, il

n'existe pas de définition spécifique. Il s'agit d'une inflammation limitée au rectum, la jonction recto-sigmoïdienne étant considérée comme appartenant au rectum.

IV. Patients inclus

Les patients avec une coproculture positive, une pathologie néoplasique, ou ayant reçu un traitement antibiotique ou anti-inflammatoire dans le mois précédant le début des symptômes n'étaient pas inclus dans l'étude.

Les seuls patients considérés pour l'étude étaient ceux présentant un diagnostic de RCH certaine ou probable, avec un suivi d'une durée d'au moins deux ans.

V. Variables étudiées au diagnostic et au maximum du suivi

Les données collectées au diagnostic étaient les suivantes : âge, sexe, délai diagnostique, localisation, présence de manifestations extra-intestinales (MEI), antécédents familiaux de MICI.

Les variables étudiées au maximum du suivi étaient les suivantes : localisation, présence de MEI, nombre de poussées par an, traitements reçus, nécessité d'une colectomie.

VI. Descriptions et définitions des variables

A. Clinique

- La **localisation** de la RCH au diagnostic et au maximum du suivi était définie selon la classification de Paris (12) :

La forme E1, ou proctite, est définie comme une atteinte isolée du rectum.

La forme E2, ou colite gauche, est définie comme une atteinte distale à l'angle splénique.

La forme E3, ou colite étendue, est définie comme une atteinte proximale à l'angle splénique.

La forme E4, ou pancolite, est définie comme une atteinte proximale à l'angle hépatique.

- L'**extension** était définie comme la progression de la maladie d'au moins un segment selon la classification de Paris (9).

- Les **MEI** étaient définies par l'existence d'au moins une des atteintes suivantes : cutanée, ophtalmologique, articulaire, biliaire (cholangite sclérosante primitive).

- L'**histoire familiale** de MICI était définie comme la présence d'une MC ou d'une RCH chez au moins un parent du premier degré (père, mère, frère ou sœur).

B. Prise en charge thérapeutique et réponse aux traitements

Les patients étaient considérés comme ayant reçu le traitement si la thérapeutique était débutée au diagnostic ou pendant le suivi.

Les traitements étudiés étaient les suivants :

- corticothérapie orale (budénoside, prednisone, prednisolone) ou intraveineuse (méthylprednisolone) ;
- immunosuppresseurs : azathioprine, méthotrexate ou cyclosporine ;
- anti-TNF α : infliximab.

La chirurgie était définie comme une colectomie subtotalite avec anastomose iléo-rectale ou une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, sous couvert d'une iléostomie transitoire dans les deux cas.

VII. Analyses statistiques

Le taux d'extension est défini comme le taux brut observé en fin de suivi. Le risque cumulé d'extension proximale est estimé par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte du fait que les sujets ne sont pas tous suivis pendant la même durée et qu'il n'est pas possible de savoir si la maladie se serait étendue une fois qu'ils ne sont plus suivis.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (Q1 : percentile 25 - Q3 : percentile 75). Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Les comparaisons de groupes ont été réalisées par tests du khi-deux ou Fisher exact pour les variables qualitatives et à l'aide de tests non paramétriques de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les risques cumulés d'extension colique, de colectomie, de traitement immunosuppresseur et anti TNF ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les groupes ont été comparés par des tests log-rank. Le délai a été défini comme le délai entre le diagnostic et l'évènement (extension, chirurgie, traitement). Pour les patients ne présentant pas l'évènement à la fin du suivi, le délai a été censuré à la date des dernières nouvelles. Les facteurs de risque d'extension colique ont été évalués par un modèle de Cox.

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

I. Caractéristiques de la cohorte au diagnostic

Cent cinquante-huit enfants, dont 67 garçons (42%) ont été inclus dans l'étude. L'âge médian au diagnostic était de 14,5 ans (Q1 : 11 - Q3 : 16) ; le diagnostic de RCH était effectué avant l'âge de 14 ans pour 71 enfants (45%). Le délai médian diagnostique était de 2 mois (Q1 : 1 - Q3 : 5) ; il était supérieur à 6 mois pour 27 enfants (17%). Les patients étaient suivis avec une durée médiane de 11,4 ans (Q1 : 8,1 - Q3 : 15,8).

Au diagnostic, la répartition des cas de RCH selon la localisation était la suivante :

- 40 enfants (25%) présentaient une proctite, ou forme E1
- 60 enfants (38%) présentaient une forme E2
- 16 enfants (10%) présentaient une forme E3
- 42 enfants (27%) présentaient une forme E4

II. Phénotype des proctites (formes E1) au diagnostic

La proctite concernait 40 enfants (15 garçons, 38%), soit un quart des cas de RCH. L'âge médian au diagnostic était de 14 ans (Q1 : 11 - Q3 : 16). Quatre enfants présentaient une MEI (10%) et deux avaient un antécédent familial de MICI (5%).

Au diagnostic, la symptomatologie la plus fréquente était la présence de rectorragies (98% des cas). Les autres symptômes étaient les douleurs abdominales (43%), la présence de glaires dans les selles (40%), la diarrhée (35%) et l'amaigrissement (5%).

III. Comparaison des caractéristiques au diagnostic du groupe E1 par rapport au groupe des formes plus étendues (formes E2-E3-E4)

Le groupe d'enfants présentant une proctite (E1) était comparable au groupe de RCH à formes étendues (E2-E3-E4) pour tous les paramètres étudiés au diagnostic (sexe, âge, délai diagnostique, présence de MEI, présence d'antécédents familiaux de MICI) :

- Pour le **sexe**, 15 (38%) des 40 patients du groupe proctite étaient des garçons contre 52 (44%) des 118 patients dans le groupe E2-E3-E4 (p=0,47).

- L'**âge** médian au diagnostic était de 14 ans (11-16) pour les patients du groupe proctite contre 15 ans (12-16) pour les patients du groupe E2-E3-E4 (p=0,61). Vingt

(50%) patients du groupe proctite étaient âgés de moins de 14 ans au diagnostic contre 51 (43%) dans le groupe E2-E3-E4 ($p=0,46$).

- Quatre (10%) des patients du groupe proctite présentaient des **MEI** au diagnostic contre 8 (7%) dans le groupe E2-E3-E4 ($p=0,51$).

- Le **délai diagnostique** médian était de 2 mois (1-3) pour les patients du groupe proctite et de 2 mois également (1-6) pour les patients du groupe E2-E3-E4 ($p=0,25$). Pour 5 (13%) des enfants du groupe proctite, le délai diagnostique était supérieur à 6 mois contre 22 (19%) dans le groupe E2-E3-E4 ($p=0,40$).

- Deux (5%) des enfants du groupe proctite présentaient des **antécédents familiaux** de MICI contre 15 (13%) dans le groupe E2-E3-E4 ($p=0,17$).

IV. Devenir des patients présentant une proctite

A. Nombre de poussées par an

Le nombre médian de poussées de la maladie était de 0,12 par an (Q1 : 0 - Q3 : 0,43), ce qui correspond à une poussée tous les 8 ans.

B. Traitements immunosuppresseurs

La probabilité de recevoir un traitement immunosuppresseur était de 5% à un an, 8% à cinq ans, 10% à dix ans et 14% à quinze ans.

C. Traitements anti-TNF

La probabilité de recevoir un traitement anti-TNF était de 0% à un an, 3% à cinq, dix et quinze ans.

D. Extension

La probabilité d'extension de la RCH au delà du rectum était de 10% à un an, 45% à cinq ans, et de 52% à dix ans et quinze ans (Figure 2).

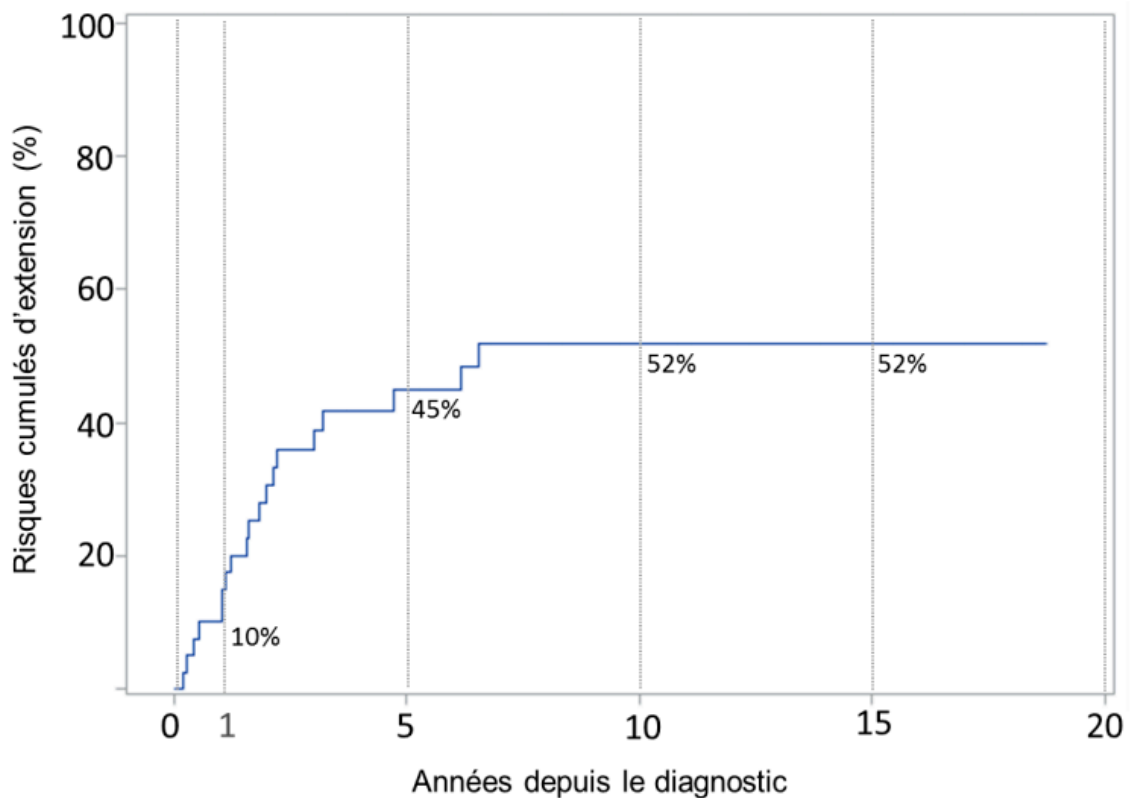


Figure 2 : Risques cumulés d'extension pour les patients présentant une proctite au diagnostic

Au maximum du suivi, 19 enfants avec une proctite (49%) au diagnostic avaient évolué vers une forme plus étendue :

- Treize enfants (33% des proctites) avaient évolué vers une forme E2 de RCH ;
- Un enfant (3% des proctites) avait évolué vers une forme E3 de RCH ;
- Cinq enfants (13% des proctites) avaient évolué vers une forme E4 de RCH.

Au maximum du suivi, la répartition des cas de RCH selon la localisation était la suivante (Figure 3) :

- 21 enfants (13%) présentaient une proctite, ou forme E1
- 43 enfants (27%) présentaient une forme E2
- 18 enfants (12%) présentaient une forme E3
- 76 enfants (48%) présentaient une forme E4

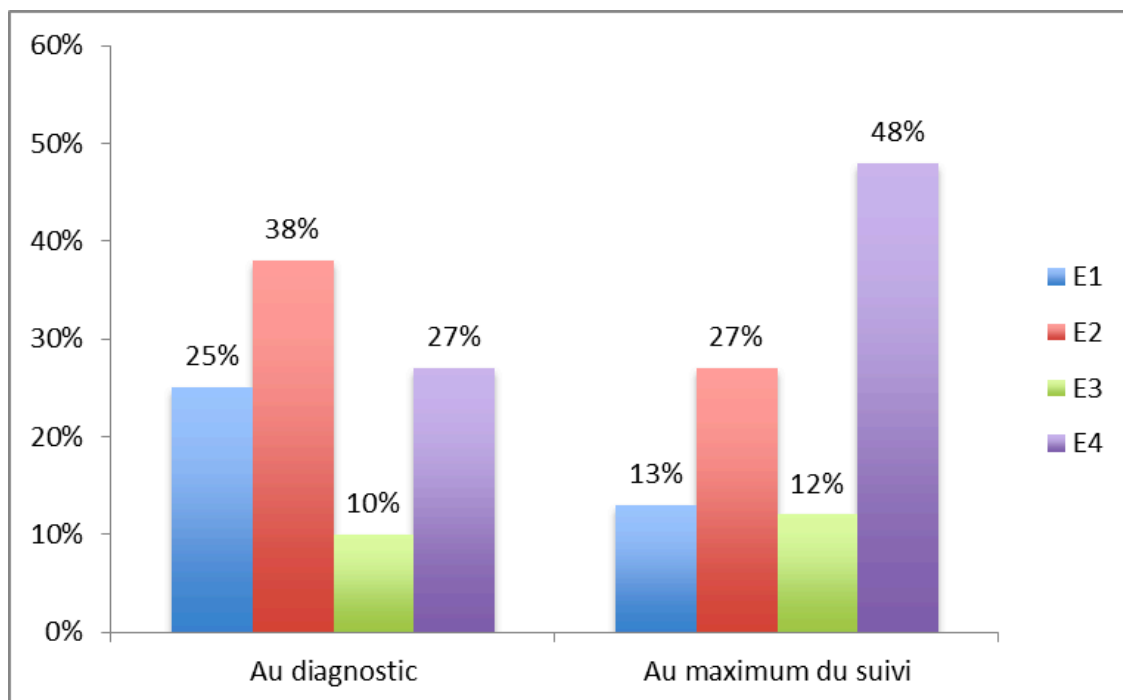


Figure 3 : Localisation de la RCH au diagnostic et au maximum du suivi selon la classification de Paris

E. Colectomie

Le risque de colectomie était de 3% à un an, 10% à cinq ans, 13% à dix ans et 15% à quinze ans.

V. Comparaison du devenir des enfants présentant une proctite à celui des enfants présentant une forme plus étendue

A. Nombre de poussées par an

Le nombre de poussées par an était significativement moins élevé dans le groupe des proctites que dans celui des formes étendues (médiane de 0,12 vs médiane de 0,36 ; $p=0,01$) (Figure 4).

Dans le groupe des proctites, 18 patients (45%) n'ont pas présenté de poussée de leur RCH pendant le suivi contre, 23 patients (20%) dans le groupe des patients avec une forme étendue de RCH.

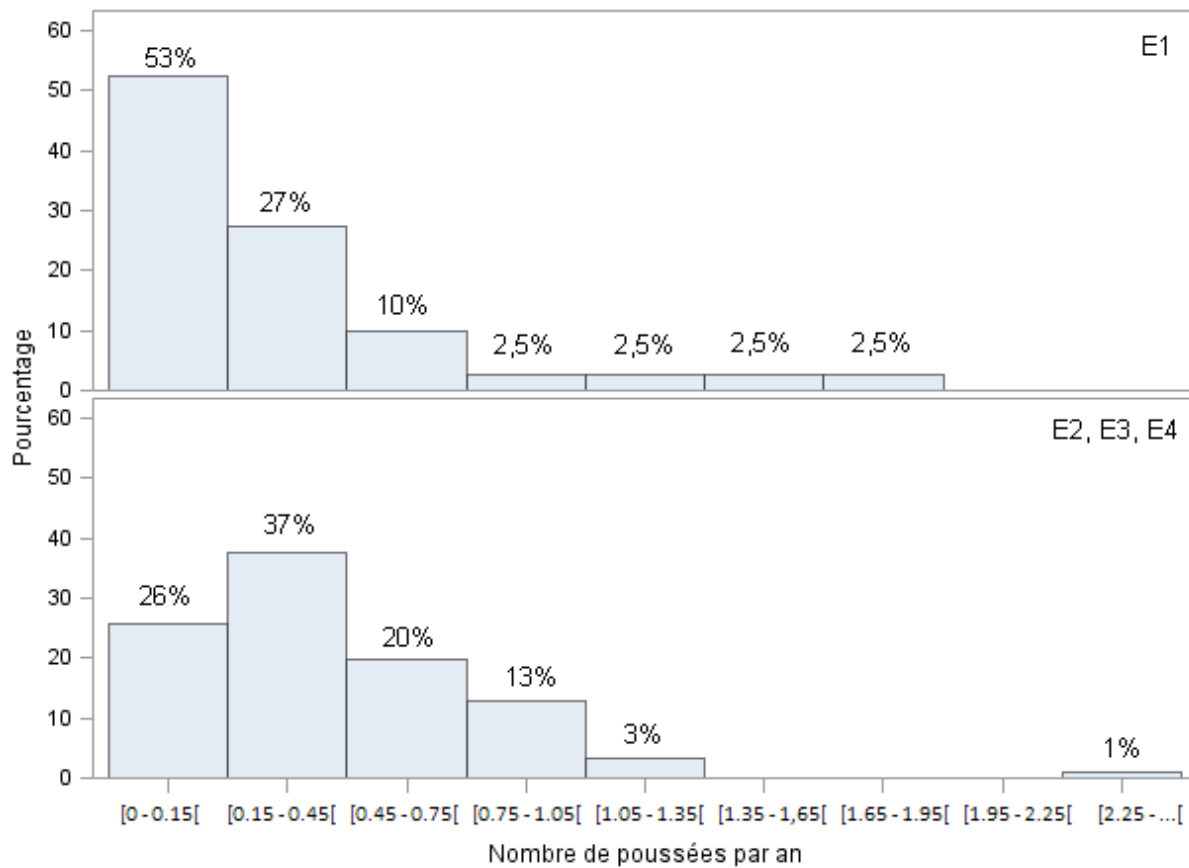


Figure 4 : Nombre de poussées par an dans le groupe des formes étendues (E2-E3-E4) et dans le groupe des proctites (E1)

B. Traitements immunosuppresseurs

Le groupe des enfants avec une proctite recevait significativement moins de traitements immunosuppresseurs ($p=0,0049$) que le groupe des formes étendues (E2 ou E3 ou E4) (Figure 5).

Dans le groupe des formes étendues, la probabilité de recevoir un traitement immunosuppresseur était de 14% à un an (contre 5% dans les proctites), 33% à cinq ans (contre 8%), 39% à dix ans (contre 10%) et 41% à quinze ans (contre 14%).

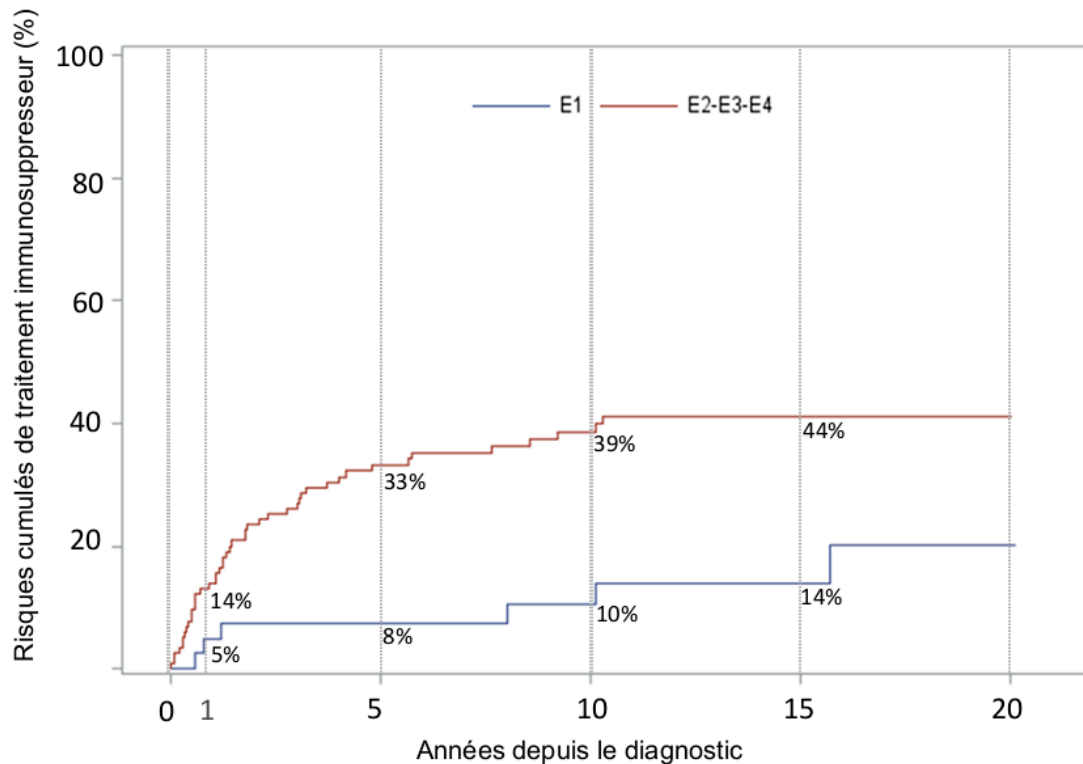


Figure 5 : Risques cumulés de recevoir un traitement immunosuppresseur pour le groupe E1 et pour le groupe E2-E3-E4

C. Traitements anti-TNF, extension et colectomie

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe des proctites et le groupe des formes étendues (E2 ou E3 ou E4) pour le risque de recevoir un traitement anti-TNF ($p=0,26$), d'avoir une extension de la RCH ($p=0,89$) et de subir une colectomie ($p=0,22$).

Dans le groupe des formes étendues (E2-E3-E4), la probabilité de recevoir un traitement anti-TNF était de 0% à un an (contre 0% dans le groupe des proctites), 3% à cinq (contre 3%), 4% à dix ans (contre 3%) et 10% à quinze ans (contre 3%).

Dans le groupe des formes étendues (E2-E3-E4), la probabilité d'extension était de 15% à un an (contre 10% dans le groupe des proctites), 37% à cinq (contre 45%), 50% à dix ans (contre 52%) et 71% à quinze ans (contre 52%).

Dans le groupe des formes étendues (E2-E3-E4), la probabilité de colectomie était de 8% à un an (contre 3% dans le groupe des proctites), 18% à cinq ans (contre 10%), 22% à dix ans (contre 13%) et 24% à quinze ans (contre 15%).

VI. Facteurs associés avec l'extension colique en cas de proctite (groupe E1)

Seule la corticothérapie semble associée à l'extension colique dans le groupe E1. En effet, le risque d'extension était supérieur chez les patients traités par corticothérapie (OR=2,37, IC : 0,96-5,84), mais sans atteindre une différence statistiquement significative (p=0,06).

Aucun facteur de risque d'extension colique n'a pu être mis en évidence, qu'il s'agisse du sexe (p=0,18), de la présence de glaires dans les selles (p=0,39), de diarrhée (p=0,65) ou de douleurs abdominales (p=0,39).

Les autres facteurs (présence de symptômes extra-digestifs au diagnostic, antécédents familiaux de MICI, présence de sang dans les selles au diagnostic, amaigrissement au diagnostic, prise d'immunosuppresseurs avant l'extension) n'ont pas pu être étudiés compte tenu du trop faible effectif.

DISCUSSION

Notre étude montre que la proctite est une forme fréquente de la RCH à début pédiatrique et qu'elle ne peut pas être considérée comme une forme mineure. Par rapport aux formes plus étendues, les caractéristiques au diagnostic, les risques d'extension et de colectomie sont comparables. Seul le nombre de poussées par an de la maladie est inférieur chez les enfants présentant une proctite à celui des enfants présentant une forme plus étendue. Le risque de recevoir un traitement immunosuppresseur est moindre en cas de forme localisée au rectum.

La proctite représentait un quart des cas de RCH au diagnostic dans notre cohorte pédiatrique de population générale. Ce résultat est analogue à celui d'autres études pédiatriques réalisées soit en population générale, où la proportion de proctite au diagnostic était de 25% dans une étude américaine réalisée au Texas chez 120 enfants (14), soit en centre spécialisé avec 29% de proctite au diagnostic dans une étude italienne réalisée chez 110 enfants (15).

En 2005, Heyman et al réalisaient une étude dans 6 centres spécialisés aux Etats-Unis, concernant 393 enfants avec une RCH. Ils mettaient en évidence une proportion de 10% de proctite au diagnostic ainsi qu'une augmentation de la proportion de proctite au diagnostic avec l'âge de l'enfant au diagnostic (4% de proctite au diagnostic chez les enfants de moins de 5 ans, 11% de proctite au diagnostic chez les enfants de 6 à 12 ans et 12% de proctite au diagnostic chez les adolescents de 13 à 17 ans) (16). En 2008, le pourcentage de proctite pédiatrique n'était que de 4% au

diagnostic dans une étude réalisée en Ecosse dans un centre de référence de gastroentérologie pédiatrique (17).

Les variations de proportion de proctite au diagnostic peuvent être expliquées par le lieu de l'étude, le recrutement en centre spécialisé ou en population générale, le délai diagnostique, l'âge de la population étudiée, et par la méthodologie permettant le diagnostic de la maladie (définition endoscopique, radiologique ou histologique de l'atteinte de la RCH). Ces données confirment l'intérêt d'une étude en population générale (étant donné le biais de recrutement potentiel des centres spécialisés), la nécessité de critères préétablis de diagnostic ainsi que l'intérêt d'un diagnostic en aveugle par des experts gastroentérologues.

Chez l'adulte, la proportion de proctite est très variable. Les résultats étaient semblables aux nôtres dans une étude néerlandaise publiée en 2013, avec 29% de proctite au diagnostic en population générale réalisée chez 188 patients (18), dans une étude chinoise publiée en 2014, avec 24% de proctite au diagnostic chez 25 cas incidents (19), et dans une étude crétoise publiée en 2006, avec 24% de proctite au diagnostic chez 256 patients suivis en centre spécialisé (20). La proportion de proctite au diagnostic était de 33% dans une cohorte norvégienne en population générale, chez 519 patients adultes (21).

En centres spécialisés de gastroentérologie, Stallmach et al mettaient en évidence 16% de forme E1 au diagnostic (22), Margagnoni et al mettaient en évidence 22% de forme E1 au diagnostic dans sa cohorte italienne de 807 patients diagnostiqués entre 1984 et 2008 (23), alors que Park et al mettaient en évidence 44% de proctite au diagnostic dans une étude sud-coréenne réalisée de 1989 à 2005 et incluant 304 patients (24).

Dans notre cohorte de proctite, l'âge médian au diagnostic était de 14 ans, 38% étaient des garçons, 10% présentaient des MEI et 5% avaient un antécédent familial de MICI. L'âge médian au diagnostic est légèrement supérieur à celui des études de Malaty et al (10 ans) (14) et de Hyams et al (12 ans) (13). La proportion de MEI au diagnostic est semblable à celle précédemment rapportée par Hyams et al chez l'enfant (8%) (13) mais inférieure à celle rapportée dans 2 études chez l'adulte, avec respectivement 37% et 18% (20,25). La présence d'antécédents familiaux de MICI est peu fréquente au diagnostic de proctite avec 16% d'antécédents familiaux chez l'enfant dans l'étude d'Hyams et al (13) et respectivement 7 et 13% dans deux études effectuées chez l'adulte (20,25). Malaty et al rapportaient une prédominance statistiquement significative de la proctite chez les filles (30%) par rapport aux garçons (17%) ($p=0,04$). Cette prédominance féminine est retrouvée dans d'autres études, mais de façon non significative. Tout d'abord chez l'enfant, la proportion de proctite était de 58% de filles dans le groupe E1 de Hyams et al (13) et 62% de filles dans notre étude. Chez l'adulte, cette légère prédominance est retrouvée dans une étude américaine en 2012 avec 54% de femmes parmi les 636 patients avec une proctite (26) et dans une étude dans un centre spécialisé turc avec 57% de femmes parmi 62 patients avec une proctite (27). Le résultat inverse était rapporté par Chazicostas et al, avec 63% d'hommes dans leur cohorte de proctite (20).

Concernant leur devenir, les patients avec une forme E1 présentaient dans notre cohorte moins de poussées que les patients avec une forme étendue de RCH (E2-E3-E4). Cette donnée est peu étudiée dans la littérature et les résultats sont discordants.

Chez l'enfant, en 2007, dans une étude chez 32 patients présentant une RCH toutes formes confondues, le nombre de jours médians d'hospitalisation était de 13

pendant les deux années du suivi alors qu'il était de 2 jours chez les enfants avec une proctite (28).

Chez l'adulte, Alkim et al n'ont pas retrouvé de différence significative, avec une moyenne de 2 poussées pendant le suivi de leurs patients avec une proctite contre 2,5 poussées chez les patients avec une forme plus étendue de RCH (27). Il n'existe pas d'autre étude comparant dans une même série le nombre de poussées des proctites au nombre de poussées des formes étendues.

Dans l'étude de Kim et al, 42% des patients ont présenté une poussée de leur proctite dans les 10 ans suivant le diagnostic. Dans l'étude de Høie et al, 67% des patients avec une RCH (toutes formes confondues) ont présenté une poussée de leur maladie dans les 10 ans (29). Dans l'étude de Park et al, 72% des patients ont présenté une poussée de leur RCH (toutes formes confondues) dans les 10 ans suivant le diagnostic (24). A l'inverse, dans l'étude norvégienne IBSEN, les patients adultes avec une proctite avaient plus de poussées au cours de leur suivi que les patients avec une forme étendue de RCH. Chez les patients avec une proctite, les risques cumulés de poussées de la maladie étaient de 54% dans la 1^{ère} année et de 71% de 1 à 5 ans après le diagnostic contre respectivement 47 et 69% chez les patients avec une forme étendue de la RCH (21).

Dans notre cohorte, les patients avec une forme E1 recevaient significativement moins d'immunosuppresseurs que ceux avec une forme étendue (10% à 10 ans pour le groupe des proctites contre, 39% à 10 ans pour le groupe des formes étendues). Ce résultat a déjà été démontré dans la population adulte, dans une étude réalisée par Stalmmach et al, où les adultes présentant une RCH étendue étaient plus souvent traités par immunosuppresseurs que ceux présentant une forme localisée de la maladie (22).

Le pourcentage d'enfants traités par immunosuppresseurs pour une proctite au diagnostic dans notre étude était de 5% à un an et de 14% à 15 ans, alors que dans les cohortes de RCH pédiatriques toutes formes confondues, 25% des enfants étaient sous immunosuppresseurs à un an et 69% à la fin du suivi dans la cohorte de Aloi et al (15). Ils étaient 35% à avoir reçu un immunosuppresseur à un an et 60% à 10 ans dans la cohorte pédiatrique de Van Limbergen et al (17) et 56% à 10 ans dans la cohorte de Malaty et al (14).

Cette proportion très diminuée de traitements immunosuppresseurs chez les enfants avec une proctite suggère que les patients avec une proctite au diagnostic soient traités de manière moins agressive, ce qui faciliterait l'extension de la maladie.

Dans notre cohorte, le recours à un traitement anti TNF n'était pas différent entre les patients présentant une proctite et ceux présentant une forme plus étendue. Le nombre d'enfants traités par anti TNF est cependant très faible (3% à 15 ans pour les proctites et 10% à 15 ans pour les formes E2-E3-E4), car les biothérapies étaient très peu utilisées dans les RCH pédiatriques avant 2009 (29). En 1997, aucun enfant n'était traité par anti-TNF pour une proctite dans l'étude de Hyams et al (13). Dans l'étude de Malaty et al sur une période 1986 à 2003, seuls 5% des enfants sont traités par infliximab à la fin du suivi car la molécule a été autorisée aux Etats-Unis en 1998 (14). Dans l'étude de l'équipe d'Aloi publiée en 2013, sur les RCH pédiatriques diagnostiquées entre 2006 et 2011, et avec un suivi médian de 2 ans, l'utilisation des biothérapies était plus fréquente avec 20% des enfants traités par Infliximab au maximum du suivi (15).

Notre étude a montré un risque important d'extension colique, confirmant la sévérité de la proctite pédiatrique : 49% des proctites de notre cohorte se sont

étendues à la fin du suivi et le risque cumulé d'extension à 10 ans était estimé à 52%. Ce taux est semblable à celui de 40% d'extension pour les proctites dans l'étude pédiatrique d'Hyams et al (13), de 50% d'extension pour les proctites dans l'étude pédiatrique d'Aloi et al (15) mais bien inférieur à celui rapporté par Malaty et al, où parmi les 29 proctites, 20% évoluaient vers une forme E2 et 80% vers une forme E3 (soit un taux d'extension de 100% à la fin du suivi) (14).

Dans les études chez l'adulte, le taux d'extension colique était légèrement moins important avec des taux d'extension à la fin du suivi de 27% à 40% et des risques d'extension à 10 ans estimés entre 37% et 54%.

En 2000, une étude multicentrique était réalisée par Meucci et al, en centres spécialisés, sur le devenir des proctites chez 341 adultes. Le risque cumulé d'extension proximale à 10 ans était de 54% (30). Le taux d'extension proximale des proctites était de 30 % dans une étude italienne de 2004 chez 138 patients de centres spécialisés (31). En 2006, dans une étude norvégienne, en population générale chez 454 patients, le taux d'extension des proctites à la fin des 5 années de suivi était de 28% (32). Dans l'étude de Chazicostas et al, le risque cumulé d'extension était de 37% à 10 ans (20). Dans l'étude IBSEN et dans l'étude de Kim et al, les taux d'extension proximale des proctites étaient également de 28% (25,32). Dans les cohortes de centres spécialisés, le risque d'extension des proctites était de 45% à 10 ans dans l'étude de Park et al (24) et de 40% dans l'étude italienne de Margagnoni et al (23).

Ces différences de taux d'extension colique entre les différentes études peuvent être expliquées par les différences de méthodologie utilisée pour définir la localisation de la maladie au diagnostic, et au cours du suivi. Certains auteurs définissent la localisation et l'atteinte de la maladie de manière macroscopique (endoscopique), et d'autres de manière microscopique (histologique), ce qui peut facilement expliquer des taux différents d'extension (33,34).

Dans notre étude, le risque d'extension augmente de manière importante dans les 5 premières années suivant le diagnostic, puis se stabilise. L'extension de la RCH semble se faire de manière rapide au décours du diagnostic. Ce résultat est rapporté dans d'autres études. Chez l'enfant, la durée médiane d'extension après le diagnostic des proctites était de 3 ans dans l'étude d'Hyams et al (13). Chez l'adulte, la durée médiane d'extension après le diagnostic des proctites était de 4 ans dans l'étude d'Alkim et al (27). Dans l'étude française de Karoui et al, chez 70 patients avec une RCH, l'extension colique avait lieu dans l'année suivant le diagnostic (35). Dans l'étude de Kim et al, les courbes de Kaplan-Meier mettaient en évidence un risque d'extension colique augmentant rapidement dans les premières années suivant le diagnostic puis en plateau à partir de la huitième année (25).

Etant donné le nombre limité d'enfants avec une proctite au diagnostic, aucun des facteurs testés (présence de symptômes extra-digestifs au diagnostic, antécédents familiaux de MICI, présence de sang dans les selles au diagnostic, amaigrissement au diagnostic, prise d'immunosuppresseurs avant l'extension) n'a pu être défini comme un facteur prédictif de maladie sévère ou d'extension.

En pédiatrie, pour des raisons semblables liées à des effectifs trop faibles, Aloï et al (chez 110 enfants) et Malaty et al (chez 115 enfants) n'ont pas pu mettre en évidence de facteur de risque d'extension de la RCH (14,15).

Chez l'adulte, le fait d'être non-fumeur était un facteur de risque d'extension de la proctite dans la cohorte de Chatzicostas et al. avec un Odds Ratio à 4,39 ($p=0,046$) (20), mais également dans l'étude de Meucci et al (30). Dans l'étude de Kim et al, en population adulte, les facteurs de risque d'extension de la maladie étaient la nécessité de recourir à une corticothérapie au diagnostic, un score de Mayo (score de sévérité de la maladie étudiant la fréquence des selles, les saignements, le score de gravité

endoscopique et l'appréciation globale du médecin) élevé (25), et le nombre fréquent de rechutes et d'hospitalisations pendant le suivi (25,31). De la même façon, en 2000, Meucci et al avaient déjà mis en évidence une augmentation du risque d'extension en cas de poussées fréquentes de la maladie (nombre supérieur à 3 par an), et de traitement par corticothérapie ou immunosuppresseurs entre le diagnostic et le moment de l'extension (30). Le nombre de poussées fréquentes de la maladie était un facteur de risque d'extension de la RCH également décrit dans les études d'Alkim et al. ($p=0,001$) (27) et de Pica et al. ($p<0,001$) (31). Le dernier facteur de risque d'extension rapporté dans la littérature était le jeune âge au diagnostic dans l'étude de Solberg et al ($p=0,04$) (21) et dans l'étude de Farmer et al ($p=0,06$) (36).

A partir de ces résultats, nous pouvons expliquer en partie l'importance du taux d'extension de notre cohorte. En effet, notre population présente deux facteurs de risque d'extension : le jeune âge au diagnostic (formes à début pédiatrique uniquement) et la non-exposition au tabac.

Les mécanismes d'extension de la maladie ne sont pour le moment pas bien connus (37).

Le taux de colectomie dans notre étude était de 3% à 1 an, 10% à 5 ans, 13% à 10 ans et de 15% à 15 ans. Ce résultat est comparable à celui rapporté dans la littérature des RCH toutes formes confondues, avec 16% de colectomie à 10 ans dans l'étude de Malaty et al (14) et 14% de colectomie à 5 ans dans l'étude d'Aloi et al (15). Notre étude concerne les patients diagnostiqués entre janvier 1988 et décembre 2004 et suivis jusqu'en 2009, expliquant la faible utilisation d'anti-TNF (10% à 15 ans) qui pourraient réduire le risque de colectomie dans les études ultérieures avec un suivi plus long (38,39). En 2009, Sandborn et al. avaient mis en évidence dans leur essai thérapeutique randomisé contre placebo, chez 728 patients adultes avec une RCH

toute formes confondues, une diminution du risque de colectomie de 41% dans le groupe infliximab par rapport au groupe placebo ($p=0,02$) (40).

En 1997, le taux de colectomie était de 5% à la fin du suivi dans l'étude de Hyams mais le suivi médian était court (4 ans) (13). Dans l'étude d'Howarth et al, chez des enfants diagnostiqués entre 2000 et 2003, le taux de colectomie était à 9% à la fin du suivi, mais, là aussi le suivi était court (2 ans) et les auteurs émettent l'hypothèse d'un taux de colectomie plus important en cas de suivi plus prolongé (28).

Dans notre étude, le risque de colectomie semble augmenter de façon importante dans les 5 premières années suivant le diagnostic, puis se stabilise. Ce résultat est analogue à celui d'Aloi et al, avec un risque de colectomie augmentant rapidement à la suite du diagnostic, puis stable à 14% à partir de 2 ans après le diagnostic (15). Le suivi était trop court dans les autres études pédiatriques pour comparer ce résultat.

Notre étude présente certaines forces et faiblesses inhérentes à sa méthode.

La principale limitation de notre étude est son caractère rétrospectif. Le suivi a été arrêté en 2009, et le nombre de traitements par biothérapie est faible, pouvant influencer le risque de colectomie et/ou d'extension. Nous n'avons pas pu évaluer tous les facteurs pouvant être associés à l'extension colique (présence de symptômes extra-digestifs au diagnostic, antécédents familiaux de MICI, présence de sang dans les selles au diagnostic, amaigrissement au diagnostic, prise d'immunosuppresseurs avant l'extension) étant donné la faiblesse de l'effectif d'enfants avec une proctite non étendue à la fin du suivi.

La principale force de notre étude est d'être une étude réalisée en population générale, avec un important recrutement évitant les biais de sélection et de

recrutement. Les données recueillies sont de bonne qualité grâce au travail des enquêteurs et de médecins spécialisés dans les MICI, le diagnostic de RCH est posé avec une méthodologie rigoureuse et validée, et le suivi long (au moins 2 ans) permet d'évaluer l'évolution clinique à long terme.

Ces résultats doivent être confirmés par de grandes études prospectives, avec un suivi plus long, afin d'identifier par des paramètres cliniques et/ou biologiques un sous-groupe de patients à haut risque, requérant un suivi endoscopique plus régulier et des traitements plus agressifs, même si ces patients ont une forme localisée au diagnostic.

CONCLUSION

Chez l'enfant, la proctite est une forme fréquente (25%) de RCH, qui ne doit pas être considérée comme une forme mineure.

Par rapport aux formes plus étendues, les caractéristiques au diagnostic, les risques d'extension et de colectomie des proctites sont comparables. Seuls le nombre de poussées par an de la maladie et le risque de recevoir un traitement immunosuppresseur sont inférieurs chez les enfants présentant une proctite à celui des enfants présentant une forme plus étendue. Aucun des facteurs testés (présence de symptômes extra-digestifs au diagnostic, antécédents familiaux de MICI, présence de sang dans les selles au diagnostic, amaigrissement au diagnostic, prise d'immunosuppresseurs avant l'extension) n'a pu être défini comme un facteur prédictif de maladie sévère ou d'extension.

Ces résultats doivent maintenant être confirmés par des études prospectives, afin de pouvoir identifier un sous-groupe de patients à haut risque, requérant un suivi et des traitements plus agressifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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; 35: 1433-8.
2. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; 74: 460-1.
3. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093-4.
4. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 49-55.
5. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989; 30: 618-22.
6. Molinié 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; 53: 843-8.
7. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, 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). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.

8. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 509-23.

9. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2080-8.

10. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013; 45: 89-94.

11. Ghione S, Sarter H, Armengol-Debeir L, Fumery M, Savoy G, Dauchet L et al. Increase of inflammatory bowel disease incidence in teenagers in a prospective population-based-study over a 21-year period (1988-2008). Tenth Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Barcelona, February 18-21, 2015 (Accepté pour communication).

12. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-21.

13. Hyams J, Davis P, Lerer T, Colletti RB, Bousvaros A, Leichtner A, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 149-52.

14. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, Garnett EA, Ferry GD. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 77-83.

15. Aloï M, D'Arcangelo G, Pofi F, Vassallo F, Rizzo V, Nuti F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013 ;7: 509-15.
16. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; 146: 35-40.
17. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-22.
18. Nuij VJAA, Zelinkova Z, Rijk MCM, Beukers R, Ouwendijk RJT, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2215-22.
19. Yang H, Li Y, Wu W, Sun Q, Zhang Y, Zhao W, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based study. *PloS One* 2014; 9: 101296.
20. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Potamianos S, Paspatis G, Mouzas I, Romanos J, et al. Factors associated with disease evolution in Greek patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 21.
21. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-40.
22. Stallmach A, Nickel L, Lehmann T, Bokemeyer B, Bürger M, Hüppe D, et al. Parameters of a severe disease course in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12574-80.

23. Margagnoni G, Fasci Spurio F, Feigusch L, Koch M, Papi C, Aratari A. Long term course of ulcerative colitis in the prebiologic era. A retrospective study in a tertiary referral center. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 275-83.
24. Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 278-83.
25. Kim B, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Proximal disease extension and related predicting factors in ulcerative proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 177-83.
26. Richter JM, Kushkuley S, Barrett JA, Oster G. Treatment of new-onset ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 248-56.
27. Alkim C, Alkim H, Dağlı U, Parlak E, Ulker A, Sahin B. Extension of ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 382-7.
28. Howarth LJ, Wiskin AE, Griffiths DM, Afzal NA, Beattie RM. Outcome of childhood ulcerative colitis at 2 years. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1790-3.
29. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692-701.
30. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 469-73.

31. Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F, Marcheggiano A, Crispino P, Rivera M, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 731-6.
32. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold Ø, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 543-50.
33. Niv Y, Bat L, Ron E, Theodor E. Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1046-51.
34. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1564-9.
35. Karoui S, Kallel L, Dahmani Z, Boubaker J, Filali A. [Frequency of proximal colonic extension of distal ulcerative colitis]. *Tunis Med* 2007; 85: 669-72.
36. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1137-46.
37. Fdez-Morera JL, Rodrigo L, López-Vázquez A, Rodero SR, Martínez-Borra J, Niño P, et al. MHC class I chain-related gene A transmembrane polymorphism modulates the extension of ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003; 64: 816-22.
38. Filippi J, Allen PB, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1440-7.
39. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30: 223-30.

40. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60.

AUTEUR : Nom : HOCHART

Prénom : Audrey

Date de Soutenance : Vendredi 13 février 2015

Titre de la Thèse : La proctite est-elle une forme mineure de recto-colite hémorragique chez l'enfant? Etude en population générale dans le cadre du registre EPIMAD

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : pédiatrie

DES + spécialité : pédiatrie

Mots-clés : Rectocolite hémorragique – proctite – pédiatrie – extension – colectomie

Résumé

Contexte : Les caractéristiques des enfants présentant une recto-colite hémorragique (RCH) avec au diagnostic une proctite (forme E1 de la classification de Paris), sont peu connues. Le but de notre étude était d'évaluer le devenir et la fréquence des complications (extension colique et colectomie) chez des enfants présentant une proctite, dans une population générale de RCH.

Méthode : Il s'agit d'une étude en population générale (registre EPIMAD) où ont été inclus tous les patients présentant une RCH certaine ou probable, entre janvier 1988 et décembre 2004, âgés de moins de 17 ans au diagnostic et suivis au minimum deux ans. La localisation de la RCH était définie selon la classification de Paris. Les risques cumulés d'extension colique, de recevoir un traitement immunosuppresseur (IS) (azathioprine, méthotrexate) et/ou anti-TNF, et de colectomie étaient estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les groupes étaient comparés par un test log-rank. Les facteurs de risque d'extension colique étaient estimés par un modèle de Cox.

Résultats : Cent cinquante-huit enfants étaient inclus (dont 91 filles), avec un suivi médian de 11,4 ans (Q1 : 8,2 - Q3 :15,8). Au diagnostic, 40 enfants (25%) présentaient une proctite (E1). Il n'y avait pas de différence entre le groupe E1 et le groupe des formes plus étendues (E2-E3-E4) pour les paramètres suivants : sexe, âge, antécédents familiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, délai diagnostique et présence de signes extra-digestifs. Au maximum du suivi, 49% des enfants du groupe E1 avaient présenté une extension de la RCH (33% vers E2, 3% vers E3 et 13% vers E4). Le risque d'extension était de 10% à un an, 45% à cinq ans, 52% à dix et quinze ans. Aucun paramètre n'était associé à l'extension colique. Les enfants du groupe E1 recevaient moins de traitement IS (10 vs 39% à 10 ans) que le groupe des formes plus étendues. Le risque de colectomie était de 3% à un an, 10% à cinq ans, et 13% à dix et quinze ans. Il n'y avait pas de différence entre le groupe E1 et le groupe des formes plus étendues pour le risque de recevoir un traitement anti-TNF, de colectomie et d'extension.

Conclusion : Chez l'enfant, la proctite est une forme fréquente de RCH qui ne peut pas être considérée comme une forme mineure. Par rapport aux formes plus étendues, elle a des caractéristiques au diagnostic, un risque d'extension, de colectomie et de traitement anti-TNF comparables, alors que celui de recevoir un traitement IS est moindre

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Dominique TURCK, Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX, Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE et Madame le Docteur Corinne GOWER ROUSSEAU