



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Baisse de l'incidence des colites indéterminées chez l'adulte au sein du registre EPIMAD sur la période 1988-2014.

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2019 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Pierre Mayer

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Desreumaux

Assesseurs :

Madame le Docteur Delphine Ley

Madame le Docteur Corinne Gower-Rousseau

Madame le Docteur Maria Nachury

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Benjamin Pariente

Avertissement

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

Liste des abréviations

MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC	Maladie de Crohn
RCH	Rectocolite hémorragique
CI	Colite indéterminée
IQR	Ecart interquartile
AIA	Anastomose iléo-anale
ASCA	Anti-corps anti-saccharomyces cerevisia
pANCA	Anti-corps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques

TABLE DES MATIERES

Table des matières	3
Résumé	4
Introduction	5
Matériel et méthodes	7
I. Le Registre EPIMAD.....	7
II. Sélection des patients	8
III. Objectif de l'étude.....	10
IV. Analyses statistiques	10
Résultats	12
I. Caractéristiques des patients.....	12
II. Evolution de l'incidence des MICI entre 1988 et 2014.....	14
III. Reclassement des CI chez l'adulte de 1988 à 2014.....	18
Discussion	20
Conclusion	23
Bibliographie	24

RESUME

Contexte : Les colites indéterminées (CI) sont une entité mal définie. Leur incidence varie entre 5 et 15%. Des études ont retrouvé des taux élevés de reclassement en maladie de Crohn (MC) ou rectocolite hémorragique (RCH) lors de leur suivi. L'objectif de ce travail était d'étudier en population générale l'évolution de l'incidence des CI et leur reclassement entre 1988-2014.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle au sein du registre EPIMAD, incluant tous les diagnostics de CI fait après l'âge de 17 ans entre 1988 et 2014 (n=476). Un dossier était classé en CI s'il s'agissait d'une MICI colique avec des arguments pour une MC et RCH, selon l'algorithme diagnostique validé du registre EPIMAD¹. Le reclassement était défini par un changement de diagnostic lors du suivi.

Résultats : De 1988 à 2014, 24 304 cas incidents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont été recensés, dont 8449 (66,2%) MC, 3839 (30,1%) RCH et 476 (3,7%) CI. Une baisse significative de l'incidence des CI était observée, passant de 6% (1988-1996) à 2% (2006-2014) ($p < 0,0001$), alors que l'incidence de la MC et de la RCH augmente ($p < 0,0001$). Cent vingt-huit patients (27%) ont eu une réévaluation avec un délai médian de 1 an (IQR [1,2]) après le diagnostic. Quarante-huit ont été reclassés en MC (38%) et 41 en RCH (32%), soit un taux de reclassement de 70%. Il n'y a pas de différence statistique dans le taux de reclassement des CI en MC ou RCH ($p = 0,56$).

Conclusion : Au sein du registre EPIMAD, une baisse significative de l'incidence des CI en population générale sur la période 1988-2014 est observée. Ceci pourrait s'expliquer par l'amélioration des performances diagnostiques permettant un meilleur classement initial et interroge sur la pertinence du maintien de l'entité des CI.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent à l'heure actuelle trois entités, la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite indéterminée (CI). Classiquement, il est décrit un pic d'incidence chez l'adulte jeune pour ces pathologies, mais on retrouve de nombreux cas dans la population pédiatrique (âge < 17 ans), ainsi que dans la population des plus de 60 ans. La MC est une pathologie pouvant toucher tout le tube digestif (avec des atteintes iléales isolées, iléocoliques droites ou iléopancoliques mais aussi des atteintes coliques isolées) à la différence de la rectocolite hémorragique et de la colite indéterminée qui sont des maladies affectant uniquement le rectum et le colon.

La première description des CI a été faite par Price en 1978². Cette description a été réalisée sur des pièces de colectomies où il a été retrouvé à l'examen histologique des arguments en faveur d'une MC (atteinte muqueuse avec intervalle de muqueuse saine, ulcérations fissurantes et inflammation transmurale) mais également en faveur d'une RCH (atteinte muqueuse continue, distorsion des glandes et diminution du nombre des cellules caliciformes) ce qui ne permettait pas de conclure à l'une des deux entités classiques de MICI, suggérant donc l'existence d'une troisième entité, la CI^{3,4}.

Depuis, la définition de CI a progressivement évolué. Les cliniciens se sont appropriés le concept afin de classer des patients présentant une MICI avec une atteinte colique isolée et présentant des arguments cliniques, morphologiques, endoscopiques et histologiques empêchant de conclure de manière certaine en faveur d'une MC ou d'une RCH. Les CI représentent ainsi environ 5 à 15% des nouveaux diagnostics de MICI^{5,6}. Leur prévalence est estimée à 3-7/100 000 habitants. La

prévalence des CI dans la population pédiatrique est bien plus élevée que dans la population adulte⁷⁻¹² et a été estimée dans une méta-analyse récente à 12,7% chez les enfants versus 6% chez l'adulte¹³. Les CI posent donc un réel problème diagnostic mais également de prise en charge¹⁴. Dans ce contexte, en 2005, le *World Congress of Gastroenterology* à Montréal, a proposé une révision de la classification des MICI ainsi que des critères de diagnostic¹⁵. En ce qui concerne les CI, il a été proposé la définition suivante : « *la colite indéterminée doit être évoquée pour des patients chez lesquels il existe des arguments cliniques et endoscopiques pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin de localisation colique, sans atteinte de l'intestin grêle et sans preuves histologiques ou autres (clinique, endoscopique ou radiologique) en faveur d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique* ». Cependant aucune définition validée des CI n'a été élaborée chez l'adulte et les CI restent toujours un diagnostic par défaut. Différentes études épidémiologiques et séries chirurgicales avec suivi au long cours des patients montrent qu'au sein de la population adulte on assiste à un reclassement des CI en MC ou en RCH, notamment après répétition des examens d'imagerie et des examens endoscopiques^{9,16-22}. Il s'agit selon les différentes études réalisées d'un groupe très hétérogène de patients, avec au cours de l'évolution un taux de reclassement en MC ou RCH allant de 50 à 80%^{8,9,14}.

Les CI n'ont donc pas de définition précise, leur évolution et leur incidence dans le temps ne sont pas bien connues. L'objectif de ce travail était d'étudier en population générale l'évolution de l'incidence des CI chez l'adulte sur la période 1988-2014 ainsi que leur reclassement.

MATERIEL ET METHODES

I. Le Registre EPIMAD

Le registre EPIMAD est un registre épidémiologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin concernant six millions d'habitants du nord de la France soit 9,3% de la population française^{1,23,24}. Il concerne les départements du Nord, du Pas-de-Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime (Figure 1). Deux cent cinquante gastro-entérologues et 12 gastro-pédiatres participent à la déclaration des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La majorité des cas, soit 80%, sont rapportés par des gastro-entérologues libéraux, 14% des cas sont rapportés par des gastro-entérologues de centres hospitaliers généraux et 6% des cas sont rapportés par des gastro-entérologues de centres de référence universitaires.



Figure 1 : Départements du registre EPIMAD

Sept enquêteurs sont chargés de récupérer auprès des gastro-entérologues et des gastro-pédiatres les données des cas pouvant correspondre à une MICI. Les

données sont ensuite expertisées en double aveugle par deux experts du registre. Les tests de concordance réalisés pour évaluer l'expertise du registre dans le classement des dossiers retrouve une concordance de 97% entre les experts. Le registre EPIMAD est un réseau ville-hôpital unique permettant de recenser l'ensemble des nouveaux cas de MICI.

II. Sélection des patients

Sur la période 1988–2014, 24 304 cas dont 12 764 cas de MICI considérés par les experts du registre comme « certaine » ou « probable » ont été recensées. Parmi elles, 476 cas de CI âgées de plus de 17 ans ont été observées (Tableau 1). Chaque dossier a bénéficié d'une expertise en double aveugle par les gastro-entérologues experts du registre et le classement en CI survenait s'il s'agissait d'une MICI de localisation uniquement colique et qu'il n'existait pas d'arguments cliniques, morphologiques et histologiques en faveur d'une MC ou d'une RCH. Le classement était réalisé selon l'algorithme diagnostique validé du registre EPIMAD^{1,23}.

Diagnostic initial	n	%
RCH certaines	1561	6.42
RCH probables	791	3.25
RCH possibles	323	1.33
MC certaines	2520	10.37
MC probables	5929	24.4
MC possibles	2654	10.92
PU certaines	831	3.42
PU probables	656	2.7
PU possibles	333	1.37
CI	476	1.96
CA non spécifiques	4	0.02
Exclues	396	1.63
Colites aiguës	6133	25.23
Inclassés	1490	6.13
Non expertisés	207	0.85
Total	24304	100
Cas classants	12764	52.5

Tableau 1 : Répartition des diagnostics initiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin sur la période 1988-2014.

RCH= rectocolite hémorragique ; MC= maladie de Crohn ; PU= proctite ; CI= colite indéterminée ; CA= colite aiguë

Pour cette étude, la période 1988–2014 a été divisée en trois périodes de 9 ans, à savoir, 1988–1996, 1997–2005 et 2006–2014. Le taux d'incidence des différentes MICI était standardisé sur l'âge.

Dans le registre EPIMAD, aucun suivi systématique de la cohorte des CI n'a été entrepris. Les données à disposition sont donc celles récupérées par les enquêteurs lors de leur passage chez les différents gastro-entérologues et gastro-pédiatres participant au registre. En ce qui concerne les données de reclassement, celles-ci ont été communiquées au registre si le diagnostic était modifié dans les 6 semaines suivant le diagnostic initial de MICI et le classement en MC, RCH ou CI ou au-delà des 6 semaines si un évènement était rapporté par les cliniciens aux enquêteurs au cours du suivi clinique.

III. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude en population générale au sein du registre EPIMAD était, (1) d'étudier l'incidence des CI chez l'adulte sur la période 1988 – 2014 et (2) d'étudier le taux de reclassement au sein de la cohorte des CI au cours du suivi chez les patients pour lesquels nous disposions d'informations quant à l'évolution de leur maladie.

IV. Analyses statistiques

Les taux d'incidences ont été calculés comme le nombre de cas incidents (nouveaux diagnostics) rapporté à la population à risque (personnes-années). Afin d'identifier des évolutions dans les incidences des MICI, la période d'étude a été divisée en 3 périodes de 9 ans (1988–1996, 1997–2005, 2006–2014). Les taux d'incidences ont été calculés pour chaque maladie et par sexe. Les résultats sont donnés en termes de nombre de cas pour 100 000 personnes-années et présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les taux d'incidence ont été standardisés sur l'âge (population de référence Européenne, Eurostat 2013). Pour chacun des 4 départements de la zone EPIMAD, les données de population par sexe et par âge ont été obtenues de l'INSEE et sont basées sur le recensement exhaustif de la population jusque 2004 puis sur des échantillons aléatoires après 2004.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (p25-p75), les variables qualitatives par la fréquence et le pourcentage. Les comparaisons de groupes ont été réalisées à l'aide de tests du Chi-deux ou Fisher

exact pour les variables qualitatives ; à l'aide de tests non paramétriques de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les tendances d'évolution des incidences dans le temps ont été testées à l'aide d'un modèle log-linéaire de Poisson prenant en compte les personnes-années (offset du modèle) et la surdispersion si nécessaire.

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Entre 1988 et 2014, 476 cas de CI âgés de plus de 17 ans ont été recensés dans les départements participants au registre EPIMAD. A noter que les inclusions dans le registre EPIMAD pour le département de la Seine-Maritime n'ont débuté qu'en 1990. Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des malades à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 2.

Dans le groupe de CI, la proportion d'homme était de 246/476 cas (51.7%), et de 6686/12 288 cas (54.4%) dans le groupe de MC et de RCH ($p= 0.009$). L'âge au diagnostic était plus élevé dans la population de CI, 36 ans [26 ; 51] contre 30 ans [23 ; 42] dans le groupe de MC et de RCH ($p<0.0001$). De même le délai pour le diagnostic de la maladie était plus important dans le groupe CI, 4 années [3 ; 12] contre 3 [2 ; 10] dans le groupe de MC et de RCH ($p<0.0001$). On retrouvait moins souvent des antécédents familiaux de MICI dans le groupe CI (24 cas (5.0 %)) par rapport au groupe de MC et de RCH (1228 cas (10.0 %)) ($p<0.0001$).

	CI (n= 476)	MC + RCH (n= 12 288)	p
Sexe (homme)	246 (51.7 %)	6686 (54.4 %)	0.009
Âge au diagnostic	36 [26 ; 51]	30 [23 ; 42]	<0.0001
Délai au diagnostic (année)	4 [3 ; 12]	3 [2 ; 10]	<0.0001
Antécédents familiaux	24 (5.0 %)	1228 (10.0 %)	<0.0001
Clinique			
Douleurs abdominales	310 (65.1 %)	8266 (67.3 %)	0.329
Diarrhée	323 (67.9 %)	7943 (64.6 %)	0.149
Sang	314 (66.0 %)	5866 (47.7 %)	<0.0001
Glaire	182 (38.2 %)	3489 (28.4 %)	<0.0001
Examens complémentaires			
Coloscopie totale	383 (80.5 %)	9861 (80.2 %)	0,909
Iléoscopie	113 (23.7 %)	4553 (37.0 %)	<0.0001
Fibroscopie	127 (26.7 %)	5339 (43.4 %)	<0.0001
Entéro-TDM/Entéro-IRM	7 (1.5 %)	1019 (8.3 %)	<0.0001
Chirurgie d'emblée			
	13 (2.7 %)	928 (7.5 %)	<0.0001

Tableau 2 : Caractéristiques des patients atteints de colites indéterminées sur la période 1988-2014.

CI= colite indéterminée ; MC= maladie de Crohn ; RCH= rectocolite hémorragique ; n= nombre de patients

En ce qui concerne la présentation clinique on retrouvait plus fréquemment la présence de sang dans 314 cas (66.0 %) dans le groupe CI par rapport à la population de MC et de RCH avec 5866 cas (47.7 %) ($p < 0.0001$). La présence de glaire était aussi plus fréquente dans le groupe CI, 182 cas (38.2 %) contre 3489 cas (28.4 %) dans le groupe de MC et de RCH ($p < 0.0001$).

On ne retrouvait pas de différence dans le taux de réalisation de coloscopie totale dans les deux groupes (383 coloscopies (80.5 %) dans le groupe CI contre 9861

(80.2 %) dans le groupe de MC et de RCH) ($p=0,909$). On retrouvait cependant un plus petit nombre d'iléoscopie dans le groupe CI (113 (23.7 %)) par rapport au groupe MC et RCH (4553 (37.0 %)) ($p<0.0001$). Il en était de même pour le nombre de fibroscopie avec dans le groupe CI 127 fibroscopies (26.7 %) contre 5339 fibroscopies (43.4 %) ($p<0.0001$). En ce qui concerne la réalisation d'une entéro-TDM/IRM, dans le groupe CI 7 patients (1.5 %) en ont bénéficié contre 1019 (8.3 %) dans le groupe de MC et de RCH ($p<0.0001$).

Enfin on retrouvait un nombre de chirurgie réalisée d'emblée à l'entrée dans la maladie de 13 (2.7 %) dans le groupe CI contre 928 (7.5 %) dans le groupe de MC et de RCH ($p<0.0001$).

II. Evolution de l'incidence des MICI entre 1988 et 2014.

Sur la période étudiée, le nombre de cas classant de CI diminuait significativement, passant de 233 (6.2%) entre 1988–1996, à 147 (3.3%) entre 1997–2005 et à 96 (2.1%) sur la période 2006–2014 ($p<0.0001$) (Tableau 3).

L'incidence standardisée pour l'ensemble de la population de CI passait de 0.9 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988–1990) à 0.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 0.4 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p<0.0001$).

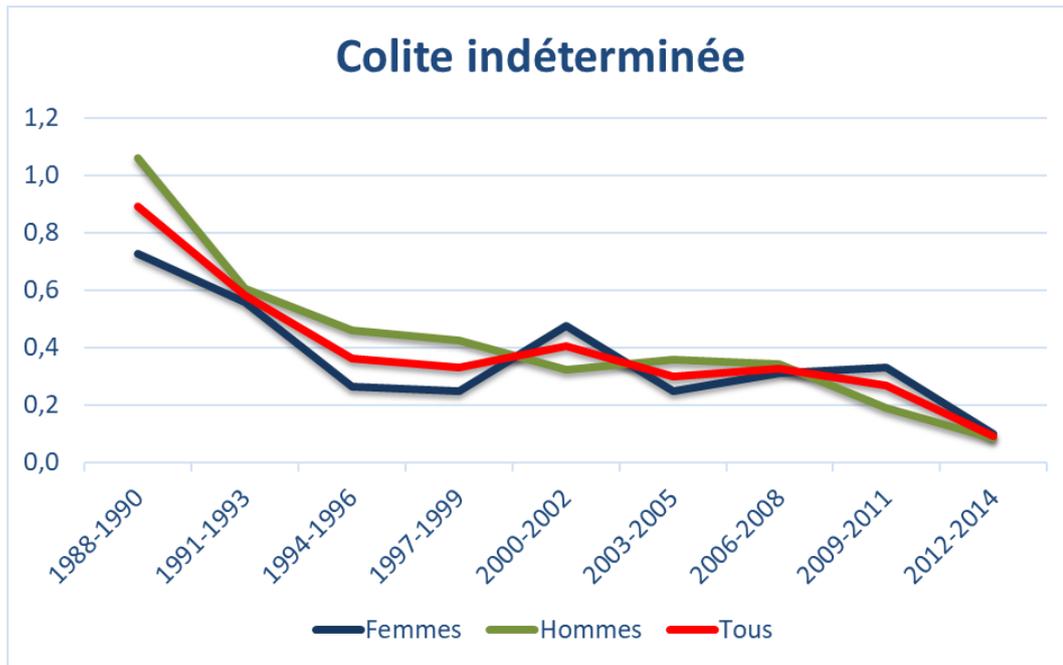


Figure 3 : Evolution de l'incidence (nombre de cas / 100 000 personnes-années) des CI sur la période 1988-2014.

Une baisse de l'incidence des CI était aussi observée tant chez les hommes que chez les femmes. Pour les femmes atteintes de CI, l'incidence standardisée passait de 0.7 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988–1990) à 0.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 0.4 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p < 0.0001$). Pour les hommes atteints de CI, l'incidence standardisée passait de 1.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988–1990) à 0.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 0.4 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p < 0.0001$).

Sur la même période, le nombre de cas classant d'emblée de MC et de RCH

augmentait de manière statistiquement significative, passant de 3500 (93.8%) pour la période 1988–1996 à 4249 (96.7%) entre 1997–2005 puis à 4539 (97.9%) sur la période 2006–2014 ($p < 0.0001$) (Tableau 3) soit un total de 12 288 cas classant d'emblée en MC ou RCH sur l'ensemble de la période étudiée.

L'incidence de la MC augmentait progressivement sur la période étudiée (Figure 4). En effet le nombre de cas classant en MC passait de 197 cas diagnostiqués en 1988 à 324 cas diagnostiqués sur l'année 2014. L'incidence standardisée de la MC pour de l'ensemble de la population passait de 4.7 nouveaux cas 100 000 personnes – années (1988–1990) à 6.6 nouveaux cas 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 6.2 nouveaux cas 100 000 personnes – années ($p < 0.0001$).

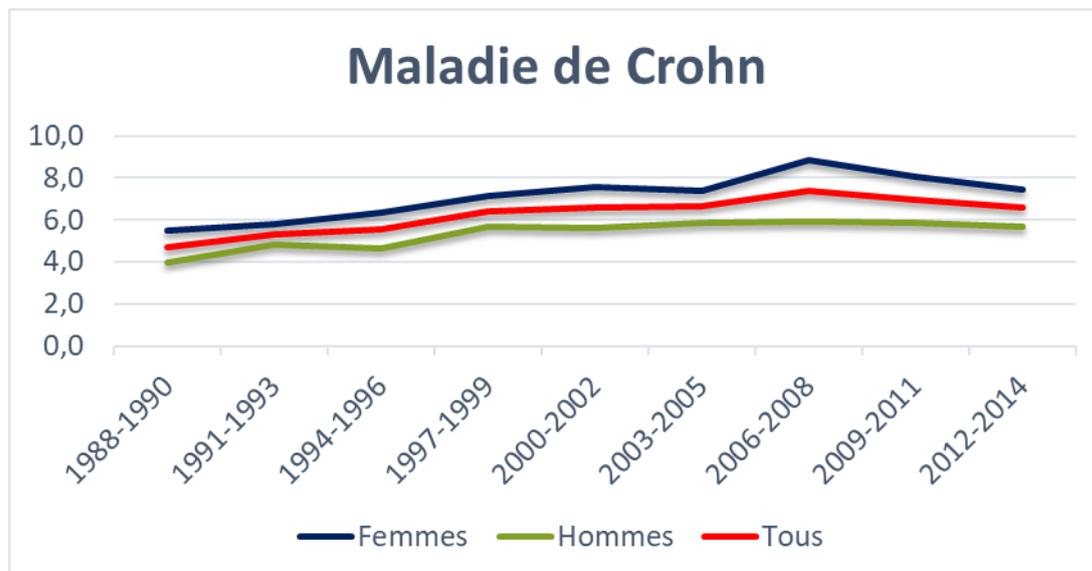


Figure 4 : Evolution de l'incidence de la MC sur la période 1988-2014.

Pour les femmes atteintes de MC, l'incidence standardisée passait de 5.5 nouveaux cas 100 000 personnes – années (1988–1990) à 7.4 nouveaux cas 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 7.1 nouveaux cas 100 000 personnes – années ($p < 0.0001$).

Pour les hommes atteints de MC, l'incidence standardisée passait de 3.9 nouveaux cas 100 000 personnes – années (1988–1990) à 5.7 nouveaux cas 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 5.3 nouveaux cas 100 000 personnes – années ($p < 0.0001$).

En ce qui concerne la RCH on observait une stabilité de l'incidence sur l'ensemble de la période étudiée (Figure 5). Le nombre de cas classant sur l'année 1988 étant de 107, augmentaient progressivement sur la période d'étude pour passer à 160 cas diagnostiqués sur l'année 2014.

Pour la RCH l'incidence standardisée de l'ensemble de la population passait de 3 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988–1990) à 3.3 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 3.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p = 0.014$).

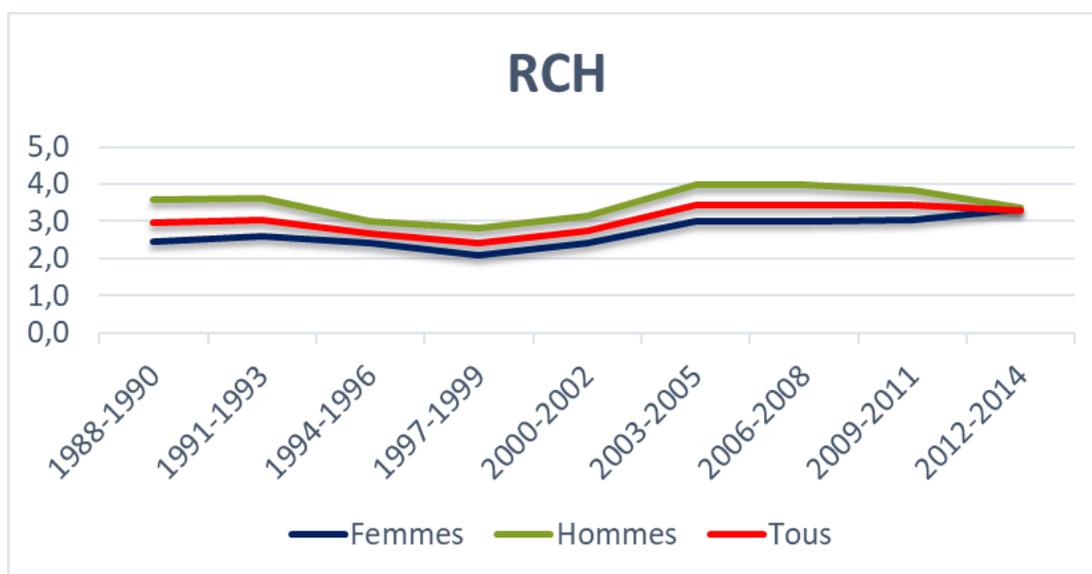


Figure 5 : Evolution de l'incidence de la RCH sur la période 1988-2014.

Pour les femmes atteintes de RCH, l'incidence standardisée passait de 2.5 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988–1990) à 3.3 nouveaux cas

pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 2.7 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p= 0.013$).

Pour les hommes atteints de RCH, l'incidence standardisée passait de 3.6 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (1988-1990) à 3.4 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années (2012–2014) soit une incidence standardisée sur la période d'étude de 3.5 nouveaux cas pour 100 000 personnes – années ($p= 0.189$).

Diagnostic de cas classant d'emblée	Période de 9 ans			
	1988-1996*	1997-2005	2006-2014	Total
MC + RCH (%)	3500 (93.8%)	4249 (96.7%)	4539 (97.9%)	12 288
CI (%)	233 (6.2%)	147 (3.3%)	96 (2.1%)	476
Total	3733	4396	4635	12 764

Tableau 3 : Evolution du diagnostic de MICI sur la période 1988-2014.

MC= maladie de Crohn ; RCH= rectocolite hémorragique ; CI= colite indéterminée

*la région Seine-Maritime rejoint le registre EPIMAD en 1990

III. Reclassement des CI chez l'adulte de 1988 à 2014.

Parmi les 476 patients ayant eu un diagnostic initial de CI, 128 (27%) ont eu une seconde évaluation diagnostique. Cette réévaluation n'intervenait pas systématiquement, mais avait lieu si un événement était rapporté aux enquêteurs du registre EPIMAD. Le délai médian observé pour une réévaluation diagnostique était de 1 an (IQR [1 -2]) après le diagnostic.

Parmi les 128 patients avec diagnostic initial de CI, 89 patients (70%) ont été reclassés en MC ou RCH (Tableau 4), dont 48 patients (38%) en MC certaine ou probable et 41 (32%) en RCH certaine ou probable. Cinq patients (4%) ont été reclassés en MICI possibles et 34 patients (27%) sont restés des CI.

Aucune différence statistiquement significative n'était observée concernant le taux de reclassement des CI en MC ou RCH selon la période étudiée ($p= 0.56$).

	Période de 9 ans			
	1988-1996	1997-2005	2006-2014	Total
Reclassement MC/RCH certaine ou probable (%)	39 (16.7%)	30 (20.4%)	20 (20.8%)	89
Dossiers non réévalués ou autre (re)classement (%)	194 (83.3%)	117 (79.6%)	76 (79.2%)	387
Total des CI (%)	233	147	96	476

Tableau 4 : Evolution du taux de reclassement des CI chez l'adulte en MC ou RCH entre 1988 et 2014.

DISCUSSION

Notre étude est la première étude rétrospective en population générale ayant permis de déterminer l'incidence et le taux de reclassement des CI chez l'adulte. Nous avons observé une baisse statistiquement significative du nombre de diagnostic de CI sur la période d'étude passant de 6% entre 1988–1996 à 2% entre 2006–2014 ($p < 0.0001$). La baisse d'incidence des CI observée dans le temps sur le registre peut être en rapport avec l'amélioration des outils diagnostics permettant, lors de l'expertise EPIMAD, de porter plus fréquemment un diagnostic de MC ou de RCH d'emblée. L'amélioration, depuis l'ouverture du registre en 1988, des examens morphologiques (entéro-TDM et entéro-IRM) et endoscopiques (iléocoloscopie sous anesthésie générale et apparition de la vidéocapsule endoscopique) à visée diagnostique permettent une meilleure documentation des atteintes de l'intestin grêle. En effet, ces différents moyens permettent de réaliser un bilan exhaustif des lésions et donc de mieux classer d'emblée les patients entre MC et RCH^{25,26}. Dans la littérature, l'exploration spécifique de l'intestin grêle permet un reclassement en MC de 20% des patients présentant initialement une MICI colique^{25,27–29}.

Dans le registre EPIMAD, le reclassement survient pour une CI lorsqu'un second événement modifiant le diagnostic initial est rapporté aux enquêteurs. Parmi les 128 patients réévalués, nous retrouvons un taux de reclassement de 70%. Il y avait un nombre de reclassement équivalent en MC et en RCH sur la période 1988-2014 ($p = 0.56$). La plupart des études disponibles à l'heure actuelle sur les CI sont des études épidémiologiques rétrospectives ou des séries chirurgicales de patients ayant eu une anastomose iléo-anale (AIA) dans le cadre d'une CI en échec thérapeutique ou d'une colite aiguë grave^{8,9,21,22,30–32}. Nous avons mis en évidence pour la première

fois une baisse du taux d'incidence des CI dans la population générale, alors que les données disponibles indiquent plutôt une incidence stable dans le temps^{8,9,14}.

L'existence de la CI fait depuis longtemps débat dans la communauté gastroentérologique, représentant pour certains une 3^{ème} entité de MICI et pour d'autres, un défaut de classement d'une MICI colique en MC ou RCH^{19,20,33-35}. L'affirmation de l'existence d'un 3^{ème} type de MICI se heurte à la difficulté de trouver des critères diagnostiques permettant de définir la CI. Il a été proposé plusieurs stratégies diagnostiques dont l'utilisation de marqueurs sérologiques, notamment les ASCA et pANCA, pour aider au diagnostic des CI^{36,37}. La double négativité de ces auto-anticorps serait associée à la persistance du diagnostic de CI dans le temps, alors que la positivité d'un des deux marqueurs était en faveur d'un reclassement en MC ou RCH au cours du suivi³⁶. Cependant, ces constatations n'ont pas amené à la modification des recommandations pour le diagnostic de CI. De plus, les séries chirurgicales s'intéressant à la prise en charge des CI par AIA apportent des données intéressantes en ce qui concerne les taux de reclassement des CI^{21,22,31,32}. En effet, un reclassement en MC ou RCH peut survenir lors de l'analyse histologique de la pièce de colectomie alors que les biopsies endoscopiques initiales pouvaient être non discriminantes. Enfin, le suivi au long cours des patients porteurs d'AIA permettait parfois le reclassement en MC du fait de l'apparition de lésions ano-périnéales.

Nos données ne semblent pas corroborer l'hypothèse de l'existence d'une 3^{ème} entité de MICI. Le diagnostic de CI résulterait avant tout d'un défaut de classement initial d'une MC ou d'une RCH. Il semble donc nécessaire, de proposer à tout patient suspect d'avoir une MICI colique, un bilan exhaustif avec exploration systématique radiologique et/ou endoscopique de l'intestin grêle avant de conclure de manière définitive au diagnostic de CI.

Les limites de notre étude sont principalement liées à son caractère rétrospectif et à l'absence de suivi longitudinal des patients. La longueur de la période d'étude allant de 1988 à 2014 entraîne une disparité dans les données récoltées au début de la période d'étude et celles recueillies plus tardivement. En effet les connaissances des MICI et les méthodes diagnostiques ont rapidement évoluées ces dernières années sensibilisant les gastro-entérologues à ces maladies et à leur diagnostic. L'absence de suivi longitudinal des patients entraîne probablement une sous-estimation du nombre de reclassement dans notre cohorte de CI. De plus, les données des patients étaient recueillies auprès des gastro-entérologues du registre par les enquêteurs, pouvant être à l'origine d'un biais de déclaration inhérent au mode de fonctionnement d'un registre. Enfin, bien que notre étude ait été menée en population générale, les données concernent un bassin de population avec une forte incidence de MICI (gradient nord-sud)²⁴, pouvant limiter l'extrapolabilité des résultats à une plus large population.

Cependant, peu de données sont disponibles à l'heure actuelle sur la CI. Le registre EPIMAD a pour avantage de permettre un recueil exhaustif des nouveaux cas de MICI sur le territoire des quatre départements le composant et une expertise diagnostique par des gastro-entérologues expérimentés exerçant en centre tertiaire. La méthodologie validée de recueil des données propres au registre renforce la validité des données collectées. De plus notre cohorte de CI est l'une des plus importantes de la littérature. Ce travail se base sur les données « brutes » extraites du registre EPIMAD et il semblerait intéressant de réaliser une nouvelle étude avec une réévaluation exhaustive des patients avec un diagnostic initial de CI.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude est la première étude rétrospective en population générale s'intéressant au taux d'incidence et au taux de reclassement des CI chez l'adulte. Nous avons mis en évidence une baisse statistiquement significative de l'incidence de la CI dans les départements composant le registre EPIMAD sur la période 1988–2014. Cette baisse est en partie expliquée par l'amélioration des outils de diagnostic permettant, lors de l'expertise EPIMAD, qui permettent de porter un diagnostic de MC ou de RCH d'emblée. Le taux de reclassement des CI était en accord avec les données de la littérature, stable dans le temps. Ces constatations nous amènent à nous questionner sur l'existence de la CI comme entité distincte de la MC et de la RCH. Afin de répondre à cette question, une étude complémentaire comportant un suivi systématique d'une cohorte prospective de CI serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gower-Rousseau, C. *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* **35**, 1433–1438 (1994).
2. Price, A. B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J. Clin. Pathol.* **31**, 567–577 (1978).
3. Tremaine, W. J. Review article: Indeterminate colitis--definition, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 13–17 (2007).
4. Geboes, K. *et al.* Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name ? *Inflamm. Bowel Dis.* **14**, 850–857 (2008).
5. Meucci, G. What is the incidence, prevalence, and natural history of indeterminate colitis? *Inflamm. Bowel Dis.* **14 Suppl 2**, S159-160 (2008).
6. Burakoff, R. Indeterminate colitis: clinical spectrum of disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **38**, S41-43 (2004).
7. Guindi, M. & Riddell, R. H. Indeterminate colitis. *J. Clin. Pathol.* **57**, 1233–1244 (2004).
8. Meucci, G. *et al.* Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali). *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11**, 909–913 (1999).
9. Moum, B. *et al.* Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 362–366 (1996).
10. Romano, C. *et al.* Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* **122**, e1278-1281 (2008).
11. Rinawi, F. *et al.* The natural history of pediatric-onset IBD-unclassified and prediction of Crohn's disease reclassification: a 27-year study. *Scand. J. Gastroenterol.* **52**, 558–563 (2017).
12. Carvalho, R. S. *et al.* Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* **12**, 258–262 (2006).
13. Prenzel, F. & Uhlig, H. H. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis* **3**, 277–281 (2009).
14. Wells, A. D., McMillan, I., Price, A. B., Ritchie, J. K. & Nicholls, R. J. Natural history of indeterminate colitis. *Br J Surg* **78**, 179–181 (1991).
15. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J.-F. The Montreal

- classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* **55**, 749–753 (2006).
16. Lee, H.-S. *et al.* Change in the diagnosis of inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *Intest Res* **14**, 258–263 (2016).
 17. Everhov, Å. H. *et al.* Changes in inflammatory bowel disease subtype during follow-up and over time in 44,302 patients. *Scand. J. Gastroenterol.* **54**, 55–63 (2019).
 18. Matsui, T. *et al.* Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. *J. Gastroenterol.* **38**, 647–655 (2003).
 19. Tontini, G. E., Vecchi, M., Pastorelli, L., Neurath, M. F. & Neumann, H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* **21**, 21–46 (2015).
 20. Burisch, J. *et al.* Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (2018).
 21. Zaghiyan, K., Kamiński, J. P., Barmparas, G. & Fleshner, P. De novo Crohn's Disease after Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis and Inflammatory Bowel Disease Unclassified: Long-Term Follow-Up of a Prospective Inflammatory Bowel Disease Registry. *Am Surg* **82**, 977–981 (2016).
 22. Netz, U. *et al.* Long-term outcomes following ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis. *Surgery* **163**, 535–541 (2018).
 23. Colombel, J. F. *et al.* [Incidence of inflammatory bowel disease in the Nord-Pas-de-Calais region and the Somme area of France in 1988]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **14**, 614–618 (1990).
 24. Gower-Rousseau, C. *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* **45**, 89–94 (2013).
 25. Maunoury, V. *et al.* Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm. Bowel Dis.* **13**, 152–155 (2007).
 26. Monteiro, S. *et al.* Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc* **9**, 34–40 (2017).
 27. Hudesman, D., Mazurek, J. & Swaminath, A. Capsule endoscopy in Crohn's disease: are we seeing any better? *World J. Gastroenterol.* **20**, 13044–13051 (2014).
 28. Albert, J. G. *et al.* Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* **54**, 1721–1727 (2005).

29. Mehdizadeh, S. *et al.* Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy* **40**, 30–35 (2008).
30. Barnes, E. L., Kochar, B., Jessup, H. R. & Herfarth, H. H. The Incidence and Definition of Crohn's Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **25**, 1474–1480 (2019).
31. Yu, C. S., Pemberton, J. H. & Larson, D. Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: long-term results. *Dis. Colon Rectum* **43**, 1487–1496 (2000).
32. Jackson, K. L. *et al.* Long-Term Outcomes in Indeterminate Colitis Patients Undergoing Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Function, Quality of Life, and Complications. *J. Gastrointest. Surg.* **21**, 56–61 (2017).
33. Odze, R. D. A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis'. *Mod. Pathol.* **28 Suppl 1**, S30-46 (2015).
34. Yu, Y. R. & Rodriguez, J. R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin. Pediatr. Surg.* **26**, 349–355 (2017).
35. Telakis, E. & Tsironi, E. Indeterminate colitis - definition, diagnosis, characteristics and management. *1* 173–180 (2008).
36. Joossens, S. *et al.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* **122**, 1242–1247 (2002).
37. Joossens, S. *et al.* Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. *Gut* **55**, 1667–1669 (2006).
38. Odze, R. D. Pathology of indeterminate colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* **38**, S36-40 (2004).

AUTEUR : NOM : MAYER

Prénom : Pierre

Date de Soutenance : 30 septembre 2019

Titre de la Thèse : Baisse de l'incidence des colites indéterminées chez l'adulte au sein du registre EPIMAD sur la période 1988-2017.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – colite indéterminée - épidémiologie

Contexte : Les colites indéterminées (CI) sont une entité mal définie. Leur incidence varie entre 5 et 15%. Des études ont retrouvé des taux élevés de reclassement en maladie de Crohn (MC) ou rectocolite hémorragique (RCH) lors de leur suivi. L'objectif de ce travail était d'étudier en population générale, l'évolution de l'incidence des CI et leur reclassement entre 1988-2014.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle au sein du registre EPIMAD, incluant tous les diagnostics de CI fait après l'âge de 17 ans entre 1988 et 2014 (n=476). Un dossier était classé en CI s'il s'agissait d'une MICI colique avec des arguments pour une MC et RCH, selon l'algorithme diagnostique validé du registre EPIMAD¹. Le reclassement était défini par un changement de diagnostic lors du suivi.

Résultats : De 1988 à 2014, 24 304 cas incidents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont été recensés, dont 8449 (66,2%) MC, 3839 (30,1%) RCH et 476 (3,7%) CI. Une diminution significative de l'incidence des CI était observée, passant de 6% (1988-1996) à 2% (2006-2014) ($p < 0,0001$), alors que l'incidence de la MC et de la RCH augmente ($p < 0,0001$). Cent vingt-huit patients (27%) ont eu une réévaluation avec un délai médian de 1 an (IQR [1,2]) après le diagnostic. Quarante-huit ont été reclassés en MC (38%) et 41 en RCH (32%), soit un taux de reclassement de 70%. Il n'y a pas de différence statistique dans le taux de reclassement des CI en MC ou RCH ($p = 0,56$).

Conclusion : Au sein du registre EPIMAD, une baisse significative de l'incidence des CI en population générale sur la période 1988-2014 est observée. Ceci pourrait s'expliquer par l'amélioration des performances diagnostiques permettant un meilleur classement initial et interroge sur la pertinence du maintien de l'entité des CI.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Desreumaux

Assesseurs :

Madame le Docteur Corinne Gower-Rousseau

Madame le Docteur Delphine Ley

Madame le Docteur Maria Nachury

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Benjamin Pariente