

## Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin

Quoique les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin soient répandues sur tous les continents, leur fréquence est maximale dans le nord de l'Europe et aux États-Unis. L'incidence moyenne de la rectocolite hémorragique est de 6 pour 100 000 et celle de la maladie de Crohn de 4 pour 100 000. Il s'agit de maladies du sujet jeune de 20 à 30 ans pour la maladie de Crohn. Le tabac semble aggraver les poussées de cette maladie alors qu'il aurait plutôt un rôle protecteur vis-à-vis de la rectocolite hémorragique. Enfin, il est probable qu'existent des déterminants génétiques, particulièrement évidents dans la maladie de Crohn. Cependant, aucun marqueur d'ADN n'a pu être encore associé à ces affections.

Antoine Cortot  
Jean-Frédéric Colombel  
Corinne  
Gower-Rousseau

**L**es maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin sont des maladies chroniques, invalidantes, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Elles constituent un des problèmes majeurs de l'hépatogastro-entérologie : leur fréquence va en augmentant, notamment pour la maladie de Crohn, et elles n'ont pas de traitement spécifique, leur étiologie étant inconnue. Des anomalies immunologiques primaires n'ont pu être mises en évidence comme point de départ de ces affections. De même, la recherche d'un agent transmissible n'a-t-elle pu jusqu'à présent aboutir. C'est pourquoi l'abord épidémiologique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin est déterminant afin de bâtir une ou plusieurs hypothèses physiopathologiques cohérentes.

### Épidémiologie descriptive

#### Incidence et prévalence

Des cas isolés de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn ont été rapportés dans presque tous les pays du monde. Cependant, la répartition de ces maladies est très inégale. Elles sont plus fréquentes dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud, à l'exception notable des populations blanches d'Australie, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique du Sud. Ce gradient nord-sud se retrouve aussi dans l'hémisphère Nord. En Europe, les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) semblent moins fréquentes dans le pourtour méditerranéen que dans le Nord, mais cela reste à confirmer. En Amérique du Nord, un gradient entre le Nord, à incidence forte, et le Sud, à incidence

#### ADRESSE

A. Cortot : professeur à l'université de Lille II.  
J.-F. Colombel : professeur à l'université de Lille II.  
C. Gower-Rousseau : assistante à l'université de Lille II. Hôpital Claude-Huriez, 1, place de Verdun, 59037 Lille Cedex, France.

faible, a récemment été rapporté [1] suggérant l'intervention de facteurs climatiques jusqu'ici peu étudiés.

L'incidence de la rectocolite hémorragique est en moyenne de 6 pour 10<sup>5</sup> habitants en Europe du nord. Les incidences les plus élevées ont été enregistrées dans le Minnesota (USA), en Ecosse et dans le Nord de l'Angleterre où elle est de 15,1 pour 10<sup>5</sup> habitants. En France, l'incidence dans la région Nord - Pas-de-Calais est plus faible (3,2 pour 10<sup>5</sup> habitants) (Tableau I). Si l'incidence de la rectocolite hémorragique est globalement stable, celle des formes basses (recto-sigmoïdite) augmente dans certaines études [2]. La prévalence varie de 80 à 157 pour 10<sup>5</sup> habitants avec la même prédominance en Europe du Nord [3].

L'incidence de la maladie de Crohn varie de 1 à 6 pour 10<sup>5</sup> habitants. Elle est plus faible que celle de la rectocolite hémorragique, mais a tendance à augmenter (sans modification de sa localisation) même dans les pays où elle est basse, comme en Israël (Tableau II). Dans la région Nord - Pas-de-Calais, elle est de 4,9 pour 10<sup>5</sup> habitants [4]. La prévalence de la maladie de Crohn varie de 27 à 106 pour 10<sup>5</sup> habitants parallèlement aux variations d'incidence. Un rapprochement a été établi entre l'augmentation de fréquence de la maladie de Crohn depuis la Seconde Guerre mondiale et la diffusion du mode de vie occidental.

#### Incidence en fonction de l'âge et du sexe

Une incidence maximale de MICI est constatée chez les adultes jeunes entre 20 et 35 ans. L'incidence maximale de la maladie de Crohn se situe entre 20 et 30 ans alors que celle de la rectocolite hémorragique reste en plateau entre 20 et 50 ans. Dans certaines études, un deuxième pic d'incidence plus tardif a été observé pour la rectocolite hémorragique, mais non pour la maladie de Crohn. L'âge moyen au moment du diagnostic de maladie de Crohn est en moyenne de 10 ans inférieur à celui de la rectocolite hémorragique (31 ans contre 40,5 ans par exemple dans notre étude). Une prépondérance féminine a été inconstamment retrouvée pour la maladie de Crohn : ainsi dans

notre étude le sex-ratio femmes/hommes était-il de 1,3 pour la maladie de Crohn et de 0,8 pour la rectocolite hémorragique.

#### Facteurs socio-économiques

Dans les années 1950-1960, une plus forte incidence de MICI avait été retrouvée en ville par rapport à la campagne. Cette différence n'apparaît plus dans les études récentes. Les MICI touchent plus les sujets d'un niveau socio-éducatif élevé. Ainsi, à Baltimore dans les années 1970, l'incidence de MICI était-elle plus

faible chez les non-Blancs (Noirs et Sud-Américains) que chez les Blancs. Cette différence a disparu à la fin des années 1970, parallèlement à l'amélioration du niveau socio-économique des non-Blancs. Le changement de mode de vie a pu influencer directement l'incidence des MICI mais aussi indirectement, par le biais d'un meilleur accès aux soins et d'un meilleur diagnostic [5].

Des variations d'incidence avec les années — entre le Nord et le Sud, entre les zones urbaines et rurales, et en fonction du niveau social — sont

Région ou ville	Pays	Période d'étude	Incidence pour 10 <sup>5</sup> habitants
Tubingen	Allemagne	1970-1984	1,5
Nord-Ouest	France	1988-1990	3,2
Stockholm	Suède	1975-1979	4,3
Oxford	Grande-Bretagne	1951-1960	5,2
Cardiff	Grande-Bretagne	1968-1977	7,2
Copenhague	Danemark	1962-1978	8,1
Uppsala	Suède	1965-1983	10,1
Ecosse	Grande-Bretagne	1967-1976	11,3
Minnesota	États-Unis	1970-1979	14,3
North Tess	Grande-Bretagne	1971-1977	15,1

Région ou ville	Pays	Période d'étude	Incidence pour 10 <sup>5</sup> hab.
Galicie	Espagne	1976-1982	0,8
Tel-Aviv	Israël	1970-1976	1,3
Aberdeen	Grande-Bretagne	1973-1975	2,6
Copenhague	Danemark	1962-1978	2,7
	Danemark	1979-1987	4,1
Baltimore	États-Unis	1977-1979	3,1
Bergen	Norvège	1976-1980	3,5
		1983-1986	5,8
Olmsted	États-Unis	1978-1982	3,9
Leiden	Pays-Bas	1979-1983	3,9
Stockholm	Suède	1975-1979	4,1
Milan	Italie	1990-1991	4,5
Malmö	Suède	1958-1973	4,8
Nord - Pas-de-Calais	France	1988-1990	5,4
Blackpool	Grande-Bretagne	1976-1980	6,1
Derby	Grande-Bretagne	1955-1987	5,4
Kyle	Grande-Bretagne	1985-1987	9,8

## RÉFÉRENCES

1. Sonnenberg A, MacCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 143-9.
2. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease : a large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 350-8.
3. Binder V. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. In : Modigliani R, ed. *Les Maladies inflammatoires intestinales*. Paris : Doin, 1988 : 1-15.
4. Gower-Rousseau C, Nuttens MC, Votte A, et al. Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif dans la région Nord - Pas-de-Calais et le département de la Somme (1988 à 1990). *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : A127.
5. Calkins B, Lilienfeld A, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984 ; 29 : 913-20.
6. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in Jews. *Front Gastrointest Res* 1986 ; 11 : 135-40.
7. Roth MP, Petersen GM, MacElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 900-4.
8. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 1841-54.
9. Sutherland LR, Ramcharans S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 1123-8.
10. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke : a case-control study. *Gut* 1990 ; 31 : 1377-81.
11. Sandler RS, Sandler DP, McDonnell CW, Wurzelmann JI. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 603-8.
12. Colin R. Smoking and inflammatory bowel disease : useful or noxious effect. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991 ; 3 : 811-3.
13. Shrivastava ED, Russel MAH, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 1990 ; 31 : 1021-4.
14. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, Sawyerr AM, Sim R. Pathogenesis of Crohn's disease : multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989 ; ii : 1057-62.
15. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease : a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 1142-7.
16. Gilat T, Hacoheh D, Licos P, Langman MJS. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987 ; 22 : 1009-24.
17. Ekblom A, Adami HO, Helmick C, Jonzon A, Zack M. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease : a case control study. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 111-9.
18. Ekblom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Op Gastroenterol* 1990 ; 98 : 649-54.
19. Kangro HO, Chong SKF, Hardiman A, Heath RB, Walker-Smith JA. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 549-53.
20. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al. Transmission electromicroscopy of Crohn's disease. Observation of virus particles. *Gut* 1992 ; 33 : S39.
21. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 84-8.
22. Mosen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991 ; 26 : 302-6.
23. Van Kruiningen HJ, Colombel JF, Cartun RX, et al. An in-depth study of Crohn's disease in two French families. *Gastroenterology*. 1993 ; 104 : 351-60.
24. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unslected population of monozygotic and dizygotic twins : a study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988 ; 29 : 990-7.
25. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 638-43.

des arguments pour un rôle de l'environnement dans l'apparition des MICI. Ce rôle paraît plus important dans la maladie de Crohn, dont l'incidence augmente depuis 40 ans, que dans la rectocolite hémorragique, dont l'incidence est stable.

### Facteurs ethniques

Les Juifs ont un risque élevé de MICI, risque probablement plus génétique que lié au mode de vie. Parmi les Juifs vivant en Israël, la prévalence des MICI est deux fois plus élevée chez ceux originaires d'Europe (en majorité ashkénazes) que chez ceux nés en Israël [6]. Les ashkénazes provenant d'Europe centrale (Pologne et Russie exclues) ont le risque le plus élevé [7]. Cette susceptibilité génétique aux MICI est cependant modulée par l'environnement : l'incidence des MICI chez les Juifs est partout supérieure à celle de la population générale, mais elle est d'autant plus élevée qu'ils vivent dans une région à forte incidence de MICI [6].

### Facteurs de risque environnementaux

L'augmentation quasi planétaire de la fréquence des MICI, et particulièrement de la maladie de Crohn, a suscité l'analyse de nombreux facteurs d'environnement. Le tabac a les effets les mieux établis, et curieusement opposés sur le risque de maladie de Crohn et celui de rectocolite hémorragique. La méta-analyse des principales études cas-témoins révèle que le tabagisme actif augmente le risque d'apparition de maladie de Crohn, surtout chez les femmes [8], indépendamment de l'origine ethnique, de la classe sociale, de l'alimentation. L'étude d'une cohorte de 178 malades opérés pour maladie de Crohn a révélé que le risque de réintervention était doublé chez les femmes qui fumaient par rapport à celles ne fumant pas (70 % contre 35 % à 10 ans) [9]. L'arrêt du tabac doit donc être recommandé chez les patients atteints de maladie de Crohn. Un effet inverse a été observé pour la rectocolite hémorragique : le tabagisme actif diminuant le risque d'apparition de rectocolite hémorragique, qui est, au contraire, maximal chez les ex-grands fumeurs surtout

pendant les 3 à 5 ans qui suivent l'arrêt du tabac. Le traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique survient plus tôt chez les ex-fumeurs par rapport aux non-fumeurs et aux fumeurs. D'autres arguments épidémiologiques confortent cet effet du tabac dans les MICI. L'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance réduirait le risque de rectocolite hémorragique et augmenterait celui de maladie de Crohn par 1,5 [10, 11]. La fréquence de rectocolite hémorragique est multipliée par 5 chez les Mormons (non fumeurs) par rapport à une population témoin. Plus intéressante encore est l'évolution inverse, dans les trente dernières années, de l'incidence de la rectocolite hémorragique et de la consommation de tabac. En Suède, l'incidence de la rectocolite hémorragique était plus élevée chez les femmes dans les années 1960-1970. Cette prédominance féminine s'est inversée dans les années 1980 quand les femmes ont commencé à fumer alors que la consommation de tabac diminuait chez les hommes. Le délai moyen entre l'arrêt du tabagisme et l'apparition du sur-risque de rectocolite hémorragique était de 7 ans.

Le tabac modifierait le risque de MICI par des mécanismes multiples. La nicotine et/ou d'autres composants du tabac pourraient agir sur la quantité et la qualité du mucus intestinal, la perméabilité et la vascularisation intestinales ou la réponse immunitaire muqueuse, tous facteurs mis en cause dans la physiopathologie des MICI [12]. Ainsi la circulation muqueuse recto-colique est très augmentée au cours de la rectocolite hémorragique et diminue sous l'effet du tabac en corrélation avec le taux de nicotine [13]. Cette constatation est à la base d'un essai thérapeutique en cours de la nicotine dans la rectocolite hémorragique. Quant à l'effet « nocif » du tabac au cours de la maladie de Crohn, il pourrait être dû à des modifications de la microcirculation pariétale intestinale, source de vasoconstriction et de microthromboses, susceptibles d'aggraver des lésions de vascularite [14].

Une faible relation positive entre l'usage des œstrogénostatifs et les MICI avait été mise en évidence dans trois études de cohorte et deux

études cas-témoins. Cependant, une étude cas-témoin récente n'a pas confirmé cette association aussi bien chez les femmes qui étaient sous contraceptifs au moment de l'étude que chez celles qui en avaient utilisé auparavant. Il n'y avait de plus aucune association entre une localisation particulière de la maladie et/ou la durée d'utilisation des contraceptifs. Il n'y a donc actuellement pas d'arguments épidémiologiques suffisants pour arrêter une contraception orale chez une femme atteinte de MICI [15].

L'influence de l'alimentation a été suspectée. Une consommation plus élevée de sucre raffiné et plus faible de fruits frais a été constatée chez les malades atteints de maladie de Crohn par rapport à la population générale. Ces modifications du régime alimentaire peuvent être aussi bien une conséquence qu'une cause de maladie de Crohn. De plus, une liaison entre tabagisme et consommation de sucre raffiné pourrait exister.

Une enquête multicentrique internationale n'avait pas permis d'incriminer certains facteurs périnataux tels que l'environnement, la nourriture après la naissance ou le sevrage précoce dans le risque ultérieur de MICI [16]. Plus récemment, une étude cas-témoin menée dans la région d'Uppsala, en Suède, a révélé l'importance des infections périnatales dans le risque ultérieur de développer une MICI. En particulier, des infections virales post-natales (varicelle, rougeole, oreillons, etc.) multipliaient ce risque par 8,2 [17]. Ce travail apporte des arguments pour une agression initiale dans la petite enfance à l'origine d'une MICI plus tard dans la vie [17, 18]. D'autres arguments se sont récemment accumulés en faveur de l'intervention de virus dans la survenue et l'exacerbation des MICI : mise en évidence en Suède d'une cohorte de patients nés pendant les six premiers mois des années 1945 à 1954 (périodes correspondant à des épidémies grippales) particulièrement exposés au risque ultérieur de MICI [2]; caractère saisonnier du début ou des poussées de MICI pouvant coïncider avec des infections respiratoires virales [19]; détection de particules virales de type paramyxovirus dans les tissus de

patients atteints de maladie de Crohn ([20] et H. J. Van Kruiningen, J.-F. Colombel, observation personnelle).

### Facteurs de risque génétiques

La fréquence des formes familiales de MICI varie de 6 à 33 %. Ces variations sont méthodologiques, liées à une qualité variable dans le recueil d'information sur les parents des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degrés [21]. Dans tous les cas, le risque est plus élevé chez les parents du 1<sup>er</sup> degré, qu'il s'agisse d'un lien frère-sœur ou d'un lien parent-enfant. Ce risque est de 10 à 21 fois supérieur à celui de la population générale. Le risque d'avoir la maladie opposée (une rectocolite hémorragique chez un parent d'un malade atteint de maladie de Crohn par exemple) était également accru mais seulement de 4 à 6 fois [21, 22]. En données corrigées pour l'âge, le risque est identique pour un frère ou une sœur, ou un fils. Au sein d'une même famille, des similitudes dans la localisation et le type évolutif de la maladie de Crohn sont fréquentes [23]. Dans la majorité des études, la prévalence de formes familiales est plus élevée dans les familles de patients atteints de maladie de Crohn que dans celles des patients atteints de rectocolite hémorragique, sauf dans une étude italienne récente.

L'argument le plus fort pour une origine génétique des MICI est apporté par l'étude de jumeaux. Quarante-quatre paires de jumeaux atteints de maladie de Crohn et 36 paires de jumeaux atteints de rectocolite hémorragique ont été étudiées. La concordance (c'est-à-dire le nombre de paires dans lesquelles les deux jumeaux avaient la même maladie) était chez les jumeaux monozygotes de 8 pour 18 paires dans la maladie de Crohn (46 %) et de seulement 1 pour 16 dans la rectocolite hémorragique (8 %). Chez les jumeaux dizygotes, la concordance était nulle ou très faible pour les deux maladies [24]. Les pourcentages de concordance étaient indépendants de la consommation de tabac. Ces résultats sont en faveur d'une composante génétique forte mais non exclusive (car la concordance devrait être dans ce cas de 100 %), intervenant dans la physiopathologie de la maladie de Crohn, contrairement à la rectocolite hémorragique.

## RÉFÉRENCES

26. MacConnell RB. Genetics of inflammatory bowel disease. In : Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins CF, eds. *Inflammatory Bowel Diseases*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990 : 11-23.
27. Küstner W, Pascoe L, Purrmann J, Majewski F. The genetics of Crohn's disease : complex segregation analysis of a family study with 265 patients with Crohn's disease and 5387 relatives. *Am J Med Genet* 1989 ; 32 : 105-8.
28. Orholm M, Iselius L, Sorensen TIA, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Investigation of inheritance of chronic inflammatory bowel disease by complex segregation analysis. *Br J Med* 1993 ; 306 : 30-4.
29. Monsen U, Iselius L, Hellers G. Evidence of a recessive gene in Crohn's disease. *Acta Chir Scand* 1990 ; S559 : 7-42.
30. Monsen U, Iselius L, Johansson C, Hellers G. Evidence for a major additive gene in ulcerative colitis. *Clin Genet* 1989 ; 36 : 411-4.
31. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busutil RW. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRW 52a. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1842-4.
32. Rotter JI, Wang SJ, Yang H, et al. Genetic heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn's disease identified by molecular class II association. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : A668.
33. Elmgreen J, Both H, Binder V. Familial occurrence of complement dysfunction in Crohn's disease : correlation with intestinal symptoms and hypercatabolism of complement. *Gut* 1985 ; 26 : 151-7.
34. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Peterson GM, Dela Hunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in Crohn's patients and their relatives : an etiological factor ? *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 883-5.
35. Adenis A, Lecouffe P, Colombel JF, Wallaert B, Marchandise X, Cortot A. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut* 1992 ; 33 : 678-82.
36. Shanahan F, Durr R, Landers C. Evidence for ANCA as a marker of genetic susceptibility in ulcerative colitis : familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 456-61.
37. Tysk C, Riedesel H, Lindberg E, Panzini B, Podolski D, Jarnerot G. Colonic glycoproteins in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 419-23.

Tableau III

MARQUEURS IMMUNOGÉNÉTIQUES POTENTIELS IMPLIQUÉS  
DANS LA PATHOGENIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CRYPTOGÉNÉTIQUES DE L'INTESTIN

Gènes	Chromosomes
Complexe HLA (y compris les gènes de classe II, tels DR, DQ, DP)	6
TNF	6
Complément (C2, C4, Bf)	6
Complément (C3)19	
GM	14
Km	2
Récepteur des cellules T	
Chaîne $\alpha$	14
Chaîne $\beta$	7

GM : allotype de la chaîne lourde des immunoglobulines G ; Km : allotype de la chaîne légère des immunoglobulines ; TNF : *tumor necrosis factor*.

La rareté des formes conjugales de MICI était jusqu'à présent considérée comme un argument contre un rôle de l'environnement et donc pour une composante génétique des MICI. La publication récente de 21 formes conjugales de MICI à New York, dont 14 apparues après le mariage, remet en cause cet argument [25]. Dans les couples où au moins un des deux époux n'était pas atteint au moment du mariage, le délai moyen d'apparition de la MICI chez le second époux était de 6,5 ans. Parmi les 35 enfants nés de ces couples, huit, soit 30 %, avaient une MICI, dont 15 % atteints de maladie de Crohn : quatre enfants sur quatre dont les deux parents avaient une maladie de Crohn, mais également trois enfants sur cinq issus de couples mixtes et deux tiers de couples concordants pour la rectocolite hémorragique. La survenue de ces formes conjugales pourrait être liée à un agent infectieux à long délai d'incubation (six ans). Il importe cependant de déterminer si le risque de développer une MICI chez deux époux dépasse celui lié au simple hasard. Actuellement, 44 formes conjugales de MICI ont été publiées, dont 6 dans notre région. Le dernier argument en faveur d'une composante génétique des MICI est leur association à certaines maladies génétiques reconnues, comme les syndromes de Turcot et de Turner ou d'Hermansky-Pudlak [26].

### Modèle de transmission génétique

L'enquête généalogique de tous les patients atteints de MICI d'une région donnée, ou d'un centre hospitalier, permet des études de ségrégation complexes qui définissent le modèle de transmission le plus vraisemblable de l'affection. Plusieurs publications ont rapporté les résultats de ce type d'analyse au cours des MICI [24-30]. L'étude familiale de 265 cas de maladie de Crohn par Küstner *et al.* [27] a permis de montrer que le modèle de transmission le plus vraisemblable était celui impliquant un gène majeur dont le mode de transmission est récessif. La fréquence du gène dans la population serait de 0,01. La probabilité d'être homozygote pour le gène délétère lorsqu'on est atteint par la maladie de Crohn est de 28 %. Il est à noter que cette fréquence varie avec l'âge : de 99,6 %, pour les enfants atteints avant l'âge de 15 ans, à 19,8 %, pour les patients atteints après l'âge de 35 ans.

Concernant la rectocolite hémorragique, une analyse des familles de 504 patients de la région de Copenhague a montré que le modèle le plus vraisemblable comportait un gène majeur dont le mode de transmission est dominant. La fréquence génique est beaucoup plus faible que dans la maladie de Crohn : 0,0043. La fréquence des hétérozygotes pour le gène délétère varie de 9 à 13 % chez l'adulte porteur d'une rectocolite

## Séquence possible d'apparition d'une MICI à partir des données épidémiologiques

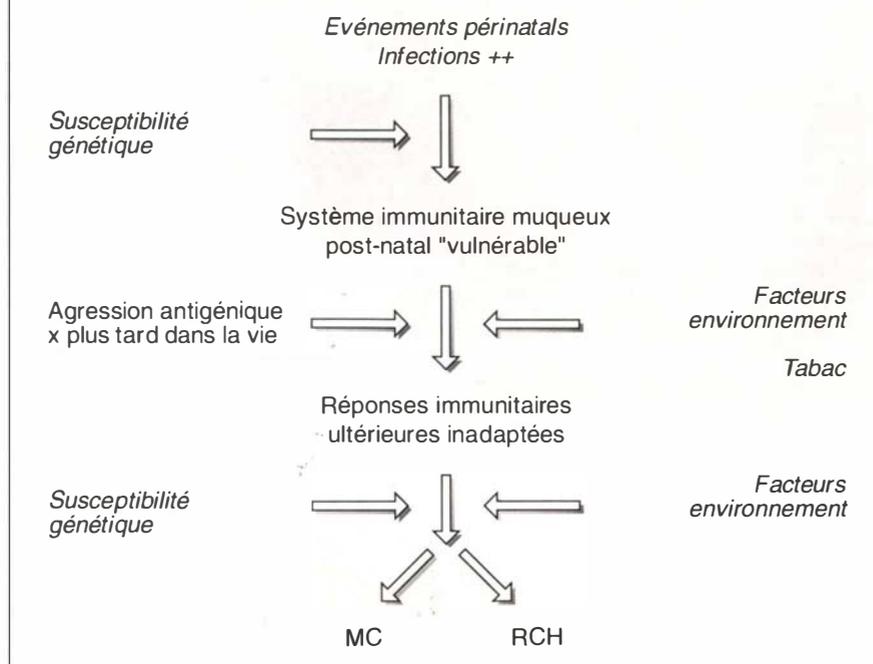


Figure 1. **Séquence possible de l'apparition d'une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin à partir des données épidémiologiques.**

hémorragique. Cette fréquence atteint 32 % des sujets atteints avant l'âge de 19 ans [28-30].

### Marqueurs génétiques

La recherche des marqueurs génétiques est restée jusqu'à maintenant décevante dans les MICI (*Tableau III*). Les MICI s'associent à des maladies liées aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie cœliaque, anémie hémolytique...). Certaines sont associées à des antigènes de classe I, comme le HLA-B27 dans la spondylarthrite ankylosante. D'autres, comme la maladie cœliaque, à des antigènes de classe II. Dans les MICI, les travaux portant sur les phénotypes HLA ont donné jusqu'à présent des résultats contradictoires ou négatifs. Une étude a montré un lien entre le phénotype HLA-B27, HLA-B44 et l'association maladie de Crohn-spondylarthrite ankylosante : les individus possédant ce phénotype ont un risque relatif de 68,8 d'avoir cette association morbide. La mise en évidence d'une

association extrêmement significative entre la cholangite sclérosante primitive, maladie le plus souvent associée à la rectocolite hémorragique, et l'haplotype DRW 52a invite également à poursuivre ces recherches [31]. De plus, ces études ont été réalisées sur les phénotypes HLA et non sur les génotypes qu'il est maintenant possible d'étudier par les techniques de biologie moléculaire. En 1992, l'équipe de J. Rotter à Los Angeles (CA, USA) a décrit des associations entre le génotype HLA-DR2 et la rectocolite hémorragique, et entre les génotypes HLA-DR1, DQW5 et l'association DR1-DQW5 et la maladie de Crohn [32]. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans d'autres populations.

Dans la maladie de Crohn, une anomalie de l'utilisation de C3 par la voie alterne du complément a été retrouvée chez 38 % des malades et 18 % de leurs parents sains [33]. De même, une augmentation de la perméabilité intestinale a été mise en évidence, non seulement chez les malades atteints de maladie de

Crohn, mais aussi chez leurs parents sains [34]. Elle pourrait favoriser une pénétration anormale d'antigènes microbiens ou alimentaires à travers la paroi intestinale. Cette augmentation de la perméabilité pourrait toucher d'autres muqueuses, notamment respiratoires [35].

Dans la rectocolite hémorragique, deux nouvelles pistes ont été proposées :

celle des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles avec fluorescence de type périmuqueux (p ANCA) retrouvés chez 50 % des rectocolites hémorragiques, mais également chez 22 % de leurs parents du premier degré [36]. Nous n'avons cependant pas pu confirmer ce résultat ;

celle d'une anomalie qualitative des mucines coliques (absence d'une glycoprotéine de type IV en chromatographie) qui pourrait modifier la résistance muqueuse aux agressions bactériennes. Cette anomalie a été également constatée chez des jumeaux monozygotes dont l'un, au moins, était atteint de rectocolite hémorragique [37].

### Conclusions

Une séquence d'apparition d'une MICI semblable à celle retenue pour le diabète de type I peut être proposée à l'issue de cet article. Un ou des événements périnataux, probablement infectieux, agissant sur un individu génétiquement susceptible, modifient sa réponse immunitaire car le système immunologique est plus vulnérable durant la période périnatale. Plus tard dans l'existence, un événement agressif pour le système immunitaire, associé à l'action de facteurs d'environnement et, probablement, à nouveau à une susceptibilité génétique, entraîne des réponses immunitaires inadaptées. Les facteurs qui orientent plus vers une maladie de Crohn qu'une rectocolite hémorragique restent indéterminés (*figure 1*).

La recherche s'oriente actuellement vers la caractérisation d'agents infectieux capables de déclencher l'apparition de la maladie et l'étude de marqueurs de susceptibilité génétique. En dehors de l'hypothèse virale mentionnée plus haut, la mise en évidence par PCR de fragments d'ADN

de *Mycobacterium paratuberculosis* dans les tissus de malades atteints de maladie de Crohn a relancé l'hypothèse ancienne d'une infection à mycobactéries. Dans un ensemble de familles présentant une même pathologie héréditaire, l'identification d'un marqueur génétique permettrait de mettre en évidence une liaison entre le *locus* correspondant à ce marqueur et la maladie. Dans les MICI, les premiers travaux, portant sur le récepteur  $\alpha\beta$  du lymphocyte T ont donné des résultats négatifs. Les premières études sur les formes familiales de MICI utilisant ces méthodes ont commencé ■

#### Remerciements

Nous remercions le Dr P. Laurent-Puig (laboratoire de génétique des tumeurs, Institut Curie, Paris) pour son aide dans la rédaction de ce manuscrit.

#### TIRÉS A PART

A. Cortot.

## Summary

### Genetics and epidemiology of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel diseases (IBD) have been reported throughout the world, but their frequency is highest in Northern Europe and the USA. The mean incidence of ulcerative colitis is  $6/10^5$  inhabitants, and that of Crohn's disease is  $4/10^5$  inhabitants. Inflammatory bowel diseases occur in young adults, especially Crohn's disease which reaches a peak of incidence between 20 and 30 years. Among possible factors influencing their incidence, only tobacco smoking has been shown to facilitate the acute episodes and relapses of Crohn's disease and to diminish those of ulcerative colitis. The frequency of familial inflammatory bowel diseases, which mainly affects first degree relatives, varies from 6 to 36 %. A genetic component is present and probably more important for Crohn's disease than for ulcerative colitis, although no genetic marker has yet been identified.