

# EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

ELKIHAL L., BENELBARHDADI I., AJANA F.Z., AFIFI R., BENAZZOUZ M., ESSAID A.

## RESUME

Les Maladies Inflammatoires ou Cryptogénétiques de l'Intestin (MICI), bien qu'individualisées depuis longtemps (1), constituent encore une énigme pour qui cherche à en comprendre le mécanisme, un problème parfois difficile pour qui cherche à les reconnaître et souvent un défi pour le thérapeute (2).

Le but de l'étude des aspects épidémiologiques de ces maladies est d'un grand intérêt pour essayer de soulever les hypothèses physiopathologiques cohérentes, d'identifier des groupes homogènes de patients ce qui aide à définir les meilleures stratégies thérapeutiques pour ces patients.

**Mots-clés :** *Epidémiologie, Crohn, rectocolite hémorragique, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.*

## INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont devenues des maladies vedettes et ont fait l'objet de nombreuses études. Elles ont permis des progrès sensibles sur la voie d'une avancée thérapeutique surtout d'ordre épidémiologiques en essayant de comprendre les différents mécanismes physiopathologiques, de définir de nouveaux groupes homogène et d'aider à mieux prendre les décisions thérapeutiques.

## EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

L'épidémiologie des MICI consiste en la description réelle de la fréquence et de l'évolution de ces maladies chez des gens d'âges différents, en des endroits divers et à différentes époques est d'un grand intérêt à plusieurs titres : elle donne des indices permettant : de soulever une ou plusieurs hypothèses physiopathologiques cohérentes, de comparer l'évolution de différents groupes de patients afin d'aider à mieux comprendre la maladie, à définir les meilleures stratégies thérapeutiques et à planifier les soins et la sécurité sociale pour ces patients (1).

Cependant, ces études se heurtent à d'innombrables difficultés :

- La définition de la maladie doit être claire, or dans les

MICI, c'est un véritable problème car il s'agit d'un «diagnostic syndromique» incluant un certain nombre de critères diagnostiques dont aucun n'est spécifique (histoire de la maladie, aspects endoscopiques, aspects radiologiques, histologie...),

- l'exclusion préalable des causes infectieuses par l'examen microscopique des selles et la coproculture est nécessaire surtout dans certains pays en voie de développement où ces maladies infectieuses et parasitaires sont très fréquentes (amibiase, shigellose, tuberculose...) prêtant à confusion avec les MICI qui sont sous estimées dans ces pays (1),
- le groupe des patients d'une région donnée doit être étudié au complet : ne pas prendre en compte que les patients hospitalisés ou ceux qui ont accès aux soins, ce qui rend toute étude épidémiologique difficile (1, 3),
- outre ces pré requis dépendant de la communauté, des facteurs culturels et d'éducation de la population sont importants dans les études épidémiologiques : un seuil élevé d'iatrotropisme expliquerait le long intervalle parfois entre les premiers symptômes de la maladie et le diagnostic tendra à sous estimer la fréquence réelle de ces maladies (2, 4),
- la caractérisation de la population de base est le dénominateur de tous les calculs statistiques ce qui présuppose un bon système de recensement national (1). Compte tenu de toute ces conditions, il est compréhensible que la plupart des études épidémiologiques aient pu être faites en Scandinavie et en Grande Bretagne où ces conditions sont bien remplies (1, 3).

**INCIDENCE ET PREVALENCES**

Des cas isolés de MC et de RCH ont été rapportés à peu près dans tous les pays du monde (Amérique, Afrique, Europe...) (1, 3) ce qui fait que ces maladies sont considérées comme des maladies ubiquitaires (1, 4). Toutefois, la fréquence semble varier et le taux maximal de MICI se trouve en Europe du Nord Ouest et aux États-Unis (1) (tableaux 1 et 2). L'incidence la plus élevée de la RCH se trouve dans le Nord de la Norvège, l'Ecosse et le Nord de l'Angleterre (1, 2).

**Tableau 1 : Incidence et prévalence des MICI dans les pays de l'Ouest (2)**

(cas / 10 <sup>5</sup> populations)	RCH	MC
Incidence nouveaux	10	7
Prévalence	150	10

**Tableau 2 : Incidence des MICI en France en Europe et en Tunisie (3)**

	RCH	MC
France	3,2	4,9
Europe	2,11	1,24
Tunisie	10,4	5,6

Dans la MC, les plateaux apparents se trouvent en Angleterre du nord, en Ecosse et à Stockholm (1). On remarque qu'une forte incidence de MC coïncide avec une forte incidence de RCH (3). La signification de cette répartition géographique n'est pas encore connue.

Cependant, l'analyse des différentes incidences pour les sous groupes ethniques au sein d'une même population géographique révèle des facteurs ethniques et environnementaux prédisposant aux MICI (1, 3).

La plupart des études rapporte une augmentation de l'incidence des MICI avec le temps. L'incidence de la MC a doublé depuis la moitié du 20<sup>ème</sup> siècle en Europe avec une variation nord-sud (1).

**Incidence en fonction des tranches d'âge**

L'incidence des MICI en fonction des différentes tranches d'âge paraît uniforme dans la plupart des études.

Une incidence maximale, de l'ordre de 50 % à 100 % est retrouvée chez l'adulte jeune entre 20 et 35 ans (1, 3).

Dans beaucoup d'études, un deuxième pic est retrouvé plus tard dans la vie, surtout pour la RCH, situé entre 55 et 60 ans (5). L'âge moyen au moment du diagnostic de MC est en moyenne de 10 ans inférieur à celui de RCH (31 ans contre 40,5 ans) (6). Il est à noter une importante recrudescence des formes pédiatriques : dans 10 à 15 %, les MICI apparaissent chez l'enfant après l'âge de 10 ans (3).

**Incidence en fonction du sexe**

Dans la majorité des études concernant la RCH, aucune différence concernant les sexes n'a été trouvée (1, 3). Par contre, pour la MC, une prépondérance féminine est notée dans la majorité des études. Dans l'étude de CORTOT (1991), le sex-ratio femmes/hommes était de 1,4 pour la MC et de 0,9 pour la RCH.

**FACTEURS ETHNIQUES**

La population blanche de souche européenne est la plus touchée par ces maladies en comparaison à la population noire des États-Unis et d'Afrique du Sud (3). Dans plusieurs études, une plus forte incidence de MICI a été observée chez les juifs par comparaison à la population non juive (1, 3) et l'incidence est 2 à 5 fois plus élevée pour celle originaire de l'Europe centrale. La signification de ces résultats n'est pas encore bien élucidée mais suggère fortement l'existence de facteurs génétiques prédisposants avec contribution de facteurs environnementaux.

**FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

**L'environnement rural ou citadin**

En 1960, des études en provenance de Baltimore, du Minnesota, d'Ecosse et d'Allemagne ont montré une fréquence plus importante des MICI en ville qu'à la campagne (5), toutefois, ces résultats peuvent être en rapport avec une meilleure connaissance des MICI, un meilleur accès aux soins en ville qu'à la campagne (5, 6, 7). Cette différence semble disparaître dans une étude écossaise

comportant un suivi (8) ainsi que dans une grande étude américaine comportant une étude élargie à quatorze régions différentes des États-Unis.

### Facteurs socio-économiques

En général, les patients ayant une MICI ne diffèrent que peu de la population générale (1, 9, 10). Toutefois, aux États-Unis, les patients ayant une MC ont un niveau d'éducation légèrement supérieur à celui de la population générale (1, 3). Au Danemark, RCH et MC sont retrouvées significativement plus fréquentes dans les groupes socio-économiques les plus défavorisés (1). Ces résultats restent discordants d'une série à l'autre et ne permettent pas de tirer des conclusions (5, 6).

### ROLE DU TABAC

Le tabac exerce une influence incontestable à la fois sur le déclenchement et sur l'expression évolutive des MICI (4). Ces effets sont multiples, variables et quasi-opposés selon le type de MICI, plutôt bénéfiques au cours de la RCH et au contraire délétères au cours de la MC. La relation complexe qu'entretient le patient fumeur avec le tabac et sa maladie est difficile à appréhender (4). Cette question a suscité de nombreuses études.

#### RCH et Tabac

L'effet bénéfique du tabac sur la RCH peut être dû à l'augmentation de l'épaisseur de la couche de mucus dans le côlon se rapprochant de la théorie «muqueuse» (3).

La RCH du fumeur est rare et moins grave que celle du non fumeur (4). Les fumeurs sont moins souvent hospitalisés (4, 11), reçoivent moins de corticoïdes (2) et surtout sont opérés plus tardivement (12). Certains auteurs ont proposé la nicotine en patch pour le traitement de RCH mais les derniers résultats montrent que ce traitement est inefficace pour prévenir les poussées de RCH (13).

#### MC et Tabac

L'effet délétère du tabac sur la MC reste encore mystérieux. Il serait en rapport avec des modifications de la microcirculation intestinale rentrant dans le cadre de la théorie «vasculaire» de la maladie (3). En effet, la nicoti-

ne aurait un effet dans la production du mucus, le flux sanguin rectal, la vascularisation mésentérique, l'immunité (cellulaire et humorale) et la production de radicaux libres et prostaglandines (3).

La perméabilité intestinale est diminuée chez les patients atteints de MC (3) ce qui aggrave le rôle nocif du tabac. L'effet du tabagisme passif n'a pas encore été analysé sur l'évolution de la MC chez l'adulte. Mais, chez l'enfant, il est établi que l'exposition à la naissance augmente le risque ultérieur de MICI (4), multipliant par 5 le risque de MC (4, 15) et par 2,1 le risque de RCH selon les résultats publiés par LAHSNER et coll.

Récemment, SOMERVILLE a suggéré l'existence d'une prédisposition génétique aux MICI et que le fait de fumer ou ne pas fumer pourrait déterminer le type de MICI qui allait se développer par la suite.

### ROLE DE LA CONTRACEPTION ORALE

La contraception orale a été longtemps incriminée comme facteur de risque de survenue des MICI (1). Mais ce risque serait faible et ne justifie par l'arrêt de la contraception (1, 3), avis soutenu par HUGOT et COLOMBEL. Cependant, il ne faut pas sous-estimer le risque de survenue de thromboses qui, apparemment, est plus élevé au cours de la MC.

L'usage de pilules minidosées réduirait ce risque (4). Le rôle joué par les contraceptifs oraux dans la survenue des MICI se rapproche de l'hypothèse vasculaire de ces maladies (3, 16).

### ROLE DE L'ALIMENTATION

Des hypothèses préalables concernant le sevrage précoce, la consommation de grandes quantités de sucre raffinée et de faibles quantités de fibres n'a pas été confirmée (1).

Dans des études récentes, il a été démontré que une alimentation riche en fibres protégerait du risque de survenue de MC (16).

### FACTEURS GENETIQUES

Les regroupements familiaux et ethniques observés sur plusieurs études suggèrent l'existence de facteurs de prédisposition génétique mais notamment de facteurs environnementaux propres à ces communautés (17), ce qui rend difficile de faire la part entre ces deux types de facteurs. Les arguments qui plaident en faveur de l'hypothèse génétiques sont multiples :

#### Histoire familiale

8 à 10 % des patients de MC ont des parents atteints de MC (17). Quant à la RCH, les agrégations familiales apparaissent moins fréquentes et seulement 6 % des sujets atteints de RCH ont des parents atteints de RCH (17). Il existe aussi des familles mixtes comportant à la fois une RCH et une MC (1).

Une proportion importante de ces formes familiales est rapportée dans la population juive (17). Le risque relatif de MICI pour les apparentés des malades est très élevé selon certains modèles mathématiques d'analyse (17). Il

est plus élevé pour les parents du premier degré que pour les parents du deuxième degré (17). Il est de 1,3 % pour la MC et de 1 % pour la RCH (17).

Dans les formes à début précoce de la maladie, le pourcentage de formes familiales est très élevé, en effet, il est de 35 % pour la MC et de 29 % pour la RCH (17) et le début de la maladie est de 4 à 10 ans plus précoce pour les cas familiaux que pour les cas sporadiques (1, 3, 7). Ces résultats sont en parfait accord avec toutes les études d'épidémiologie génétique pour beaucoup de maladies familiales (1, 17).

Récemment, COLOMBEL rapporte que ces formes familiales de MICI pourraient être un sous groupe homogène, phénotypiquement différent des formes sporadiques. Cette donnée pourrait être importante pour modéliser l'évolution de la maladie et donner des conseils génétiques. Plusieurs études récentes soulignent le rôle de l'hérédité familiale dans le siège des lésions et leur génie évolutif, particulièrement au cours de la MC. Mais les résultats ne sont pas tous concordants (tableau 3).

**Tableau 3 : Formes familiales versus formes sporadiques des MICI : points essentiels**

1. Les données disponibles doivent être considérés avec réserve : études surtout rétrospectives, peu de données disponibles pour la RCH
2. Concordance élevée pour une même maladie au sein des familles
3. Concordance pour les données cliniques (inconstant)
4. Age au diagnostic faible dans les formes familiales
5. Prédominance féminine dans les formes familiales
6. Pas de conséquences des antécédents familiales sur la sévérité et l'évolution
7. Les facteurs étiologiques ne sont différents entre formes sporadiques et familiales

### ETUDE DE CONCORDANCE CHEZ LES JUMEAUX

Ces études faites chez les jumeaux monozygotes et dizygotes plaident aussi en faveur de l'hypothèse génétique. En effet, plusieurs exemples de paires de jumeaux où les deux sujets sont atteints de MICI ont été publiés (17). Un cas unique de triplés monozygotes a été rapporté (17, 19). Une seule étude réalisée en population géographi-

quement définie avec un registre de jumeaux et un registre de MICI est actuellement valable pour calculer le taux de concordance jumeaux mono et dizygotes (17, 20) : sur 25000 paires de jumeaux du même sexe enregistrées, 80 avaient une histoire de MICI. Pour la MC, le taux de concordance chez les monozygotes est de 58,3 % et chez les dizygotes est de 3,9 %. Le taux global pour la MC est de 0,62 et il est en accord avec celui des maladies où

une prédisposition génétiquement est clairement déterminée (17). Pour la RCH, le taux de concordance est de 6,3 % pour les monozygotes et de 0 % chez les dizygotes. Ainsi, selon cette étude, la prédisposition génétique à la RCH est moins certaine que celle de la MC (17).

Une étude plus récente rapporte une concordance chez les jumeaux monozygotes plus élevée que chez les jumeaux dizygotes, tant pour la RCH que pour la MC (21) (tableaux 4).

### Tableau 4 : Arguments en faveur de l'influence génétique dans la survenue des MICI (29)

**Incidence selon la race :** Blancs > noirs > Asiatiques

**Influences ethniques :** Juifs > non juifs : Ashkenzes > juifs sépharates

**Agrégations familiales :** Primaires > secondaires

**Etudes sur jumeaux :** Monozygotes > dizygotes (MC >> RCH)

↗ Incidence quand les parents sont atteints

**Association avec syndromes génétiques :** Turner, Hermansky-Pudlak, glycoséose type 1 b...

### ANALYSES DE SEGREGATION

Ces analyses ont tenté d'étudier le modèle de transmission des MICI. La plupart d'entre elles suggèrent trois composantes intervenant dans la prédisposition à ces maladies : une composante environnementale aléatoire, une composante polygénique résultant de nombreux gènes à effets minimes et additifs et une composante monogénique lié à un gène majeur autosomique biallélique (22).

Et certains auteurs avancent même que la MC et la RCH ne sont que des variantes du même processus pathologique : si le malade a un petit nombre de gènes, il a plus tendance à développer une RCH, par contre, si le nombre de gènes est plus grand, une MC a plus de chance de se développer (3).

### SYNDROMES GENETIQUES ASSOCIES AUX MICI

Plusieurs cas de MICI ont été associés à un certain nombre de syndromes génétiques bien définis (17). Des cas de MC associés à un syndrome de Turner ont été rapportés (23) surtout quand il existe un isochromosome Xq au caryotype. Un cas de MC a été observé chez une adolescente atteinte d'une dysgénésie gonadique (24). Une colite granulomateuse proche de la MC a été fréquemment décrite chez des patients atteints de la mala-

die de Hermansky-Pudlak (25, 26), maladie à transmission autosomique récessive. Plusieurs cas de MICI ont été observés chez des patients atteints de mucoviscidose, de drépanocytose (27, 28), ainsi que, au cours de certaines maladies génétiques rares (Angioedème héréditaire, syndrome de Chediak-Higashi, Glycoséose type 1 b).

D'autres maladies ne correspondant pas aux maladies génétiques mais pour lesquelles une prédisposition génétique est établie ont été décrites chez des malades atteints de MICI et leurs apparentés : eczéma, rhinite allergique, urticaire, psoriasis, spondylarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque et maladie coeliaque (1, 17). Pour toutes ces maladies, l'existence d'une composante dys-immunitaire associée à des antigènes HLA, appuie l'hypothèse génétique et fournit plus de gènes candidats pour la prédisposition aux MICI (17).

### LES GENES CANDIDATS

Les résultats des études d'association portant sur les gènes HLA de classe I ou II sont souvent contradictoires (17). Pour la MC, la majorité des études sont négatives, néanmoins, plusieurs d'entre elles ont retrouvé une association à un antigène HLA le plus souvent différent d'une étude à l'autre (17).

Seuls les antigènes B44 et DR4 ont été retrouvés sur plusieurs études (17). Pour la RCH, seul l'antigène HLA DR2

est observé sur plusieurs études (30, 31, 32), en particulier chez les sujet ANCA positifs (33) et une association à un polymorphisme de restriction sur le gène de la chaîne B du récepteur T lymphocytaire a été rapportée dans une étude japonaise récente (34).

Récemment, une équipe française (36) a pu identifier la localisation sur le chromosome 16 d'une premier gène de susceptibilité à la MC (IBD1) (2, 11) avec trois nouveaux locus de susceptibilité au niveau du chromosome 3,7 et 12 (tableau n°5). On s'oriente aussi dans les MICI vers des modèles de susceptibilité oligogéniques.

Parallèlement, aux Etats-Unis, une équipe a pu localiser sur le même chromosome 16 un autre gène NOD2 qui est aussi bon candidat pour la MC et ont testé avec succès cette hypothèse (35). Ainsi, le rôle de NOD2/ IBD1 dans la MC a été simultanément mis en évidence par deux équipes indépendantes et utilisant deux approches différentes (36).

**Tableau 5 : Etude de susceptibilité pour les MICI (2)**

\* Risque relatif chez les parents du 1<sup>er</sup> degré

MICI	Chrom/locus	IS*	Lodscore
MC	16/IB D1	1,3	3,1
MC + RCH	12/D12S83	2	5,47
MC + RCH	7/D7S669	1,9	3,08
MC + RCH	3/D3S1573	1,8	2,64

D'autres gènes sont aussi incriminés tels que les gènes de mucus, les récepteurs de la vitamine D, CD19, CD11, récepteur de l'IL4... (4). Les données cliniques comme la présence de fistules, de sténoses ou d'anomalies biologiques comme les pANCA ou les anticorps anti-ASCA pourraient être des outils pour définir des sous phénotypes au cours des MICI. Cependant, cette approche est compliquée par différents facteurs.

Plus récemment, des souris déficientes pour les gènes d'immunité (interleukine 2, interleukine 10, récepteur T de lymphocytes ou HLA II) (37, 38, 39), développent des lésions inflammatoires chroniques du tube digestif, ceci suggère que ces gènes jouent un rôle important dans la survenue de ces maladies (4). Des gènes protecteurs ont

été proposés par HUGOT en 2000 : les CCR5 et les CYP2D2. En effet, les CCR5 subissent une involution au cours du développement de la MC ainsi que les CYP2D2 au cours de la RCH (4). Les conclusions sont encore difficiles à tirer du fait de la complexité de ces maladies [4].

## PERSPECTIVES

En l'attente d'identification de ces gènes, la prédisposition génétique des MICI est certaine avec participation de nombreux facteurs environnementaux (4). Un grand nombre de marqueurs génétiques sont en cours développement ainsi que des tests génétiques adaptés :

- Les marqueurs génétiques : les plus récents sont très informatifs et ouvrent plusieurs perspectives vers la démarche systématique de ces maladies : TNF, IL1-Ra, ICAM (2).

L'usage de tests génétiques reste difficile sur le plan pratique :

- Ces tests seraient utiles pour le diagnostic et le pronostic de ces maladies. En effet quelques différences génétiques pourraient expliquer certaines variations phénotypiques (2). Deux études récentes peuvent répondre à ces questions mais n'ont pas été encore validées (4),
- ces tests seraient utiles pour la décision thérapeutique. L'étude la plus utilisée est celle du Thiopurine Méthyle Transférase (TPMT) qui peut identifier les métaboliseurs pauvres d'azathioprine ou du 6-mercaptopurine (4).

La mutation du facteur V Leiden a été associée à un grand risque thrombo-embolique chez des patients atteints de MC (38). Un variant de méthylène tétrahydrofolate réductase (C677T élevé chez des patients porteurs de MICI) a été rapporté (39).

## CONCLUSION

Cette approche génétique prometteuse doit être menée conjointement à la recherche de facteurs d'environnement pour pouvoir expliquer les phénomènes physiopathologiques intervenant dans les MICI. Ceci aura une conséquence importante sur les recherches thérapeutiques futures, voire à développer des stratégies préventives.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. MODIGLIANI  
Progrès en hépatogastroentérologie.  
Doin éditeur. Paris, 1988.
- 2 - J.C. RAMBAUD  
les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.  
John Libbey Eurotext. Paris, 1998.
- 3 - S. NADIR et Coll.  
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.  
Espérance médicale, mai 1999, tome 6, n°50 ; 229-254.
- 4 - R. MODIGLIANI  
Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin  
John Libbey Eurotext, 2000, Paris.
- 5 - D. BELLAHSEN et Coll.  
Rectocolite hémorragique. Editions techniques. Encycl. Med. Chir.  
(Paris-France), Gastro-entérologie, 9059A10, 1991, 16 p.
- 6 - J.F. COLOMBEL et Coll.  
Maladie de Crohn, Editions techniques.. Encycl. Med. Chir (Paris-  
France), Gastro-entérologie, 9-057-G-10, 1993, 15 p.
- 7 - A. LAVERGNE-SLOVE  
Anatomie pathologie des MICI. Formation pathologie science.  
John Libbey Eurotext, Paris. 1988 : 11-26.
- 8 - J. KYLE, G. STARK  
Fall in incidence of Crohn's disease.  
Gut 1980 ; 21 : 340-3.
- 9 - DF. GARLAND et Coll.  
Incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in fifteen areas  
of the United States.  
Gastroenterology 1981 ; 81 : 1115-24.
- 10 - M. MONK et Coll.  
An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis  
among adults in Baltimore.  
Gastroenterology 1967 ; 53 : 198-210.
- 11 - J.P. HUGOT et Coll.  
Etiology of the inflammatory bowel disease.  
Int. J. Colrect. Dis. 1999 ; 14 : 2-9.
- 12 - J.P. HUGOT et Coll.  
Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome  
16.  
Nature 1996 ; 379 : 821-3.
- 13 - M. PARKES et Coll.  
Susceptibility loci in inflammatory bowel disease.  
Lancet 1996 ; 348 : 1588.
- 14 - A. SONNENBERG et Coll.  
Epidemiology of inflammatory bowel disease among US military veter-  
ans.  
Gastroenterology 1991 ; 101 : 122-130.
- 15 - S.E. PLEVY et Coll.  
Tumor necrosis factor microsatellites define a Crohn's disease associat-  
ed halotype on chromosome 6.  
Gastroenterology 1996 ; 110 : 1053-60.
- 16 - R. COLIN et Coll.  
Maladie de Crohn de l'adulte.  
In : Bernier J.J. Gastroentérologie. Paris : Flammarion Médecine Scien-  
ces. 1986 : 975-1001.
- 17 - J. HUGOT et Coll.  
Génétique des maladies inflammatoires du tube digestif, mise au point  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1995, 19, 890-899.
- 18 - J.F. COLOMBEL et Coll.  
Formes familiales et sporadiques des maladies inflammatoires intesti-  
nales : une même maladie.  
Research and clinical forums. Vol. 22 n°2, 2000 : 13-20.
- 19 - J. PURMANN et Coll.  
Monozygotic triplets with Crohn's disease of the colon.  
Gastroenterology 1986 ; 91 : 15553-9.
- 20 - C. TYSK et Coll.  
Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of  
monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the  
influence of smoking.  
Gut 1998 ; 29 : 990-6.
- 21 - NP. THOMPSON et Coll.  
Genetics vs environment in inflammatory bowel disease : concordan-  
ce rates in 130 twin pairs.  
Gastroenterology 1995 ; 108 : A928.
- 22 - N.E. MORTON et coll.  
Analysis of family resemblance, III-Complex segregation of quantitative  
traits.  
Ann. J. Hun. Genet. 1974 ; 26 : 489-503.
- 23 - IJ. WEINRIEB et Coll.  
Turner syndrome and inflammatory bowel disease.  
N. Engl. J. Med. 1976 ; 284 : 1221-2.
- 24 - E. PASSARGE et Coll.  
Genetic heterogeneity of XY gonad al dysgenesis (Swyer syndrome) :  
H-Y antigen negative XY gonadal dysgenesis associated with inflam-  
matory bowel disease.  
Ann. J. Med. Genet. 1984 ; 8 : 437-41.
- 25 - R.A. SCHINELLA et Coll.  
Hermansky-Pudlack syndrome with granulomatous colitis.  
Ann. Intern. Med. 1980 ; 92 : 20-3.
- 26 - F. SHANAHAN et Coll.  
Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis : familial aggregation  
and genetic heterogeneity.  
Gastroenterology 1992 ; 103 : 456-61.
- 27 - R. BEHRENS et Coll.  
Crohn's disease in cystic fibrosis.  
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1989 ; 9 : 528-31.
- 28 - S.I. TERRY et Coll.  
Ulcerative colitis in sickle cell disease.  
J. Clin. Gastroenterol. 1987 ; 9 : 55-7.
- 29 - BALAFOUR SARTOR R.  
Gastro-enterology clinics of North America.

Vol. 24, n°3, September 95.

30 - H. TOYODA et Coll.

Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease.

Gastroenterology 1993 ; 104 : 741-8.

31 - H. ASAKURA et Coll.

Association of the human lymphocyte. DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis.

Gastroenterology 1982, 82 : 413-8.

32 - K. KOBAYASHI et Coll.

HLA-DR, DQ and T-cell antigen receptor constant beta genes in Japanese patients with ulcerative colitis.

Clin. Exp. Immunol. 1990 ; 80 : 400-3.

33 - H. YANG et Coll.

Ulcerative colitis : a genetically heterogenous disorder defined by genetic (HLA class II) and sub clinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers.

J. Clin. Invest. 1993 ; 92 : 1080-4.

34 - J.F. COLOMBEL et Coll.

HLA class II gens and crohn's disease : different association in adults and children.

Gastroenterology 1995 ; 108 : A800.

35 - OGURA K. et Coll.

A frameshift mutation in NOD 2 associated with susceptibility in Crohn's disease.

Nature 2001 ; 411 : 603-606

36 - HUGOT J.P. et Coll.

Association of NOD 2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.

Nature 2001 ; 411 : 599-603.

37 - B. SADLACK et Coll.

Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin 2 genes.

Cell. 1993 ; 75 : 253-61.

38 - R. KUHN et Coll.

Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis.

Cell. 1993 ; 75 : 263-74.

39 - P. MOMBAERTS et Coll.

Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice.

Cell. 1993 ; 75 : 275-82.

Retrouvez  
« *Médecine d'Afrique Noire* »  
version électronique intégrale sur  
[www.santetropicale.com](http://www.santetropicale.com)