

Université de Montréal

Épidémiologie de la maladie de Crohn au Québec

Par

Pierre-Olivier Roy

Département des Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de « *Maître ès sciences* » (M.Sc.)

En Sciences Biomédicales

Avril 2005

© Pierre-Olivier Roy 2005



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé
Épidémiologie de la maladie de Crohn au Québec

Présenté par
Pierre-Olivier Roy

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr Pascal Michel, Président rapporteur

Dr Michel Bigras-Poulin, Directeur

Dr Paul Brassard, Codirecteur

Dr André Ravel, Membre du jury

Résumé

Ce projet de recherche constitue une étude **pionnière** sur l'épidémiologie de la maladie de Crohn (MC) au Québec, Canada. Sur 10 ans (1993-2002), cette étude rétrospective a identifié **21 171** patients atteints de la maladie de Crohn (MC) au Québec à l'aide de registres médico-administratifs. La prévalence brute de la maladie de Crohn (MC), sur une période de dix ans (1993-2002), était de **273** cas par 100 000 habitants et l'incidence brute cumulée sur 5 ans (1995-2000) était de **23,2** nouveaux-cas par 100 000 personnes-années. Ces occurrences sont les plus élevées de la littérature. **L'histoire clinique des patients est compatible aux données connues** : structure en âge et en sexe, taux d'hospitalisation, taux de chirurgie et taux de récurrence, taux d'endoscopie et modalité d'utilisation des services médicaux. D'ailleurs, la MC n'est pas associée à un excès de mortalité. Une sous-estimation de l'occurrence est possible, compte tenu des limites de notre définition de cas. Nos résultats n'ont pas indiqué pas une augmentation de l'incidence de 1993 à 2002.

L'hétérogénéité spatiale globale pour la prévalence régionale de la maladie de Crohn (MC) au Québec était **statistiquement significative**. Autrement dit, il existe des patrons d'agrégation géographiques pour la prévalence. Ces différences interrégionales étaient importantes et elles atteignaient un ratio de cinq. La prévalence de la MC sur l'île de Montréal était maximale dans un quartier (Côte-St-Luc) composé en majorité d'individus d'origine juive supportant la susceptibilité génétique attribuée à ce groupe. Nos résultats suggèrent que la MC est un problème complexe de santé environnementale. Par exemple, la qualité de l'eau potable est identifiée comme un facteur de risque à explorer.

Mots-clés (10): prévalence, incidence, géographie, histoire clinique, hospitalisation, mortalité, Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP), patron saisonnier, facteur de risque, définition de cas

Abstract

The aim of this project was to assess the **clinical and spatial epidemiology** of Crohn's disease in Québec, Canada. This ten years retrospective study (1993-2002), based on administrative health data, identified **21 171** patients with Crohn's disease. The crude prevalence of Crohn's disease was **273** cases per 100 000 inhabitants for a period of ten years (1993-2002). The cumulative crude incidence was **23,2** new cases per 100 000 persons-years for a period of five years (1995-2000). These rates are the largest reported to date. **The observed clinical history was consistent with the published literature** namely: age and sexe structure, hospitalisation rate, chirurgical rate, endoscopy rate and utilization of health care resources. In particular, excess mortality was not associated with Crohn's disease. These occurrences were possibly underestimated because of the case definition. Our results did not show an increase of incidence between 1993 and 2002.

The global spatial heterogeneity for the regional prevalence was **statistically significant**. The regional difference in prevalence reaches a ratio of five. The prevalence in Montréal (Québec) was maximum in a district essentially compose of peoples of Jewish origin wich support the genetic susceptibility known for this group. Our results suggest that Crohn's disease is a complex environnemental problem. For example, drinking water quality warrants further investigation.

Key words (10) : prevalence, incidence, geographic pattern, clinical history, hospitalisation, mortality, Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP), seasonal pattern, risk factor, case definition

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Listes des tableaux	x
Listes des figures	xi
Dédicace	xii
Remerciements	xii
Introduction	1
Revue de la littérature sur la maladie de Crohn (MC)	3
2.1 Nomenclature des maladies inflammatoires de l'intestin	3
2.2 Historique	3
2.3 Signes et Symptômes	3
2.4 Complications gastro-intestinales	4
2.4.1 Sténose intestinale	4
2.4.2 Fistules et abcès	5
2.4.3 Tractus gastro-intestinal supérieur	5
2.4.4 Conclusion sur les complications gastro-intestinales	6
2.5 Complications extra-intestinales	6
2.6 Démarche diagnostique dans la MC	7
2.6.1 Critères symptomatiques	7
2.6.2 Critères endoscopiques et pathologiques	8
2.6.2.1 Colonoscopie	8
2.6.2.2 Iléoscopie	9
2.6.2.3 Gastroskopie	9
2.6.3 Critères radiologiques	10
2.6.4 Critères immunologiques	10
2.6.5 Conclusion sur la démarche diagnostique	11
2.6.6 Nomenclature pour les maladies inflammatoires non-classifiées	11
2.6.6.1 Colite indéterminée	11
2.6.6.2 Le concept du continuum	12
2.6.6.3 MC et colite ulcéreuse chez un même individu	12
2.6.7 État asymptomatique dans la MC	12
2.7 Facteurs de risque au développement de la MC	13
2.7.1 Tabac	13
2.7.2 Contraceptifs oraux	14
2.7.3 Diète	14
2.7.4 Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP)	14
2.7.4.1 Sources de contamination et voies d'exposition	14
2.7.4.2 Potentiel de contamination hydrique au MAP par l'élevage laitier au Québec	15
2.7.4.3 Corrélation spatiale entre la paratuberculose bovine et la MC	16
2.7.4.4 Isolation intestinale du MAP	16

2.7.4.5 Rémission clinique suite à l'antibiothérapie	18
2.7.4.6 Réponse immunitaire contre le MAP	19
2.7.4.7 Vaccin contre la tuberculose (BCG) et la présence du MAP	19
2.7.4.8 Analogie clinique entre la paratuberculose bovine et la MC	20
2.7.4.9 Preuve chronologique entre l'exposition au MAP et la MC	20
2.7.4.10 Conclusion sur le rôle du MAP	20
2.7.5 Facteurs de risque périnataux	21
2.7.5.1 Maladies acquises durant l'enfance	21
2.7.5.2 Hypothèse hygiénique	21
2.7.5.3 Conclusion sur les facteurs de risque périnataux	22
2.7.6 Contamination fécale de l'eau	22
2.7.7 Autres micro-organismes potentiellement impliqués	22
2.7.8 Statut socio-économique	23
2.7.9 Conclusion sur les facteurs de risque identifiés	23
2.7.10 Facteurs génétiques	23
2.7.10.1 Les gènes responsables	25
2.7.10.2. Conclusion sur l'influence des gènes dans la MC	26
2.8 Épidémiologie descriptive de la MC	26
2.8.2 Histoire naturelle de la maladie	26
2.8.2.1 Évolution de la maladie : rémission et rechute	26
2.8.2.2 Utilisation des soins de santé	28
2.8.2.3 Site initial des lésions comme facteur prédictif du pronostic	28
2.8.2.4 Mortalité, ratio de sexe et âge moyen du diagnostic	29
2.8.2.5 Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic (période prodromale)	30
2.8.3 Incidence de la MC	31
2.8.4 Prévalence de la MC	34
2.9 Épidémiologie spatiale de la MC	35
2.9.1 Gradient nord-sud	36
2.9.2 Hétérogénéité géographique régionale dans la distribution des cas	36
2.9.3 Variation du risque selon le lieu de résidence	37
<i>Hypothèses et objectifs spécifiques</i>	38
3.1 Épidémiologie descriptive de la MC au Québec	38
3.1.1 Hypothèses	38
3.1.2 Objectifs	38
3.2 Épidémiologie spatiale de la MC au Québec	39
3.2.1 Hypothèses	39
3.2.2 Objectifs	39
<i>Matériels et Méthodes</i>	40
4. Données	40
4.1 Unité d'étude	40
4.2 Population étudiée	40
4.3 Période	40
4.4 Contenu de la base de données	40
4.4.1 Acte médical	40
4.4.2 Code diagnostique	41
4.4.3 Enregistrement dans les registres	41

4.5 Structure de la base de données	42
4.6 Sélection des patients	42
4.7 Processus de sélection des patients	43
5. Épidémiologie descriptive de la MC au Québec	43
5.1 Définition de cas utilisée	43
5.2 Année et âge lors du diagnostic	45
5.3 Calculs de la prévalence et de l'incidence	45
5.3.1 Prévalence brute de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) au Québec.	45
5.3.2 Prévalence de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) par groupe d'âge et sexe au Québec en 2002.	45
5.3.3 Incidence brute annuelle de la MC sur une période de 10 ans (1993-2002).	45
5.3.4 Incidence brute cumulée de la MC sur une période de six ans (1995-2000) au Québec.	45
5.4 Standardisation	46
5.4.1 Standardisation pour la prévalence régionale	46
5.4.2 Standardisation pour la prévalence provinciale	46
5.4.3 Comparaison de l'incidence annuelle du Québec en 1997 à l'incidence moyenne sur 5 ans (1989-1994) du Manitoba avec une population standard commune	46
5.5 Intervalle de confiance	47
5.6 Mortalité	47
5.6.1 Ratio de mortalité	47
5.6.2 Excès de mortalité par groupe d'âge	47
6. Épidémiologie spatiale de la MC au Québec	47
6.1 Analyse spatiale « globale » pour évaluer les variations régionales	47
6.2 Territoires de CLSC comme unité géographique régionale	48
6.3 Géo-localisation des cas	49
6.3.1 Démarche pour préciser le CLSC d'appartenance des cas	49
6.4 Statistique spatiale	50
6.4.1 Hétérogénéité spatiale globale	50
7. Logiciels utilisés	50

Résultats **51**

8.1 Fréquence des diagnostics et des contacts médicaux pour la MC	51
8.1.1 Fréquence annuelle des diagnostics dans le registre de facturation	51
8.1.2 Fréquence des contacts médicaux pour la MC	51
8.1.3 Mode de facturation des médecins pour la MC	52
8.1.4 Patron saisonnier des diagnostics	54
8.2 Épidémiologie descriptive de la maladie de Crohn au Québec	55
8.2.1 Prévalence brute de période sur 10 ans (1993-2002) au Québec	55
8.2.2 Comparaison de la prévalence standardisée du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba (1984-1995)	56
8.2.3 Structure en âge et en sexe	56
8.2.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC	57
8.2.5 Caractéristiques des cas hospitalisés	58
8.2.5.1 Taux d'hospitalisation et nombre moyen d'hospitalisation.	58
8.2.5.2 Intervalle entre deux hospitalisations	58

8.2.5.3 Cas hospitalisés qui subissent une chirurgie intestinale ou rectale	59
8.2.5.4 Cas hospitalisés sans acte enregistré	60
8.2.5.5 Cas qui subissent une endoscopie	61
8.2.5.6 Cas qui subissent une endoscopie et une chirurgie durant l'année de leur diagnostic	62
8.2.6 Nombre de contacts médicaux et intervalle entre ceux-ci pour les cas	62
8.2.7 Incidence de la MC	62
8.2.7.1 Intervalle nécessaire pour cumuler au moins cinq contacts médicaux	63
8.2.7.2 Incidence brute cumulée	63
8.2.7.3 Comparaison de l'incidence annuelle du Québec en 1997 à l'incidence moyenne du Manitoba sur cinq ans (1989-1994)	64
8.2.8 Mortalité	64
8.3 Épidémiologie spatiale de la maladie de Crohn au Québec	66
8.3.1 Hétérogénéité spatiale globale	66
8.3.2 Description des cartes géographiques	66
8.3.2.1 Prévalence régionale pour l'île de Montréal	67
8.3.2.2 Prévalences régionales en périphérie de Montréal	69
8.3.2.3 Incidence annuelle régionale à l'échelle du Québec	72

Discussion **74**

9.1 Contenu des registres et définition de cas	74
9.1.1 Validité externe et interne de la définition de cas	75
9.1.2 Validité et comparabilité des études	75
9.1.3 Considération sur les études de recensement et les tests statistiques	78
9.2 Fréquence des diagnostics et des contacts médicaux pour la MC	78
9.2.1 Fréquence annuelle des diagnostics dans le registre de facturation	78
9.2.2 Fréquence des contacts médicaux	79
9.2.3 Mode de facturation des médecins	80
9.2.4 Patron saisonnier des diagnostics	80
9.3 Épidémiologie descriptive de la MC	81
9.3.1 Prévalence brute de période (1993-2002) au Québec	82
9.3.2 Comparaison de la prévalence standardisée du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba (1984-1994).	82
9.3.3 Structure en âge et en sexe	83
9.3.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC	84
9.3.5 Caractéristiques des cas hospitalisés	85
9.3.5.1 Taux d'hospitalisation des cas	85
9.3.5.2 Intervalle entre deux hospitalisations pour les cas	85
9.3.5.3 Intervention chirurgicale pour les cas	85
9.3.5.4 Cas hospitalisés sans aucun acte enregistré	86
9.3.5.5 Endoscopie fermée pour les cas	87
9.3.6 Intervalle entre deux contacts médicaux pour les cas	87
9.3.7 Tendances temporelles de l'occurrence	87
9.3.7.1 Problématique liée au calcul de l'incidence	87
9.3.7.2 Sur-estimation de l'incidence au début de la période à l'étude	88
9.3.7.3 Sous-estimation de l'incidence à la fin de la période à l'étude	88
9.3.7.5 Conclusion sur l'aspect temporel pour l'épidémiologie de la MC	89
9.3.8 Comparaison de l'incidence du Québec à deux études du Manitoba.	89

9.3.8.1 Comparaison de l'incidence annuelle au Québec en 1997 à l'incidence moyenne au Manitoba de 1989 à 1994	89
9.3.8.2 Comparaison de l'incidence brute cumulée au Québec à celle du Manitoba	90
9.3.9 Mortalité	90
9.4 Épidémiologie Spatiale de la MC	91
9.4.1 Choix de l'unité géographique	91
9.4.2 Hétérogénéité spatiale globale	92
9.4.3 Analyse des cartes géographiques	93
9.4.3.1 Prévalence régionale sur l'île de Montréal	93
9.4.3.2 Prévalence régionale en périphérie de Montréal	94
9.4.3.3 Incidence régionale	97
9.4.4 Réflexion sur la distinction entre le milieu urbain et le milieu rural	98
Conclusion	100
Annexes	cii
Références	xix

Listes des tableaux

Tableau 1. Site initial des lésions dans la MC.....	3
Tableau 2. Principaux signes et symptômes selon le site de la lésion dans la MC	4
Tableau 3. Classification des MEI selon leur association avec le site d'inflammation dans la MC.....	6
Tableau 4. Classification des MEI selon leur association avec le degré d'activité de la MC	6
Tableau 5. Prévalence de la MC chez des personnes asymptomatiques détectées par la présence de sang microscopique dans les selles.....	13
Tableau 6. Fréquence d'isolement du MAP dans les tissus intestinaux en utilisant la technique de polymérisation en chaîne avec la sonde IS900.	17
Tableau 7. L'isolement du MAP des tissus intestinaux à partir de la technique d'hybridation in situ.	17
Tableau 8. Rémission clinique suite à une antibiothérapie	18
Tableau 9. Fréquence de détection des anticorps p35 et p36 dirigés spécifiquement contre le MAP	19
Tableau 10. Pronostic selon le site initial des symptômes	29
Tableau 11. Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC	30
Tableau 12. Taux d'incidence de la MC en Amérique du Nord	31
Tableau 13. Taux d'incidence de la MC dans le monde	32
Tableau 14 . Prévalence de la MC dans le monde.....	34
Tableau 15. Codes diagnostiques de la CIM-9 pour la MC	42
Tableau 16. Définition de cas utilisée dans la présente étude	44
Tableau 17. Nombre de patients selon la fréquence des contacts médicaux pour la MC cumulés sur 10 ans dans le registre de facturation et le registre hospitalier	52
Tableau 18. Intervalle entre deux hospitalisations exprimé en percentile	58
Tableau 19. Pourcentage cumulatif du nombre de chirurgie par cas	60
Tableau 20. Intervalle entre deux contacts médicaux par cas exprimé en percentile	62
Tableau 21. Nombre de contacts médicaux par cas exprimé en percentile.....	62
Tableau 22. Intervalle nécessaire à un cas pour cumuler cinq contacts médicaux exprimé en percentile	63
Tableau 23. Ratio de mortalité standardisé pour l'âge en 1996 et en 2001	64
Tableau 24. Sensibilité et spécificité de la définition de cas médico-administrative du Manitoba ⁽⁹⁾ par rapport à deux définitions standards : la révision des dossiers hospitaliers et la confirmation téléphonique.	78
Tableau 25. Origine ethnique selon le CLSC en 2002	93

Listes des figures

Figure v. Probabilité d'un état clinique en fonction du temps depuis le diagnostic de la MC (8)	28
Figure vi. Nombre de diagnostics pour la MC par 100 000 habitants en fonction des années selon le registre de facturation de la RAMQ	51
Figure vii. Pourcentage des visites de contrôle effectuées par des omnipraticiens et des spécialistes relativement à l'ensemble des actes facturés pour la MC dans le registre de facturation de la RAMQ	53
Figure viii. Type d'établissement où les patients sont suivis pour un diagnostic de MC sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre de facturation de la RAMQ.	53
Figure ix. Fréquence des diagnostics pour la MC par mois sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre de facturation de la RAMQ	54
Figure x. Fréquence des diagnostics pour la MC par mois et année selon le registre de facturation de la RAMQ.	55
Figure xi. Prévalence brute de période sur 10 ans.	56
Figure xii. Fréquence absolue de cas par groupe d'âge et sexe en 2002 définie sur une période de 10 ans (1993-2002).	57
Figure xiii. Nombre d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC, par 100 000 habitants, sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre hospitalier Med- Echo.	58
Figure xiv. Distribution de fréquence des cas qui subissent une chirurgie intestinale et/ou rectale par groupe d'âge	59
Figure xv. Distribution de fréquence pour la différence entre l'année de la chirurgie intestinale et/ou rectale et l'année du diagnostic	60
Figure xvi. Distribution de fréquence pour la différence entre l'année de l'endoscopie et l'année du diagnostic	61
Figure xvii. Incidence annuelle brute OU fréquence des nouveaux-cas selon l'année de leur diagnostic par 100 000 habitants.	63
Figure xviii. Différence entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu (excès de mortalité) par groupe d'âge en 1996	65
Figure xix. Différence entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu (excès de mortalité) par groupe d'âge en 2001	65
Figure xx. Distribution de fréquence de la prévalence régionale de période (1993-2002) standardisée par 100 000 habitants	66
Figure xxv. Nombre d'unités animales par hectare cultivé d'après Environnement Québec	95
Figure xxvi. Indices de qualité bactériologique et physico-chimique (IQBP) estivaux médians (1998-2000) des principales rivières du Québec d'après Environnement Québec ²⁴ .	96

Dédicace

A ma famille, pour leur soutien et encouragement.

A mon père, Dr Pierre Roy, qui m'a transmis l'essentiel de ce que je suis.

Remerciements

Mon expérience au sein du GREZOSP (Groupe de Recherche sur les Zoonoses et la Santé Publique) fut enrichissante, tant au plan scientifique que personnel. L'aboutissement de ce travail est le résultat d'un travail d'équipe. Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr Michel Bigras-Poulin, pour son support et pour la rigueur scientifique qu'il m'a enseignée ; Dr André Ravel, pour sa collaboration essentielle au projet ; Dr Philippe Berthiaume pour sa disponibilité et ses judicieux conseils ; Dr Paul Brassard pour son support à titre de codirecteur ; Mme Caroline Guénette pour son aide indispensable en géographie et Dre Julie Gervais qui m'a accompagné dans cette aventure.

Introduction

L'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) est une problématique qui n'est toujours pas élucidée après 75 ans de recherche. La maladie de Crohn (MC) a été défini en 1932 par l'Américain D' Burril B. Crohn. Depuis le moment de sa définition clinique, une multitude d'hypothèses sur son origine ont été avancées. Au-delà de ces controverses, il y a consensus sur les fondements de sa pathogenèse, soit le concept de la triade ⁽¹⁾. Selon ce concept, l'origine est multifactorielle : un individu génétiquement susceptible manifestera un dérèglement de son système immunitaire intestinal, si et seulement si, il a un contact avec un facteur environnemental⁽¹⁾. Plusieurs observations supportent une influence environnementale : i) l'occurrence de la maladie diffère entre les pays et entre les régions d'un même pays et ii) il existe des preuves cliniques et pathologiques compatibles avec des agents environnementaux⁽²⁾. Ces constatations appuient l'hypothèse que la maladie de Crohn est un problème de santé environnementale.

Il y a des similitudes cliniques et pathologiques entre la MC et la paratuberculose animale (maladie de Johne). *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) est responsable de la paratuberculose chez les animaux. Ainsi, plusieurs études supportent l'hypothèse qu'elles proviennent du même pathogène^(3,4). La transmission humaine pourrait se faire en partie via la consommation d'eau contaminée par les fèces des animaux de la ferme ^(3,5). L'association géographique entre la maladie de Crohn et le MAP est controversée, car les données épidémiologiques sont présentement insuffisantes ^(6,7). Son rôle est incertain (agent causal, aggravant ou secondaire), mais son implication dans la pathogenèse est supportée par des preuves immunologiques, pathologiques et microbiologiques.

La maladie de Crohn (MC) est une condition débilante. Celle-ci se manifeste par une inflammation chronique et discontinue sur l'ensemble du tube digestif. Soixante-quatorze pourcent des patients nécessiteront un jour une intervention chirurgicale, telle une stomie ⁽²⁾. Bien que leur taux de mortalité ne soit pas supérieur à la moyenne, cette condition a des conséquences sérieuses qui nuisent à leur qualité de vie ⁽²⁾.

Comme la plupart des maladies chroniques, la MC coûte cher au système de santé. Le coût à vie pour un patient atteint de la MC varie de 50 000\$ à 156 000\$ dollars canadiens ⁽⁸⁾. Il

est prévisible que ces coûts augmentent avec l'introduction de nouveaux médicaments dispendieux tel l'anti-TNF α : 2 800 \$/patient/année ⁽⁷⁾. Cette maladie est incurable et les traitements offerts sont symptomatiques. La découverte de l'agent causal est donc fondamentale afin d'offrir la guérison aux patients ou prévenir son développement.

L'épidémiologie de la maladie de Crohn est peu connue au Canada et elle est inconnue dans la province de Québec. Pourtant, la prévalence estimée au Manitoba est l'une des plus élevées dans le monde, soit 198 cas par 100 000 habitants ⁽⁹⁾. Selon ce taux, il y a environ 14 850 personnes atteintes de la maladie de Crohn au Québec et 62 370 au Canada¹ en 2001. La nécessité d'études additionnelles sur l'occurrence de la MC au Canada est d'ailleurs exprimée par Santé Canada ⁽⁶⁾. En Europe, la même préoccupation est exprimée par la « Food Standards Agency » d'Angleterre et l' Union européenne ^(7,10).

En plus d'être méconnue, l'épidémiologie de la MC rencontre plusieurs problèmes méthodologiques. Le principal problème réside dans le diagnostic, car il n'existe pas de « test standard ». Les données administratives sont peu utilisées mais offrent une banque d'information rétrospective unique sur l'ensemble de la population ; du moins au Canada. La principale limitation de ces données est leur contenu. Une définition de cas est donc l'étape préliminaire afin d'utiliser ces données administratives pour étudier la MC au Québec. Les objectifs de la présente étude sont :

- 1- Développer une définition de cas de la MC en utilisant les données médico-administratives du Québec. Cette définition pourra éventuellement s'inscrire dans un programme de surveillance et servir d'assise à d'autres recherches.
- 2- Décrire l'épidémiologie descriptive et clinique à l'égard de cette maladie débilitante, chronique et coûteuse pour le système de santé. Les besoins médicaux envers cette maladie au Québec seront ainsi mieux déterminés.
- 3- Explorer les risques environnementaux associés à cette maladie, afin d'éventuellement guérir ou prévenir la maladie

¹ Taux de prévalence estimé selon le recensement 2001 de Statistique Canada.

Revue de la littérature sur la maladie de Crohn (MC)

2.1 Nomenclature des maladies inflammatoires de l'intestin

La MC et la colite ulcéreuse appartiennent à la famille des maladies inflammatoires idiopathiques de l'intestin ⁽¹¹⁾. La colite ulcéreuse ou recto-colite hémorragique partage plusieurs caractéristiques cliniques et épidémiologiques avec la MC ^(11,12). La colite indéterminée est utilisée lorsque le diagnostic demeure ambigu entre la MC et la colite ulcéreuse ⁽¹³⁾. Les colites microscopiques (la colite lymphocytaire et la colite primaire à collagène) sont des formes plus rares ⁽¹¹⁾. Cette classification sera éventuellement changée, lorsque leur étiologie sera découverte.

2.2 Historique

La MC a été reconnue comme une entité distincte en 1932 par les médecins américains D^r Crohn, D^r Ginzburg et D^r Openheimer ^(11,14). Cette découverte résulte de la distinction entre la MC et la tuberculose intestinale, auparavant confondues ⁽¹¹⁾. Depuis son identification, plusieurs noms ont été proposés puis abandonnés pour décrire la MC : iléite terminale, entérite régionale et entérocolite granulomateuse ⁽¹¹⁾. L'appellation de cette maladie a évolué avec l'avancement des connaissances, car on sait maintenant que la maladie touche l'ensemble du tube digestif, soit de la bouche à l'anus.

2.3 Signes et Symptômes

Le mode de présentation clinique est hétérogène. Les signes et symptômes dépendent du site initial des lésions et celui-ci permet de prédire le pronostic (voir Tableau 1 p.3 et Tableau 2 p.4) ^(14,17). D'ailleurs, les complications gastro-intestinales et les manifestations extra-intestinales sont aussi associées au site initial des lésions ⁽¹⁷⁾.

Tableau 1. Site initial des lésions dans la MC

Iléo-côlon (%)	Iléon (%)	Côlon (%)	Anal (%)
41 (60)	28,6 (18,9)	27 (20,7)	3,4

Adapté de ⁽¹⁸⁾ et ⁽¹⁹⁾ entre parenthèse

Tableau 2. Principaux signes et symptômes selon le site de la lésion dans la MC

	Iléo-côlon % (n=473)	Iléon % (n=310)	Côlon % (n=320)
Diarrhée	91	89	93
Douleur abdominale	66	67	68
Rectorragie	19	9	41
Complications périanales (fistule, fissure et abcès)	24	7	27
Perte de poids	28	22	38

Selon ⁽¹⁵⁾

L'inflammation de l'intestin cause des manifestations systémiques⁽¹⁵⁾ :

- i) Comportementales : anorexie, fatigue, malaise, altération du patron de sommeil, altération de l'état de conscience.
- ii) Physiologiques : fièvre, élévation des hormones de stress, fonte musculaire, réponse hépatique aiguë, séquestration des minéraux essentiels, ralentissement du transit du tube digestif, suppression de la moelle osseuse, diurèse, arthralgie et diaphorèse nocturne.
- iii) Nutritionnelles : perte de poids, retard de croissance, balance négative en azote, hypoalbuminémie, hyperinsulinémie, hypertriglycémie, hypocholestérolémie.

2.4 Complications gastro-intestinales

2.4.1 Sténose intestinale

Une sténose de l'intestin peut occasionner une colique abdominale post-prandiale, ballonnement, nausée, vomissement et une occlusion ⁽¹⁴⁾. De plus, la sténose peut favoriser une prolifération bactérienne en amont qui se manifeste par une diarrhée précédée de

constipation⁽¹⁴⁾. La littérature sur l'épidémiologie clinique de la sténose intestinale est peu abondante, peu récente et limitée par le nombre de cas dans les études^(18,20). Il existe plusieurs définitions pour décrire la sténose intestinale, mais la confusion apportée l'emporte sur la précision c'est-à-dire pourcentage de sténose intestinale à vie, pourcentage de sténose comme première manifestation de la maladie, pourcentage de sténose sub-clinique (découverte à l'endoscopie ou à la radiographie), pourcentage de résection intestinale en raison d'une sténose et pourcentage de sténose suite à une résection intestinale^(18,20). Une sténose est significativement plus fréquente lorsque la maladie touche le petit intestin^(17,18). Selon les mêmes auteurs, 36 % des patients développent une sténose après 13 ans de suivie⁽¹⁷⁾. En somme, la sténose intestinale est une manifestation typique de la MC requérant des soins spécialisés.

2.4.2 Fistules et abcès

Les fistules sont des complications graves avec des manifestations typiques par exemple cutanée, vaginale, vésicale, anale, entéro-entérique, entéro-côlonique, côlo-côlonique^(11,14). A l'instar de la sténose, la littérature est pauvre concernant l'épidémiologie des fistules. Celles-ci sont plus fréquentes lorsque la maladie affecte l'iléo-côlon et touchent environ le tiers des patients^(18,21). Selon des estimés, entre 15 et 35% des patients développent une fistule péri-anale dans leur vie⁽¹¹⁾. Les abcès intra-abdominaux et pelviens affectent entre 10 et 30% des patients⁽¹⁵⁾. La perforation intestinale et la péritonite secondaire sont rares⁽¹⁴⁾. En somme, la fistule est une manifestation typique de la MC requérant des soins chirurgicaux spécialisés.

2.4.3 Tractus gastro-intestinal supérieur

Les patients qui présentent des lésions au tube digestif supérieur sont plus jeunes⁽²²⁾. Les lésions buccales (ulcères aphteux, lésions granulomateuses) touchent 4% des patients⁽¹⁵⁾, mais elles constituent la première manifestation clinique dans 60% des cas⁽²³⁾. L'œsophage est atteint dans seulement 0,2 % des cas⁽²⁴⁾ et l'estomac dans 0,5%⁽²²⁾. Le duodénum est affecté dans 1 à 7 % des cas⁽¹⁵⁾ et le jéjunum dans 4%⁽²²⁾. En somme, une atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur est rarement une manifestation clinique de la MC.

2.4.4 Conclusion sur les complications gastro-intestinales

Les complications gastro-intestinales basses sont généralement des manifestations fréquentes de la MC. Les actes chirurgicaux pertinents dans un contexte de MC permettent donc d'identifier un patient avec une grande spécificité.

2.5 Complications extra-intestinales

Au moins une manifestation extra-intestinale (MEI) est présente chez 20 à 35% des sujets avec MC ^(15,25). Les manifestations extra-intestinales sont fréquentes au niveau des articulations, yeux et peau ⁽¹⁴⁾. Il existe deux systèmes de classification des MEI

- i) selon le site (voir Tableau 3 p.6)
- ii) selon le degré d'activité de la maladie (voir Tableau 4 p.6).

Tableau 3. Classification des MEI selon leur association avec le site d'inflammation dans la MC

MEI associées au côlon	Arthrite, érythème noueux, conjonctivite, aphtes buccaux
MEI associées au petit intestin	Malabsorption, cholélithiase, néphrolithiase
MEI non-associées au site	Ostéoporose, cholangite sclérosante primitive, amyloïdose

Adapté de ⁽²⁵⁾

Tableau 4. Classification des MEI selon leur association avec le degré d'activité de la MC

MEI associées à l'activité de la MC	Arthrite périphérique, érythème noueux, iritis/uvéite/épisclérite, anémie
MEI non-associées à l'activité de la MC	Cholangite sclérosante primitive, spondylite ankylosante, sacroiléite, pyoderma gangrenosum

Adapté de ⁽¹⁴⁾

Les MEI associées à l'activité de la maladie se manifestent concomitamment aux symptômes digestifs ⁽¹⁴⁾. Par contre, les MEI non-associées à l'activité de la MC se manifestent indépendamment des symptômes digestifs ⁽¹⁴⁾. Les MEI ne sont pas pathognomoniques aux maladies inflammatoires de l'intestin. Bien que rares, plusieurs pathologies digestives et non digestives se manifestent aussi par des MEI par exemple maladie cœliaque, entérite bactérienne, pouchite, diverticulite, prolifération bactérienne excessive de l'intestin, arthrite rhumatoïde, arthrite réactive etc.. ⁽¹⁵⁾. En somme, les MEI ont peu de valeur diagnostique, car elles sont ni sensibles ni spécifiques à la MC.

2.6 Démarche diagnostique dans la MC

Il n'y a pas de « test standard » pour le diagnostic de la MC. La combinaison de critères symptomatiques, endoscopiques, radiologiques, pathologiques et immunologiques guideront le clinicien vers le diagnostic. Un ensemble de critères donne une définition de cas. Pourtant, il n'y a pas de consensus sur la combinaison de ces critères. Ainsi, il existe plusieurs définitions de cas et elles varient entre les pays, les chercheurs et les cliniciens⁽²⁶⁾.

La démarche diagnostique diffère selon le mode de présentation clinique : aigu ou chronique. La sténose intestinale qui progresse jusqu'à l'occlusion sans symptôme annonciateur mime souvent une appendicite. Bien que rare, ce mode de présentation nécessite une approche immédiate pour éliminer une pathologie plus grave. Plus souvent, le sujet consulte pour douleur abdominale, diarrhée, perte de poids et fatigue sur une base chronique. La démarche diagnostique est alors plus longue, car on élimine d'abord les pathologies les plus fréquentes (syndrome de l'intestin irritable) et l'on commence par des tests non invasifs par exemple culture fécale et formule sanguine.

2.6.1 Critères symptomatiques

Dans la démarche diagnostique, la collecte d'information auprès du patient pour dresser un tableau des symptômes constitue la première étape. Les habitudes de vie sont aussi importantes, car un voyage à l'étranger ou un contact avec un animal peut expliquer une cause infectieuse. Il y a une panoplie de symptômes attribuables à la MC (voir Tableau 3 p.6 et Tableau 4 p.6). Pris individuellement, ceux-ci sont non-spécifiques et ne permettent pas de poser un diagnostic. Peu d'études ont étudié l'occurrence des symptômes dans la MC (voir Tableau 1 p.3). La plupart de celles-ci utilisent des qualificatifs vagues tels fréquent ou peu fréquent, typique ou atypique. La diarrhée chronique (> 1 mois), la perte de poids, la douleur abdominale, la rectorragie et les complications périanales sont les symptômes les plus communs. Devant un tel tableau clinique, le médecin demande habituellement une culture fécale (pour éliminer une infection) et un bilan sanguin. Lorsqu'une diarrhée chronique est la seule raison de consultation, seulement 18% des colonoscopies avec biopsie permettent de poser un diagnostic selon Patel *et al.* 1997⁽²⁷⁾. Ainsi, sur l'ensemble des patients avec une diarrhée chronique, seulement 1% ont la MC⁽²⁷⁾. Par conséquent, une diarrhée chronique sans symptôme associé est rare comme première manifestation de la MC.

2.6.2 Critères endoscopiques et pathologiques

En présence d'une diarrhée chronique et d'une culture fécale négative, la prochaine étape est la colonoscopie ou sigmoïdoscopie avec biopsie⁽¹⁵⁾. Cependant, une culture fécale négative a une faible valeur prédictive, puisque dans 50% des cas le pathogène est indétectable⁽¹⁵⁾. La biopsie est toujours indiquée même si l'exploration à la scopie demeure négative, car dans 22% des cas celle-ci permet de poser un diagnostic⁽²⁷⁾. De façon caractéristique, l'inflammation dans la MC est focale et segmentaire c'est-à-dire lésions intercalées par des segments sains, tant au niveau macro- que microscopique⁽¹⁵⁾.

- Lésions macroscopiques visibles à l'endoscopie dans la MC :
 - Ulcères aphteux, ulcères linéaires et longitudinaux, muqueuse en aspect de pavé « cobblestone », sténose, fistule et abcès⁽¹¹⁾
- Lésions microscopiques dans la MC :
 - Granulomes non-caséux, ulcères aphteux microscopiques, inflammation transmurale, agrégats lymphoïdes, métaplasie pylorique⁽¹¹⁾.

2.6.2.1 Colonoscopie

La colonoscopie avec biopsie est le meilleur test pour diagnostiquer une maladie inflammatoire de l'intestin lorsque les lésions sont distales à l'iléon, ce qui arrive dans 70 % des cas (voir Tableau 1 p.3). Bien que la MC et la colite ulcéreuse soient deux entités cliniques différentes, il n'est pas toujours possible de les distinguer si seul le côlon gauche est atteint⁽¹⁵⁾. Classiquement, les lésions dans la colite ulcéreuse se retrouvent au rectum d'abord, avec une extension variable mais continue dans le côlon. Toutefois, il arrive que la MC n'implique que le côlon gauche. La MC a des caractéristiques pathologiques différentes de la colite ulcéreuse mais elle en partage aussi. Ainsi, une MC au niveau du côlon gauche peut mimer une colite ulcéreuse et induire un mauvais diagnostic. La colonoscopie avec biopsie permet de distinguer la MC de la colite ulcéreuse dans 85 à 89 % des cas^(28,30). Dans 5 à 11 % des cas, il s'agit soit d'un mauvais diagnostic ou d'une colite indéterminée^(29,31). Quarante-vingt-onze pourcent des diagnostics initiaux de MC demeurent inchangés c'est-à-dire il n'y a pas de re-classification⁽³²⁾. Il est plus fréquent de méprendre une MC pour une colite ulcéreuse que le contraire⁽¹⁵⁾. Toutefois, la rémission (guérison temporaire) d'une colite ulcéreuse peut se présenter sans lésion au rectum avec des lésions discontinues dans le côlon comme dans la MC⁽²⁹⁾.

L'analyse histopathologique comme seul test n'est pas très valide, car la concordance dans l'interprétation entre pathologistes est seulement de 65 à 76 %⁽³³⁾. Ce résultat souligne l'importance du diagnostic clinique de la MC.

En somme, la colonoscopie avec biopsie est un bon test diagnostique pour identifier un sujet avec la MC.

2.6.2.2 Iléoscopie

L'iléoscopie avec biopsie est une méthode intéressante lorsque le côlon est intact ou lorsqu'il y a ambiguïté entre une MC et une colite ulcéreuse⁽¹⁹⁾. Pour leur part, Papadakis et Tabibzadeh 2002⁽²⁹⁾ suggère que l'iléoscopie doit toujours être tentée dans un contexte de colite chronique. Cette technique a permis d'identifier 21 (18,9%) patients avec la MC parmi 111 sujets pour qui leur côlon était exempt de lésion et qui présentaient une diarrhée chronique⁽¹⁹⁾. L'iléoscopie a permis d'identifier 11 patients avec la MC chez qui l'on suspectait une colite ulcéreuse en raison d'une colite gauche⁽¹⁹⁾. L'iléoscopie a donc permis d'identifier 10 % d'erreur diagnostique (MC méprise pour une colite ulcéreuse). Ces résultats sont en accord avec Pera *et al.* 1987⁽²⁸⁾ qui observent une erreur diagnostique de 11 % avec l'utilisation de la colonoscopie.

En somme, l'iléoscopie est un bon test complémentaire à la colonoscopie. Néanmoins, il s'agit d'une technique difficile, risquée et donc peu utilisée⁽¹⁹⁾.

2.6.2.3 Gastroscope

La gastrite focale, diagnostiquée par gastroscopie avec biopsie, a une spécificité de 84 % et une valeur prédictive positive de 71 % chez des patients connus pour la MC⁽³⁴⁾. La présence de micro-agrégats de macrophages et/ou granulomes dans la muqueuse gastro-duodénale sans lésion macroscopique à une sensibilité de 55%, mais une spécificité de 100% chez des patients connus la MC⁽³⁵⁾. Cette étude a permis de distinguer 22 sujets avec MC des 55 sujets qui avaient une maladie inflammatoire de l'intestin⁽³⁵⁾. Comme l'iléoscopie, la gastroscopie est un examen intéressant pour différencier la MC de la colite ulcéreuse, mais elle est peu, sinon jamais, utilisée dans ce contexte.

2.6.3 Critères radiologiques

Les critères radiologiques sont les mêmes que les critères endoscopiques. Les examens radiologiques sont surtout utilisés pour le suivi des patients, pour évaluer l'extension des lésions et/ou évaluer les régions inaccessibles par endoscopie. Les examens radiologiques sont moins sensibles que l'endoscopie ⁽³⁶⁾. Chez environ 20% des patients, l'examen radiologique est négatif, alors que l'endoscopie révèle un processus inflammatoire ⁽¹⁹⁾. Enfin, une lésion trouvée en radiologie commande une endoscopie avec biopsie. L'examen au baryum à double contraste est la méthode de choix pour évaluer le tube digestif ⁽¹⁵⁾. L'utilisation du CT scan s'accroît, mais il est surtout utilisé dans un contexte d'urgence, de préférence au cliché abdominal simple, pour évaluer le petit intestin et pour rechercher des complications extra-intestinales ^(15,36). L'échographie, la médecine nucléaire et la résonance magnétique nucléaire sont d'autres techniques employées dans des contextes précis.

En somme, les examens radiologiques sont complémentaires à la colonoscopie avec biopsie et à l'histoire clinique.

2.6.4 Critères immunologiques

Les marqueurs immunologiques ne sont pas encore utilisés au Québec comme critères diagnostiques. Ils sont pourtant des outils diagnostiques d'avenir, mais leur mode d'utilisation clinique reste à préciser. Leurs applications potentielles sont multiples : diagnostic des maladies inflammatoires de l'intestin, distinguer la MC de la colite ulcéreuse, préciser le pronostic et renouveler la classification en sous-groupes par exemple selon la réponse au traitement, selon les phénotypes ⁽¹⁵⁾. Les pANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) et les ASCA (anti-Saccharomyces cerevisia antibodies) sont les anticorps les plus connus dans la colite ulcéreuse et la MC, respectivement. La spécificité et la valeur prédictive positive des ASCA pour le diagnostic de la MC sont bonnes (86% et 92%) comparativement à sa sensibilité qui est faible (60%) chez des patients connus pour la MC ⁽³⁷⁾. La présence d'ASCA avec l'absence d'pANCA améliore la spécificité et la valeur prédictive positive (92% et 95%), mais diminue la sensibilité (56%) chez des patients connus pour la MC ⁽³⁷⁾. Ils peuvent confirmer un diagnostic lors d'un doute, mais ils ne possèdent pas la sensibilité désirée pour le dépistage.

2.6.5 Conclusion sur la démarche diagnostique

Bref, les principaux critères pour diagnostiquer la MC sont

- i) Signes et symptômes
- ii) Chirurgie avec biopsie
- iii) Colonoscopie avec biopsie
- iv) Examens radiologiques

Le diagnostic initial d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou la distinction entre une MC et une colite ulcéreuse ne sont pas limités par nos moyens techniques. La familiarité du clinicien avec les tests, l'inconfort subi par le patient, les effets secondaires, la pertinence du diagnostic final quant au traitement, les coûts et la disponibilité des tests expliquent davantage l'arrêt de l'investigation médicale. Bref, le médecin doit aussi se questionner si la poursuite de la démarche diagnostique est toujours dans le meilleur intérêt du patient.

2.6.6 Nomenclature pour les maladies inflammatoires non-classifiées

Trois hypothèses sont avancées pour expliquer les formes non-classifiées de maladie inflammatoire de l'intestin. i) S'agit-il d'une troisième entité encore ignorée ?

ii) S'agit-il d'une forme intermédiaire dans le contexte où la MC et la colite ulcéreuse sont deux manifestations différentes d'une même maladie ?

iii) Peut-on avoir à la fois la colite ulcéreuse et la MC ?

2.6.6.1 Colite indéterminée

A l'origine, la colite indéterminée était un diagnostic pathologique réservé lors d'une résection intestinale, dans un contexte de colite fulminante, lorsque les critères de la MC ou de la colite ulcéreuse n'étaient pas remplis ⁽¹⁹⁾. Maintenant, le terme colite indéterminée réfère à l'ensemble des colites inflammatoires gauches dont le diagnostic est incertain ⁽¹⁹⁾. Il s'agit d'un diagnostic provisoire, mais environ 5 % conservent leur diagnostic ⁽¹⁹⁾. De 50 à 80% des diagnostics initiaux de colite indéterminée sont re-classifiés en colite ulcéreuse (33% à 73%) et en MC (17% à 28%) ^(19,32). Généralement, après 10 ans d'investigation, le diagnostic initial de colite indéterminée demeure inchangé ⁽¹⁹⁾. Pour certains, la colite

indéterminée est une entité à part entière ⁽¹⁹⁾. L'absence d'anticorps pANCA et ASCA chez ces patients est l'un des arguments avancés ⁽¹⁹⁾.

2.6.6.2 Le concept du continuum

La classification dichotomique des maladies inflammatoires de l'intestin est cliniquement pratique. Toutefois, des évidences supportent le concept selon lequel la MC et la colite ulcéreuse sont deux entités à chaque extrémité d'un continuum c'est-à-dire deux manifestations d'une même maladie. La combinaison d'éléments infectieux, génétique et immunitaire détermine si l'individu développe davantage une forme ou l'autre ⁽⁷⁾. Cette hypothèse permet d'expliquer l'hétérogénéité des manifestations cliniques, mais elle a reçu peu d'appui ⁽¹⁴⁾.

2.6.6.3 MC et colite ulcéreuse chez un même individu

L'existence de la MC et de la colite ulcéreuse chez un même individu est décrite dans la littérature. Il s'agit d'un phénomène rare, puisqu'il existe seulement neuf cas bien documentés ⁽³⁸⁾. La coexistence séquentielle est plus commune que la coexistence simultanée ⁽³⁸⁾. Cette entité clinique est différente de la colite indéterminée, puisqu'elle remplit à la fois les critères de la MC et de la colite ulcéreuse ⁽³⁸⁾.

2.6.7 État asymptomatique dans la MC

L'existence d'une maladie inflammatoire en absence de symptômes est un phénomène connu (voir Tableau 5 p. 13) ⁽³⁹⁾. La pathologie intestinale de ces patients est généralement découverte fortuitement lors de l'investigation d'une manifestation extra-intestinale de la MC ou lors d'une coloscopie de dépistage (voir 2.5 Complications extra-intestinales p.6) ⁽³⁹⁾. Par exemple, 60% de ceux qui développent une spondylite ankylosante ont une maladie inflammatoire de l'intestin ⁽³⁹⁾.

Tableau 5. Prévalence de la MC chez des personnes asymptomatiques détectées par la présence de sang microscopique dans les selles.

Auteurs	Population échantillonnée	Pays	Méthodes	Année	Prévalence par 100 000
(40)	236 000	Japon	FOBT*	'90-'98	0.85
(39)	44 838	U.K.	FOBT	'81-'91	2.2
(41)	17 930	U.K.	FOBT	'83-'87	11.2
					[0-44.6]

* Fecal Occult Blood Test

La détection de sang microscopique dans les selles (FOBT) est un test de dépistage pour le cancer colo-rectal chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Accidentellement, la découverte de sang mène au diagnostic d'une maladie inflammatoire plutôt qu'un cancer. La spoliation digestive basse est plus commune à la colite ulcéreuse comparativement à la MC. Ainsi, le FOBT sous-estime probablement le nombre de patients avec la MC asymptomatique.

L'inflammation du tube digestif dans la MC est d'intensité variable et corollairement les symptômes n'amènent pas toujours le patient à consulter un médecin ⁽⁴¹⁾. En réalité, ces patients sont rarement asymptomatiques au sens strict, mais les symptômes sont bien tolérés par exemple mal de ventre épisodique, selle molle. En Angleterre, la prévalence de cet état « asymptomatiques » représente 20% à 30% celle de la vraie prévalence ⁽⁴¹⁾. Le devenir clinique de ces patients est inconnu c'est-à-dire vont-ils demeurer « asymptomatique » toute leur vie ? En somme, ce phénomène demeure peu étudié et son histoire naturelle encore ignorée, mais cette forme contribue à sous-estimer la prévalence réelle.

2.7 Facteurs de risque au développement de la MC

2.7.1 Tabac

L'usage du tabac double à quintuple le risque relatif de développer la MC ^(2,42). Paradoxalement, la cigarette diminue du double le risque relatif de développer la colite ulcéreuse ⁽²⁾. Une relation dose-réponse est observée dans les deux maladies ⁽²⁾. Pourtant, le tabac n'est pas suspecté comme un agent causal, mais comme un agent qui précipite ou

retarde, selon le cas, la manifestation de la maladie. L'effet protecteur du tabac envers la colite ulcéreuse est débattu. Certains auteurs pensent que le tabac favorise le développement de la MC plutôt que la colite ulcéreuse chez un individu prédisposé aux maladies inflammatoires de l'intestin ⁽⁴²⁾. D'ailleurs, une étude observe que les membres d'une même famille développent significativement plus la MC s'ils sont fumeurs et la colite ulcéreuse s'ils sont non fumeurs ⁽⁴³⁾.

2.7.2 Contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux augmentent le risque relatif de développer la maladie de Crohn⁽²⁾. Selon Lesko *et al.*⁽⁴⁴⁾, le risque relatif de développer la MC est augmenté de 1,9 chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux. L'augmentation du risque n'est pas toujours statistiquement significative et leur rôle dans la pathogenèse demeure inconnu⁽²⁾. D'ailleurs, la relation entre les contraceptifs oraux et la différence entre les sexes (plus de femmes que d'hommes) doit être explorée.

2.7.3 Diète

Une diète riche en sucre raffiné serait un facteur de risque au développement de la MC ⁽²⁾. Toutefois, puisque cette diète réduirait les symptômes digestifs, il faut déterminer s'il s'agit d'une cause, d'une conséquence ou d'un épiphénomène de la MC ⁽²⁾. Le rôle de la diète est débattue et d'autres études seront nécessaires.

2.7.4 Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP)

La similitude clinique, pathologique et épidémiologique de la MC comparativement à la paratuberculose bovine (maladie de Johne) suggèrent qu'elles proviennent de la même mycobactérie : *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) ⁽⁴⁵⁾.

2.7.4.1 Sources de contamination et voies d'exposition

Le MAP cause la paratuberculose (maladie de Johne) principalement chez les ruminants, mais aussi chez les animaux domestiques et sauvages ⁽⁴⁵⁾. Les animaux infectés contaminent directement l'environnement par leurs fèces ou par l'épandage de fumier dans les champs ^(45,47). Ces mycobactéries peuvent survivre dans l'environnement c'est-à-dire 11 mois dans les fèces, 163 jours dans l'eau et au moins 12 mois à -14°C, mais ne peuvent s'y

reproduire car ils ont besoins de leur hôte ⁽⁶⁾. Le drainage des sols fertilisés par les fumures contamine surtout les eaux de surface, mais aussi les eaux souterraines ^(6,46,47). La contamination des eaux souterraines est limitée par l'effet de filtration du sol, tandis que l'eau de ruissellement se déverse directement dans les cours d'eau par exemple rivière ⁽⁴⁷⁾. MAP n'est pas totalement éliminé par le processus de traitement des eaux c'est-à-dire décantation, filtration et chloration ⁽⁷⁾. D'ailleurs, MAP est détecté dans l'eau potable de plusieurs villes nord-américaines ⁽⁴⁸⁾. L'eau de consommation est donc une voie connue d'exposition au MAP ⁽⁷⁾.

Le MAP est aussi retrouvé dans le lait d'animaux infectés et celui-ci résisterait à la pasteurisation ^(7,45). Plusieurs études ont isolé le MAP dans le lait de vache ⁽⁷⁾. Selon Grant et al. 1998⁽⁴⁹⁾, 19% des 31 cartons de lait pasteurisé étaient contaminés par le MAP. Le lait de vache est donc une deuxième voie d'exposition aux humains.

Troisièmement, les femmes avec la MC peuvent excréter du MAP dans leur lait maternel et ainsi exposer leur enfant ⁽⁵⁰⁾. D'ailleurs, la probabilité pour un enfant de développer la MC est supérieur si sa mère est atteinte comparativement à son père ⁽⁵¹⁾. Ces auteurs proposent la transmission d'un gène par la mère et Alic 2000⁽⁵²⁾ suggère qu'une hygiène déficiente de la mère puisse favoriser la transmission du pathogène.

Quatrièmement, le MAP est retrouvé dans la viande de consommation. Les excréments contaminent la carcasse lors de l'habillage² à l'abattoir ou en raison de la nature systémique de l'infection^(7,45).

Bref, il existe plusieurs voies d'exposition humaine au MAP. D'ailleurs, Rubery *et al.* 2002 ⁽⁷⁾ concluent qu'une large partie de la population est potentiellement exposée au MAP.

2.7.4.2 Potentiel de contamination hydrique au MAP par l'élevage laitier au Québec

La principale source de contamination hydrique au MAP est l'élevage de bovins laitiers et d'ovins ⁽⁷⁾. Malgré l'absence d'enquête épidémiologique sur le MAP au Québec, l'infection n'est probablement pas rare. Une enquête nationale en 1996 aux États-Unis relève une prévalence inter-troupeau de 22 % pour laquelle il existe une prévalence intra-troupeau d'au moins 10% ⁽⁵³⁾. En Ontario, on estime que la prévalence inter-troupeau est de 37% ⁽⁵⁴⁾.

² Étape de transformation de la carcasse à l'abattoir

La production laitière est le secteur agricole le plus important au Québec⁽⁵⁵⁾. Le Canada est le quatorzième plus grand pays producteur de lait dans le monde et la province du Québec est le plus important producteur de lait après l'Ontario⁽⁵⁵⁾. Ainsi, la production laitière au Québec est une source probablement importante de contamination hydrique au MAP.

2.7.4.3 Corrélation spatiale entre la paratuberculose bovine et la MC

Aux États-Unis, on observe un gradient géographique nord-sud pour la paratuberculose bovine et la MC c'est-à-dire la prévalence est plus élevée dans les états du nord comparativement à ceux du sud^(46,56). Il est suggéré que leur distribution géographique similaire est un indice additionnel concernant le rôle du MAP dans la MC^(46,56).

2.7.4.4 Isolation intestinale du MAP

Il existe deux formes de MAP :

- i) Ceux avec une paroi intacte : ils sont visibles avec un colorant Ziehl-Neelsen et nommés « acid-fast bacillus (AFB) »
- ii) Ceux avec une paroi endommagée appelés sphéroplastes : en anglais « cell wall-defective »⁽⁵⁷⁾.

Ces deux formes appartiennent à la même espèce, car ils ont le même bagage génétique⁽⁷⁾. L'AFB est la forme communément retrouvée dans l'environnement et dans les fèces animales⁽⁷⁾. Le sphéroplaste est la seule forme identifiée dans les tissus intestinaux⁽⁷⁾. Selon toute vraisemblance, l'individu est d'abord contaminé par la forme avec paroi (AFB) et celle-ci se transforme ensuite dans les tissus sous la forme sphéroplaste. D'ailleurs, il y a similitude entre les souches de MAP retrouvées chez l'humain et celles des animaux⁽⁷⁾. De plus, l'isolation du MAP humain inoculé chez l'animal peut provoquer la paratuberculose⁽⁴⁶⁾.

L'isolation des sphéroplastes rencontre plusieurs problèmes techniques. D'abord, il s'agit d'un organisme intracellulaire, sa culture est lente (temps de dédoublement d'environ 20 hrs comparativement à 20 min. pour Salmonelle), sa croissance dépend d'un facteur de croissance (mycobactin J) et finalement sa concentration dans les tissus est faible⁽⁷⁾. Pour sa culture, il faut d'abord éliminer les autres bactéries et champignons pour éviter les problèmes de surcroissance, mais on élimine toujours du MAP par cette procédure⁽⁷⁾. En

conséquence, l'isolation en culture du MAP représente une sous-estimation de la réalité⁽⁷⁾. L'avènement de la biologie moléculaire a permis d'isoler plus rapidement et plus précisément le MAP⁽⁴⁵⁾. La réaction de polymérisation en chaîne ou Polymerase Chain Reaction (PCR) en anglais et l'hybridation in situ constituent les deux principales méthodes moléculaires⁽⁴⁵⁾. Avec la technique de polymérisation en chaîne (IS900), il y a significativement plus de MAP retrouvé dans les tissus intestinaux des patients Crohn comparativement aux témoins (Tableau 6 p.17)⁽⁴⁵⁾.

Tableau 6. Fréquence d'isolement du MAP dans les tissus intestinaux en utilisant la technique de polymérisation en chaîne avec la sonde IS900.

MC	63%	N= 87
Colite ulcéreuse	15,5%	N= 45
Témoin	16%	N= 94

Adapté d'une compilation de⁽⁴⁵⁾

Ces résultats démontrent qu'il ne suffit pas d'être exposé au MAP pour développer la MC. La polymérisation en chaîne ne peut distinguer la forme (AFB ou sphéroplaste) de MAP, mais l'hybridation in situ permet la détection des sphéroplastest^(4,57). La détection de sphéroplastest est plus spécifique à la MC avec granulome (voir Tableau 7 p.17). Le granulome est une agrégation de macrophages à l'intérieur desquels on retrouve les sphéroplastest. En somme, on retrouve significativement plus de MAP chez les patients qui présentent des granulomes non-caséux dans leur tissu intestinal.

Tableau 7. L'isolement du MAP des tissus intestinaux à partir de la technique d'hybridation in situ.

MC avec granulome	40%	N= 15
MC sans granulome	4,5%	N= 22
Colite ulcéreuse	9,5%	N= 21
Témoins	0%	N= 22

Adapté de⁽⁵⁷⁾

Bref, les études portant sur l'isolation du MAP dans les tissus intestinaux sont contraintes à plusieurs limitations :

- i) La seule présence du MAP dans les selles est non-spécifique, puisque l'exposition au MAP n'est pas un événement rare⁽⁷⁾ et il pourrait s'agir d'organismes de « passage ».
- ii) La fréquence d'isolation du MAP dans les tissus intestinaux est une sous-estimation de la réalité
 - La concentration du MAP dans les tissus est faible
 - L'isolation dépend de la pièce choisie par l'endoscopiste.
- iii) 28 souches de MAP sont connues⁽⁷⁾. Leur virulence respective reste à déterminer⁽⁷⁾.
- iv) Le lien entre la présence de granulomes dans les tissus intestinaux et le MAP reste à préciser. Néanmoins, l'existence de granulomes ne peut être ignorée lors de la recherche du MAP.

2.7.4.5 Rémission clinique suite à l'antibiothérapie

La rémission clinique suite à une antibiothérapie contre le MAP a été observée (voir Tableau 8 p.18).

Tableau 8. Rémission clinique suite à une antibiothérapie

Pourcentage de rémission	Nombre de cas à l'étude	Étude
72%	N= 7	(58)
93,5%	N= 56	(59)

Adapté de⁽⁴⁵⁾

L'antibiothérapie a un impact favorable sur l'évolution clinique de patients atteint de MC dans certaines études, mais pas tous⁽⁴⁵⁾. Comme le souligne Greenstein *et al.* 2003⁽⁴⁸⁾, l'antibiothérapie et la durée du traitement doivent être efficaces pour espérer obtenir des résultats contre une mycobactérie. Par exemple, le traitement contre la tuberculose avec une

macrolide nécessite au moins six mois. Il s'agit d'un argument complémentaire concernant le rôle du MAP dans la MC.

2.7.4.6 Réponse immunitaire contre le MAP

Des anticorps dirigés spécifiquement contre des antigènes du MAP (p35 et p36) ont été isolés (voir Tableau 9 p.19) ⁽⁶⁰⁾. La détection d'anticorps prouve la réactivité du système immunitaire contre le MAP.

Tableau 9. Fréquence de détection des anticorps p35 et p36 dirigés spécifiquement contre le MAP

MC	77%	N= 61
Colite ulcéreuse	8%	N= 12
Témoins	0%	N= 35

Adapté de ⁽⁶⁰⁾

Par contre, l'utilisation du test sérologique pour la paratuberculose bovine (antigène p96) chez l'humain n'est pas significative ^(61,62). Selon Bernstein et al. 2004, la séoprévalence à l'antigène 96 ne serait pas un indicateur d'infection, mais d'exposition au MAP. L'exposition est alors considérée comme un facteur de risque suffisant mais non nécessaire au développement de la MC ⁽⁶¹⁾.

Il est possible que certains anticorps dévoilent une infection (p35 et p36), tandis que d'autres confirment une exposition (p96). Néanmoins, le système immunitaire humain réagit à la présence de MAP dans l'intestin. Cette réaction peut alors expliquer l'inflammation dans le tube digestif ⁽⁶⁰⁾.

2.7.4.7 Vaccin contre la tuberculose (BCG) et la présence du MAP

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est une forme non-virulente du bacille de la tuberculose. Il s'agit d'un vaccin vivant administré aux enfants. Ceux-ci développent une immunité sans développer la maladie. La souche originelle a subi plusieurs mutations au cours des années. Ces mutations expliquent la diminution de l'efficacité du vaccin et par ailleurs la diminution de son utilisation. Le bacille de la tuberculose est une mycobactérie au même titre que le MAP. Il n'est donc pas surprenant que le vaccin BCG diminue

l'occurrence du MAP dans l'intestin des sujets MC vaccinés (8.8%) contrairement ceux non-vaccinés (33.3%) ⁽⁶²⁾. Cette étude cas-témoin est la première à décrire l'influence du vaccin BCG dans la détection du MAP. Son rôle dans le développement de la MC demeure encore inconnu.

2.7.4.8 Analogie clinique entre la paratuberculose bovine et la MC

Dans le cas de la paratuberculose bovine, le veau acquiert le MAP en bas âge par le lait de sa mère ou par une contamination fécale-orale ⁽⁷⁾. L'infection s'acquiert principalement chez le jeune, puisque l'adulte est résistant ⁽⁷⁾. La période d'incubation est variable. Celle-ci est en moyenne de 2 à 5 ans, mais s'étend de 4 mois à 15 ans avant l'apparition des symptômes ⁽⁷⁾. D'ailleurs, il existe un état sub-clinique où la vache est asymptomatique mais excrète du MAP dans ses fèces ⁽⁷⁾. L'évolution clinique est variable, car il y a alternance entre des périodes de rémission et de rechute. Différents facteurs, tel le stress et le vêlage, semblent précipiter l'apparition des symptômes ⁽⁷⁾. La paratuberculose cause une entérite chronique et granulomateuse principalement à l'iléon, mais aussi à l'ensemble du tube digestif ⁽⁴⁶⁾. Les principales manifestations cliniques sont une diarrhée chronique, une perte de poids et une diminution de la production de lait. En somme, les manifestations cliniques et pathologiques de la paratuberculose sont très similaires à celles de la MC.

2.7.4.9 Preuve chronologique entre l'exposition au MAP et la MC

Un cas rapporté par Hermon-Taylor *et al.* 1998⁽⁶³⁾, décrit une lymphadénite cervicale à MAP chez un garçon de sept ans. Cinq ans plus tard, le garçon développe une MC et l'on isole du MAP à partir d'une biopsie iléale. Cette étude démontre la présence du MAP avant l'apparition des symptômes gastro-intestinaux. La chronologie de ces événements s'oppose au rôle opportuniste ou secondaire du MAP.

2.7.4.10 Conclusion sur le rôle du MAP

La découverte d'*Helicobacter pylori* souligne l'importance de la recherche d'agents infectieux dans les maladies gastro-intestinales idiopathiques ^(46,64). Malgré l'absence de certitude, les preuves récentes continuent d'appuyer le rôle du MAP dans la pathogenèse de la MC ⁽⁷⁾. Il est possible que le MAP ne soit pas toujours impliqué dans la MC, à l'instar d'*Helicobacter pylori* pour l'ulcère gastrique.

Un rapport exhaustif de la « Food Standards Agency » d'Angleterre suggère l'adoption du principe de précaution concernant le MAP⁽⁷⁾. Le principe de précaution défini dans le protocole de Kyoto en 1992 stipule : « *Des mesures doivent être prises lorsqu'il existe des raisons suffisantes de croire qu'une activité ou un produit risque de causer des dommages graves ou irréversibles à la santé ou l'environnement* »³.

2.7.5 Facteurs de risque périnataux

2.7.5.1 Maladies acquises durant l'enfance

Une maladie infectieuse acquise durant la période pré- ou périnatale est suspectée augmenter le risque relatif de développer la MC⁽⁶⁵⁾. Certaines infections virales chez une femme gravide telles la rougeole, l'influenza et la varicelle augmenteraient le risque de développer la MC pour le fœtus, bien que les études soient contradictoires à ce sujet ⁽²⁾. Ekbohm *et al.* ⁽⁶⁶⁾ ont démontré qu'un événement périnatal c'est-à-dire une infection ou une maladie grave de la mère ou de l'enfant, augmente de quatre fois le risque pour l'enfant de développer une maladie inflammatoire de l'intestin durant sa vie ⁽⁶⁶⁾. Pour évaluer ce phénomène, plusieurs études ont tenté de démontrer un effet cohorte c'est-à-dire agrégation de cas liée à la date de naissance ou à l'année de naissance. Dans ce sens, Ekbohm *et al.* 1991⁽⁶⁷⁾ ont observé un effet cohorte lié à la date de naissance et au lieu de naissance en Suède.

2.7.5.2 Hypothèse hygiénique

Selon l'hypothèse hygiénique, l'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays industrialisés, depuis la deuxième guerre mondiale, est associée à l'accroissement de l'incidence de la MC ^(68,69). Cette amélioration de l'hygiène publique provient notamment du progrès lié au traitement et à la distribution de l'eau potable ⁽⁶⁸⁾. Ce phénomène a comme impact de réduire et/ou retarder les infections entériques de l'enfance ⁽⁶⁸⁾. L'hypothèse hygiénique suggère que le contact avec ces entéropathogènes est utile à la maturation du système immunitaire intestinal ⁽⁶⁸⁾. L'exposition retardée à un agent pathogène causerait une réaction immunitaire anormale responsable de l'inflammation chronique dans l'intestin ⁽⁶⁸⁾. D'ailleurs, une hypothèse similaire existe pour expliquer

³ www.belgochlor.be/fr/H501.htm

l'augmentation récente de l'asthme chez les enfants « sheltered child hypothesis in asthma »⁽²⁶⁾.

2.7.5.3 Conclusion sur les facteurs de risque périnataux

Les hypothèses et les observations sur les facteurs de risque périnataux sont contradictoires c'est-à-dire maladies acquises durant l'enfance et hypothèse hygiénique. Toutefois, l'hypothèse hygiénique dans la MC est peu documentée et peu élaborée. Enfin, il n'existe actuellement pas de preuve épidémiologique, clinique ou pathologique soutenant cette hypothèse.

2.7.6 Contamination fécale de l'eau

Plusieurs histoires de cas rapportent une association entre l'eau contaminée par les fèces et la MC^(70,71). Par exemple, l'étude la plus récente observe un effet cohorte à Mankato, Minnesota⁽⁷¹⁾. Il s'agit d'une région agricole parcourue par des rivières parmi les plus polluées des États-Unis⁽⁷¹⁾. L'élevage bovin et porcine sont responsables de la pollution bactérienne des cours d'eau⁽⁷¹⁾. La prévalence observée dans une promotion scolaire de cette région est exceptionnelle, soit environ 2400 cas par 100 000 habitants⁽⁷¹⁾. Les auteurs affirment que le seul lien entre ces cas est une exposition accrue à l'eau contaminée par les fèces animales lors d'activités de baignade⁽⁷¹⁾.

2.7.7 Autres micro-organismes potentiellement impliqués

Plusieurs bactéries et virus ont été isolés de l'intestin des patients⁽⁶⁾. La plupart de ces micro-organismes sont trouvés de façon anecdotique dans les tissus intestinaux par exemple *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia sp.*, *Streptococcus sp.*, Cytomegalovirus et virus Epstein Barr⁽⁶⁾. Il est impossible de déterminer s'il s'agit d'une coïncidence, d'une cause ou d'une conséquence de la maladie⁽⁶⁾. L'existence de ces microorganismes à l'intérieur des tissus souligne leur rôle possible dans la pathogenèse⁽⁶⁾. Néanmoins, il faut considérer que l'inflammation et le dérèglement immunitaire de l'intestin sont des éléments propices à leur invasion⁽⁶⁾. Selon cette argumentation, leur présence dans la MC est probablement secondaire.

La perturbation de la flore intestinale normale est une autre hypothèse avancée⁽⁶⁴⁾. Par exemple, la gingivite est une pathologie causée par une prolifération excessive des bactéries

normalement retrouvées sur la dent ⁽⁶⁴⁾. D'ailleurs, des études supportent que la flore intestinale est parfois perturbée ⁽⁷²⁾. Le bénéfice observé chez certains patients avec les probiotiques supporte cette hypothèse ⁽⁷²⁾.

2.7.8 Statut socio-économique

Historiquement, un statut socio-économique élevé est associé avec une augmentation du risque de développer la MC ^(42,73,74). Une étude récente au Canada n'a pas trouvé une telle association ⁽⁷⁵⁾. Certains lient cette observation avec l'hypothèse hygiénique (2.7.5.2 Hypothèse hygiénique p.21). Alic 2000 ⁽⁷⁴⁾ propose que les mieux nantis fréquentent davantage les restaurants ce qui les expose à un risque plus élevé de contracter des maladies entériques d'origine alimentaire.

2.7.9 Conclusion sur les facteurs de risque identifiés

Il y a une multitude d'hypothèses concernant le lien entre des facteurs de risque et la MC. Pourtant, la plupart des études à ce sujet sont critiquées ⁽⁴²⁾. Le faible nombre de sujets, les facteurs confondants et la sur-interprétation des résultats sont les limites attribuées à ces études ⁽⁴²⁾. Il ne faut pas attribuer un rôle causal aux facteurs environnementaux même si une corrélation est observée. Tout au plus, une corrélation peut être traitée comme un facteur de risque ou un facteur protecteur. Pour conclure à un facteur causal, il faut connaître son rôle dans la pathogenèse.

Les études tentent généralement d'établir une relation simple entre une exposition et la MC, mais :

- 1- Les preuves scientifiques continuent d'appuyer une origine multifactorielle.
- 2- Un délai est possible entre l'exposition et la manifestation des symptômes.

2.7.10 Facteurs génétiques

Un marqueur génétique est depuis longtemps soupçonné dans la MC. En réalité, le facteur de risque le plus important est l'existence d'antécédents familiaux ⁽⁷⁶⁾. Il existe plusieurs preuves qui supportent une susceptibilité génétique ⁽¹¹⁾.

- i) Il existe une agrégation raciale chez les individus d'origine Ashkenazi qui possèdent un risque relatif de 2 à 4 fois supérieur à la population générale ⁽¹¹⁾. Cette observation est constante entre les pays et dans le temps, ce qui supporte

une influence génétique plutôt qu'environnementale. Globalement, les Caucasiens sont plus susceptibles, en ordre décroissant, que les Noirs, les Hispaniques et les Asiatiques^(76,77).

- ii) Il existe une agrégation familiale de cas. Le risque relatif de développer la MC dans la parenté au premier degré⁴ d'un sujet avec MC est de 10 à 20 fois supérieur à la population générale, il s'agit donc d'un risque empirique d'environ 1%^(11,31,78,79). Autrement dit, environ 20% des sujets avec MC rapportent un parent au premier degré également atteint⁽¹¹⁾. Le risque relatif concernant la fratrie d'un patient Crohn (deuxième degré) atteindrait 25 à 30 fois celui de la population générale^(11,31). Selon Laharie *et al.* 2001⁽⁷⁹⁾, le risque pour un enfant de développer une MC lorsque les 2 parents en sont atteints est maximale, soit environ 1 chance sur 3 à l'âge de 28 ans. Dans la plupart des cas, il y a concordance pour la même maladie dans les agrégations familiales. Cependant, il y a des familles mixtes dont certains ont la MC et d'autres la colite ulcéreuse⁽⁷⁶⁾. Cette constatation est l'un des arguments qui appuient un lien, soit génétique ou environnemental, entre la MC et la colite ulcéreuse.

La génétique ne peut expliquer simplement les patrons d'agrégation familiale. L'occurrence des couples, dont les deux partenaires sont atteints, est supérieur à celle attendue par la chance⁽⁷⁹⁾. Dans cette étude, il faut préciser que la MC a été diagnostiquée après leur union et qu'elle n'est pas le résultat d'une rencontre à l'hôpital ou dans un groupe d'aide. Puisque les deux partenaires n'ont pas de lien génétique mais partage le même milieu, le contact avec un agent environnemental peut expliquer ce phénomène⁽⁷⁹⁾.

- iii) Il existe une agrégation familiale relativement à l'expression de marqueur immunologique tel l'ASCA⁽⁷⁸⁾.

⁴ Le degré de parenté représente le nombre de générations existant entre la personne et les membres de sa famille. Pour calculer le nombre de degrés, il suffit de calculer le nombre d'intermédiaires existant entre le défunt et son parent, et d'y ajouter le nombre 1. (http://www.notaire.be/info/successions/213_degre_de_succession.htm)

- iv) Il y a une association significative entre les maladies inflammatoires de l'intestin et certaines maladies génétiques (syndrome de Turner, syndrome Hermansky-Pudlak et la maladie de storage du glycogène type I, etc..)^(76,77).
- v) Il y a concordance relativement au site, à la sévérité et à l'âge du diagnostic dans les agrégations familiales⁽⁷⁸⁾.
- vi) Les études de jumeaux monozygotes rapportent un taux de concordance de 67%⁽¹¹⁾, de 40%⁽⁸⁰⁾ et de 37%⁽⁸¹⁾. Le taux pour les monozygotes est significativement supérieur à celui des hétérozygotes (environ 7%)⁽⁸¹⁾. Un taux de concordance inférieur à 100%, pour les jumeaux monozygotes, indique :
 - a. Une pénétrance incomplète des gènes responsables
 - b. Un phénomène aléatoire telle la maturation et la sélection des lymphocytes⁽⁷⁸⁾.
- vii) Plusieurs locus confèrent une susceptibilité au développement de la MC.
- viii) La destruction ciblée de plusieurs locus chez la souris « knock-out » engendre une maladie inflammatoire de l'intestin⁽⁷⁸⁾.

2.7.10.1 Les gènes responsables

Les recherches actuelles ont permis d'identifier plus de 10 locus propres à ceux qui développent la MC⁽⁸⁰⁾. Le premier locus (IBD1) identifié est sur le chromosome 16⁽⁸⁰⁾. Le gène appartenant à ce locus est nommé CARD15 « caspase recruitment domain gene », anciennement nommé NOD2. CARD15 code une protéine intra-cellulaire spécifique aux macrophages et monocytes. Cette protéine interagit avec un fragment peptidoglycan commun aux Gram + et Gram -⁽⁸²⁾. Cette réaction permet l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF kappa B)⁽⁸²⁾. NF kappa B est un facteur de transcription pro-inflammatoire possiblement responsable de plusieurs rôles immunitaires encore mal définis: destruction bactérienne, relâche de cytokines, stimulation et maturation des cellules présentatrices d'antigènes⁽⁸²⁾. Selon l'hypothèse de Behr *et al.* 2004⁽⁸³⁾, une mutation du gène CARD15 permettrait la survie du MAP dans les macrophages et induirait une réponse inflammatoire chronique. En somme, CARD15 est impliqué dans la reconnaissance bactérienne du système immunitaire et dans l'inflammation. La mutation de CARD15 a été trouvée chez

45 % des patients avec MC comparativement à 9% des contrôles ⁽⁸⁰⁾. Cette étude prouve qu'une mutation de CARD15 est non suffisante pour développer la MC.

2.7.10.2. Conclusion sur l'influence des gènes dans la MC

L'étude de l'héritabilité⁵ de la MC rejète l'hypothèse selon laquelle celle-ci se transmet selon un modèle mendélien, polygénique ou multifactoriel⁽⁷⁸⁾. La sommation de l'effet de plusieurs gènes engendre la maladie dans le modèle polygénique⁽⁷⁸⁾. Dans le modèle multifactoriel, il s'agit d'un modèle polygénique qui dépend d'un facteur environnemental⁽⁷⁸⁾. Le modèle oligogénique explique davantage la MC. Celui-ci se compose seulement de quelques gènes et leur expressivité peut dépendre de la présence d'un autre gène, à l'opposé du modèle polygénique⁽⁷⁸⁾. Par exemple, un gène qui augmente la perméabilité de la muqueuse intestinale aux bactéries est une condition *sine qua non* au dérèglement du système immunitaire qui lui dépend d'un autre gène⁽⁷⁸⁾. D'autre part, les études sur les souris « knock-out » ont montré que les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent être causées par l'inactivation de quelques gènes et ce d'une manière indépendante⁽⁷⁸⁾. La MC serait donc déterminée par plusieurs génotypes. La multiplicité de ces génotypes permet d'expliquer l'hétérogénéité des manifestations cliniques de la maladie, soit le phénotype.

Suite à plus de 10 dix ans de recherche en génétique sur la MC, plusieurs chromosomes ont été identifiés. Cependant, le rôle de ces gènes demeure à être clarifié ⁽⁸¹⁾. La poursuite des connaissances sur la MC gagnerait si les efforts en épidémiologie et en génétique étaient réunis ⁽⁷⁶⁾.

2.8 Épidémiologie descriptive de la MC

2.8.2 Histoire naturelle de la maladie

2.8.2.1 Évolution de la maladie : rémission et rechute

La plupart des patients connus (73%) ont la forme chronique intermittente de la maladie, caractérisée par des périodes de rémission et de rechute ⁽⁸⁴⁾. Environ 13 % développent la

⁵ La part de la variance d'un caractère qui est due aux facteurs d'hérédité et non pas aux facteurs du milieu.

forme chronique active, caractérisée par l'absence de rémission et 10% ont une rémission prolongée ⁽⁸⁴⁾.

L'évolution clinique de la MC est variable, mais la proportion d'individus symptomatiques diminue avec le temps ⁽⁸⁵⁾. Ainsi, 60% des individus diagnostiqués depuis moins de 5 ans éprouvent des symptômes et ce groupe représente 40 % de l'ensemble des patients symptomatiques ⁽⁸⁵⁾. La plupart du temps suivant le diagnostic, les patients sont en rémission c'est-à-dire 64% selon Silverstein *et al.* 1999⁽⁸⁾ et de 75% à 90% selon Longobardi *et al.* 2004⁽⁸⁵⁾. L'étude de Silverstein *et al.* 1999⁽⁸⁾ divise la rémission clinique en rémission médicale et rémission post-chirurgicale. Cette étude démontre que la rémission médicale est de courte durée comparativement à la rémission post-chirurgicale ⁽⁸⁾. A partir des cinq premières années suivant le diagnostic, la probabilité d'obtenir une rémission médicale chute à 30 % et continue à diminuer avec les années (voir Figure i p.28). Par contre, la probabilité d'obtenir une rémission post-chirurgicale augmente avec le temps et demeure élevée pendant plusieurs années (voir Figure i p.28). Dans cette étude, un patient standard passe 24 % de sa vie en rémission médicale, 27% en rémission légère et 41% en rémission post-chirurgicale ⁽⁸⁾.

En somme, la MC est une maladie généralement quiescente pour qui les études transversales ne sont pas appropriées pour le calcul de la prévalence.

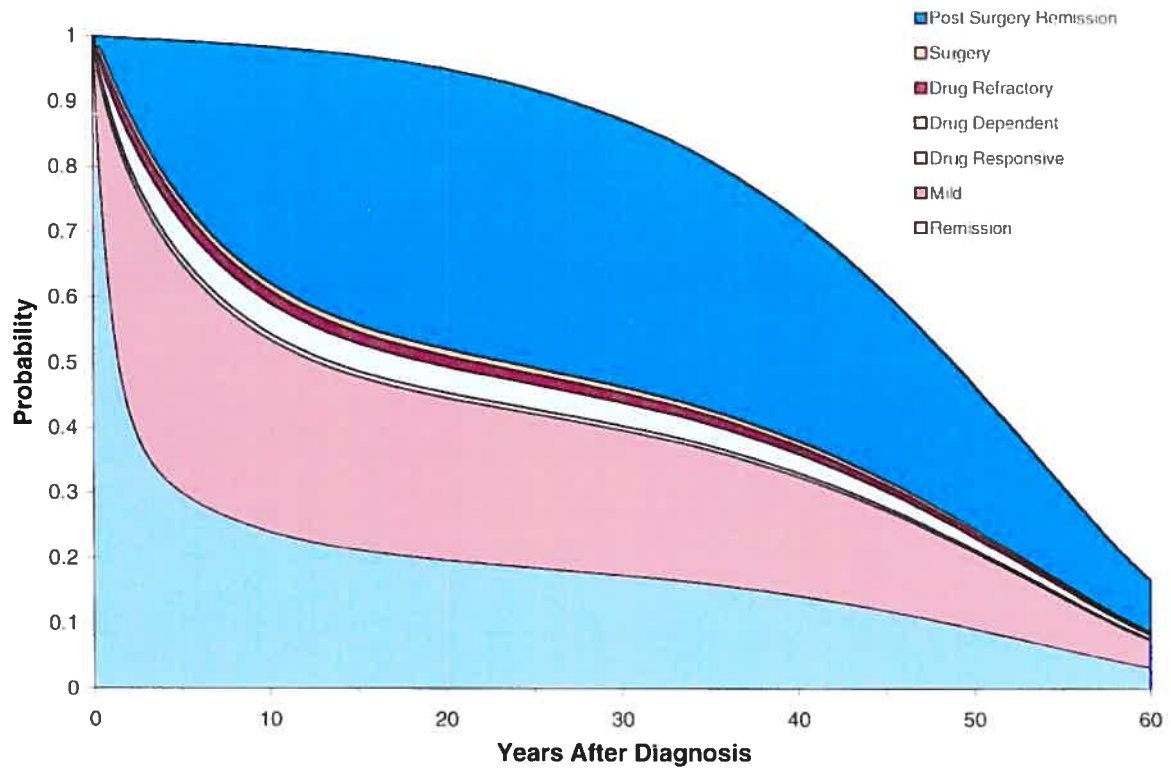


Figure i. Probabilité d'un état clinique en fonction du temps depuis le diagnostic de la MC ⁽⁸⁾.

2.8.2.2 Utilisation des soins de santé

Pour l'utilisation des soins de santé, il y a significativement plus d'individus nouvellement diagnostiqués (< 5ans) qui visitent une urgence, sont hospitalisés ou subissent une chirurgie comparativement à la population générale ⁽⁸⁵⁾. Au Manitoba, 50% des hospitalisations pour un diagnostic de MC sont reliées à une intervention chirurgicale⁽⁸⁶⁾. Au Japon, 50% des patients subissent une chirurgie dans les cinq premières années suivant leur diagnostic ⁽¹⁷⁾. D'autres études en Amérique du nord rapportent des taux de chirurgie similaires : 40% à 5ans, 60% à 10 ans, 70% à 15 ans et 90 % à 30 ans ⁽¹⁷⁾.

2.8.2.3 Site initial des lésions comme facteur prédictif du pronostic

Le site anatomique initial des lésions est un facteur prédictif de l'évolution naturelle de la maladie (voir Tableau 10 p.29).

Tableau 10. Pronostic selon le site initial des symptômes

<i>Site initiale des lésions</i>	<i>Âge moyen du diagnostic</i>	<i>Durée des symptômes à partir du diagnostic</i>	<i>Indice de la qualité de vie</i>	<i>Taux de chirurgie</i>
Iléon	Jeune	Plus long	-	Haut
Iléo-côlon	Plus jeune	-	Mauvais	Haut
Côlon	Plus vieux	-	Bon	Bas

Adapté de ⁽¹⁷⁾ et ⁽²⁾

La forme où seul le côlon est atteint dans la MC s'apparente à la colite ulcéreuse. D'ailleurs, des erreurs de classification avec la colite ulcéreuse sont fréquentes. La faible occurrence de sténose et de fistule dans le côlon explique probablement son meilleur pronostic ⁽¹⁷⁾. D'ailleurs, le comportement de la maladie peut aussi être utilisé comme facteur prédictif: inflammatoire, fibrosténosant ou fistulant. En conclusion, le comportement de la maladie et le site initial des lésions sont des critères envisageables pour définir des sous-types de la MC. Par exemple, cette classification peut nous permettre de mieux cibler les facteurs de risque à chaque sous-type de MC.

2.8.2.4 Mortalité, ratio de sexe et âge moyen du diagnostic

Le taux de mortalité est supérieur comparativement à la population générale, néanmoins la différence est faible et elle n'est pas toujours statistiquement significative ⁽²⁾. Dans l'histoire naturelle de la maladie, le risque de mortalité n'est pas uniforme ⁽²⁾. Les mortalités précoces surviennent dans les premières années suivant le diagnostic en raison de complications gastro-intestinales ⁽²⁾ et les mortalités tardives en raison du cancer colo-rectal ⁽⁸⁷⁾. L'excès de mortalité chez les personnes âgées est une observation récente décrite par les études de suivi longitudinal ⁽⁸⁷⁾. En somme, la MC est une maladie chronique et débilante qui influence peu le taux de mortalité, mais nuit à la qualité de vie des patients ⁽²⁾. Il y a légèrement plus de femmes atteintes de la MC comparativement aux hommes, à l'instar des maladies à caractère immunitaire ^(2,84). Toutefois, cette différence est faible, car la proportion de femmes varie de 48% à 60% en Amérique du nord ⁽⁸⁴⁾. Fait unique au Japon, il y a plus d'hommes que de femmes atteintes de la MC avec un ratio 2 : 1 ⁽⁸⁸⁾. L'âge

moyen du diagnostic, en Amérique du nord, varie de 33 à 39 ans ⁽⁸⁴⁾. Celui-ci a augmenté durant les 40 dernières années et serait attribuable à l'augmentation du nombre de patients âgés de plus de 60 ans ⁽²⁾. D'abord la longévité a augmenté et on diagnostique davantage de patients après 60 ans ⁽²⁾.

2.8.2.5 Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic (période prodromale)

L'intervalle moyen ou médian entre le début des symptômes et le diagnostic est d'environ 6 mois (voir Tableau 11 p.30). Cependant, cet intervalle peut atteindre 10 voire 50 ans. Le syndrome du côlon irritable peut coexister avec la MC et sa prévalence est d'environ 10% dans la population générale⁽⁸⁹⁾. Ces troubles fonctionnels du tube digestif peuvent expliquer la persistance de certains symptômes en dépit de la rémission endoscopique et histologique de la MC ⁽⁹⁰⁾. D'ailleurs, la longue période prodromale peut s'expliquer par un trouble fonctionnel sous-jacent avant le développement de la MC ⁽⁹⁰⁾. Pourtant, les patients avec MC sans trouble fonctionnel conservent une période prodromale étendue, soit 6.9 ans, comparativement à 7.7 ans pour ceux avec trouble fonctionnel ⁽⁹⁰⁾. Cette période prodromale (7.7 ans) contraste avec les autres études (6 mois) (voir Tableau 11 p.30). Leur conclusion est surprenante, mais le faible nombre de patients et la sélection non-aléatoire des sujets diminuent la valeur de leur résultat. La description des méthodes utilisées pour calculer l'intervalle est souvent absente et le nombre de cas est souvent faible.

En conclusion, une étude transversale ou une étude sur une courte période ne sont pas appropriées en raison du caractère intermittent de la maladie et en raison de la longueur de la démarche diagnostique. De telles études sous-estimeraient l'occurrence de la MC.

Tableau 11. Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC

Auteurs	Nombre de cas	Année	Moyen= M Médian = Me	Intervalle	Limite extrême de l'intervalle
⁽⁶⁹⁾	176	'91-'94	Me	6 mois	[0,373] mois [0,31] années
⁽⁸⁴⁾	225	'40-'93	Me	3 mois	[0,124.8] mois [0, 10] années
⁽⁹¹⁾	1835	'60-'89	Me	7 mois	[0,599] mois [0,50] années
⁽⁹²⁾	43	'94-'97	Me	3 mois ¥	[0,48] mois [0,4] années
⁽⁹³⁾	225	'90-'93	M	6 mois	[2,21] mois

					[0,2,2] années
(94)	75	'80-'89	M	10.1 mois	[0,75,120] mois
					[0,10] années
(90)	66	?	M	7.7 ans	[0,17] années

¥ Enfants âgés de moins de 17 ans.

2.8.3 Incidence de la MC

L'incidence de la MC en Amérique du Nord varie de 3.9 à 22.5 cas par 100 000 personnes-années (voir Tableau 12 p.31)⁽⁸⁴⁾. Il y aurait ainsi entre 9000 et 40 000 nouveaux patients par année en Amérique du nord⁽⁸⁴⁾. Les taux d'incidence en Amérique du nord sont élevés comparativement à l'Europe et au Japon (voir Tableau 12 p.31 et Tableau 13 p.32).

Tableau 12. Taux d'incidence de la MC en Amérique du Nord

Auteurs	Lieu de l'étude	Méthode	Base de données	Prospective		Année	Incidence par 100 000
				(P), rétrospective (R)	Nombre de cas		
(95)	Canada, C.-B.	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	8.1-9.6 personnes-années
(95)	Canada, Alberta	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	16.4-17 personnes-années
(95)	Canada, Saskatchewan	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	12.2-14.1 personnes-années
(95)	Canada, Manitoba	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	14.8-15.7 personnes-années
(95)	Canada, Nouvelle-Écosse	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	18.4-22.5 personnes-années

(73)	Canada, Manitoba	Données administratives et révisions des dossiers médicaux	Registre de facturation et registre hospitalier	R	1765	'87- '96	15.6* personnes- années
(9)	Canada, Manitoba	Données administratives et révisions des dossiers médicaux	Registre de facturation et registre hospitalier	R	997	'89- '94	14.6* personnes- années
(96)	U.S.A., Minnesota	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	225 (1940- 1993)	'84- '93	6.9*
(97)	U.S.A., New- York	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	960	'80- '89	3.9
(31)	Canada, Alberta	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	1260	'81	10*

* Taux d'incidence standardisé pour l'âge

Tableau 13. Taux d'incidence de la MC dans le monde

Auteurs	Lieu de l'étude	Méthode	Base de données	Prospective (P), rétrospective (R)	Nombre de cas	Année	Incidence Par 100 000
(98)	Suède, Stockholm	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	743	'80- '89	4.7*
(99)	Islande	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	75	'80- '89	3.1
(100)	Denmark	Données administratives	Registre hospitalier	R	2806	'81- '92	4.6
(93)	Norvège	Données administratives	Registre hospitalier	P	225	'90- '93	5.8

(101)	Pays-bas	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	P	176	'91-'94	6.9
(102)	Royaume-Uni, Angleterre du nord	Données administratives des omnipraticiens seulement	Registre des cliniques de médecine familiale	R	104	'85-'94	8.3
(103)	Belgique, Liège	Révision des dossiers médicaux	Registre des gastroentérologistes	P	112	'93-'96	8.15
(88)	Japon	Révision des dossiers médicaux	des Registre hospitalier	R	80 290	'93-'98	1,1

* Taux d'incidence standardisé pour l'âge

L'incidence de la colite ulcéreuse tend à décroître comparativement à celle de la MC qui a augmenté à la fin du XXe siècle ^(2,13). Certains auteurs pensent que l'accroissement de la MC est intimement lié au déclin de la colite ulcéreuse, car il y aurait maintenant moins d'erreurs liées à la méprise d'une MC pour une colite ulcéreuse ⁽¹³⁾. L'amélioration des techniques diagnostiques et la vigilance accrue des médecins envers la MC ont possiblement contribué à ce phénomène ⁽¹³⁾. D'autres ont avancé une hypothèse génétique c'est-à-dire une mutation à l'échelle de la population, mais le phénomène est trop rapide pour être de cette origine ⁽¹³⁾. L'accroissement du taux d'incidence n'est pas seulement expliqué par l'évolution de la démarche diagnostique selon l'avis de plusieurs experts ; l'apparition d'un facteur environnemental doit avoir contribué au phénomène ^(2,13). Des études récentes indiquent que ce taux d'incidence est maintenant stabilisé ⁽¹⁰⁴⁾.

Le principal pic d'incidence pour l'âge est durant la deuxième et la troisième décennie ^(2,84). La distribution bimodale, observée dans la moitié des études, réfère à un deuxième pic d'incidence pour l'âge durant la sixième et septième décade ^(2,84).

2.8.4 Prévalence de la MC

La prévalence de la MC en Amérique du nord varie de 26 à 325 cas par 100 000 habitants⁽⁸⁴⁾. Il y aurait ainsi entre 400 000 et 600 000 patients atteints de la MC en Amérique du nord (voir Tableau 14 p.34)⁽⁸⁴⁾.

Tableau 14 . Prévalence de la MC dans le monde

Auteurs	Lieu de l'étude	Méthode	Base de données	Prospectif (P) Rétrospectif (R)	Nombre de cas	Année	Prévalence par 100 000
⁽⁹⁵⁾	Canada, C.-B.	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	159-164
⁽⁹⁵⁾	Canada, Alberta	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	281-287
⁽⁹⁵⁾	Canada, Saskatchewan	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	231-250
⁽⁹⁵⁾	Canada, Manitoba	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	249-265
⁽⁹⁵⁾	Canada, Nouvelle-Écosse	Données administratives	Registre de facturation et registre hospitalier	R	?	'98-'00	299-325
⁽¹⁰⁵⁾	U.K.	Questionnaire	Cohorte populationnelle	R	42	2000	375
⁽¹⁰²⁾	U.K., Angleterre du nord	Données administratives des omnipraticiens seulement	Registre des cliniques de médecine familiale	R	200	1995	144.8*

(9)	Canada, Manitoba	Données administratives et révisions des dossiers médicaux	Registre de facturation et registre hospitalier	R	2268	1994	198.5*
(106)	Slovaquie	Révision des dossiers médicaux	Registre des gastro- entérologues	R	356	1994	6.75
(96)	U.S., Minnesota	Données administratives et révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	145	1991	144.1*
(107)	Singapour	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	21	1990	3.6
(108)	U.S., Californie	Révision des dossiers médicaux	Registre de facturation	R	?	1988	26
(31)	Canada, Alberta	Révision des dossiers médicaux	Registre hospitalier	R	1185	1981	44.4

* Prévalence standardisée pour l'âge et le sexe

Les études récentes démontrent des prévalences élevées malgré un taux d'incidence récemment stable ⁽⁸⁴⁾. L'augmentation de la longévité des patients pourrait expliquer ce phénomène ⁽⁸⁴⁾. Les différences entre les études concernant la prévalence et l'incidence peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques, génétiques ou environnementales ⁽⁸⁴⁾.

2.9 Épidémiologie spatiale de la MC

L'étude de la distribution spatiale d'une maladie est une étape importante dans la compréhension de son étiologie ⁽⁵⁶⁾. Par exemple, l'étude épidémiologique de Snow en 1856 a permis de découvrir l'origine du Choléra. La distribution spatiale d'une maladie est

aussi utile pour l'allocation des ressources médicales. En santé publique, elle peut être intégrée à un programme de surveillance c'est-à-dire la collection, l'analyse et la dissémination d'information utile à la santé publique. Malgré la pertinence d'étudier la distribution géographique de la MC, peu d'études l'ont évalué.

2.9.1 Gradient nord-sud

L'incidence varie beaucoup entre les pays⁽¹³⁾. Ces différences ne semblent pas se distribuer de façon aléatoire, car il existerait un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord⁽¹³⁾. Selon ce gradient, l'incidence des pays nordiques est plus élevée comparativement à ceux du sud⁽¹³⁾. Certains argumentent que ces différences sont d'ordre méthodologique ou génétique (voir section 2.8.1 p.75), mais il est généralement admis qu'elles sont réelles⁽¹³⁾. Premièrement, un groupe d'étude européen a démontré un gradient nord-sud à l'échelle de l'Europe en utilisant une méthodologie commune entre les pays⁽¹⁰⁹⁾. Deuxièmement, une étude américaine a démontré un gradient nord-sud aux États-Unis pour les caucasiens, les noirs, les femmes et les hommes⁽⁵⁶⁾. Dans cette étude, l'occurrence de la MC chez les caucasiens est deux fois celle des noirs, mais une corrélation existe dans leur patron de distribution nord-sud⁽⁵⁶⁾. Par ailleurs, le gradient pour les caucasiens comporte des variations notables entre les états, allant jusqu'à un facteur quatre⁽⁵⁶⁾.

2.9.2 Hétérogénéité géographique régionale dans la distribution des cas

Le taux d'incidence diffère entre les pays, mais aussi entre les régions d'un même pays^(56,73,93,106). L'unité géographique varie entre les études, soit d'une région de tri d'acheminement (3 premiers caractères du code postal) à un état américain. Ces différences sont statistiquement significatives et celles-ci sont de plusieurs ordres de grandeur c'est-à-dire 6 ordres de grandeur dans une étude au Manitoba⁽⁷³⁾. Le choix de l'unité géographique c'est-à-dire sa superficie et ses caractéristiques socio-démographiques, influence les différences régionales observées. L'accès inégal aux services de santé n'est pas associé aux différences régionales de prévalence au Manitoba⁽⁷³⁾. La raison à l'origine de ces variabilités inter-régionales demeure spéculative, mais elle prouve que l'épidémiologie spatiale est une approche intéressante dans l'analyse de la MC.

2.9.3 Variation du risque selon le lieu de résidence

Le risque de développer la MC augmente lorsqu'une personne déménage d'une région à faible incidence vers une région à haute incidence ⁽²⁾. En assumant que les différences méthodologiques sont négligeables entre ces deux régions, il s'agit d'une preuve convaincante concernant le rôle d'un agent environnemental ⁽²⁾.

Hypothèses et objectifs spécifiques

3.1 Épidémiologie descriptive de la MC au Québec

3.1.1 Hypothèses

L'occurrence de la MC au Québec est parmi les plus élevées dans le monde et comparable à celle calculée au Manitoba en 1994⁽⁹⁾. L'âge moyen des patients est entre 30 et 40 ans. Il y a plus de femmes atteintes comparativement aux hommes. L'histoire clinique de la MC au Québec est semblable à la littérature. La MC cause peu ou pas d'excès de mortalité comparativement à la population générale. La prévalence est associée à l'origine ethnique.

3.1.2 Objectifs

3.1.2.1 Prévalence brute de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) au Québec.

3.1.2.2 Comparaison de la prévalence provinciale du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba⁽⁹⁾ (1984-1995). Ces prévalences sont standardisées pour l'âge et le sexe avec une population standard commune.

3.1.2.3 Prévalence de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) selon l'âge et le sexe au Québec en 2002.

3.1.2.4 Incidence brute annuelle de la MC sur une période de 10 ans (1993-2002).

3.1.2.5 Incidence brute cumulée de la MC sur une période de six ans (1995-2000) au Québec.

3.1.2.6 Comparaison de l'incidence annuelle au Québec en 1997 à l'incidence moyenne au Manitoba sur 5 ans (1989-1994). Ces incidences sont standardisées pour l'âge et le sexe avec une population standard commune.

3.1.2.7 Âge moyen du diagnostic

3.1.2.8 Ratio de sexe

3.1.2.9 Histoire clinique de la maladie : taux d'hospitalisation, taux de chirurgie et taux de récurrence, taux d'endoscopie et mode d'utilisation des soins de santé

3.1.2.10 Évaluer l'excès de mortalité lié à la MC

3.2 Épidémiologie spatiale de la MC au Québec

3.2.1 Hypothèses

La variation de la prévalence et de l'incidence standardisées sont importantes entre les régions. La prévalence est associée aux régions où l'on retrouve des élevages de bovins laitiers.

3.2.2 Objectifs

3.2.2.1 Prévalence sur une période de dix ans (1993-2002) standardisée selon l'âge et le sexe de la population du Québec en 1996 par territoire de Centre Local de Service Communautaire (CLSC). Ces prévalences régionales sont représentées sur trois cartes géographiques : i) à l'échelle du Québec ii) à l'échelle de la ville de Montréal iii) à l'échelle du Québec méridional.

3.2.2.2 Test d'hypothèse sur l'hétérogénéité spatiale globale de la prévalence sur une période de dix ans (1993-2002) standardisée selon l'âge et le sexe de la population du Québec en 1996 par territoire de Centre Local de Service Communautaire (CLSC).

3.2.2.3 Incidence annuelle régionale en 1997 standardisée selon l'âge et le sexe de la population du Québec en 1996 par territoire de Centre Local de Service Communautaire (CLSC). Ces incidences régionales sont représentées sur une carte géographique à l'échelle du Québec.

3.2.2.4 Analyse visuelle de l'association spatiale entre la prévalence standardisée selon l'âge et le sexe de la population du Québec en 1996 sur une période de dix ans (1993-2002) par territoire de Centre Local de Service Communautaire (CLSC) **ET** la densité de bovins par hectare cultivé.

Matériels et Méthodes

4. Données

4.1 Unité d'étude

L'unité d'étude est l'individu pour la section sur l'épidémiologie descriptive et le territoire du Centre Local de Services Communautaires (CLSC) pour la section sur l'épidémiologie spatiale.

4.2 Population étudiée

La population à l'étude inclut les personnes sous le régime public d'assurance maladie du Québec. Ce régime d'assurance couvre l'ensemble de la population du Québec; il s'agit donc d'une étude de recensement. La population à l'étude équivaut à la population à risque car les individus de tous les âges peuvent développer la MC. L'information descriptive sur la population du Québec provient de Statistique Canada et du logiciel « Écho-santé Québec 2004 ». Ce logiciel gratuit est une coproduction de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ) et du Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec (MSSS).

4.3 Période

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 10 ans, soit du 1^{er} janvier 1993 au 31 décembre 2002.

4.4 Contenu de la base de données

Il existe deux bases de données administratives au Québec :

- i) Le registre d'hospitalisation (Med Echo)
- ii) Le registre de facturation : Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)

4.4.1 Acte médical

Un acte médical représente l'ensemble des gestes professionnels pour lequel un médecin est rémunéré c'est-à-dire un examen de contrôle au même titre qu'une intervention

chirurgicale. Dans ce texte, le concept d'acte médical a donc un sens large. **Tous les actes médicaux** sont enregistrés dans la banque de données RAMQ (registre de facturation) et ils sont nommés code de facturation. Les actes médicaux pratiqués sur les patients hospitalisés sont enregistrés **seulement** dans la banque de données Med-Écho (registre hospitalier) et ils sont nommés code de traitement c'est-à-dire selon la Classification Canadienne des Actes Diagnostiques, Thérapeutiques et Chirurgicaux (CCADTC)⁽¹¹⁰⁾. Il n'existe pas de correspondance entre les codes de facturation et les codes de traitement qui expriment pourtant la même réalité.

4.4.2 Code diagnostique

Pour les codes diagnostiques, le registre de facturation et le registre hospitalier utilisent la classification internationale des maladies (CIM-9)⁽¹¹¹⁾. La neuvième édition de la classification internationale des maladies est un code alphanumérique à 3, 4 ou 5 caractères⁽¹¹¹⁾.

4.4.3 Enregistrement dans les registres

Lorsqu'un patient consulte un médecin à son bureau privé ou à l'urgence de l'hôpital, il y a deux entrées dans le système de la RAMQ: un code de facturation et un code diagnostique. Lorsqu'un patient est hospitalisé il y a plusieurs entrées dans le système :

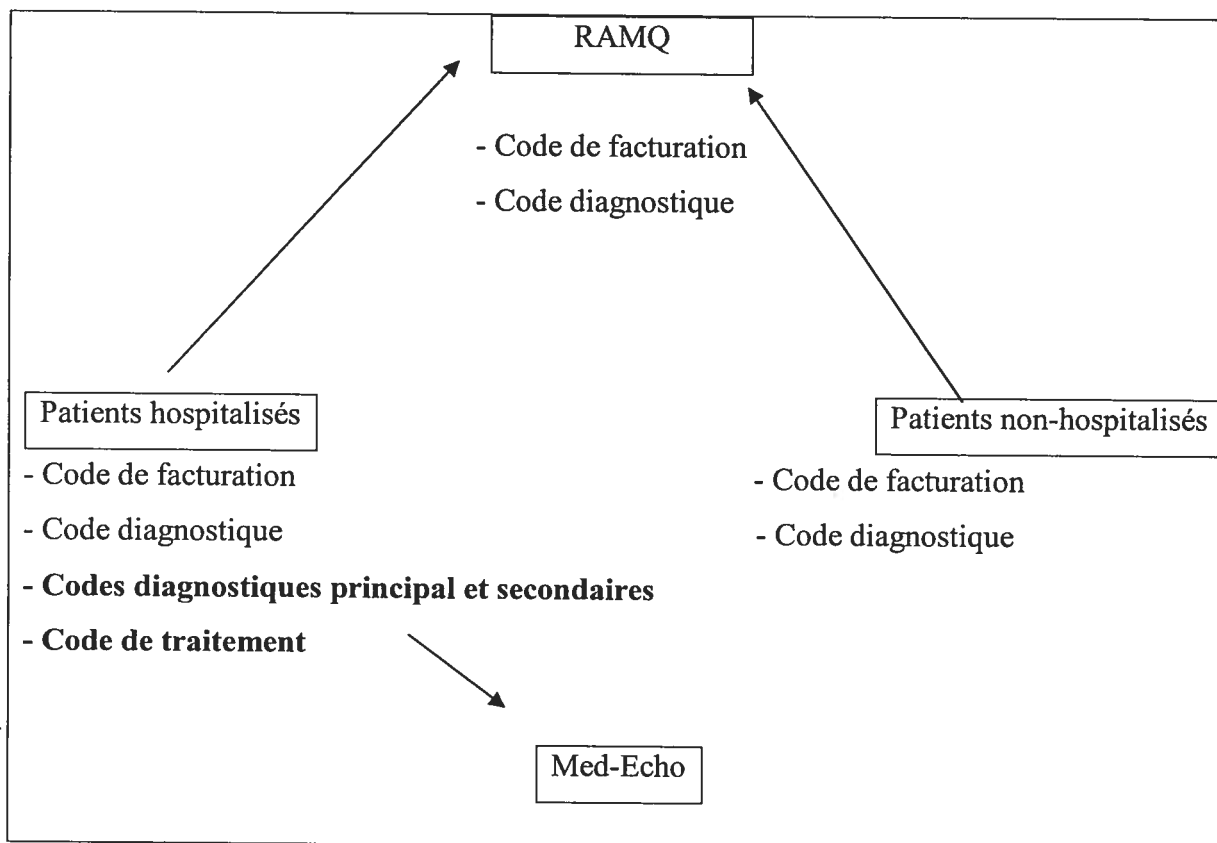
- i) RAMQ : un code de facturation et un code diagnostique à chaque visite médicale
- ii) Med-Echo : un dossier sommaire d'hospitalisation contenant : un diagnostic principal, jusqu'à 15 diagnostics secondaires et jusqu'à 9 codes de traitement⁶

Le registre hospitalier (Med-Echo) ne contient pas les actes facturés tels les consultations, les visites principales, les visites de contrôle et l'administration de médicaments par la bouche. De plus, la coloscopie n'est plus considérée comme une chirurgie d'un jour depuis le 1 avril 1995 c'est-à-dire un dossier sommaire n'est plus rempli pour une coloscopie électorale⁽¹¹²⁾. Par contre, une coloscopie effectuée durant une hospitalisation est inscrite dans le dossier sommaire⁽¹¹²⁾. L'injection intraveineuse

⁶ Il y a des codes de traitement uniquement pour les actes chirurgicaux. Les visites, examens et consultations ne sont donc pas des codes de traitement.

d'antibiotique, l'injection de stéroïde et les examens radiologiques sont parfois inscrits sur le dossier sommaire, mais ce n'est pas obligatoire⁽¹¹²⁾.

4.5 Structure de la base de données



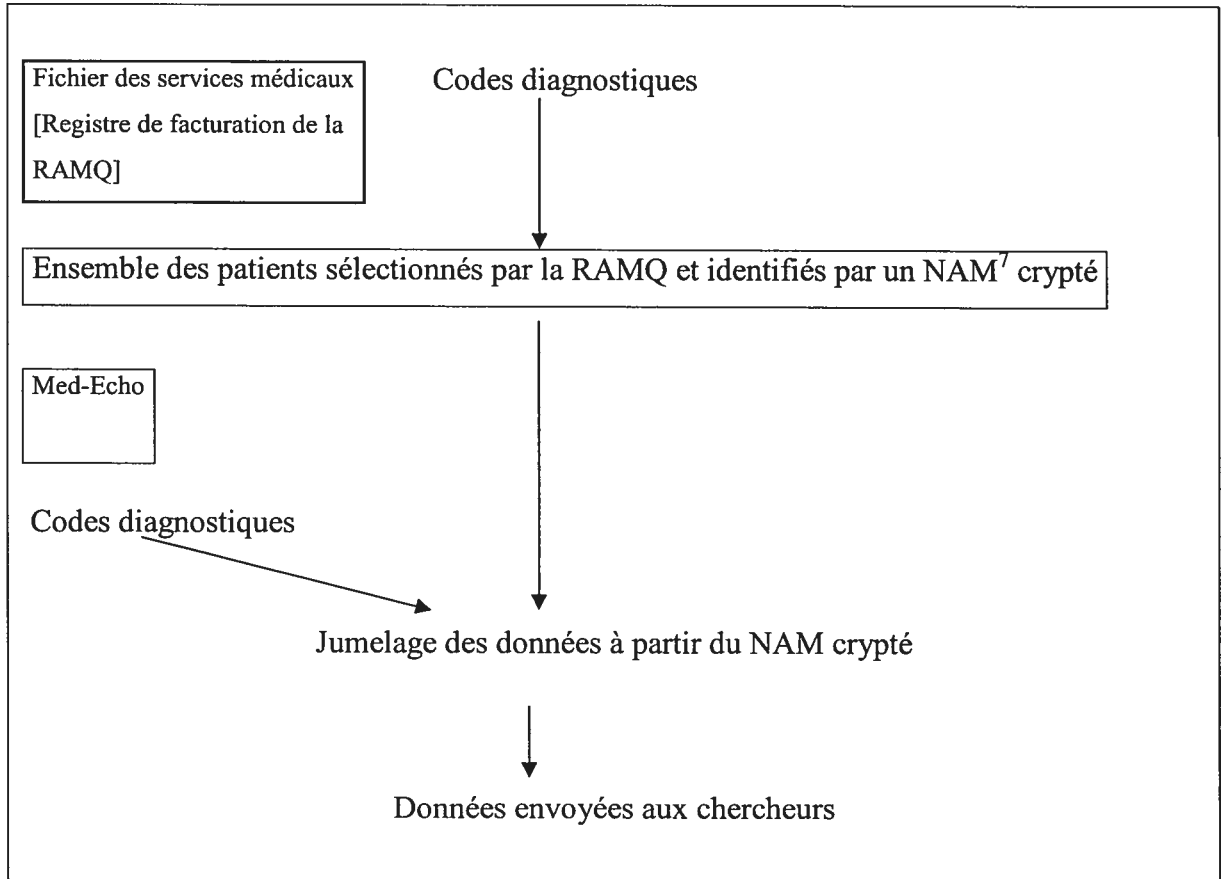
4.6 Sélection des patients

Un patient a été extrait des registres lorsqu'il avait **au moins un** diagnostic pour la MC (voir Tableau 15 p.42). Le concept de patient conservera cette définition dans le texte.

Tableau 15. Codes diagnostiques de la CIM-9 pour la MC

Codes	Diagnostics
555	Entérite régionale
5550	Entérite régionale de l'intestin grêle
5551	Entérite régionale du gros intestin
5552	Entérite régionale de l'intestin grêle et du gros intestin
5559	Entérite régionale de localisation non précisée

4.7 Processus de sélection des patients



5. Épidémiologie descriptive de la MC au Québec

5.1 Définition de cas utilisée

Notre définition de cas médico-administrative s'inspire de celle développée par Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ au Manitoba : << ..individuals who were registered with Manitoba Health for at least 2 years between 1984 and 1995 were classified as having Crohn's disease or ulcerative colitis only if they had had at least five separate medical contacts with such a diagnosis. Individuals who were registered⁸ for less than 2 years during the study period were classified as cases if they had had at least three separate medical contacts >>. Cette définition de cas médico-administrative a été validée avec la révision des dossiers médicaux et avec un questionnaire auprès des patients. Lorsque la révision des dossiers et le

⁷ Numéro d'assurance maladie

⁸ Un individu au Manitoba, comme au Québec, est toujours assuré sous le régime public d'assurance maladie. Par contre, un patient est connu « registered » de l'étude lorsqu'il a un diagnostic de MC. Communication personnelle de Dr Charles N. Bernstein.

questionnaire sont considérés comme des tests standards, cette définition de cas possède une sensibilité de 89% et une spécificité de 90% ⁽⁹⁾.

Cette définition est utilisée car le système de santé du Manitoba est comparable à celui du Québec ⁽⁹⁾.

- a. Le système de santé est public et gratuit.
- b. Tous les actes médicaux et tous les codes diagnostiques sont enregistrés dans un registre centralisé. Au Québec, il s'agit des données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ).
- c. Les codes diagnostiques sont identifiés par un numéro de la Classification Internationale des Maladies, neuvième édition (CIM-9).
- d. Chaque hospitalisation est résumée sur une feuille sommaire dans le dossier du patient. Sur une feuille sommaire, un maximum de neuf diagnostics et de 15 actes médicaux peuvent être inscrit.
- e. Chaque patient est identifié par un code unique, ce qui permet de suivre son histoire médicale longitudinalement. Au Québec, il s'agit du Numéro d'Assurance Maladie (NAM).

Tableau 16. Définition de cas utilisée dans la présente étude

A. Un cas a au moins 3 <u>contacts médicaux</u> pour la MC lorsque la période entre le premier et le dernier contact est inférieure à deux ans.
OU
B. Un cas a 5 <u>contacts médicaux</u> pour la MC

Un contact médical est

- i) un code diagnostique de la MC dans le registre de facturation de la RAMQ lorsque le patient n'est pas hospitalisé (voir Tableau 15 p.42). Autrement dit, il s'agit d'une consultation médicale à l'externe pour laquelle un diagnostic de MC est posé⁽⁹⁾.

OU

- ii) **une** hospitalisation lorsqu'un diagnostic principal ou secondaire de MC est inscrit sur la feuille sommaire. On calcule un seul contact médical peu importe le nombre de diagnostics posé lors d'une hospitalisation. Il y a donc un seul contact médical par hospitalisation⁽⁹⁾.

Pour l'ensemble de ce mémoire, le concept de « **cas** » et de « **contact médical** » référeront à ces définitions. Lorsqu'un patient rencontre les critères diagnostiques, il devient un cas et le demeure pour le reste de l'étude, à moins qu'il décède⁽⁹⁾. Contrairement à l'étude du Manitoba, les cas qui ont émigré à l'extérieur du Québec ne sont pas retirés de l'étude. L'émigration est donc le seul élément qui différencie notre définition de celle du Manitoba⁽⁹⁾.

5.2 Année et âge lors du diagnostic

L'année et l'âge lors du diagnostic correspondent au premier contact médical dans la définition de cas⁽⁹⁾.

5.3 Calculs de la prévalence et de l'incidence

5.3.1 Prévalence brute de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) au Québec.

Il s'agit de l'ensemble des cas identifiés par la définition sur une période de 10 ans et encore vivant en 2002. La population à risque constitue l'ensemble de la population du Québec en 2002.

5.3.2 Prévalence de la MC sur une période de dix ans (1993-2002) par groupe d'âge et sexe au Québec en 2002.

Il s'agit de l'ensemble des cas identifiés par la définition sur une période de 10 ans et encore vivant en 2002. La population à risque constitue l'ensemble de la population du Québec en 2002. Les cas sont groupés selon leur âge et leur sexe **en 2002**.

5.3.3 Incidence brute annuelle de la MC sur une période de 10 ans (1993-2002).

Il s'agit de l'ensemble des nouveaux-cas identifiés par la définition pour chaque année ciblée (1993-2002). La population à risque constitue l'ensemble de la population du Québec lors de l'année ciblée (1993-2002).

5.3.4 Incidence brute cumulée de la MC sur une période de six ans (1995-2000) au Québec.

Il s'agit de la somme des nouveaux-cas identifiés par la définition de 1995 à 2000. La population à risque constitue la somme de la population du Québec de 1995 à 2000 c'est-à-dire exprimée en personnes-années.

5.4 Standardisation

L'âge et le sexe influencent le risque de développer la MC. La prévalence brute n'est donc pas adéquate à des fins de comparaison⁽¹¹³⁾. Le processus de standardisation enlève l'effet de confusion qui diffère entre les populations que l'on veut comparer⁽¹¹³⁾.

5.4.1 Standardisation pour la prévalence régionale

Les prévalences régionales (CLSC) sont standardisées avec une population standard afin de pouvoir les comparer. Arbitrairement, la population standard choisie est celle du Québec en 1996 d'après Statistique Canada. La méthode employée est la standardisation directe⁽¹¹³⁾.

5.4.2 Standardisation pour la prévalence provinciale

Afin de pouvoir comparer la prévalence provinciale (1993-2002) du Québec avec celle du Manitoba (1989-1994), une population standard commune doit être utilisée. L'étude du Manitoba utilise la structure en âge et en sexe du Manitoba en 1990⁽⁹⁾. Puisque les données sur cette population n'étaient pas disponibles dans les délais prévus, nous avons utilisé celle du Manitoba en 1991, une année de recensement par Statistique Canada. Ainsi, la structure en âge et en sexe du Manitoba en 1990 est assumée la même comparativement à celle de 1991⁹. La méthode employée est la standardisation directe⁽¹¹³⁾.

5.4.3 Comparaison de l'incidence annuelle du Québec en 1997 à l'incidence moyenne sur 5 ans (1989-1994) du Manitoba avec une population standard commune

L'incidence annuelle du Québec en 1997 représente l'ensemble des nouveaux-cas identifiés par la définition en 1997. La population à risque constitue la population du Québec en 1997 c'est-à-dire le dénominateur. Enfin, elle est standardisée pour l'âge et le sexe à la population du Manitoba en 1991. L'incidence sur cinq années de 1989 à 1994 au Manitoba est une moyenne⁽⁹⁾. De même, la population à risque durant cette période constitue une moyenne c'est-à-dire le dénominateur⁽⁹⁾. Enfin, cette incidence moyenne est standardisée pour l'âge et le sexe du Manitoba en 1990⁽⁹⁾. La structure en âge et en sexe au Manitoba en 1991 est assumée la même à celle de 1990.

⁹ <http://www.bib.umontreal.ca/SS/num/rec91.htm>

5.5 Intervalle de confiance

Un intervalle de confiance à 95% est calculé pour la prévalence brute de période sur 10 ans (1993-2002) et l'incidence cumulée (1995-2000). Nous assumons que la variation de la prévalence ou de l'incidence correspond à une distribution de Poisson¹⁰. Par exemple, l'intervalle de confiance à 95% de la prévalence brute de période correspond à plus ou moins 1,96 fois la racine carrée de la prévalence, soit 20 282 cas recensés de 1993 à 2002¹⁰.

5.6 Mortalité

La mortalité décrite pour la MC est une analyse transversale. Les années 1996 et 2001 sont retenues car la structure en âge et en sexe du taux de mortalité de la population du Québec est connue seulement lors de ces années de recensement. L'analyse ne permet pas d'investiguer la survie à long terme, ni les causes de décès. L'objectif est d'évaluer si la MC est liée à un excès de mortalité en 1996 et en 2001.

5.6.1 Ratio de mortalité

Le ratio de mortalité standardisé permet de comparer les décès observés aux décès attendus c'est-à-dire décès observés sur décès attendus⁽⁸⁷⁾. Les décès attendus représentent le nombre de cas avec MC multiplié par le taux de mortalité de la population du Québec pour chaque groupe d'âge et de sexe c'est-à-dire le nombre de décès attendus chez les cas en appliquant le taux de mortalité de la population de référence.

5.6.2 Excès de mortalité par groupe d'âge

La différence entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu est une autre méthode pour évaluer l'excès de mortalité : une valeur positive représente un excès de mortalité. Bref, l'excès (différence) de mortalité par groupe d'âge complète le ratio (quotient) de mortalité afin d'évaluer si la MC contribue à la létalité.

6. Épidémiologie spatiale de la MC au Québec

6.1 Analyse spatiale « globale » pour évaluer les variations régionales

Le nombre de cas dans une région peut s'exprimer en nombre absolu ou par un taux (incidence ou prévalence). Un nombre absolu de cas par région n'est pas adéquat lorsque le

¹⁰ Communication personnelle du Dr Paul Brassard, Université McGill, Montréal.

nombre de personnes à risque diffère entre celles-ci, comme dans notre étude (voir 9.4.1 Choix de l'unité géographique p.91). La prévalence est choisie de préférence à l'incidence pour décrire l'occurrence régionale car cette dernière est soumise à de nombreux biais (voir 9.3.7 Tendances temporelles de l'occurrence p.87).

L'analyse spatiale d'une maladie peut s'effectuer à différentes échelles géographiques. On distingue d'abord les analyses « globales » destinées à caractériser les variations régionales⁽¹¹⁴⁾. Celles-ci sont dites exploratrices, car elles indiquent seulement si la distribution géographique est homogène ou hétérogène⁽¹¹⁴⁾. Lorsqu'elle est hétérogène, des hypothèses sont générées pour expliquer ces différences. Par exemple, les territoires de Centre Local de Services Communautaires (CLSC) et les Régions de Tri d'Acheminement (RTA) sont des unités géographiques qui permettent une analyse dite globale. Enfin, les analyses locales identifient des agrégations ou regroupements de cas à l'intérieur d'une région. Ces agrégations sont communément appelées points chauds. Par exemple, l'identification du code postal à 6 caractères permet de géocoder un cas à une échelle locale. Dans la présente étude, le géocodage à une échelle locale n'est pas possible.

6.2 Territoires de CLSC comme unité géographique régionale

L'unité géographique pour décrire la prévalence régionale est le territoire d'un Centre Local de Services Communautaires (CLSC) selon le découpage territorial 2002¹¹. La prévalence régionale exprimée dans ce mémoire réfèrera toujours à cette définition. Il existe 169 CLSC en 2002 associés à l'une des 18 Régions Socio-Sanitaires (RSS)¹¹. Ces limites géographiques sont définies par le MSSS (Ministère de la Santé et des Services Sociaux)¹¹. La population totale d'un CLSC varie de 1 369 à 135 994 personnes.

Le découpage territorial des CLSC a changé depuis 1990¹¹. Ces changements annuels sont généralement mineurs c'est-à-dire un village est maintenant desservi par le CLSC adjacent. Par contre, les limites géographiques des CLSC correspondant à trois RSS ont subi des modifications majeures : Québec (1998), Outaouais (1998) et Montérégie (2002)¹¹. L'information géographique disponible sur les patients est insuffisante pour tenir compte de ces modifications. Des regroupements de CLSC ont permis d'éliminer l'effet de ces transformations (voir Annexe 6 p.xi). Bref, dix territoires sont perdus et 159 CLSC demeurent.

¹¹ http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/decoup_terr.html

Les classes de prévalence sur les cartes géographiques sont déterminées selon le calcul de l'intervalle naturel. Ce type de classification minimise la variance dans chaque classe et maximise celle entre les classes afin de rendre compte de la distribution des données¹². Les « groupements » dans la distribution des données sont ainsi respectés¹². Par exemple, dans une distribution bimodale, les deux pics de fréquence sont optimalement représentés par deux classes. Cette classification est donc adéquate pour exprimer l'hétérogénéité des prévalences régionales. Il s'agit de la méthode de calcul par défaut du logiciel Arc View®.

6.3 Géo-localisation des cas

La géo-localisation consiste à déterminer le CLSC des cas pour ensuite l'exprimer sur une carte en terme de prévalence régionale ou d'incidence régionale. Pour les fins de l'étude, il suffisait d'identifier le CLSC des cas à l'aide du registre de facturation de la RAMQ. Toutefois, il existe plusieurs variables dans les banques de données (registre de facturation et registre hospitalier) qui peuvent nous aider à géocoder un patient : code de municipalité, code postal, numéro de CLSC et région socio-sanitaire (RSS). Le code de municipalité est disponible seulement dans le registre hospitalier (MedEcho) c'est-à-dire qu'il n'est pas disponible pour les cas qui n'ont pas été hospitalisés durant la période à l'étude. Les trois derniers numéros du code postal ne sont pas rendus disponibles aux chercheurs selon la loi de l'accès à l'information. Enfin, la RSS est une unité géographique trop grande pour les besoins de l'étude tel que discuté à la section 9.4.1 Choix de l'unité géographique p.91.

6.3.1 Démarche pour préciser le CLSC d'appartenance des cas

Premièrement, la géo-localisation des cas par territoire de CLSC est nécessaire pour calculer la prévalence régionale ou l'incidence régionale. La comparaison des occurrences régionales permet d'évaluer l'hétérogénéité spatiale, l'un des objectifs principaux de ce mémoire. Enfin, les facteurs de risque à l'origine de ces différences inter-régionales pourront faire l'objet d'études futures.

Le patient exposé au facteur de risque augmente ses chances de développer la maladie. Dans l'éventualité où ce facteur de risque est environnemental, l'exposition peut dépendre de l'endroit où vit le patient. Ainsi, le CLSC d'appartenance des cas est déterminé lors de

¹² [http://www.weact.org/gis/download/\(EscritManual_103-109\).pdf](http://www.weact.org/gis/download/(EscritManual_103-109).pdf)

l'année de leur diagnostic. Il est donc assumé que l'exposition a lieu durant l'année du diagnostic ou avant.

Le CLSC des cas n'apparaît pas toujours lors de l'année du diagnostic c'est-à-dire données manquantes dans la banque de données. Pour résoudre ce problème, nous avons retenu le CLSC inscrit lors de l'année suivant le diagnostic.

6.4 Statistique spatiale

6.4.1 Hétérogénéité spatiale globale

L'objectif était d'évaluer avec un test statistique s'il existait au moins un patron d'agrégation spatiale pour la prévalence à l'échelle du Québec c'est-à-dire globale. Le Moran's I est un test statistique qui permet d'évaluer l'hétérogénéité spatiale des régions à partir d'une caractéristique populationnelle¹³. Par contre, ce test n'est pas adéquat pour évaluer des agrégations à l'échelle de l'individu. Selon l'hypothèse nulle, les prévalences régionales sont spatialement indépendantes au niveau de leur prévalence c'est-à-dire une distribution spatiale aléatoire¹³.

7. Logiciels utilisés

La base de données a été traitée avec le logiciel SAS®. Le logiciel ArcView® a été utilisé pour gérer les systèmes d'information géographique (SIG). Ce dernier a été utilisé pour construire une carte régionale thématique sur la prévalence et l'incidence de la MC. Le logiciel ClusterSeer® version 2.09 (2002) a été utilisé pour calculer le test Moran's I afin d'évaluer l'hétérogénéité spatiale globale.

¹³ www.terraseer.com/products/csr/help/introduction/24-methods.htm

Résultats

8.1 Fréquence des diagnostics et des contacts médicaux pour la MC

8.1.1 Fréquence annuelle des diagnostics dans le registre de facturation

Le nombre de diagnostics par 100 000 habitants a augmenté de 1993 à 2002 (Figure ii p.51). En 1993, il y a eu 50 000 diagnostics comparativement à 90 000 diagnostics en 2002.

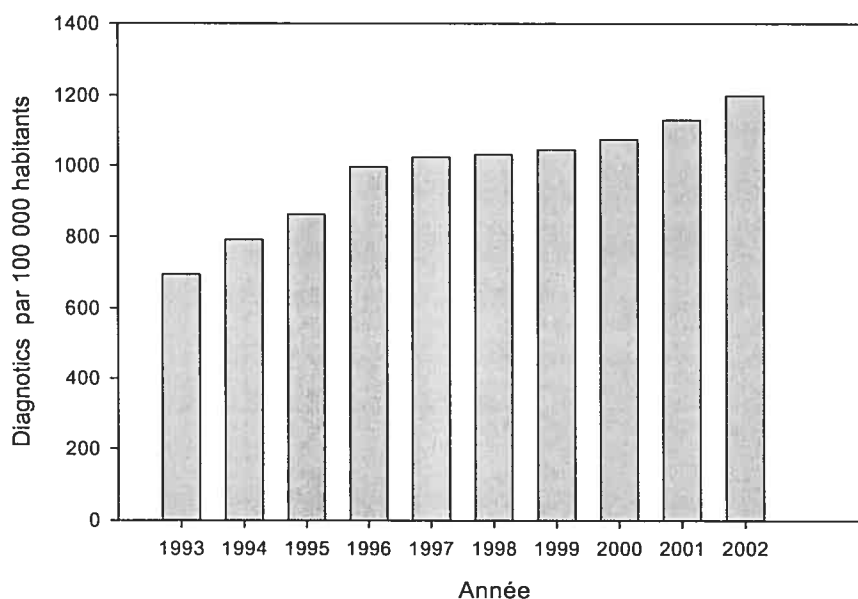


Figure ii. Nombre de diagnostics pour la MC par 100 000 habitants en fonction des années selon le registre de facturation de la RAMQ

8.1.2 Fréquence des contacts médicaux pour la MC

Du 1 janvier 1993 au 31 décembre 2002, il y a eu 436 864 contacts médicaux pour la MC et 96 051 patients avec au moins un contact médical (voir Tableau 17 p.52). Parmi ces 96 051 patients, seulement 21 171 ont rempli les critères de notre définition.

Tableau 17. Nombre de patients selon la fréquence des contacts médicaux pour la MC cumulés sur 10 ans dans le registre de facturation et le registre hospitalier

Nombre total de contacts médicaux	436 864
Nombre de contacts médicaux sans numéro d'assurance maladie	3 525
Nombre de patients avec 1 contact médical	60 323
Nombre de patients avec 2 contacts médicaux	11 660
Nombre de patients avec 3 contacts médicaux	4 385
Nombre de patients avec 4 contacts médicaux	2 455
Nombre de patients avec 5 contacts médicaux	1 752
Nombre de patients avec <u>au moins</u> 6 contacts médicaux	15 476
Nombre de patients avec <u>au moins</u> 1 contact médical	96 051

8.1.3 Mode de facturation des médecins pour la MC

Les visites de contrôle représentaient environ 80% des actes facturés à la RAMQ avec un diagnostic de MC et cette proportion est demeurée constante sur une période de 10 ans (voir Figure iii p.53). Une visite de contrôle est équivalente à une consultation médicale pour laquelle il n'y a pas d'intervention chirurgicale par exemple visite principale, visite de transfert, examen complet, examen complet majeur etc.. Environ 25% des visites de contrôle ont été effectuées par un généraliste, et cette proportion augmentait de 1993 à 2002. Environ 75% des visites de contrôle ont été effectuées par des spécialistes, et cette proportion diminuait de 1993 à 2002.

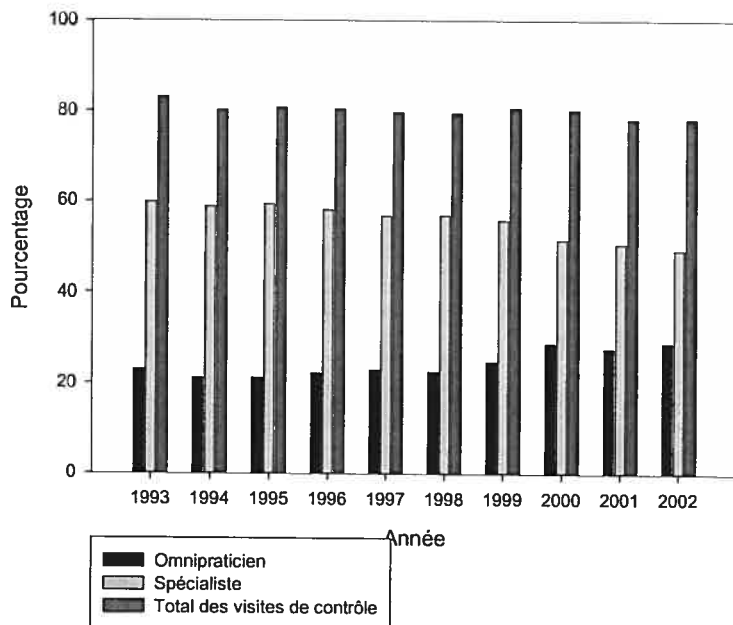


Figure iii. Pourcentage des visites de contrôle effectuées par des omnipraticiens et des spécialistes relativement à l'ensemble des actes facturés pour la MC dans le registre de facturation de la RAMQ

Ces visites de contrôle ont été effectuées davantage à l'externe plutôt qu'à l'hôpital et cette différence s'est accentuée de 1993 à 2002 (voir Figure iv p.53).

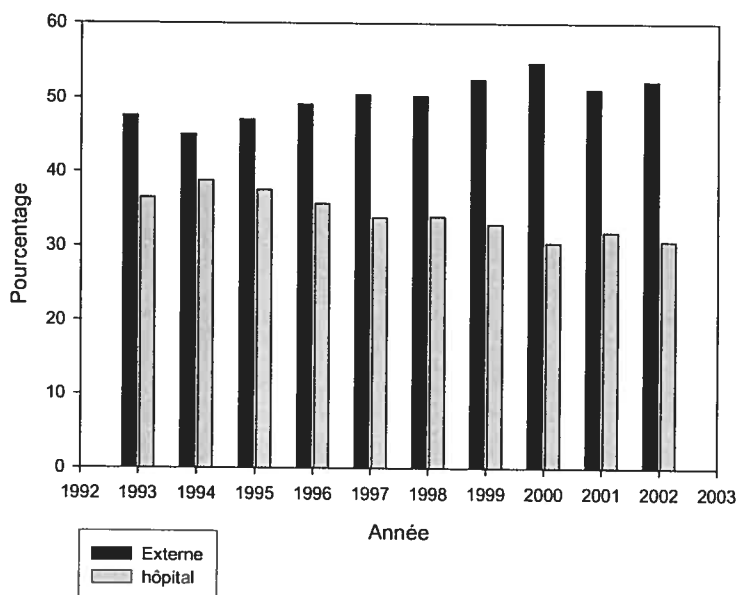


Figure iv. Type d'établissement où les patients sont suivis pour un diagnostic de MC sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre de facturation de la RAMQ.

8.1.4 Patron saisonnier des diagnostics

La fréquence des diagnostics pour la MC variait selon les mois (voir Figure v p.54). Ces différences étaient importantes car elles atteignaient 11 000 diagnostics entre juillet et octobre (voir Figure v p.54).

Ces variations suivaient des patrons saisonniers (voir Figure v p.54):

- i) creux estival en juillet
- ii) pic automnal
- iii) creux hivernal en décembre
- iv) pic printannier

Les creux en juillet et décembre étaient observables chaque année de 1993 à 2002 (voir Figure vi p.55). Les pics automnal et printannier fluctuaient d'une année à l'autre, contrairement à ceux de juillet et décembre (voir Figure vi p.55).

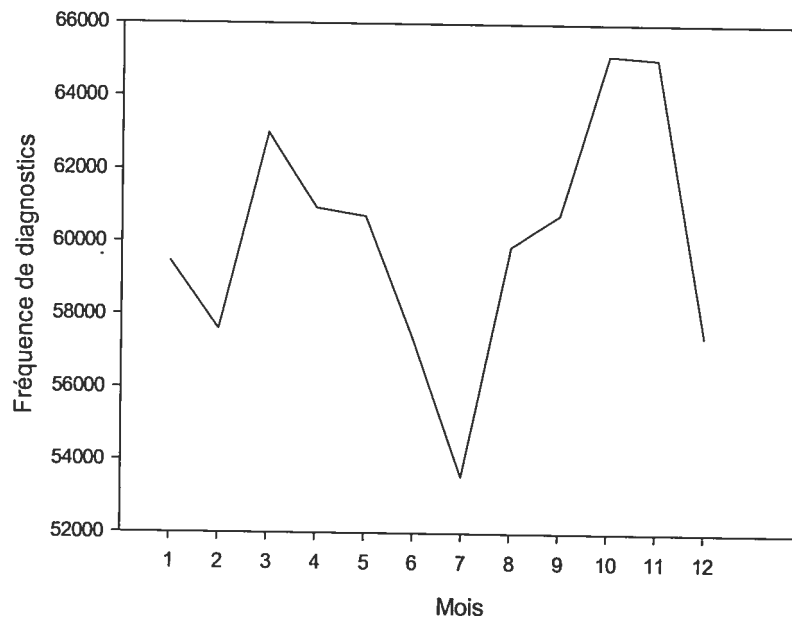


Figure v. Fréquence des diagnostics pour la MC par mois sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre de facturation de la RAMQ

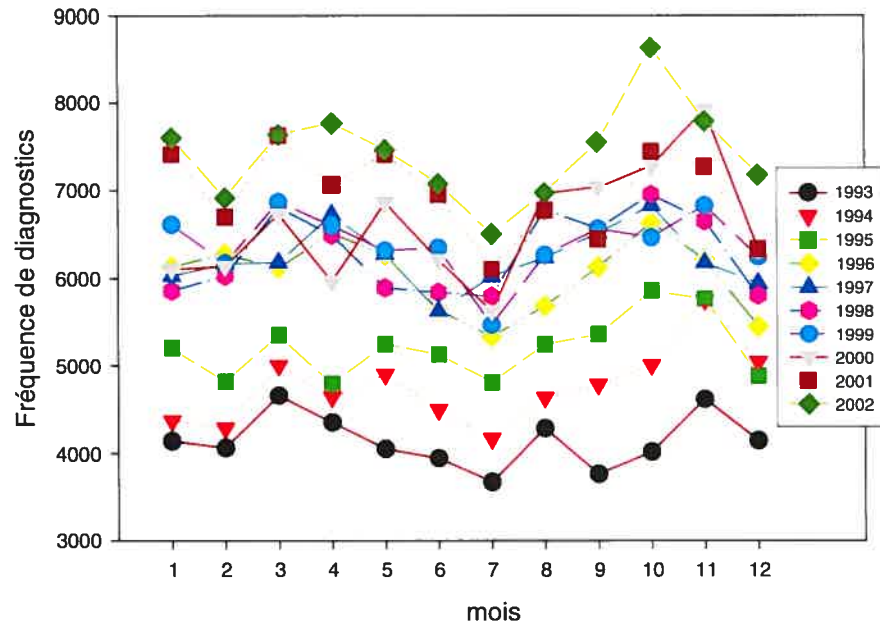


Figure vi. Fréquence des diagnostics pour la MC par mois et année selon le registre de facturation de la RAMQ.

8.2 Épidémiologie descriptive de la maladie de Crohn au Québec

8.2.1 Prévalence brute de période sur 10 ans (1993-2002) au Québec

Du 1^{er} janvier 1993 au 31 décembre 2002, 21 172 cas ont rencontré les critères de notre définition dont 890 ont décédés au cours de l'étude. Quatre-vingt-un pourcent de ces cas ont cumulé au moins cinq contacts médicaux, alors que 18.8 % ont cumulé trois contacts en moins de deux ans. La population totale du Québec en 2002 était de 7 428 010 personnes selon « Éco-Santé Québec 2003 » (voir 4.2 Population étudiée p.40). Le numéro d'assurance maladie crypté était absent pour 3 535 contacts médicaux. La prévalence brute de période (1993-2002) au Québec était donc de **273 cas par 100 000 habitants** (les cas décédés durant la période à l'étude sont exclus du calcul). L'intervalle de confiance à 95% de la prévalence brute de période, selon la distribution de Poisson, était de 269,3 à 276,8 cas par 100 000 habitants (voir 5.5 Intervalle de confiance p.47).

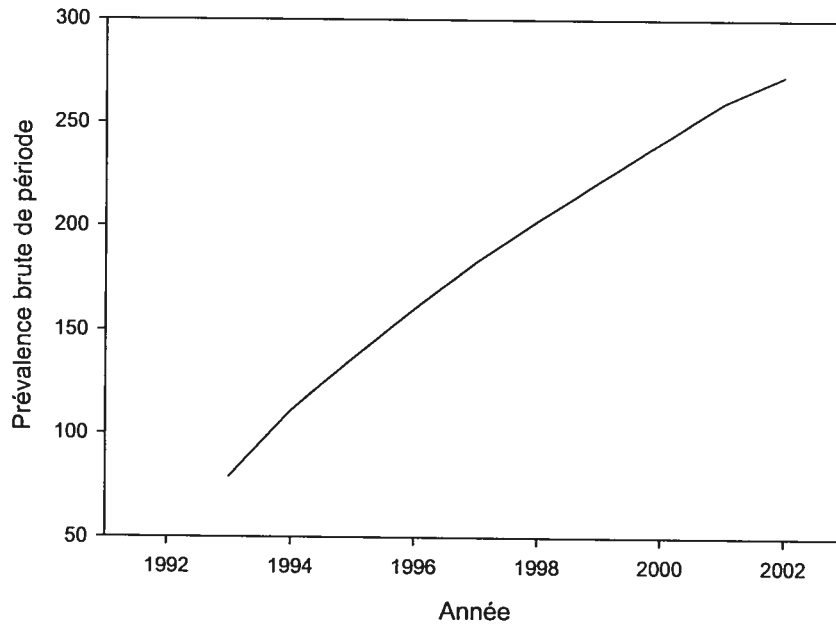


Figure vii. Prévalence brute de période sur 10 ans.

La prévalence brute de période a augmenté de 1993 à 2002 c'est-à-dire le nombre cumulatif de cas identifiés par la définition à chaque année (voir Figure vii p.56). Autrement dit, l'année 1995 correspond à la somme des cas identifiés de 1993 à 1995 et l'année 1997 correspond à la somme des cas identifiés de 1993 à 1997.

8.2.2 Comparaison de la prévalence standardisée du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba (1984-1995)

La prévalence de période au Québec (1993-2002), sur 10 ans, standardisée selon la structure en âge et en sexe de la population du Manitoba en 1991 était de **263.2 cas par 100 000 habitants**.

8.2.3 Structure en âge et en sexe

L'âge moyen lors du diagnostic¹⁴ était de 38,3 ans et l'âge moyen des patients qui avait consulté pour la MC était de 37.5 ans. La distribution de fréquence des cas par groupe d'âge en 2002 était unimodale (voir Figure viii p.57). La MC était plus fréquente chez les adultes âgés de 20 à 50 ans et plus particulièrement chez ceux du groupe d'âge 35-39 ans (voir Figure viii p.57). A l'exception des enfants âgés de moins de 15 ans, il y avait

¹⁴ L'année du diagnostic correspond à l'année du premier contact médical pour la MC

davantage de femmes que d'hommes dans chaque groupe d'âge. D'ailleurs, le ratio de sexe était 1,46 (femmes /hommes).

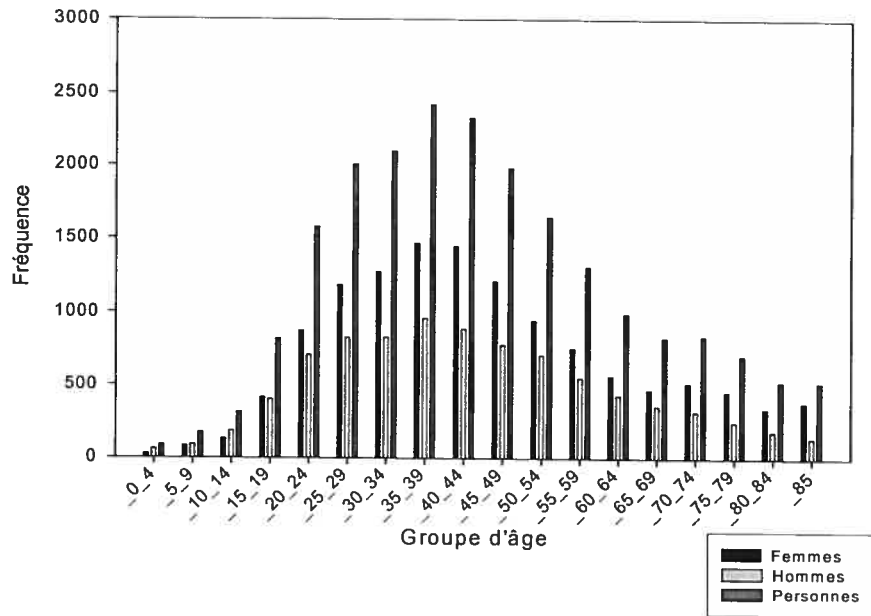


Figure viii. Fréquence absolue de cas par groupe d'âge et sexe en 2002 définie sur une période de 10 ans (1993-2002).

8.2.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC

Malgré une augmentation du nombre de diagnostics et une croissance démographique proportionnelle, le nombre d'hospitalisations pour un diagnostic principal de MC a diminué de 1993 à 2002 c'est-à-dire de 31,2 à 28,7 hospitalisations par 100 000 habitants (voir Figure ix p. 58). Sur 10 ans, il y a eu 22 085 hospitalisations avec un diagnostic principal de MC dans le registre hospitalier.

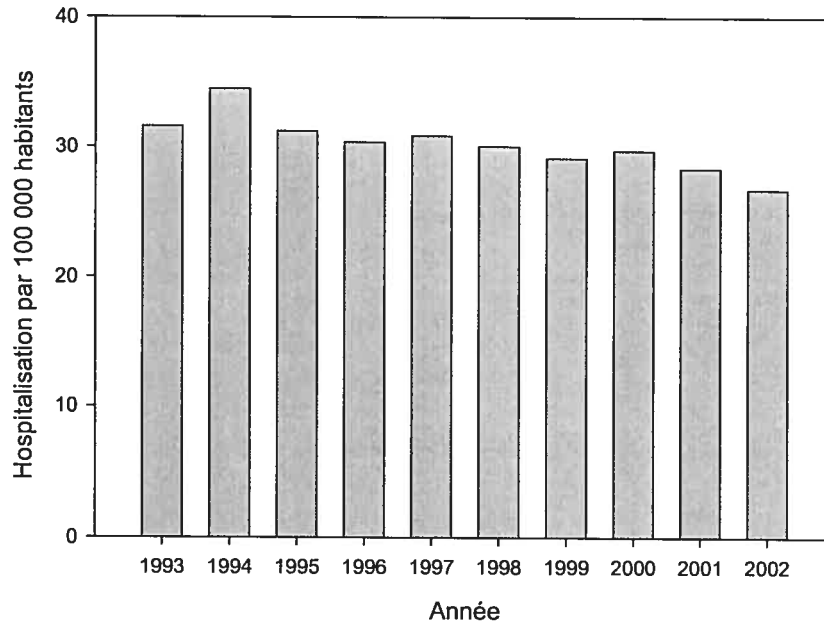


Figure ix. Nombre d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC, par 100 000 habitants, sur une période de 10 ans (1993-2002) selon le registre hospitalier Med-Echo.

8.2.5 Caractéristiques des cas hospitalisés

Un cas est un patient qui a rempli les critères de la définition de cas (voir 5.1 Définition de cas utilisée p.43).

8.2.5.1 Taux d'hospitalisation et nombre moyen d'hospitalisation.

Soixante-dix-huit pourcent des cas ont été hospitalisés¹⁵ au moins une fois sur une période de 10 ans. Un cas a été hospitalisé en moyenne 3,8 fois (médiane = 3).

8.2.5.2 Intervalle entre deux hospitalisations

La distribution de fréquence pour l'intervalle entre deux hospitalisations était asymétrique à droite (voir Tableau 18 p.58). L'intervalle entre deux hospitalisations était inférieur à 134 jours (4,3 mois) pour la moitié des cas.

Tableau 18. Intervalle entre deux hospitalisations exprimé en percentile

10 ^e	15 jours / 0,5 mois
50 ^e	134 jours / 4,3 mois
90 ^e	955 jours / 30,8 mois

¹⁵ Toutes les hospitalisations sont considérées sans égard aux diagnostics ou aux actes

8.2.5.3 Cas hospitalisés qui subissent une chirurgie intestinale ou rectale

Soixante-douze pourcent des cas hospitalisés ont subi au moins une chirurgie intestinale ou rectale sur 10 ans (voir Annexe 2 p.iv). Ceux-ci ont eu en moyenne 1,9 chirurgies. L'âge moyen des cas qui ont subi une chirurgie était de 38.9 ans (voir Figure x p.59). La fréquence des interventions chirurgicales a été maximale dans le groupe d'âge 30-34 ans et a diminué ensuite avec l'âge.

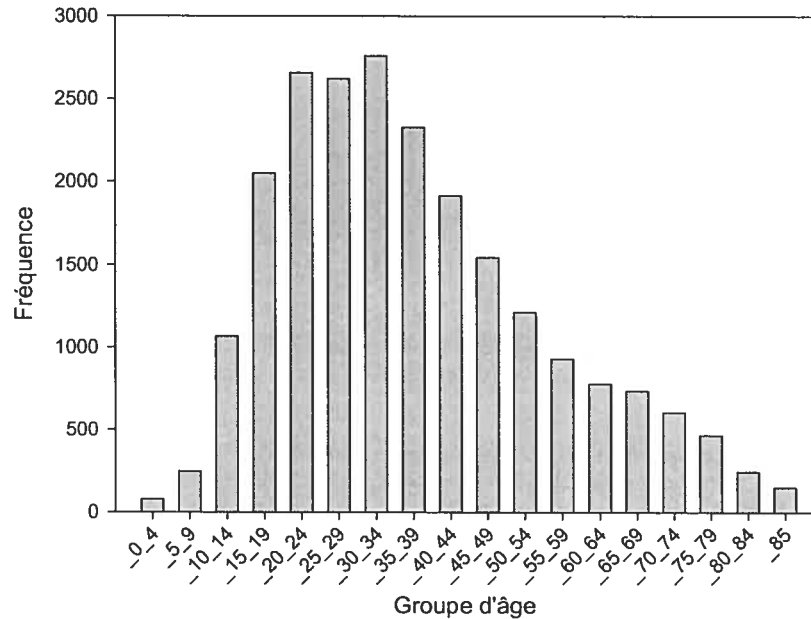


Figure x. Distribution de fréquence des cas qui subissent une chirurgie intestinale et/ou rectale par groupe d'âge

La plupart des chirurgies ont eu lieu lors de l'année du diagnostic c'est-à-dire l'année du premier contact médical (voir Figure xi p.60). D'ailleurs, ce patron a été observé à chaque cohorte et trois sont illustrées : 1993, 1997 et 2001 (voir Figure xi p.60). Peu de cas ont subi une chirurgie avant l'année de leur diagnostic c'est-à-dire 1900 cas sur 21 172 cas au total. Le nombre de chirurgies a diminué exponentiellement suivant l'année du diagnostic. Il y a eu plus de cas dont l'année du diagnostic était 1993 comparativement à 1997 et 2001.

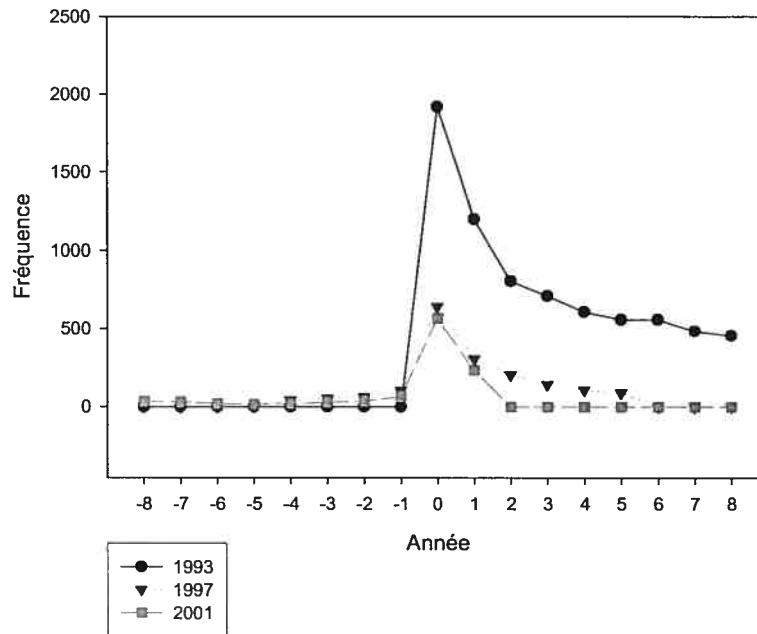


Figure xi. Distribution de fréquence pour la différence entre l'année de la chirurgie intestinale et/ou rectale et l'année du diagnostic

Quarante-cinq pourcent de ceux qui ont subi une chirurgie ont eu au moins une deuxième intervention (voir Tableau 19 p.60). Peu de cas ont subi plus de 5 chirurgies sur une période de 10 ans (voir Tableau 19 p.60).

Tableau 19. Pourcentage cumulatif du nombre de chirurgie par cas

Nombre de Chirurgie	Pourcentage cumulatif
1	55%
2	79.1%
3	90%
4	94.7%
5	97%

8.2.5.4 Cas hospitalisés sans acte enregistré

Cinquante-huit pourcent des cas hospitalisés ont été admis au moins une fois sans subir d'acte chirurgical sur 10 ans. Il s'agit d'une hospitalisation pour laquelle il n'y a eu aucun acte enregistré dans le dossier sommaire de l'hôpital (voir 4.4.3 Enregistrement dans les registres p.41). Les cas ont eu en moyenne 2,3 hospitalisations sans acte enregistré.

8.2.5.5 Cas qui subissent une endoscopie

La recherche d'actes endoscopiques a été effectuée à partir du registre de facturation car :

- i) Les endoscopies réalisées de manière élective ne sont pas considérées comme une chirurgie d'un jour et sont donc ignorées du registre hospitalier.
- ii) Quelques cliniques privées au Québec offrent des endoscopies.

Tous les cas ont subi au moins une endoscopie fermée sur 10 ans. Ceux-ci ont eu en moyenne 3,6 endoscopies fermées (médiane 2). La plupart des endoscopies ont eu lieu durant l'année du diagnostic (voir Figure xii p.61). D'ailleurs, ce patron est observé pour chaque cohorte et trois sont illustrées 1993, 1997 et 2001 c'est-à-dire une cohorte correspond aux cas ayant la même année du diagnostic. Peu de cas ont subi une endoscopie avant l'année de leur diagnostic. Le nombre d'endoscopies a diminué exponentiellement suivant l'année du diagnostic. Il y a eu plus de cas dont l'année du diagnostic était 1993 comparativement à 1997 et 2001.

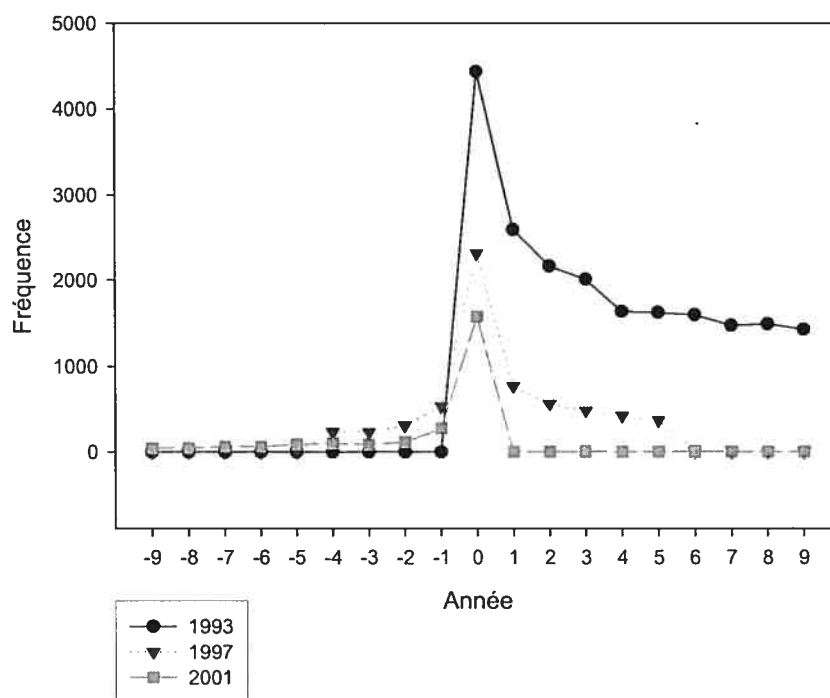


Figure xii. Distribution de fréquence pour la différence entre l'année de l'endoscopie et l'année du diagnostic

8.2.5.6 Cas qui subissent une endoscopie et une chirurgie durant l'année de leur diagnostic

Neuf mille cent vingt-neuf cas ont subi une endoscopie et une chirurgie intestinale et/ou rectale durant l'année de leur diagnostic (voir Annexe 2 p.iv). Ce nombre totalisait 43% de l'ensemble des cas, soit 21 172 cas.

8.2.6 Nombre de contacts médicaux et intervalle entre ceux-ci pour les cas

La distribution de fréquence pour l'intervalle entre deux contacts médicaux était asymétrique à droite (voir Tableau 20 p.62). L'intervalle entre deux contact médicaux était inférieur à 44 jours pour la moitié des cas.

Tableau 20. Intervalle entre deux contacts médicaux par cas exprimé en percentile

10 ^e	6 jours
50 ^e	44 jours
90 ^e	266 jours

La distribution de fréquence des contacts médicaux par cas était asymétrique à droite (voir Tableau 21 p.62). Le nombre de contacts médicaux par cas était inférieur à 10 sur une période de 10 ans pour la moitié des cas (voir Tableau 21 p.62).

Tableau 21. Nombre de contacts médicaux par cas exprimé en percentile

10 ^e	3 contacts
50 ^e	10 contacts
90 ^e	36 contacts

8.2.7 Incidence de la MC

L'année du diagnostic correspond au premier contact médical pour la MC. Le nombre de cas déclarés était maximal en 1993, a diminué brutalement en 1994 et s'est stabilisé lors des années suivantes (voir Figure xiii p.63). L'incidence calculée en 2002 a été la plus faible, soit 14,3 nouveaux-cas par 100 000 habitants.

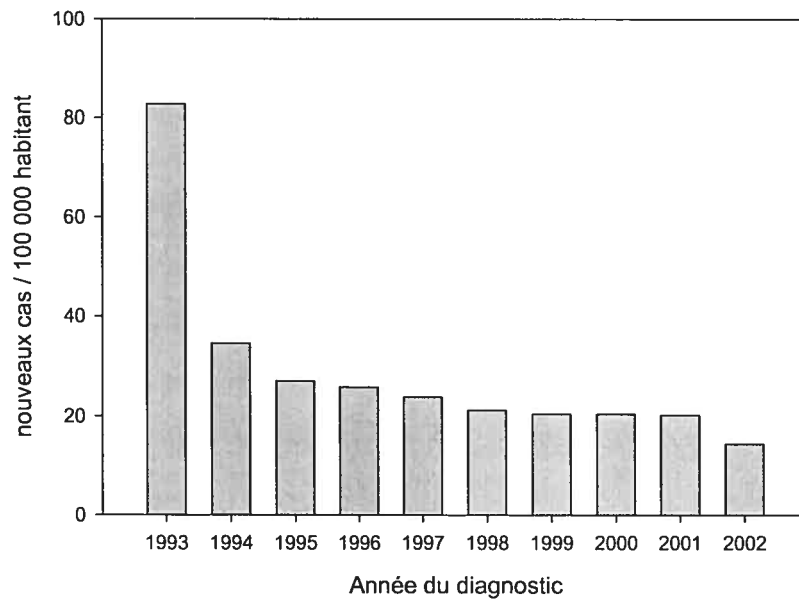


Figure xiii. Incidence annuelle brute OU fréquence des nouveaux-cas selon l'année de leur diagnostic par 100 000 habitants.

8.2.7.1 Intervalle nécessaire pour cumuler au moins cinq contacts médicaux

La majorité des cas (81%) ont été définis par cinq contacts médicaux (voir section 8.2.1 Prévalence brute de période p.55). L'intervalle nécessaire pour cumuler 5 contacts médicaux était inférieur à 11,8 mois pour la moitié des cas (voir Tableau 22 p.63).

Tableau 22. Intervalle nécessaire à un cas pour cumuler cinq contacts médicaux exprimé en percentile

Percentile	Intervalle
10 ^e	83 jours / 2,7 mois
50 ^e	367 jours / 11,8 mois
90 ^e	1605 jours / 51,8 mois

8.2.7.2 Incidence brute cumulée

L'incidence brute cumulée de 1995 à 2000 était de 23,2 nouveaux-cas par 100 000 personnes-années. Durant cette période, il y a eu 10 175.2 nouveaux-cas pour 43 858 561 personnes-années à risque. L'intervalle de confiance à 95% de l'incidence brute cumulée, selon la distribution de Poisson, était de 22,8 à 23,7 nouveaux-cas par 100 000 personnes-années (voir 5.5 Intervalle de confiance p.47).

8.2.7.3 Comparaison de l'incidence annuelle du Québec en 1997 à l'incidence moyenne du Manitoba sur cinq ans (1989-1994)

Il y a eu 23,6 nouveaux-cas par 100 000 habitants au Québec en 1997 standardisés pour l'âge et le sexe de la population du Manitoba en 1991. Comparativement, l'incidence moyenne sur 5 ans (1989-1994) au Manitoba était 14,6 nouveaux-cas par 100 000 personnes-années standardisés avec la population du Manitoba en 1990.

8.2.8 Mortalité

En 1996 et en 2001, 73 et 128 cas avec la MC sont décédés respectivement. Le nombre de décès attendu fut supérieur au nombre de décès observé car le ratio de mortalité standardisé pour l'âge était 0,57 et 0,83 en 1996 et en 2001 respectivement (voir Tableau 23 p.64). Ainsi, il n'y a pas eu d'excès de mortalité pour les cas avec la MC en 1996 et en 2001. Ce ratio était supérieur chez les femmes comparativement aux hommes en 2001, mais pas en 1996 (voir Tableau 23 p.64).

Tableau 23. Ratio de mortalité standardisé pour l'âge en 1996 et en 2001

	1996	2001
Ratio de mortalité standardisé Total	0.57	0.83
Ratio de mortalité standardisé Femme	0.55	0.95
Ratio de mortalité standardisé Homme	0.6	0.70

L'excès de mortalité en fonction des groupes d'âge en 1996 était semblable à l'année 2001 (voir Figure xiv p.65 et Figure xv p.65). Malgré un ratio de mortalité globale inférieur à 1, on observait des excès de mortalité positifs c'est-à-dire plus de morts observés qu'attendus, dans certains groupes d'âge en 1996 et en 2001 (voir Figure xiv p.65 et Figure xv p.65). Ces excès de mortalité positifs ont eu lieu avant l'âge de 70 ans.

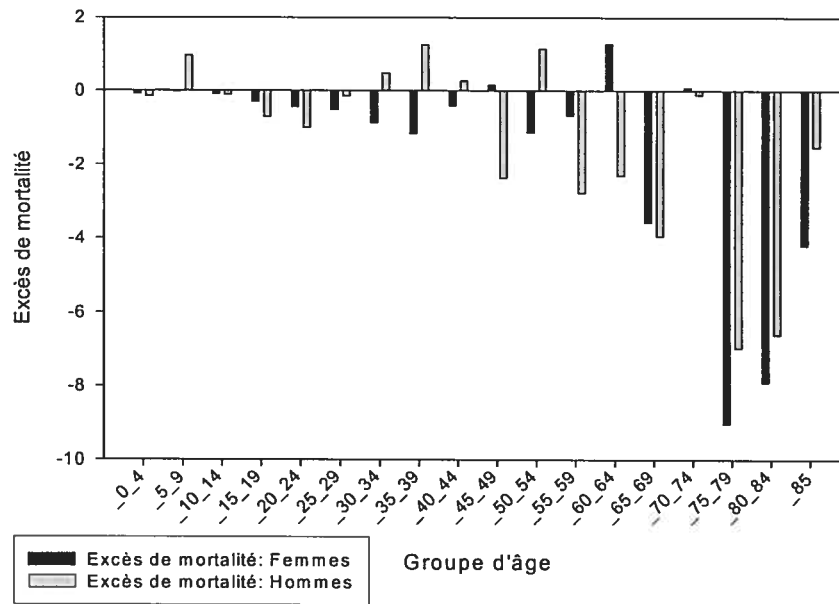


Figure xiv. Différence entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu (excès de mortalité) par groupe d'âge en 1996

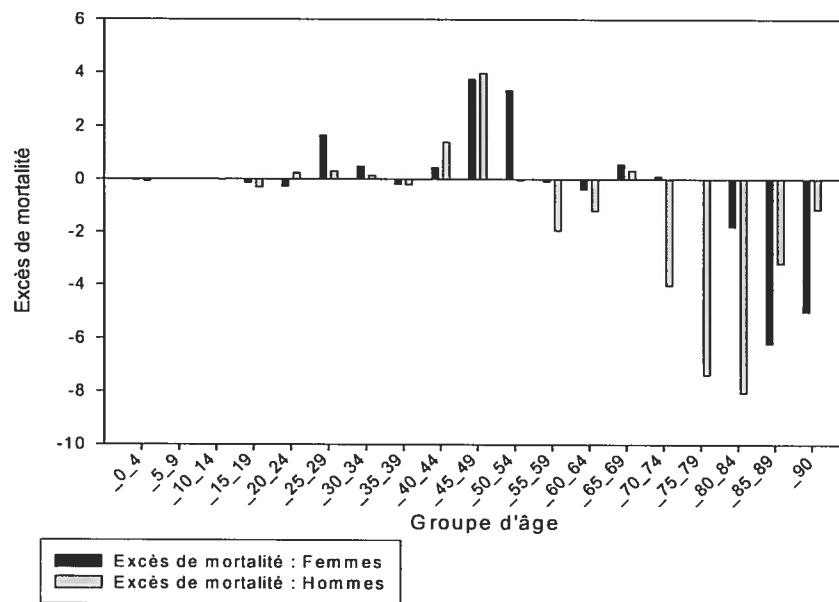


Figure xv. Différence entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu (excès de mortalité) par groupe d'âge en 2001

8.3 Épidémiologie spatiale de la maladie de Crohn au Québec

8.3.1 Hétérogénéité spatiale globale

La prévalence standardisée pour l'âge et le sexe variait entre les CLSC du Québec comme le démontre sa distribution de fréquence (voir Figure xvi p.66). La prévalence standardisée minimale était 0 cas par 100,000 habitants (CLSC Ungava) et la prévalence standardisée maximale était 643 cas par 100,000 habitants (CLSC de Pabok en Gaspésie). L'ensemble des prévalences régionales (CLSC) standardisées du Québec sont disponibles à Annexe 7 p.xii. L'hétérogénéité spatiale globale pour la prévalence régionale de la MC au Québec était statistiquement significative : $p\text{-value} = 0,004$ du test Moran's I (voir 6.4.1 Hétérogénéité spatiale p.50).

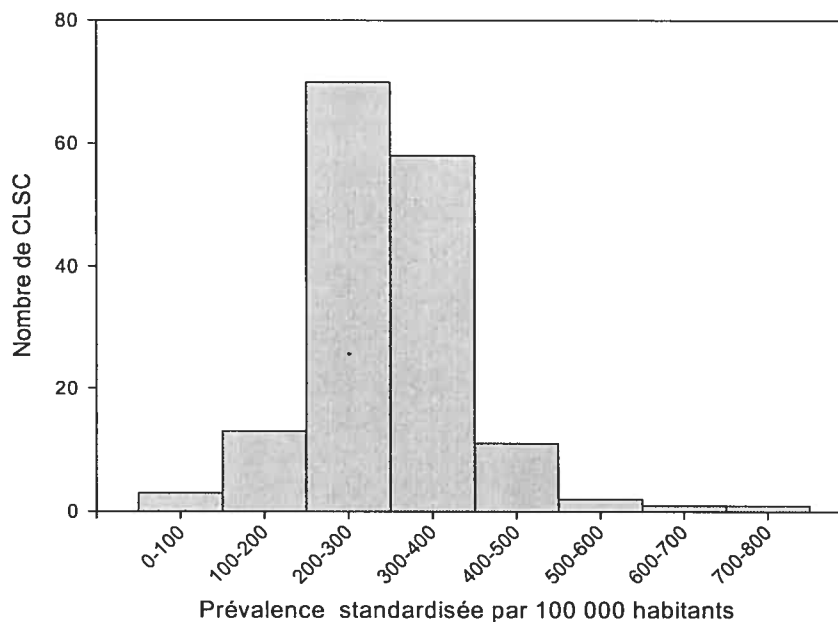


Figure xvi. Distribution de fréquence de la prévalence régionale de période (1993-2002) standardisée par 100 000 habitants

8.3.2 Description des cartes géographiques

Les quatre CLSC qui possédaient les plus fortes prévalences étaient en ordre croissant : Côte St-Luc (île de Montréal), Murdochville (région Gaspésie), Pabok (région Gaspésie) et Matagami (région Abitibi) c'est-à-dire les CLSC de couleur noire sur les cartes (voir figure xxi p.68 , figure xxii p. 70 et figure xxiii p.71).

8.3.2.1 Prévalence régionale pour l'île de Montréal

La prévalence standardisée de la MC sur l'île de Montréal était hétérogène (voir figure xxi p.68). Le rapport entre la plus forte prévalence, Côte St-Luc (517 cas par 10^5), et la plus faible prévalence, Parc-Extension (97 cas par 10^5), était 5,3. Il y avait une agrégation de CLSC avec faible prévalence au centre de l'île. Toutefois, un CLSC avec forte prévalence pouvait être adjacent à un CLSC avec faible prévalence par exemple Côte St-Luc (517 par 10^5) et Snowdon (198 cas par 10^5).

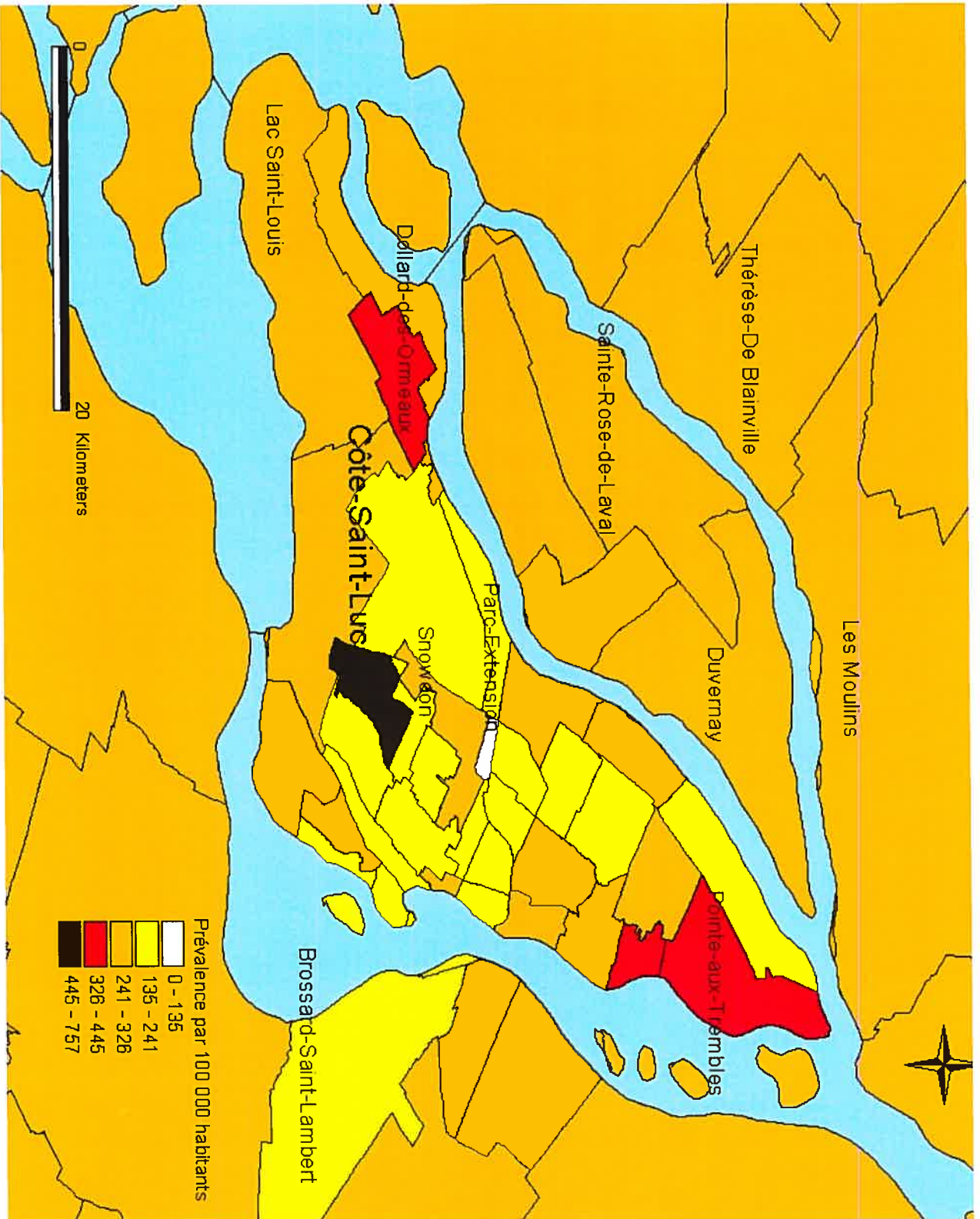


Figure xvii. Prévalence de période (1993-2002) de la MC par 100 000 habitants selon les territoires de CLSC, île de Montréal

8.3.2.2 Prévalences régionales en périphérie de Montréal

Les trois CLSC qui possédaient les plus faibles prévalences étaient : Baie d'Ungava, Terres- Cries-de-la-Baie-James et Baie d'Hudson. Ces trois territoires étaient principalement composés de communautés amérindiennes et inuits¹⁶. La figure xxii p.70 et la figure xxiii p.71 présente des zones d'agrégation de CLSC de fortes prévalences et des zones d'agrégation de CLSC de faibles prévalences.

Visuellement, trois agrégations de CLSC avec forte prévalence ont été identifiées :

- 1) Gaspésie
- 2) Région de Sherbrooke
- 3) Rive-nord du fleuve de Berthierville à ville de Québec

Deux agrégations de CLSC avec faible prévalence ont été identifiées :

- 1) Bas St-Laurent
- 2) Témiscamingue et nord de l'Outaouais

¹⁶ http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/decoup_terr.html

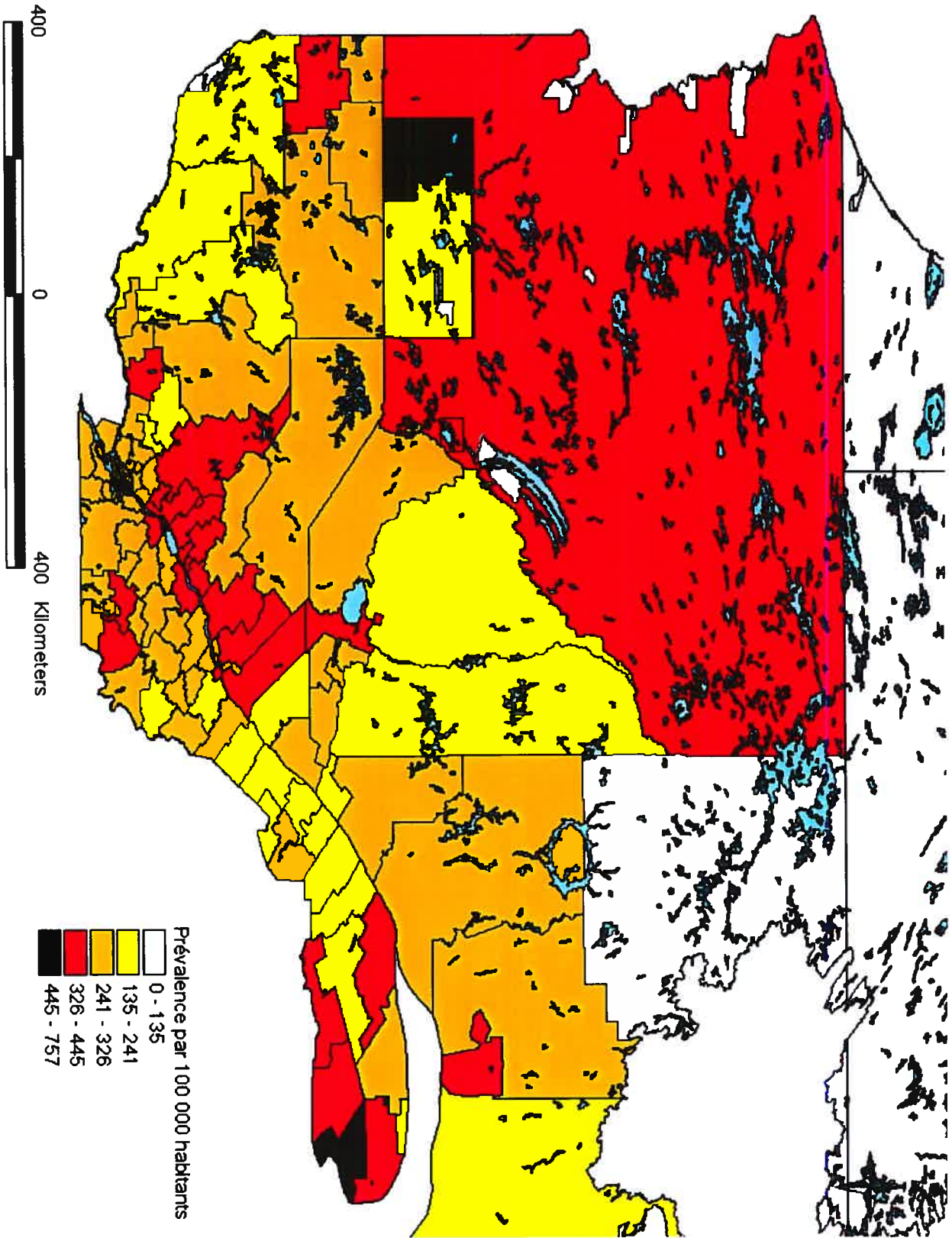


Figure xxii. Prévalence de période (1993-2002) de la MC par 100 000 habitants selon les territoires de CLSC, province du Québec

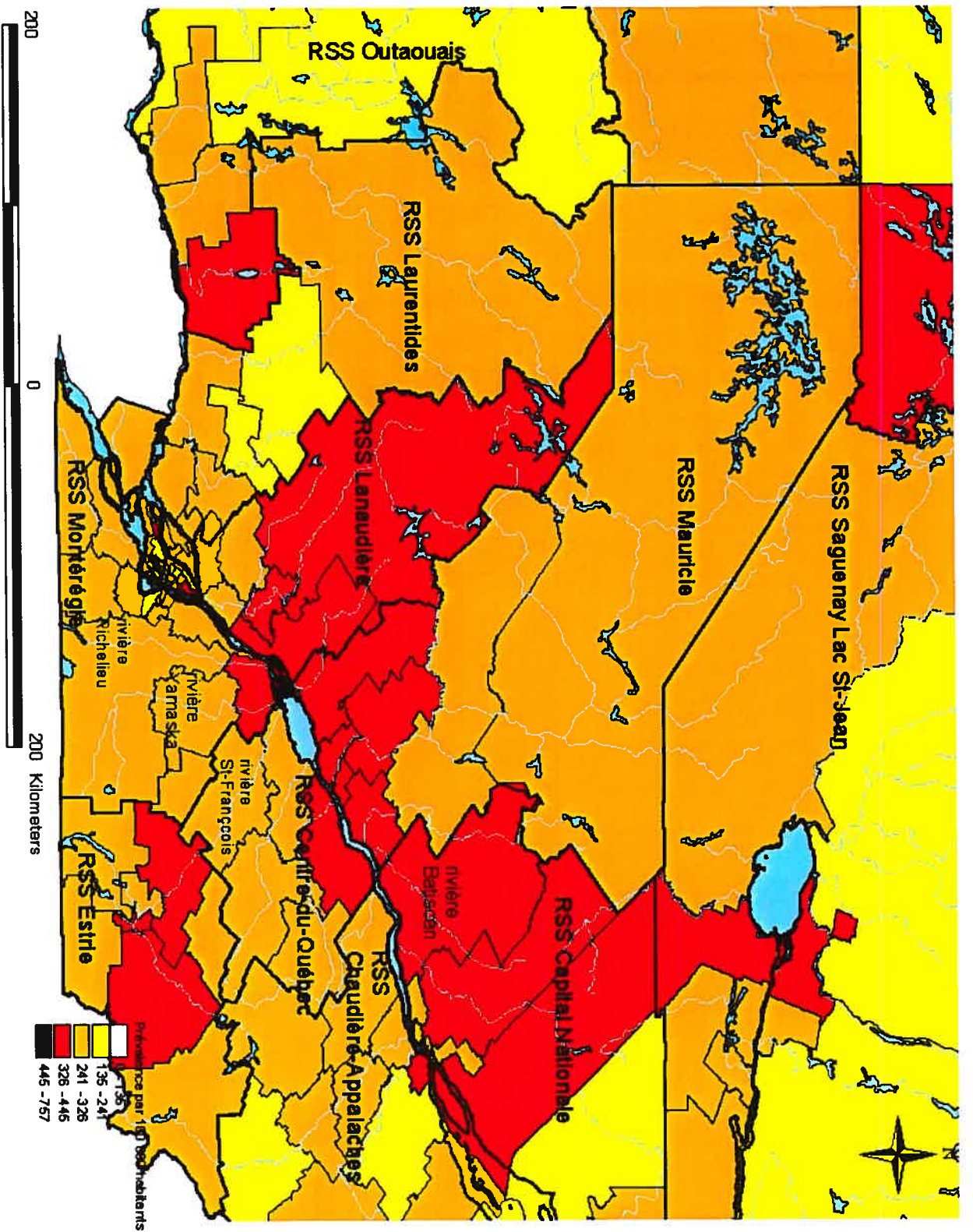


Figure xxiii. Prévalence de période (1993-2002) de la MC par 100 000 habitants selon les territoires de CLSC, Québec méridional

8.3.2.3 Incidence annuelle régionale à l'échelle du Québec

L'incidence annuelle (1997) régionale standardisée est représentée à la figure xxiv p.73. L'incidence régionale en 1997 variait de 0 à 68 nouveaux-cas par 100 000 habitants. Les valeurs d'incidence pour chaque CLSC sont présentées à l'Annexe 8 p.xvi. Les zones d'agrégation pour l'incidence étaient semblables à celles de la prévalence (voir figure xxii p.70 et figure xxiv p.73). Par contre, notons que le CLSC Matagami (10103) affichait une incidence annuelle (1997) standardisée de 0 nouveaux-cas par 100 000 habitants qui contrastait avec une prévalence standardisée de période (1993-2002) de 756.5 cas par 100 000 habitants.

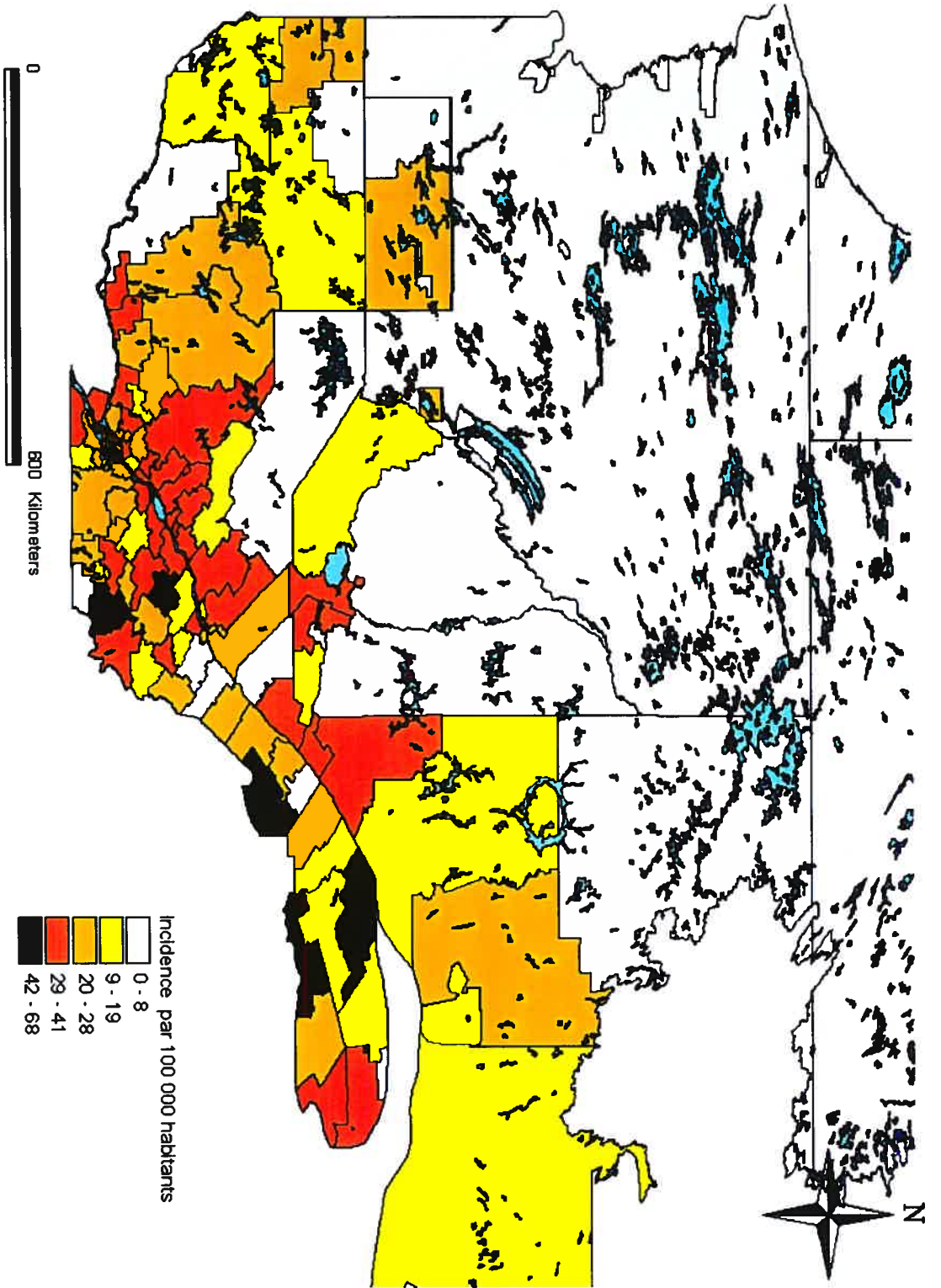


Figure xxiv. Incidence annuelle standardisée en 1997 par 100 000 habitants selon les territoires de CIASC à l'échelle du Québec

Discussion

9.1 Contenu des registres et définition de cas

Les codes diagnostiques du registre de facturation de la RAMQ ne sont pas validés lors de leur entrée dans le système. Ce registre contient alors des codes inexistantes, des codes non appropriés pour l'acte, des codes imprécis ou simplement des codes absents. D'ailleurs, l'inscription du code diagnostique n'est pas obligatoire sur la facture du médecin. Selon la RAMQ, environ 10 % des factures n'ont pas de diagnostic.

Les registres hospitaliers sont réputés pour la qualité de leur information ^(115,116). D'abord, le mandat de Med-Echo est d'appuyer la gestion des ressources et la recherche en santé publique. Par contre, le mandat de la RAMQ est d'abord de gérer les honoraires des médecins. Dans ce sens, la facture du médecin envoyée à la RAMQ n'est pas toujours complétée avec le même souci que les données hospitalières envoyées à Med-Echo. Deuxièmement, les registres hospitaliers sont complétés par des archivistes professionnels, la quantité d'information requise au dossier est plus importante et les patients sont souvent suivis par des spécialistes ⁽¹¹⁵⁾.

La principale limitation des données administratives est le mode d'utilisation des codes diagnostiques par les médecins ⁽¹¹⁵⁾. Dans les registres canadiens, la précision du diagnostic est inversement proportionnelle au nombre de critères requis ⁽¹¹⁵⁾. Par exemple, la précision diagnostique pour l'arthrite rhumatoïde est de 45 %, alors qu'elle est de 93% pour le diabète ⁽¹¹⁵⁾.

Enfin, il y a d'autres sources d'erreur ⁽¹¹⁵⁾ :

- i) La non utilisation des services de santé, car l'état du patient ne le requiert pas c'est-à-dire diarrhée légère
- ii) La non utilisation des services de santé durant la période à l'étude c'est-à-dire l'utilisation périodique des services de santé pour certaines maladies chroniques telle la MC.

- iii) L'omission de sujets qui ne font pas partis du système de santé. Par contre, cette erreur au Canada est peu applicable puisque le système est public et gratuit ⁽¹¹⁶⁾.
- iv) Les erreurs de transcription dans la banque de données.
- v) Information incomplète sur le patient au moment du diagnostic c'est-à-dire le résultat de la culture fécale est disponible seulement quatre jours suite au rendez-vous avec le médecin.
- vi) Lorsqu'un patient rencontre les critères diagnostiques, il devient un cas et le demeure pour le reste de l'étude, à moins qu'il décède⁽⁹⁾. Il s'agit d'une limitation, puisque la littérature rapporte un taux de rémission prolongée d'environ 10%⁽¹⁰⁴⁾. Le terme rémission prolongée est utilisé de préférence à guérison, puisque les études de suivi à long terme sont inexistantes.

9.1.1 Validité externe et interne de la définition de cas

La validité externe est la « capacité de l'étude à produire des résultats généralisables à d'autres populations ou à d'autres situations que celles qui sont étudiées »¹⁷. Notre définition de cas s'inspire d'une étude effectuée au Manitoba en 1999⁽⁹⁾. L'utilisation de cette définition assume donc un contenu équivalent des registres québécois à ceux du Manitoba. Ainsi, il s'agit d'une limitation de la définition de cas utilisée, mais rappelons que ces deux systèmes de santé canadiens sont comparables (voir 5.1 Définition de cas utilisée p.43).

L'histoire clinique de la MC au Québec est conforme à celle de la littérature, ce qui supporte la validité interne de nos résultats. La validité interne réfère à la valeur scientifique des conclusions.

9.1.2 Validité et comparabilité des études

Nos connaissances sur la MC sont récentes⁽¹³⁾. La maladie est largement étudiée seulement depuis les trente dernières années ⁽¹³⁾. L'amélioration des techniques endoscopiques a permis aux médecins de mieux décrire les manifestations pathologiques et raffiner leur

¹⁷ http://www.aei.net/~bussiere/SFP/Mes%20sites%20Web/validite_extern.htm

diagnostic ⁽¹⁴⁾. Malgré ces progrès, il subsiste plusieurs facteurs qui limitent la validité et la comparabilité des études. Ces facteurs peuvent être classés en quatre thèmes :

i) **La définition de cas**

- La présentation clinique de la maladie est hétérogène. La plupart des signes et symptômes sont non-spécifiques. Ceux pathognomoniques sont peu nombreux et se manifestent davantage chez les cas sévères. Ainsi, les critères diagnostiques sont peu sensibles, mais ils sont généralement spécifiques. L'algorithme du diagnostic s'effectue à long terme. Certains tests diagnostiques sont invasifs (biopsie) ou peu valides¹⁸ (recherche de granulomes non-caséux présents chez seulement 50% des MC). L'ensemble des critères diagnostiques est donc difficile à atteindre. Le médecin se base alors sur son expérience et son jugement clinique pour établir le diagnostic. Ainsi, malgré des critères diagnostiques uniformes, la définition de la MC peut varier d'un médecin à l'autre.
- Absence de population standard commune afin de standardiser l'occurrence pour l'âge et pour le sexe.

ii) **la période** : étude prospective ou rétrospective

- Les études sont habituellement rétrospectives, car elles sont moins dispendieuses que les études prospectives⁽¹³⁾.
- La période à l'étude rétrospective est généralement courte, alors que l'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC peut atteindre 10 années⁽¹³⁾. Par conséquent, ces études sous-estiment l'occurrence.

iii) **la base de données** : registre hospitalier et/ou registre de facturation

- Les populations à l'étude sont traditionnellement des populations hospitalières à défaut d'obtenir des données administratives sur l'ensemble de la population⁽¹³⁾. Cette sous-population hospitalière a généralement un effectif limité et l'extrapolation à la population générale est biaisée c'est-à-dire biais des centres de

¹⁸ capacité d'un test à mesurer/trouver le phénomène étudié

référence ^(13,84). L'hospitalisation n'est pas toujours requise pour la MC; alors la prévalence estimée à partir d'une population hospitalière est une sous-estimation de la prévalence réelle ⁽¹¹⁾. Deuxièmement, la population desservie par l'hôpital ne peut jamais être déterminée avec précision. Troisièmement, seuls les cas sévères seront pris en compte. Quatrièmement, l'accès au système de santé privé est limité à ceux qui ont une assurance.

- iv) la **méthode** : utilisation des données administratives et/ou révision des dossiers médicaux
- La révision des dossiers permet d'obtenir davantage d'informations sur le patient, mais il s'agit d'une procédure longue et coûteuse qui limite le nombre total de sujets à l'étude (voir Annexe 4 p.ix et Annexe 5 p.x). De plus, la population à risque desservie à l'hôpital est souvent imprécise. Ces études maximisent généralement la spécificité par un nombre élevé de critères au dépend de sa sensibilité. Habituellement, l'utilisation des données administratives se base sur le diagnostic de la maladie. Sa principale limitation est donc son contenu. Seulement 78,5 % des médecins ontariens déclarent facturer un diagnostic de MC lorsque la raison de consultation est liée à la maladie (chez un patient Crohn), alors que 10,2 % facturent pour la MC lorsque la raison de consultation n'est pas liée à la maladie (chez un patient Crohn)⁽¹¹⁵⁾. Au total, 88,7% des médecins ontariens facturent pour la MC chez un patient présumé atteint sans égard à la raison de consultation. Cette étude comporte plusieurs limitations, mais témoigne d'un mode de facturation acceptable et comparable aux résultats menés sur d'autres maladies⁽¹¹⁵⁾.
 - L'utilisation des données administratives est peu employée dans la MC, malgré sa pertinence. Au Manitoba, la validation d'une définition de cas médico-administratives par « la révision des dossiers médicaux » a permis de confirmer l'utilité de cette approche (voir Tableau 24 p.78). Ces résultats démontrent que l'épidémiologie de la MC par l'utilisation des données médico-administratives est une démarche valable au Canada.

Tableau 24. Sensibilité et spécificité de la définition de cas médico-administrative du Manitoba⁽⁹⁾ par rapport à deux définitions standards : la révision des dossiers hospitaliers et la confirmation téléphonique.

Méthode	Sensibilité	Spécificité
Révision des dossiers hospitaliers	89.2	89.8
Confirmation téléphonique	88.9	91.2

La plupart des limitations identifiées dans la littérature tendent à sous-estimer l'occurrence réelle de la MC ; voici pourquoi la prévalence calculée peut paraître surprenante. Rajoutons qu'il est même possible que ce calcul soit une sous-estimation de la prévalence réelle (voir 9.3.5.1 Taux d'hospitalisation des cas p.85 pour plus de détails).

9.1.3 Considération sur les études de recensement et les tests statistiques

Les tests statistiques sont inutiles pour les études de recensement, car il n'y a pas d'erreur d'échantillonnage relativement à notre définition de cas. Les résultats décrits sont donc exacts, car ils représentent l'ensemble de la population du Québec.

9.2 Fréquence des diagnostics et des contacts médicaux pour la MC

9.2.1 Fréquence annuelle des diagnostics dans le registre de facturation

Le nombre de diagnostics par 100 000 habitants double de 1993 à 2002, bien que l'incidence ne semble pas augmenter (voir Figure xiii p.63 et Figure ii p.51). Le contenu du registre de facturation pour la MC a donc changé durant cette période. Trois raisons peuvent expliquer ce phénomène :

- i) Changement du mode de facturation des médecins c'est-à-dire inscription de la MC comme diagnostic au lieu de ses manifestations.
- ii) Augmentation de l'utilisation du système de santé par les cas atteints de la MC.
- iii) Insensibilité de la définition de cas à une augmentation réelle de l'occurrence.

De 1993 à 2002, le nombre de médecins par 100 000 habitants au Québec a augmenté de 196 à 202 médecins¹⁹. Ce facteur est donc insuffisant pour expliquer l'augmentation du nombre de diagnostics.

9.2.2 Fréquence des contacts médicaux

Seulement 25% des patients avec au moins un contact médical pour la MC sur 10 ans ont rencontré les critères de la définition de cas (voir 8.1.2 Fréquence des contacts médicaux pour la MC p.51). Par exemple, 71 983 patients ont 2 contacts ou moins. Trois hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

- i) Les médecins peuvent utiliser la raison de consultation du patient (diarrhée) comme diagnostic au lieu d'inscrire la maladie primaire à l'origine de la diarrhée (MC). Ce choix demeure à la discrétion du médecin. La maladie primaire à l'origine des symptômes peut donc être ignorée du système. Par exemple, 78,5 % des médecins ontariens déclarent inscrire un diagnostic de MC alors que la raison de consultation est liée à la maladie (chez un patient Crohn)⁽¹¹⁵⁾. Ainsi, un patient peut cumuler un seul contact médical sur 10 ans, bien qu'il ait consulté plusieurs fois pour la MC. Cette limitation est donc un obstacle majeur pour identifier un patient.
- ii) La MC est une maladie généralement quiescente et les trois quarts des individus ont la forme chronique intermittente. Après les quinze premières années suivant le diagnostic, les patients ne consultent pas davantage que la population générale ⁽⁸⁵⁾. Il s'agit alors de patients en rémission qui utilisent peu les services médicaux.
- iii) Le diagnostic de la MC est incorrect. La définition d'un cas sur la base d'un seul contact médical est sensible mais peu spécifique⁽⁹⁾.

Ces trois hypothèses peuvent expliquer le nombre important de patients avec un seul contact médical sur une période de 10 ans. Cette observation souligne la sous-estimation probable de notre définition de cas.

¹⁹ Selon Éco-Santé Québec 2004

9.2.3 Mode de facturation des médecins

De 1993 à 2002, les médecins généralistes ont suivi davantage de patients et les spécialistes proportionnellement moins (voir Figure iii p.53). Les spécialistes du Québec s'occupent davantage (75%) de la prise en charge des patients comparativement au Manitoba où 60% des patients sont suivis par un spécialiste⁽⁹⁾ (voir 8.1.3 Mode de facturation des médecins pour la MC p.52). Lorsque le patient est en rémission médicale ou chirurgicale, le généraliste poursuit la prise en charge globale du patient. Ce résultat s'accorde avec une diminution du taux d'hospitalisation et une augmentation du suivi des patients à l'externe (voir 8.2.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC p.57). Néanmoins, le gastro-entérologue et le chirurgien occupent un rôle central lors du diagnostic ou lors d'une rechute. Le virage ambulatoire dans le système de santé au Québec est probablement à l'origine de ces changements (voir 9.3.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC p.84).

9.2.4 Patron saisonnier des diagnostics

L'histoire naturelle de la MC est caractérisée par des périodes de rémission et de rechute. La cause d'une rechute demeure inexplicée, mais une réaction allergique ou une exposition ponctuelle à un agent environnemental est une hypothèse concevable. Dans ce contexte, il est possible que la concentration hydrique du MAP dans l'environnement suit un patron saisonnier, puisque la contamination microbiologique de l'eau provenant des fèces animales est saisonnière^(117,118). Elle est déterminée par deux facteurs : le moment d'épandage du fumier et les périodes de crue. Ces événements ont lieu conjointement surtout au printemps et à l'automne. L'exposition du patient au MAP par l'eau potable serait ainsi plus importante durant ces périodes.

Cette hypothèse est appuyée par un rapport exhaustif de Santé Canada sur l'association entre la qualité de l'eau potable et la gastroentérite à Vancouver⁽¹¹⁸⁾. Selon cette étude, la turbidité de l'eau de surface (rivière, lac) est associée aux précipitations⁽¹¹⁸⁾. De plus, la turbidité de l'eau d'approvisionnement est associée à la concentration de pathogènes dans l'eau potable et à l'incidence de gastroentérite⁽¹¹⁸⁾. Ces pathogènes proviennent notamment du bassin versant fertilisé par le fumier et des eaux usées⁽¹¹⁸⁾. En conclusion, cette étude démontre que l'eau potable est une source d'exposition saisonnière à des entéropathogènes d'origine environnementale.

L'augmentation saisonnière des symptômes pour les maladies inflammatoires de l'intestin est connue mais peu étudiée^(119,120). A l'instar de nos résultats, Zeng et Anderson 1996⁽¹²⁰⁾ ont observé une augmentation des symptômes durant l'automne et l'hiver comparativement à l'été. A l'inverse, Lewis *et al.*⁽¹¹⁹⁾ ont observé une augmentation des prescriptions pour des médicaments spécifiques à la MC durant l'été. Par contre, le renouvellement de prescriptions par le pharmacien est un facteur discutable pour évaluer une rechute de MC.

Un patron saisonnier pour la fréquence des hospitalisations est connu⁽¹²¹⁾. Ces variations diffèrent selon la discipline médicale. Par exemple, le nombre d'hospitalisations dans les spécialités de deuxième ligne diminue en juillet et décembre en raison des vacances estivales et de la période des fêtes, mais il n'y a pas de variations saisonnières⁽¹²¹⁾. A l'inverse, on observe une augmentation des hospitalisations en médecine générale et en orthopédie au mois de décembre et les variations saisonnières sont statistiquement significatives⁽¹²¹⁾. En médecine générale, l'augmentation des hospitalisations l'hiver s'explique principalement par l'influenza⁽¹²¹⁾. Paradoxalement, les consultations médicales pour la MC (maladie chronique) de 1993 à 2002 démontrent un patron saisonnier semblable aux maladies infectieuses telles la gastroentérite et l'influenza. Une diminution de l'utilisation des services de santé à Noël et en juillet explique probablement une partie des variations. Néanmoins, cette explication demeure insuffisante pour éclaircir les variations saisonnières des consultations. L'hypothèse d'une exposition à un entéropathogène par l'eau potable est compatible avec ces résultats.

9.3 Épidémiologie descriptive de la MC

La maladie de Crohn est une maladie chronique marquée par des périodes de rémissions et de rechutes. L'utilisation des services de soins de santé est alors discontinuée. Les études de prévalence instantanée sous-estime alors la prévalence réelle. La prévalence de période se rapporte aux cas présents à n'importe quel moment durant l'intervalle visé. Cette mesure est plus appropriée pour l'étude des maladies chroniques. La recherche des cas sur 10 ans permet d'inclure les individus qui utilisent peu les services médicaux.

Le calcul de la prévalence d'une maladie est fonction de notre capacité à la diagnostiquer. La validité du test diagnostique c'est-à-dire sa capacité à représenter fidèlement la réalité, déterminera à quel point la prévalence estimée s'approche de la prévalence réelle. La

validité du test s'estime par ses paramètres de sensibilité et de spécificité. Ceux-ci se calculent par un processus de comparaison avec un autre test dit standard « gold standard ». Le test standard est présumé parfait c'est-à-dire sans faux-positif et sans faux-négatif. Évidemment, il s'agit d'une réduction à des fins mathématiques car aucun test n'est parfait. En l'absence de test standard, l'évaluation de la prévalence d'une maladie est imprécise. La MC est un exemple de maladie sans test standard.

9.3.1 Prévalence brute de période (1993-2002) au Québec

La prévalence brute de période (1993-2002) au Québec est la plus élevée en Amérique du nord, soit 273 cas par 100 000 habitants (voir Tableau 14 p.34). D'ailleurs, il s'agit probablement d'une sous-estimation, car 3 535 contacts médicaux n'ont pas un numéro d'assurance maladie. Cette observation n'est pas étrangère à la méthode et à la géographie, car les prévalences les plus élevées proviennent de l'Amérique du nord et sont calculées en utilisant des données médico-administratives^(9,96)(voir section 9.1.2 Validité et comparabilité des études p.75).

La présente étude populationnelle comporte le plus grand nombre de cas recensés et suivis dans la littérature sur la MC, soit 21 172 cas. D'ailleurs, l'une des principales limitations sur l'épidémiologie de la MC est le faible nombre de cas étudiés (voir Tableau 14 p.34). Par exemple, les deux seules études en Amérique du nord publiées depuis 1990 comportent 145⁽⁹⁶⁾ et 2 268⁽⁹⁾ cas. Ainsi, l'étendue des cas étudiés est unique à cette étude et constitue une base inégalée pour décrire l'épidémiologie de la MC.

9.3.2 Comparaison de la prévalence standardisée du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba (1984-1994).

La prévalence calculée par Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ au Manitoba, et dont s'inspire notre définition, est présentée comme une prévalence instantannée (annuelle) c'est-à-dire « *In 1994, the overall point prevalence of Crohn's disease was 198.5/100 000* ». Selon nous, il s'agit plutôt d'une prévalence de période sur 11 ans de 1984 à 1994 c'est-à-dire la somme des cas identifiés de 1984 à 1994 et encore vivant. Enfin, notre prévalence est comparé à celle du Manitoba sur la base de cette hypothèse.

La prévalence du Québec est comparée à celle du Manitoba⁽⁹⁾ afin d'estimer s'il existe des différences importantes entre ces deux provinces canadiennes. Rappelons que cette

comparaison est possible puisque la définitions de cas et leur système de santé sont comparables (voir 5.1 Définition de cas utilisée p.43). La standardisation des prévalences avec une population standard commune a permis d'éliminer l'effet de l'âge et du sexe (voir 5.4.2 Standardisation pour la prévalence provinciale p.46). Néanmoins, des différences existent entre notre étude et celle du Manitoba⁽⁹⁾ :

1. La prévalence de période au Manitoba⁽⁹⁾ est calculée sur une période de 11 ans alors que notre étude s'échelonne sur 10 ans.
2. Il existe un intervalle de 7 ans entre les deux études c'est-à-dire 1984-1995 comparativement à 1993-2002.

La prévalence de période (1993-2002) au Québec standardisée avec la population du Manitoba⁽⁹⁾ est 263 cas par 100 000 habitants comparativement à 198,5 cas par 100 000 habitants au Manitoba (1984-1995)⁽⁹⁾. Cette différence pourrait simplement être attribuable à l'intervalle de sept années séparant les deux études. Dans ce cas, il s'agirait d'une augmentation de 25 % sur sept années. Une telle augmentation de la prévalence serait surprenante, puisque l'incidence serait stable selon une revue récente de la littérature⁽¹⁰⁴⁾.

Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ avaient proposé un facteur environnemental à l'origine de leur prévalence particulièrement élevée au Manitoba. Si leur hypothèse s'avère réelle, ce facteur n'est pas spécifique au Manitoba.

9.3.3 Structure en âge et en sexe

L'âge moyen des personnes qui consultent pour la MC (37,5 ans) est comparable à l'âge moyen du diagnostic (38,3 ans). Cette constatation s'explique par une utilisation accrue des services médicaux lors des premières années suivants le diagnostic (voir section 2.8.2.2 Utilisation des soins de santé p.28 et section 8.2.7.1 Intervalle nécessaire pour cumuler au moins cinq contacts médicaux p.63). Ces résultats sont en accord avec la littérature, car l'âge moyen du diagnostic en Amérique du Nord varie de 33 à 39 ans⁽²⁶⁾. La distribution de fréquence de la MC en fonction des groupes d'âges ne présente pas un deuxième pic chez les personnes âgées contrairement à certaines études^(2,84).

A l'exception du Japon, les femmes sont toujours plus nombreuses que les hommes^(9,26). L'inversion du ratio de sexe chez les enfants est un phénomène déjà observé, mais inexplicable⁽⁹⁾. Durant la vingtaine, les femmes deviennent plus nombreuses que les hommes et le demeurent dans les groupes d'âge successifs. Ce résultat s'accorde avec l'association

positive observée entre l'usage des contraceptifs oraux et le développement de la MC^(26,122,123). En Amérique du Nord et en Europe, les contraceptifs oraux constituent la principale méthode anticonceptionnelle contrairement au Japon où leur utilisation est légale seulement depuis 1999²⁰. Seulement 1,3 % des japonaises utilisent les contraceptifs oraux contrairement à 15% des américaines²⁰. L'usage accru du tabac chez les femmes ne peut être ignoré dans l'explication de ce phénomène, car la cigarette est un facteur de risque reconnu⁽²⁾. Enfin, de nouvelles études sont nécessaires en Amérique du nord pour clarifier le rôle des contraceptifs oraux dans la pathogenèse de la MC. Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ avaient proposé l'hypothèse d'un effet cohorte pour expliquer l'inversion du ratio de sexe chez les enfants, mais puisque le phénomène est encore observé, cette hypothèse doit maintenant être rejetée.

9.3.4 Fréquence d'hospitalisation pour un diagnostic principal de MC

Le nombre d'hospitalisations pour un diagnostic principal de MC n'est pas soumis à la définition de cas. Puisque la probabilité de définir un cas n'est pas égal sur 10 ans, le nombre d'hospitalisations pour un diagnostic principal est plus adéquat pour évaluer les changements temporels (voir 9.3.7 p.87). Le nombre d'hospitalisations pour un diagnostic principal de MC en 2001 au Québec est comparable au calcul de Nalamba *et al.*⁽¹²⁴⁾. La faible diminution du nombre d'hospitalisations pour un diagnostic principal de MC contraste avec la diminution importante du taux global d'hospitalisations au Québec depuis la dernière décennie⁽¹²⁴⁾. L'impact du virage ambulatoire est donc mineur pour la MC comparativement à d'autres secteurs de la santé. Rappelons que le virage ambulatoire est une politique visant à encourager la prise en charge accrue des patients à l'extérieur du milieu hospitalier. L'augmentation du suivi des patients à l'externe par les médecins généralistes s'accorde avec cette observation.

²⁰ http://www.un.org/Pubs/chronicle/2002/issue3/0302p44_world_contraceptive_use.html
<http://www.cbsnews.com/stories/2004/08/20/health/main637523.shtml>

9.3.5 Caractéristiques des cas hospitalisés

9.3.5.1 Taux d'hospitalisation des cas

Le taux d'hospitalisation des cas n'est pas précisé dans la littérature contrairement à la proportion de ceux qui subissent une chirurgie, puisque la plupart des études se basent sur une hospitalisation pour définir leurs cas. De la sorte, leur taux d'hospitalisation est présumé être 100%. De telle études sous-estiment la prévalence d'environ 20%, car notre taux d'hospitalisations est de 78%.

L'hospitalisation est un facteur de sévérité de la maladie, car il s'agit d'une procédure contingentée et réservée à l'investigation et au traitement du patient. D'ailleurs, les études portant uniquement sur les cas hospitalisés sont jugées spécifiques, mais peu sensibles. Rappelons que 78% des cas ont été hospitalisés au moins une fois, 56% ont subi au moins une chirurgie et 100% ont subi une endoscopie durant la période à l'étude. Par conséquent, la spécificité de notre définition de cas est adéquate et il est improbable que l'occurrence de la MC soit sur-estimée. Par contre, la sensibilité est probablement plus faible et il est possible que l'occurrence soit sous-estimée.

9.3.5.2 Intervalle entre deux hospitalisations pour les cas

L'intervalle médian entre deux hospitalisations est 4,3 mois et le nombre moyen d'hospitalisation est 3,8. Ainsi, la moitié des cas ont cumulé 3 hospitalisations en moins de 8,6 mois et 4 hospitalisations en moins de 12,9 mois. Nos résultats sont en accord avec la littérature⁽⁸⁵⁾. Selon Longobardi *et al.*⁽⁸⁵⁾, les hospitalisations ont lieu surtout durant les premières années suivant le diagnostic. Bref, un cas est hospitalisé plusieurs fois sur une courte période de temps c'est-à-dire environ 1 an.

9.3.5.3 Intervention chirurgicale pour les cas

Soixante-douze pourcent des cas hospitalisés au moins une fois ont subit une chirurgie. Ainsi, 56% des cas ont subit une chirurgie au moins une fois sur 10 ans. Ce taux de chirurgie sur une période de 10 ans concorde avec la littérature nord-américaine (2.8.2.2 Utilisation des soins de santé p.28). L'âge et l'intervalle de temps suivant le diagnostic sont des facteurs importants concernant la probabilité de subir une chirurgie. L'âge moyen de ceux qui subissent une chirurgie (38,9 ans) est similaire à l'âge moyen du diagnostic (38,3 ans), puisque les chirurgies ont lieu durant les premières années suivant le diagnostic. La

littérature rapporte que l'âge est associé au site des lésions et ces dernières sont associées à des complications chirurgicales⁽¹²⁵⁾. Ainsi, l'association entre l'âge du diagnostic et les complications chirurgicales est indirecte c'est-à-dire les personnes âgées avec MC ont moins de complications chirurgicales car les lésions sont généralement restreintes au côlon. Le risque accru de subir une chirurgie dans les premières années suivant le diagnostic est connu⁽⁸⁵⁾, mais notre étude précise que ce risque diminue de façon exponentielle.

1 900 cas ont subi une chirurgie intestinale et/ou rectale préalablement à un contact médical pour la MC. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

- i) Un diagnostic de colite ulcéreuse ou colite indéterminée était suspecté chez ces cas.
- ii) La MC n'était pas la cause à l'origine de la chirurgie.
- iii) Les médecins ont facturé en fonction de la raison de consultation et non en fonction de la maladie primaire connue ou probable (voir 9.2.1 Fréquence annuelle des diagnostics dans le registre de facturation p.78). Par exemple, résection d'hémorroïdes, drainage d'abcès rectal.
- iv) Il s'agit d'une erreur diagnostique.

Le nombre moyen de 2 chirurgies sur 10 ans n'est pas surprenant, car le taux de récurrence est élevé (57%). D'ailleurs, la littérature rapporte un taux de récurrence de 25% à 38% sur 5 ans et de 40% à 70% sur 10 ans⁽²⁾. Le taux de chirurgie est un indicateur de sévérité de la maladie. Nos résultats indiquent que la sévérité de la MC au Québec n'est pas différente de celle observée dans la littérature.

9.3.5.4 Cas hospitalisés sans aucun acte enregistré

44% des cas sont hospitalisés au moins une fois sans acte enregistré dans leur dossier sommaire (voir 4.4.3 Enregistrement dans les registres p.41). Ces patients peuvent recevoir des examens radiologiques, des injections intraveineuses, des consultations et des médicaments *per os* sans qu'ils soient enregistrés dans le dossier hospitalier. Ces hospitalisations requièrent donc uniquement des soins médicaux. Moins de cas sont admis uniquement pour des soins médicaux (44%) comparativement à ceux requérant au moins une chirurgie (56%). Bref, deux catégories d'hospitalisation sont identifiées selon le type de soins requis à l'hôpital. Des études futures pourront déterminer l'histoire clinique associée à ces deux types d'hospitalisation.

9.3.5.5 Endoscopie fermée pour les cas

L'endoscopie fermée (coloscopie et rectosigmoïdoscopie) associée à la biopsie est un examen nécessaire dans la démarche diagnostique et le suivi des patients. Elle permet d'identifier le site des lésions et leur type. D'ailleurs, nos résultats concordent avec cette démarche clinique, puisque tous les cas ont subi une endoscopie.

La majorité des cas ont subi une endoscopie dans la première année de leur diagnostic et peu d'exams sont réalisés dans les années précédentes. De plus, le nombre d'endoscopies subi avant l'année du diagnostic change peu selon la cohorte c'est-à-dire un cas défini en 1995 n'a pas moins de coloscopies avant son diagnostic comparativement à celui défini en 2002 (voir Figure xii p.28). Ce résultat n'est pas surprenant, puisque l'intervalle moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est 6 mois selon la littérature (voir 2.8.2.5 Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic (période prodromale) p.30). L'endoscopie est un examen facilement accessible au Québec. On peut donc assumer que l'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic n'est pas différent de celui rapporté par la littérature.

9.3.6 Intervalle entre deux contacts médicaux pour les cas

Le nombre médian de contacts médicaux est de 10 et l'intervalle médian entre deux contacts est 44 jours (voir 8.2.6 Nombre de contacts médicaux et intervalle entre ceux-ci pour les cas p.62). Quarante-vingt dix pourcent des cas définis par 5 contacts médicaux l'ont cumulé en moins de 4,3 années. L'utilisation des services de santé pour la MC est donc sporadique. Cette observation est compatible avec l'histoire naturelle de la maladie caractérisée par des périodes de rémission et de rechute (voir section 2.8.2.1 Évolution de la maladie : rémission et rechute p.26).

9.3.7 Tendence temporelle de l'occurrence

9.3.7.1 Problématique liée au calcul de l'incidence

Notre étude permet d'estimer une incidence apparente, puisque l'histoire médicale du patient n'est pas connue avant 1993. Autrement dit, il n'est pas possible de savoir si un nouveau cas identifié avait un diagnostic pour la MC avant 1993. Il s'agit d'un problème déjà constaté avec l'utilisation des données médico-administratives^(9,73). L'informatisation

récente du système de santé au Canada explique l'impossibilité de reconstruire l'histoire complète d'un patient à partir des données médico-administratives⁽⁷³⁾.

9.3.7.2 Sur-estimation de l'incidence au début de la période à l'étude

L'aspect exponentiel inverse de l'incidence en fonction des années serait un artifice temporel de la définition de cas⁽⁷³⁾ (voir Figure xiii p.63). Simplement, un patient suivi depuis 1993 a plus de chances de cumuler les cinq diagnostics requis comparativement à celui suivi depuis 2002 c'est-à-dire un patient doit cumuler au moins trois contacts médicaux sur deux ans, mais il a dix ans pour en cumuler cinq. D'ailleurs, un cas incident n'est pas distinguable d'un cas prévalent, dans les premières années de l'étude, en raison du caractère chronique de la maladie. L'incidence est alors surestimée et la prévalence sous-estimée^(9,73) (voir Figure vii p.56 et Figure xiii p.63). Pour ces raisons, Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ calculent l'incidence seulement lors des 5 dernières années d'une période totale de 11 ans c'est-à-dire qu'ils assument que les cas identifiés durant les 6 premières années sont prévalents. Pour leur part, Blanchard *et al.*⁽⁷³⁾ utilisent une période d'exclusion de 3 ans au début de leur période à l'étude.

9.3.7.3 Sous-estimation de l'incidence à la fin de la période à l'étude

L'incidence calculée à la fin d'une période à l'étude demeure problématique, car la probabilité de devenir un cas diminue avec le temps c'est-à-dire un patient connu en 2001 a moins de deux ans pour devenir un cas comparativement à celui connu depuis 1993. L'incidence est donc sous-estimée à la fin de la période à l'étude au même titre qu'elle était sur-estimée au début. Ce dernier constat est d'ailleurs bien représenté à la Figure vii p.56. Pourtant, cette problématique est ignorée dans l'étude de Blanchard *et al.*⁽⁷³⁾ et Bernstein *et al.*⁽⁹⁾. Ceux-ci tiennent compte de la sur-estimation au début de l'étude mais pas de la sous-estimation à la fin. **Leurs incidences calculées seraient donc sous-estimées.**

Pour réduire l'impact de la sur- et de la sous-estimation, nous proposons de calculer l'incidence annuelle à l'année médiane de la période par exemple en 1997 dans la présente étude. Pour l'incidence cumulée, nous proposons d'exclure les deux premières et les deux dernières années (voir 9.3.8.2 Comparaison de l'incidence brute cumulée p.90).

9.3.7.4 La prévalence augmente-elle entre 1993 et 2002 ?

Le nombre cumulatif de cas identifiés par la définition, c'est-à-dire la prévalence, augmente de 1993 à 2002 (voir Figure vii p.56). Cette observation était prévisible et nécessaire

compte tenu de la définition de cas : la probabilité d'inclure un cas dans l'étude est proportionnelle à la durée d'observation. **L'augmentation de la prévalence annuelle à la Figure vii p.56 serait donc un artefact de la définition de cas.** Pourtant, l'article de Bernstein *et al.*⁽⁹⁾ laissent suggérer qui s'agit d'une augmentation réelle de la prévalence.

9.3.7.5 Conclusion sur l'aspect temporel pour l'épidémiologie de la MC

L'incidence annuelle diminue de 1993 à 2002 bien que la prévalence augmente durant la même période (voir Figure vii p.56 et Figure xiii p.63). Les arguments développés précédemment soutiennent que ces variations temporelles sont probablement issues de notre définition de cas. Comme l'incidence est sur-estimée au début et sous-estimée à la fin de la période, la diminution observée n'est pas concluante. Par contre, on peut affirmer que l'incidence n'augmente pas d'une façon importante.

L'incidence est mathématiquement liée à la prévalence par la durée moyenne de la maladie c'est-à-dire $\text{incidence} * \text{durée} = \text{prévalence}$. Cette équation demeure vraie lorsque la population à risque, l'incidence et la prévalence demeurent constants dans le temps. En 1997, la prévalence brute de période est de 182,9 et l'incidence brute annuelle est 23,1. Selon ces données, la durée moyenne de la maladie est de 7,9 ans. Rappelons que la MC est une maladie chronique, que l'âge moyen est 38 ans et qu'il n'y pas d'excès de mortalité selon nos données. Bref, la durée moyenne de la MC chez un patient serait supérieur à 7,9 ans. **Comme le souligne Bernstein *et al.*⁽⁹⁾, cette observation supporte que l'épidémiologie de la MC est dynamique** c'est-à-dire l'incidence et/ou la prévalence ne sont pas stables dans le temps. Pourtant, une revue récente de la littérature indique que l'incidence serait stable⁽⁸⁴⁾.

9.3.8 Comparaison de l'incidence du Québec à deux études du Manitoba.

9.3.8.1 Comparaison de l'incidence annuelle au Québec en 1997 à l'incidence moyenne au Manitoba de 1989 à 1994

L'incidence annuelle au Québec en 1997 standardisée avec la population du Manitoba en 1991 est **23.6** nouveaux-cas comparativement à **14.6** nouveaux-cas au Manitoba de 1989 à 1994 standardisée avec la population du Manitoba en 1990. Ainsi, nous assumons que la structure en âge et en sexe du Manitoba en 1990 est identique à celle de 1991. Il s'agit probablement d'une source d'erreur négligeable. Par exemple, la standardisation pour la

prévalence de période 1993-2002 au Québec avec la population standard du Manitoba en 1991 a modifié de 4 % la valeur initiale brute (voir 9.3.2 Comparaison de la prévalence standardisée du Québec (1993-2002) à celle du Manitoba (1984-1994). p.82). Trois hypothèses peuvent expliquer l'écart pour l'incidence entre le Québec et le Manitoba :

- a. L'incidence aurait augmenté de 38% en approximativement 5 ans c'est-à-dire de 1992 à 1997. Rappelons toutefois qu'une revue de la littérature récente indique que l'incidence serait stable⁽¹⁰⁴⁾.
- b. L'incidence calculée au Manitoba serait sous-estimée (voir 9.3.7.3 Sous-estimation de l'incidence à la fin de la période à l'étude p.88). Cette hypothèse est néanmoins insuffisante pour expliquer un écart de 38%.
- d. L'incidence au Québec est supérieure à celle du Manitoba.

9.3.8.2 Comparaison de l'incidence brute cumulée au Québec à celle du Manitoba

Pour réduire l'impact de la sur-estimation au début et de la sous-estimation à la fin de la période, une incidence cumulée est calculée au milieu de la période à l'étude. Comme 50% des cas cumulent leurs contacts médicaux en moins d'un an, les deux premières (1993-1994) et les deux dernières (2001-2002) années sont éliminées du calcul de l'incidence cumulée (voir 8.2.7.1 Intervalle nécessaire pour cumuler au moins cinq contacts médicaux p.63). L'incidence brute cumulée de la MC au Québec de 1995 à 2000 est **23.2 cas par 100 000 personnes-années**. Ce taux est plus élevé que ceux rapportés dans la littérature (voir Tableau 12 p. 31 et Tableau 13 p.32). Par exemple, l'incidence brute cumulée au Manitoba (1987-1996) est **15.6 nouveaux-cas par 100 000 personnes-années⁽⁷³⁾**, bien qu'elle soit probablement sous-estimée (voir 9.3.7.3 Sous-estimation de l'incidence à la fin de la période à l'étude p.88).

En conclusion, il est vraisemblable que l'incidence de la MC au Québec soit supérieure à celle du Manitoba. D'ailleurs, des résultats préliminaires sur l'incidence récente de la MC au Manitoba soutiennent cette observation c'est-à-dire **14.8-15.7 nouveaux-cas par 100 000 habitants pour les années 1998-2000⁽⁹⁵⁾**.

9.3.9 Mortalité

La MC n'est pas associée à un excès de décès en 1996 et en 2001. Ces ratios de mortalité standardisés sont faibles comparativement à la littérature, bien que l'excès de mortalité soit généralement minime, pas toujours statistiquement significatif ou même absent⁽⁸⁷⁾.

D'ailleurs, la majorité des études sur la MC possèdent un biais des centres de référence enclin à surestimer l'excès de mortalité. Le ratio de mortalité standardisé des femmes (0.95) est supérieur à celui des hommes (0.83) en 2001, ce qui concorde avec la diminution significative de la survie des femmes rapportée par Jess *et al.*⁽⁸⁷⁾. A l'égard de l'âge, il y a généralement plus de morts observés qu'attendus dans les groupes d'âges inférieur à 75ans en 1996 et en 2001. Ce résultat est conforme à la littérature, car le risque de mortalité est accru chez les femmes diagnostiquées avant 50 ans et plus particulièrement durant les 5 premières années suivant leur diagnostic⁽⁸⁷⁾. Cet excès de mortalité précoce serait attribuable à des complications gastro-intestinales nécessitant des chirurgies chez les cas qui développent une forme sévère de la maladie⁽⁸⁷⁾. Rappelons que le nombre de chirurgies, dans notre étude, est maximale dans les premières années suivant le diagnostic. L'absence d'excès de mortalité tardive (personnes âgées) est aussi conforme à la littérature. Seulement deux études observent ce phénomène, et les causes de décès attribuables à l'excès de mortalité ne sont pas directement liées à la MC⁽⁸⁷⁾. En conclusion, la présente étude confirme que l'âge lors du diagnostic et l'intervalle de temps suivant ce diagnostic sont deux facteurs associés à la mortalité.

9.4 Épidémiologie Spatiale de la MC

Nous avons regroupé les CLSC ayant subi des modifications géographiques importantes de l'année 1993 à 2002, car ces changements territoriaux avaient un impact majeur sur la population à risque. Néanmoins, cette fusion des CLSC risque d'homogénéiser les différences géographiques, notamment en Montérégie, où cinq territoires sont regroupés. Les modifications géographiques mineures sont ignorées, car l'incertitude est jugée négligeable en fonction des objectifs visés, soit l'évaluation de l'hétérogénéité spatiale globale.

9.4.1 Choix de l'unité géographique

Premièrement, la présente étude est rétrospective sur une période de dix ans (1993-2002). La géo-localisation des patients nécessite donc une unité géographique avec des limites territoriales stables durant cette période. Par exemple, les limites territoriales de la Région de Tri d'Acheminement (RTA), une unité géographique utilisée par Poste Canada, font l'objet de modification annuelle (voir 6.3 Géo-localisation des cas p.49). Puisqu'il n'existe pas d'archive sur ces changements territoriaux, il n'est pas possible de retracer l'histoire

géographique des modifications. Enfin, certaines RTA sont divisées en plusieurs territoires non-contigus par exemple une section en Abitibi et une autre au Saguenay-Lac- St-Jean. La RTA n'est donc pas une unité géographique utile ici. Par contre, les limites territoriales des CLSC changent peu durant la période à l'étude, ces changements sont archivés et les territoires ne sont pas subdivisés (voir 6.2 Territoires de CLSC comme unité géographique régionale p.48). Deuxièmement, des statistiques descriptives sur la population à risque doivent être disponibles à l'unité géographique choisie, telles que la structure en âge et la structure en sexe. Ces statistiques sont nécessaires à la standardisation de la prévalence et de l'incidence à des fins de comparaison. Ces dernières sont disponibles à l'échelle des CLSC.

Troisièmement, un des objectifs principaux est d'évaluer l'hétérogénéité spatiale pour la prévalence régionale de la MC. Ainsi, un nombre suffisant d'unités géographiques dans l'ensemble du Québec est nécessaire pour rendre compte des différences inter-régionales. Par exemple, le nombre de Régions Socio-Sanitaires (RSS), 18 RSS, est jugé insuffisant pour explorer les différences inter-régionales.

Quatrièmement, un nombre minimal de personnes à risque par région n'est pas un critère retenu dans le choix de l'unité géographique. Rappelons qu'il s'agit d'une étude de recensement qui, par définition, est sans erreur d'échantillonnage relativement à notre définition de cas. Les tests statistiques sont donc inutiles et les différences régionales observées sont toujours significatives.

En conclusion, ces explications décrivent pourquoi le territoire de CLSC est choisi comme unité géographique.

9.4.2 Hétérogénéité spatiale globale

L'hétérogénéité spatiale pour la prévalence régionale de la MC est statistiquement significative. Ces différences sont importantes (0 à 643 cas par 100 00 habitants) entre les territoires de CLSC. En Europe, il existe des différences géographiques semblables entre les pays, mais elles sont controversées en raison des différences méthodologiques entre les études ⁽⁹³⁾. L'hétérogénéité spatiale évaluée ici est dite globale ou exploratrice, car elle teste s'il existe au moins un patron d'agrégation régionale à l'échelle du Québec. Des études futures pourront cibler ces patrons d'agrégation et explorer leurs facteurs de risque associés.

9.4.3 Analyse des cartes géographiques

9.4.3.1 Prévalence régionale sur l'île de Montréal

La prévalence régionale standardisée sur l'île de Montréal semble associée à des facteurs ethniques et socio-économiques (voir Tableau 25 p.93). Par exemple, Côte St-Luc est un CLSC aisé dont les citoyens sont en majorité d'origine européenne contrairement au CLSC de Snowdon, multiethnique et pauvre (Tableau 25 p.93). De plus, Côte-St-Luc possède la plus grande concentration d'individus d'origine juive au Québec²¹.

Tableau 25. Origine ethnique selon le CLSC en 2002

Origine	Côte St-Luc (%)	Snowdon (%)
européenne	52,4%	26,9%
asiatique	7,1%	30,6%

Adapté selon les données du MSSS²²

L'origine ethnique est un facteur reconnu dans la MC (voir 2.7.10 Facteurs génétiques p.23). Par exemple, les Asiatiques sont moins touchés comparativement aux caucasiens. Parmi ces derniers, les individus d'origine juive sont les plus atteints (voir 2.7.10 Facteurs génétiques p.23). Le rôle du statut socio-économique est un facteur controversé :

- 1- La plupart des études ignorent l'origine ethnique. Par exemple, le revenu moyen est associé à l'origine ethnique dans les CLSC de l'île de Montréal. Ainsi, le revenu est probablement une variable confondante à l'origine ethnique dans la présente étude. D'ailleurs, une association écologique négative est retrouvée avec le statut socio-économique au Manitoba⁽⁷³⁾, mais une étude ultérieure n'a pas confirmé une telle association à l'échelle de l'individu⁽⁷⁵⁾.
- 2- L'accès aux services de santé peut être inégal dans un système de santé privé comme aux Etats-Unis.
- 3- Ces études précisent le statut socio-économique du patient lorsqu'il est déclaré malade. Il est alors assumé que son statut demeure inchangé entre l'enfance et l'âge adulte.

²¹ Statistique Canada, Recensement 2001, origine ethnique.

- 4- Enfin, le statut socio-économique est peu explicatif pour la compréhension de la MC. Cette hypothèse demande un renouvellement et un appui de la recherche fondamentale.

En conclusion, nos résultats supportent une association écologique entre l'origine ethnique et la prévalence de la MC sur l'île de Montréal. Les individus d'origine juive sont probablement plus à risque de développer la MC comme le soutient la littérature. L'étude du statut socio-économique des patients avec MC est peu pertinente.

9.4.3.2 Prévalence régionale en périphérie de Montréal

La prévalence est faible chez les communautés autochtones du Québec septentrional. Une association écologique équivalente est rapportée dans une étude récente au Manitoba⁽⁷³⁾. L'accès inégal aux services de santé, le mode d'utilisation de ces services et le faible nombre de personnes à risque peuvent expliquer ce phénomène, mais d'autres hypothèses sont à envisager :

- Un facteur génétique
- L'alimentation
- Un facteur environnemental

Les quatre CLSC avec les plus fortes prévalences sont des milieux socio-économiques, géographiques et agricoles très différents : Côte St-Luc, Murdochville, Percé (CLSC Pabok) et Matagami. Malgré ces contrastes, il existe des agrégations de CLSC selon leur prévalence.

L'hypothèse étiologique du MAP par la voie hydrique implique une association géographique au moins à l'échelle du bassin versant. Selon cette hypothèse, il est attendu que les régions avec une forte densité en bovins laitiers, ou celles en aval, affichent une prévalence plus élevée (Figure xxi p.95).

²² http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/decoup_terr.html

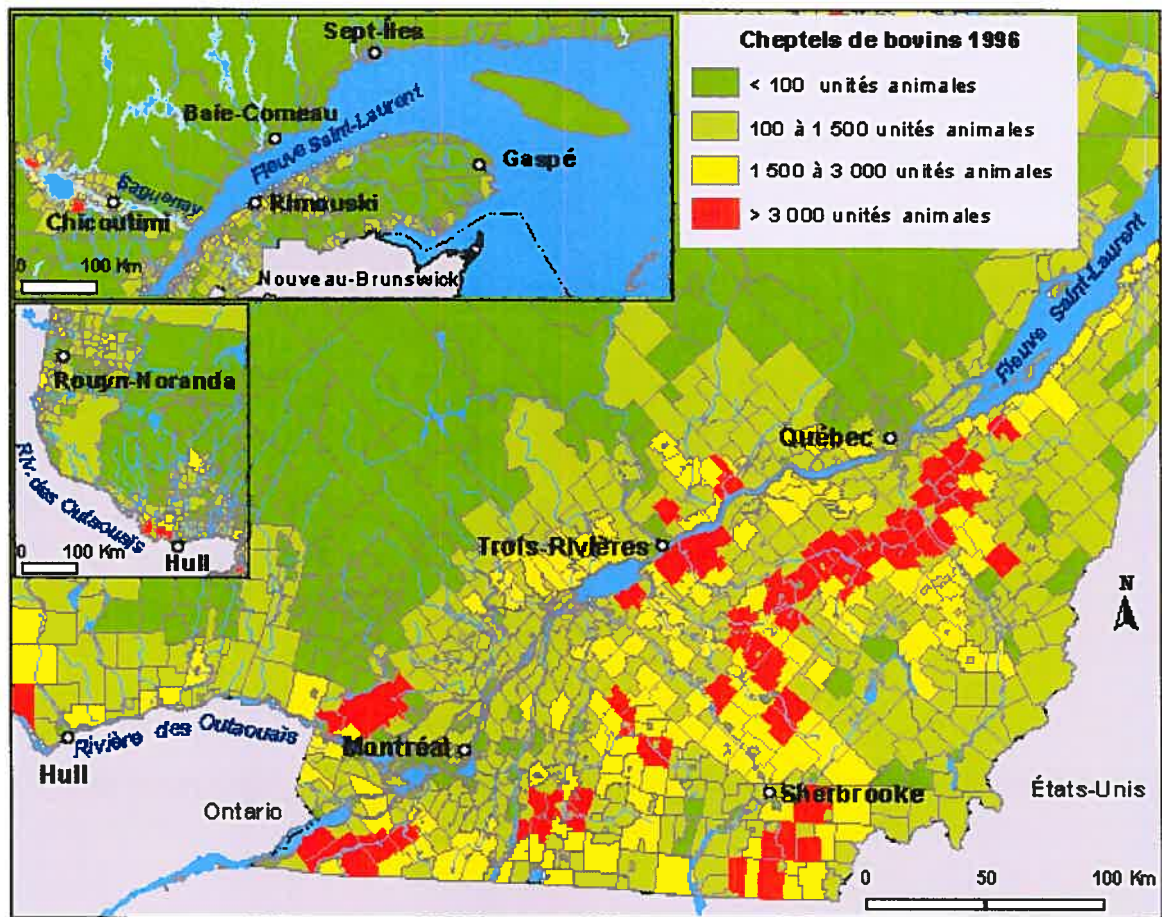


Figure xxi. Nombre d'unités animales par hectare cultivé d'après Environnement Québec²³

Toutefois, la densité de bovins ne permet pas d'expliquer les agrégations de CLSC avec fortes prévalences en Gaspésie, dans le Nord-du-Québec et plus particulièrement sur la Côte-Nord, où il n'y a pas de bovins laitiers. Les RSS Centre-du-Québec et Chaudière-Appalaches ont une forte densité de bovins, malgré des prévalences moyennes ou faibles. L'hypothèse de l'exposition au MAP par l'eau potable, contaminée par les fecès bovins, apparaît insuffisante pour expliquer l'hétérogénéité spatiale de la MC c'est-à-dire les régions de forte prévalence avec aucune vache laitière.

L'eau potable est une source d'exposition potentielle à des entéropathogènes d'origine humaine et/ou animale (voir 9.2.4 Patron saisonnier des diagnostics p.80). Une association entre la MC et l'exposition à des entéropathogènes est rapportée^(70,71,126,127). La qualité de l'eau potable est intimement liée à celle de sa source d'approvisionnement⁽¹¹⁸⁾. Au Québec, environ 50% de l'eau potable provient de l'eau de surface : rivières et fleuve St-Laurent²⁴.

²³ <http://www.menv.gouv.qc.ca/regards/atlas/pression.htm#densite>

²⁴ <http://www.menv.gouv.qc.ca/eau/potable/bilan03/chap3-4.htm#provenance>

Selon cette hypothèse, il est attendu que les régions qui s’approvisionnent dans les cours d’eau pollués soient plus à risque (voir Figure xxii p.96).

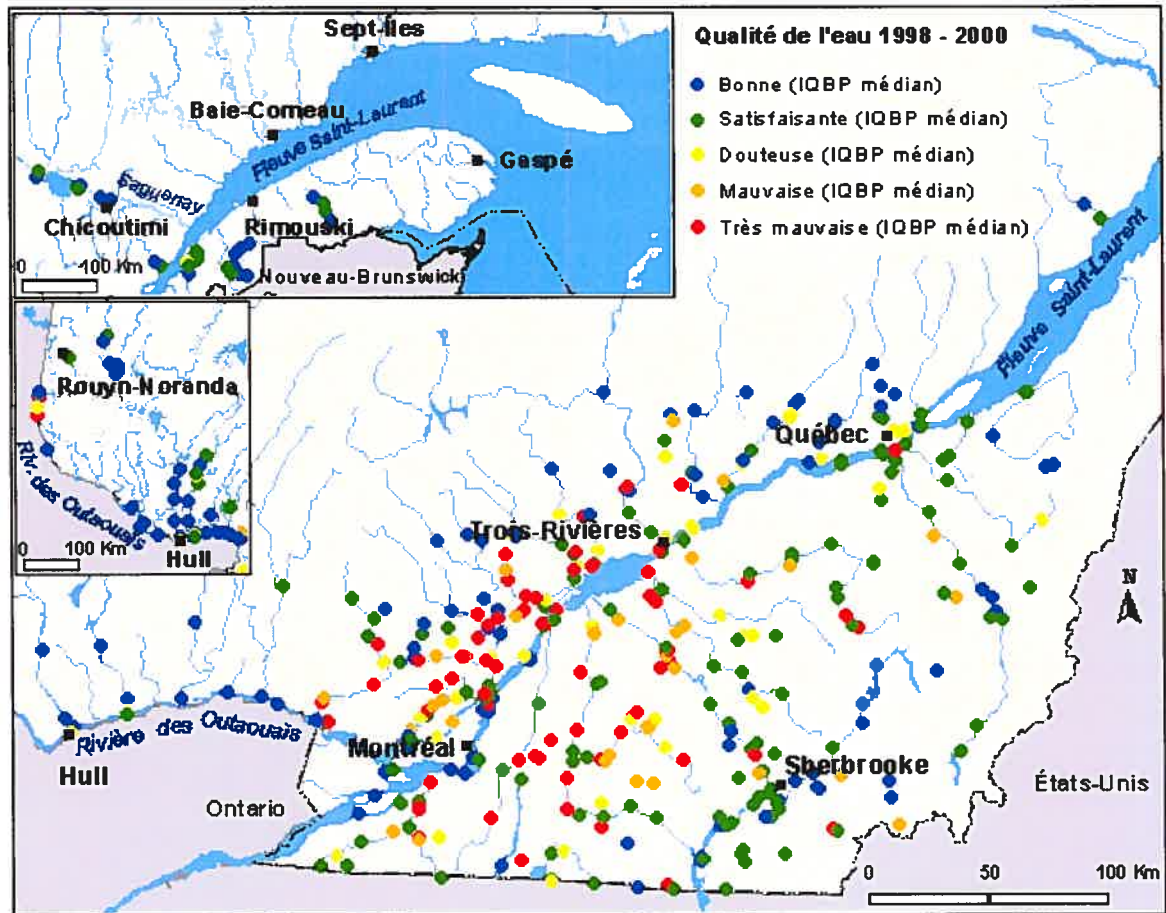


Figure xxii. Indices de qualité bactériologique et physico-chimique (IQBP) estivaux médians (1998-2000) des principales rivières du Québec d’après Environnement Québec²⁴.

L’IQBP (indice de qualité bactériologique et physico-chimique) est un indice de qualité générale de l’eau²⁴. Des variations temporelles de ces indices existent. Par exemple, la qualité de l’eau au CLSC Lac St-Jean-Est est de bonne à satisfaisante lors de la période 1998-2000, mais elle est très mauvaise lors de la période 2000-2002²⁴.

La qualité de l’eau des rivières au Québec est très mauvaise dans les régions où l’on retrouve une prévalence très élevée pour la MC (voir figure xvii p.67 et Figure xxii p.96). Par exemple, les CLSC Joliette, Bas-Richelieu et Des chenaux ont des prévalences très élevées et ils sont parcourus par les rivières les plus pollués du Québec, soit les rivières: Assomption, Yamaska, Richelieu et Batiscan²⁴. Le même constat s’applique pour les CLSC Abitibi-Ouest et Lac St-Jean-Est. La Figure xxii p.96 n’affiche pas la qualité l’eau en Gaspésie, une région de forte prévalence pour la MC, mais on peut lire : « *En Gaspésie, en*

raison de la forte densité du réseau hydrographique, les eaux de surface représentent la principale source d'approvisionnement des municipalités. À chaque année, plusieurs cas de contamination bactérienne de l'eau potable sont rapportés, principalement en raison d'un manque de protection et de contrôle infectieux dans les zones de prises d'eau. »²⁵.

En somme, la mauvaise qualité de l'eau d'approvisionnement est une hypothèse uniciste et biologiquement plausible pour expliquer l'hétérogénéité spatiale de la MC dans les régions périphériques à Montréal. La présente étude a donc permis de cibler l'eau potable comme un facteur de risque envisageable dans le développement de la MC. Des études ultérieures devront détailler et clarifier cette hypothèse. Par conséquent, plusieurs thèmes méritent d'être étudiés à propos de cette hypothèse :

- 1- Sources (eau souterraine, eau de surface, bassin versant) et types de traitement de l'eau potable
- 2- Association spatio-temporelle avec des épidémies et/ou endémies de gastro-entérite
- 3- Détailler la plausibilité biologique entre l'exposition à un entéropathogène et le développement de la MC en recherche fondamentale.

9.4.3.3 Incidence régionale

La variation de l'incidence régionale, de 0 à 68 nouveaux-cas par 100 000 habitants par CLSC, est plus importante que celle observée au Manitoba⁽⁷³⁾. Dans cette étude, une variation de 2 à 25 nouveaux-cas par 100 000 habitants pour l'incidence cumulée de 1987 à 1996 est observée à l'échelle des RTA (Région de Tri d'Acheminement).

Trois hypothèses peuvent expliquer cette différence entre le Manitoba et le Québec.

- a. Le ou les facteurs de risque sont repartis de façon plus homogène sur le territoire du Manitoba.
- b. Le ou les facteurs de risque sont mieux déterminés à l'échelle des CLSC comparativement aux RTA. Rappelons que la RTA est une unité géographique généralement plus petite que le territoire de CLSC. Le choix de l'unité géographique peut avoir un impact majeur sur l'observation de l'hétérogénéité spatiale selon Blanchard *et al.*⁽⁷³⁾. D'après eux, une unité géographique trop étendue peut éliminer les différences régionales observables à une échelle réduite⁽⁷³⁾, mais nous observons le contraire. Enfin, soit leur hypothèse est fautive, soit un autre phénomène est à l'œuvre.

²⁵ <http://ecoroute.uqcn.qc.ca/envir/ecosommet/plan/chpt5.5-10.htm>

c. Le géocodage des cas avec les RTA comporte plusieurs limitations, et ce particulièrement pour les études longitudinales (voir 9.4.1 Choix de l'unité géographique p.91). Toutefois, cette incertitude apparaît insuffisante pour expliquer les écarts observés au Manitoba.

L'objectif de cette étude n'est pas d'identifier le ou les facteurs de risque à l'origine des différences inter-régionales. Par exemple, l'origine ethnique est un facteur de risque connu qui explique probablement une partie des différences inter-régionales à Montréal, une métropole multi-ethnique (voir 9.4.3.1 Prévalence régionale sur l'île de Montréal p.93). Par contre, un autre facteur de risque environnemental serait en cause pour expliquer les différences à l'extérieur de Montréal.

L'absence de nouveaux-cas en 1997 à Matagami (10103) est surprenante puisque sa prévalence de période 1993-2002 est 756.5 cas par 100 000 habitants. Autrement dit, Matagami (10103) comporte une prévalence élevée pour la MC, mais aucun cas fût diagnostiquer en 1997. Ainsi, il est possible que l'incidence annuelle à Matagami (10103) soit dynamique durant la période à l'étude. Ce résultat supporte que les facteurs de risque fluctuent d'une année à l'autre au même titre qu'ils diffèrent entre les régions. **Bref, nos résultats suggèrent que l'exposition aux facteurs de risque fluctue mensuellement, annuellement et inter-régionalement.** Des études futures devront détailler et préciser ces phénomènes afin d'identifier les facteurs de risque en cause.

9.4.4 Réflexion sur la distinction entre le milieu urbain et le milieu rural

La prévalence de la MC est généralement supérieure en milieu urbain comparativement au milieu rural ^(2,31,56,73). La définition employée pour distinguer ces milieux est souvent absente, imprécise ou douteuse, ce qui limite leur comparaison. Par exemple, Blanchard *et al.*⁽⁷³⁾ observe une prévalence supérieure en milieu urbain au Manitoba. Ceux-ci considèrent la ville de Winnipeg comme le seul milieu urbain, mais il existe d'autres milieux urbains au Manitoba selon Poste Canada par exemple Brandon, Portage la Prairie, Thompson et Flin Flon. Par conséquent, il faut interpréter ces dissemblances avec prudence. A l'instar du statut socio-économique, la distinction entre le milieu urbain et le milieu rural provient de l'hypothèse hygiénique c'est-à-dire un meilleur statut hygiénique en milieu urbain ou dans les familles aisées prédisposeraient au développement de la MC ⁽⁷³⁾. Enfin, cette distinction est maintenant désuète car elle est peu explicative et généralement incomparable entre les études. A tout le moins, ce phénomène témoigne d'une hétérogénéité spatiale de la MC.

Nos efforts pour la recherche des facteurs de risque sur la MC doivent se diversifier et s'appuyer plus étroitement sur la pathogénèse de la maladie. Le développement des systèmes d'information géographique (SIG) est une méthode d'avenir pour la découverte de nouvelles associations spatiales avec la MC. Par exemple :

- 1- Association spatiale entre l'origine du lait de consommation (une ferme contaminée par le MAP) et la MC
- 2- Cooccurrence spatio-temporelle avec d'autres maladies d'origine inconnue ex : colite ulcéreuse, syndrome du côlon irritable, arthrite rhumatoïde, appendicite, sclérose en plaques etc..

Conclusion

La prévalence de période (1993-2002) (273/100 000) et l'incidence cumulée (1995-2000) (23,2/100 000) de la MC au Québec sont les plus élevées de la littérature. L'histoire clinique des patients est similaire aux données connues : structure en âge et en sexe, taux d'hospitalisation, taux de chirurgie et taux de récurrence, taux d'endoscopie, mortalité et modalité d'utilisation des services médicaux. Une sous-estimation de l'occurrence est probable, car la définition de cas avec l'utilisation des données médico-administratives est imparfaite. Nos résultats n'indiquent pas une augmentation de l'incidence entre 1993 et 2002. Néanmoins, il est possible que l'incidence soit dynamique pour certains CLSC, notamment le CLSC Matagami (10103). Les variations saisonnières des consultations pour la MC laissent suggérer un phénomène épisodique en cause, tel un facteur de risque environnemental. Le nombre d'hospitalisations a diminué de 1993 à 2002 et les médecins généralistes occupent une place grandissante dans l'équipe traitante compatible avec le virage ambulatoire.

L'hétérogénéité spatiale globale pour la prévalence régionale de la MC au Québec est statistiquement significative. Plusieurs patrons d'agrégation géographique pour l'occurrence de la MC sont observés. Les différences interrégionales sont importantes et elles atteignent cinq ordres de grandeur.

La prévalence de la MC sur l'île de Montréal est maximale dans un CLSC (Côte-St-Luc) composé en majorité d'individus d'origine juive. L'hypothèse de la transmission du MAP par l'eau potable, d'origine bovine, apparaît insuffisante pour expliquer les fortes prévalences dans les régions **sans** activité agricole par exemple Côte-Nord. Par contre, la qualité générale de l'eau d'approvisionnement, exprimée par l'IQBP²⁶, est une hypothèse à explorer.

Notre difficulté à déterminer **une** étiologie à la MC est possiblement liée au fait qu'il en existe **plusieurs**. L'hétérogénéité des manifestations cliniques est compatible avec cette

²⁶ IQBP : Indice de Qualité Bactériologique et Physico-chimiques

hypothèse. D'ailleurs, une réflexion sur la classification de la MC est nécessaire. Par exemple, le site initial des lésions ou les complications intestinales (sténose, fistule) sont des critères déjà suggérés pour classer les patients.

Notre projet de recherche constitue une étude pionnière sur l'épidémiologie de la MC au Québec. Nos résultats suggèrent que la MC est un problème complexe de santé environnementale. Plusieurs des observations identifiées dans ce mémoire méritent des éclaircissements et des approfondissements.

- 1) La nature de l'association entre les autochtones et la MC
- 2) La nature de l'association entre les personnes d'origine juive et la MC
- 3) L'accroissement brusque de l'occurrence chez les filles à la puberté et le rôle parallèle de la contraception orale
- 4) L'agrégation spatiale des patients avec la MC
- 5) Le rôle de la qualité de l'eau potable dans le développement de la MC
- 6) La classification clinique de la MC
- 7) Le patron saisonnier des consultations pour la MC
- 8) La discordance entre l'incidence et la prévalence au CLSC Matagami (10103) suggérant que l'épidémiologie de la MC est dynamique pour certains CLSC.

Enfin, une validation de notre définition de cas médico-administrative par la révision des dossiers médicaux est une suite logique à cette étude.

Annexes

Annexe 1. Tableau des incohérences pour les codes diagnostiques de la RAMQ.

code 0	code 1	Dx 1	code 2	Dx 2	code 3	Dx 3
code 0 à 100			code 100 à 1000		code > 1000	
			(XXX_)		(XXX_)	
003.0	030	Lèpre	030.0	Lèpre lépromateuse (type I)	300	Troubles névrotiques Trb.ment. spéc.non-psychot.c ons.à att.cérébr. org.sf 300-301+code aff.somatique.
003.1	031	Maladies attribuables à d'autres mycobactéries	031.0	Maladies attribuables à d'autres mycobactéries, pulmonaires	310	Méningite bactérienne
003.2	032	Diphthérie	032.0	Angine diphtérique commune	320	Maladies de l'oreille externe Rhumatisme articulaire aigu, sans mention de complication cardiaque
003.8	038	Septicémie, sauf 6593-634-638-9985-670 suite:6390-9993	038.0	Septicémie à streptocoques	380	Cors et callosités Maladies disséminées du tissu conjonctif, sauf 446 Spondylarthrite ankylosante et autres spondylopathies inflammatoires
003.9	039	Infections actinomycosiques	039.0	Infections actinomycosiques, cutanée	390	Orchite ourlienne
007.0	070	Hépatite virale, sauf 0785-5731	070.0	Hépatite virale a avec coma hépatique	700	
007.1	071	Rage			710	
007.2	072	Oreillons	072.0	Orchite ourlienne	720	

009.0	090	Syphilis congénitale	090.0	Syphilis congénitale, symptomatique, précoce	900	Traumatisme des vaisseaux sanguins de la tête et du cou Traum.su perfcieel face (sauf l'oeil) du cou et cuir chevelu, sauf 918 Contusion de la face, du cuir chevelu et du cou, sauf 921 Corps étranger de l'oeil, sauf 8704-3766-8715-8716-3605-3606 Effets des radiations, non classés ailleurs, sauf 940-949-6927-6928-204-208-5080
009.1	091	Syphilis symptomatique, récente, sauf 093-094	091.0	Syphilis génitale (primaire)	910	
009.2	092	Syphilis latente, récente	092.0	Syphilis latente, récente, rechute sérologique après traitement	920	
009.3	093	Syphilis cardio-vasculaire	093.0	Anévrisme aortique, précisé syphilitique	930	
009.9	099	Autres maladies vénériennes	099.0	Autres maladies vénériennes, chancre mou	990	

Annexe 2. Liste des codes et noms des actes pour les chirurgies intestinales et rectales selon la Classification Canadienne des Actes (CCA)

...

6609 INCISION DE LA PAROI ABDOMINALE
6611 RE-OUVERTURE DE LAPAROTOMIE RECENTE
6619 AUTRE LAPAROTOMIE
6629 EXC./DESTRUCT.DE LESION OU TISSU DE PAROI ABD./OMBILIC
6639 EXC./DESTRUCT. DE LESION OU TISSU DU PERITOINE
6649 LIBERATION D'ADHERENCES PERITONEALES
6651 REFERMETURE DE DEHISCENCE POSTOP.DE LA PAROI ABD.
6652 FERMETURE DIFFEREE DE PLAIE ABDOMINALE GRANULEUSE
6653 AUTRE SUTURE DE LA PAROI ABDOMINALE
6654 SUTURE DU PERITOINE
6661 PLICATURE DE L'INTESTIN (GRELE)
6662 COLOPLICATURE
6663 REPARATION DE GASTROSCHISIS
6664 AUTRE REPARATION DE LA PAROI ABDOMINALE
6665 AUTRE REPARATION DU PERITOINE
6666 AUTRE REPARATION DE L'EPIPLOON
6667 AUTRE REPARATION DU MESENTERE
6681 BIOPSIE DE LA PAROI ABDOMINALE OU DE L'OMBILIC
6682 BIOPSIE DU PERITOINE
6683 LAPAROSCOPIE
6684 PNEUMOGRAMME PERITONEAL
6689 AUTRES ADI SUR LA REGION ABDOMINALE
6691 PARACENTESE ABDOMINALE PERCUTANEE
6692 EXTRACTION DE CORPS ETRANGER DE LA CAVITE PERITONEALE
6693 FORMATION DE FISTULE CUTANEO-PERITONEALE
6694 FORMATION DE SHUNT PERITONEO-VASCULAIRE
6695 OPERATION DE LADD
6696 INJECTION D'AIR DANS LA CAVITE PERITONEALE
6697 INJECTION SUBST.THERAP.AGISSANT LOCAL.DS CAVITE PERIT.
6698 DIALYSE PERITONEALE

...

5701 INCISION DE L'INTESTIN, SAI
5702 INCISION DU DUODENUM
5703 INCISION DE L'INTESTIN GRELE
5704 INCISION DU GROS INTESTIN
5711 EXC./DESTRUC. ENDOSCOPIQUE LESION/TISSU DUODENUM
57121 AUTRE EXCISION LOCALISEE DE LESION OU TISSU DU DUODENUM
57122 AUTRE DESTRUCTION LOCALISEE DE LESION/TISSU DU DUODENUM
5713 EXC./DESTRUC.ENDOSCOPIQUE LESION/TISSU INTESTIN GRELE
57141 AUT.EXCISION LOC.DE LESION/TISSU DE L'INT.GRELE -DUOD.
57142 AUT.DESTRUCION LOC.DE LESION/TISSU INT.GRELE -DUODENUM
5721 EXC./DESTRUC.ENDOSCOPIQUE LESION/TISSU GROS INTESTIN
57291 AUT.EXCISION LOCALISEE DE LESION/TISSU DU GROS INTESTIN
57292 AUT.DESTRUCION LOCAL. DE LESION/TISSU DU GROS INTESTIN
5731 ISOLEMENT DE SEGMENT INTESTINAL SAI
5732 ISOLEMENT DE SEGMENT DE L'INTESTIN GRELE
5733 ISOLEMENT DE SEGMENT DU GROS INTESTIN
5741 RESECTION SEGMENTAIRE MULTIPLE
5742 AUTRE RESECTION PARTIELLE DE L'INTESTIN GRELE
5743 ABLATION TOTALE DE L'INTESTIN GRELE
5751 RESECTION SEGMENTAIRE MULTIPLE
5752 EXCISION DU CAECUM
5753 HEMICOLECTOMIE DROITE

5754 RESECTION DU COLON TRANSVERSE
5755 HEMICOLECTOMIE GAUCHE
5756 SIGMOIDECTOMIE
5759 AUTRE EXCISION PARTIELLE DU GROS INTESTIN
5769 COLECTOMIE TOTALE
5779 ANASTOMOSE DE L'INTESTIN GRELE A L'INTESTIN GRELE
5781 ANASTOMOSE INTESTINALE SAI
5782 ANASTOMOSE DE L'INTESTIN GRELE AU MOIGNON RECTAL
5783 AUTRE ANASTOMOSE DE L'INTESTIN GRELE AU GROS INTESTIN
5784 ANASTOMOSE DU GROS INTESTIN AU GROS INTESTIN
5785 ANASTOMOSE ANALE
5791 BIOPSIE FERMEE [PAR ENDOSCOPIE] DE L'INTESTION GRELE
5792 BIOPSIE OUVERTE DE L'INTESTIN GRELE
5793 BIOPSIE FERMEE [PAR ENDOSCOPIE] DU GROS INTESTIN
5794 BIOPSIE OUVERTE DU GROS INTESTIN
5795 BIOPSIE DE L'INTESTIN SANS PRECISION
5796 ENDOSCOPIE CHIRURGICALE DE L'INTESTIN GRELE
5797 ENDOSCOPIE CHIRURGICALE DU GROS INTESTIN
5798 AUTRES ADI SUR L'INTESTIN GRELE
5799 AUTRES ADI SUR INTESTIN (GROS)
5801 EXTERIORISATION DE L'INTESTIN GRELE
5802 RESECTION DU SEGMENT EXTERIORISE DE L'INTESTIN GRELE
5803 EXTERIORISATION DU GROS INTESTIN
5804 RESECTION DU SEGMENT EXTERIORISE DU GROS INTESTIN
5811 COLOSTOMIE SAI
5812 COLOSTOMIE TEMPORAIRE
5813 COLOSTOMIE PERMANENTE
5814 COLOSTOMIE A OUVERTURE RETARDEE
5821 ILEOSTOMIE SAI
5822 ILEOSTOMIE TEMPORAIRE
5823 ILEOSTOMIE PERMANENTE
5824 ILEOSTOMIE A OUVERTURE RETARDEE
5831 AUTRE ENTEROSTOMIE A OUVERTURE RETARDEE
5839 AUTRE ENTEROSTOMIE NCA
5841 REVISION D'ORIFICE INTESTINAL SAI
5842 REVISION D'ORIFICE DE L'INTESTIN GRELE
5843 CURE DE HERNIE DE PERICOLESTOMIE
5844 AUTRE REVISION D'ORIFICE DU GROS INTESTIN
5851 FERMETURE D'ORIFICE INTESTINAL SAI
5852 FERMETURE D'ORIFICE DE L'INTESTIN GRELE
5853 FERMETURE D'ORIFICE DU GROS INTESTIN
5861 FIXATION DE L'INTESTIN SAI
5862 FIXATION DE L'INTESTIN GRELE A LA PAROI ABD.
5863 AUTRE FIXATION DE L'INTESTIN GRELE
5864 FIXATION DU GROS INTESTIN A LA PAROI ABD.
5865 AUTRE FIXATION DU GROS INTESTIN
5871 SUTURE DU DUODENUM
5872 FERMETURE DE FISTULE DU DUODENUM
5873 AUTRE SUTURE DE L'INT.GRELE SAUF DUODENUM
5874 FERMETURE DE FISTULE DE L'INT.GRELE SAUF DUODENUM
5875 SUTURE DU GROS INTESTIN
5876 FERMETURE DE FISTULE DU GROS INTESTIN
5879 AUTRE REPARATION DE L'INTESTIN NCA
5881 MANIPULATION INTRA-ABDOMINALE DE L'INTESTIN SAI
5882 MANIPULATION INTRA-ABDOMINALE DE L'INTESTIN GRELE
5883 MANIPULATION INTRA-ABDOMINALE DU GROS INTESTIN
5891 MYOTOMIE DU SIGMOIDE
5892 AUTRE MYOTOMIE DU COLON
5893 REVISION D'ANASTOMOSE DE L'INTESTIN (GRELE)

5894 REVISION D'ANASTOMOSE DU GROS INTESTIN
5895 PERFUSION LOCALE DE L'INTESTIN (GRELE)
5896 PERFUSION LOCALE DU GROS INTESTIN
58991 DILATATION DE L'INTESTIN
58999 AUTRES OPERATIONS SUR LES INTESTINS NCA
5909 APPENDICECTOMIE
5919 DRAINAGE D'ABCES APPENDICULAIRE
5929 APPENDICECTOMIE EN PASSANT
5991 APPENDICOSTOMIE
5992 FERMETURE DE FISTULE APPENDICULAIRE
5999 AUT. OP. SUR L'APPENDICE NCA
6009 PROCTOTOMIE
6019 PROCTOSTOMIE
6021 FULGURATION DE LESION OU TISSU RECTAL (AVEC CAUTERE)
6022 DESTRUCTION DE LESION OU TISSU RECTAL PAR CRYOCHIRURGIE
6023 DESTRUCTION DE LESION OU TISSU RECTAL PAR LASER
6024 EXCISION LOC. DE LESION OU TISSU RECTAL
6031 RESECTION SOUS-MUQUEUSE DU RECTUM, DE SOAVE
6039 AUTRE RESECTION AVEC ABAISSEMENT DU RECTUM
6049 RESECTION ABDOMINOPERINEALE DU RECTUM
6051 RESECTION ANTERIEURE AVEC COLOSTOMIE CONCOMITANTE
6052 AUTRE RESECTION ANTERIEURE
6053 RESECTION POSTERIEURE
6054 RESECTION DE DUHAMEL
6055 RESECTION DE HARTMANN
6059 AUTRE RESECTION DU RECTUM NCA
6061 SUTURE DU RECTUM
6062 FERMETURE DE PROCTOSTOMIE
6063 FERMETURE D'AUTRE FISTULE RECTALE
6064 RECTORECTOSTOMIE
6065 PROCTOPEXIE ABDOMINALE
6066 AUTRE PROCTOPEXIE
6069 AUTRE REPARATION DU RECTUM
6071 INCISION DE TISSU PERIRECTAL
6072 EXCISION DE TISSU PERIRECTAL
6081 BIOPSIE FERMEE [PAR ENDOSCOPIE] DU RECTUM
6082 BIOPSIE OUVERTE DU RECTUM
6083 BIOPSIE DE TISSU PERIRECTAL
6084 PROCTOSIGMOIDOSCOPIE CHIRURGICALE (TRANSABDOMINALE)
6089 AUTRES ADI SUR LE RECTUM ET LE TISSU PERIRECTAL
6091 INCISION DE RETRECISSEMENT RECTAL
6092 MYECTOMIE ANORECTALE
6093 REPARATION DE FISTULE PERIRECTALE
6094 LIBERATION D'ADHERENCES INTRALUMINALES DU RECTUM
6099 AUT. OP. SUR LE RECTUM ET LE TISSU PERIRECTAL NCA
6101 INCISION D'ABCES PERIANAL
6102 AUTRE INCISION DE TISSU PERIANAL
6103 EXCISION DE LANGUETTE PERIANALE CUTANEE
6104 AUTRE EXCISION DE TISSU PERIANAL
6111 FISTULOTOMIE ANALE
6112 FISTULECTOMIE ANALE
6121 EXC./DESTRUCT.ENDOSCOPIQUE LESION/TISSU DE L'ANUS
6129 AUT.EXC./DESTRUCT.LOC. LESION/TISSU DE L'ANUS
6131 REDUCTION DES HEMORROIDES
6132 INJECTION DES HEMORROIDES
6133 CAUTERISATION DES HEMORROIDES
6134 DESTRUCTION DES HEMORROIDES PAR CRYOTHERAPIE
6135 LIGATURE DES HEMORROIDES
6136 ABLATION DES HEMORROIDES

6137 EVACUATION D'HEMORROIDES THROMBOSEES
6139 AUTRES INTERVENTIONS SUR LES HEMORROIDES
6149 SECTION DU SPHINCTER ANAL
6159 EXCISION DE L'ANUS
6161 SUTURE DE L'ANUS
6162 CERCLAGE ANAL
6163 FERMETURE DE FISTULE ANALE
6164 TRANSPLANT.DU MUSCLE DROIT INTERNE PR INCONTIN.ANALE
6169 AUTRE REPARATION DE L'ANUS ET DU SPHINCTER ANAL
6181 BIOPSIE DU TISSU PERIANAL
6182 BIOPSIE DE L'ANUS
6189 AUTRES ADI SUR L'ANUS ET LE TISSU PERIANAL
6191 INCISION DE LA CLOISON ANALE
6192 INSERTION DE STIMUL. ELECT., SOUS-CUTANE DS L'ANUS
6193 AUTRE INCISION DE L'ANUS
6194 REDUCTION DE PROLAPSUS ANAL
6195 CONTROLE D'HEMORRAGIE (POSTOPERATOIRE)
6199 AUT. OP. SUR L'ANUS NCA
...

Annexe 3. Liste des codes et noms des actes pour les endoscopies fermées selon le manuel de facturation des médecins de la RAMQ

NOTE : La coloscopie inclut la rectosigmoïdoscopie.

Coloscopie avec coloscope long (plus de 70 cm) :

0697 coloscopie du côlon ascendant incluant l'endoscopie (PG-28)

0700 coloscopie du côlon transverse incluant l'endoscopie (PG-28)

0703 coloscopie du côlon descendant (PG-28) .

Coloscopie avec coloscope court (70 cm et moins) :

+0863 coloscopie avec coloscope court (PG-28 pour pédiatre seulement)

0750 Biopsie ou cytologie par brossage unique ou multiple au cours d'une coloscopie, supplément.

Rectosigmoïdoscopie diagnostique rigide ou à fibre optique incluant l'anuscopie (examen de 30 cm et moins)

0635 sans manipulation

0636 avec biopsie unique ou multiple

Annexe 4. Définitions des cas pour la MC selon Loftus *et al.* ⁽⁹⁶⁾. Deux critères sont nécessaires pour définir un cas.

1. Critères séméiologiques	Douleur abdominale ou ²⁷ perte de poids ou malaise ou diarrhée et/ou méléna
2. Critères endoscopiques	Muqueuse en aspect de pavé « cobblestone » ou ulcères linéaires ou lésion intercalée par des segments sains ou lésion périanale
3. Critères radiologiques	Sténose ou fistule ou muqueuse en aspect de pavé ou présence d'ulcères
4. Critères pathologiques macroscopiques	Épaississement de la muqueuse ou Lymphadénopathie mésentérique et couche de gras enveloppant l'intestin
5. Critères pathologiques microscopiques	Inflammation transmurale et/ou granulome épithélioïde

Adapté de ⁽⁹⁶⁾

²⁷ Communication personnelle de Dr Edward Loftus, 15 juin 2004.

Annexe 5. Définition des cas pour la MC selon Lennard-Jones 1989 ⁽¹²⁸⁾. Trois critères doivent être remplis pour définir un cas.

1. Site des lésions : de la bouche à l'anus	Lésions granulomateuses de la bouche ou lésion pyloro-duodénale ou lésion de l'intestin grêle ou lésion périanale chronique
2. Discontinuité des lésions	Lésion intercalée par du tissu sain ou ulcère discret
3. lésion transmurale	Fissure ou fistule ou abcès
4. Fibrose	Sténose intestinale
5. lésion lymphoïde	Ulcère aphteux ou agrégat lymphoïde
6. Rétention de mucine	Rétention de mucine à la biopsie du côlon en présence de d'inflammation active
7. lésion granulomateuse	Granulome non-caséeux

Annexe 6. Modifications des limites géographiques de CLSC et regroupements correspondant

Modifications RSS Québec en 1998		
Ancient code	Code actuelle	Code de regroupement
03605	03204	03333
03506	03300	03333
03301	03500	03333
Modifications RSS Outaouais en 1998		
Ancient code	Code actuelle	Code de regroupement
07102	07202	07771
07107	07400	07771
07109	07300	07772
07106	07500	07772
07103	07300 et 07500	07772
Modifications RSS Côte-Nord en 2002		
Ancient code	Code actuelle	Code de regroupement
09107	09112 et 09107	09107
Modifications RSS Montérégie en 2002		
Ancient code	Code actuelle	Code de regroupement
16104	16003	16661
16101	16004	16661
16406	16012	16662
16204	16013	16662
16402	16014	16662
16401	16017	16662
16206	16018	16662

Annexe 7. Prévalences régionales (CLSC) de période (1993-2002) standardisées au Québec.

<u>Numéro de CLSC</u>	<u>Prévalence</u>
01101	199,8725
01102	196,8316
01103	404,5014
01105	167,2964
01301	193,1956
01302	169,5443
01303	219,4994
01304	236,4006
01305	271,321
02101	283,5644
02102	237,9477
02103	305,7893
02106	252,3667
02202	292,0368
02203	217,7031
02204	435,6185
03000	328,7236
03101	296,0858
03102	247,2991
03201	211,7348
03202	353,4879
03203	271,1436
03401	290,0165
03402	331,4754
03701	295,0463
03702	222,7699
04401	290,6216
04402	261,8633
04403	343,8544
04404	373,2512
04405	346,6785
04406	444,7934
04407	396,2405
04501	249,5402
04502	338,3312
04503	293,6627
04504	280,0734
04505	289,0188
05101	308,4246
05102	307,8288
05103	344,9489
05104	363,4568
05105	275,4095
05106	291,7171
05107	429,644

05108	318,525
06101	293,7482
06103	272,9877
06104	348,7347
06105	270,03
06201	210,9128
06202	237,3954
06204	282,1791
06206	248,5857
06301	225,5888
06302	339,1148
06303	360,1883
06304	274,8627
06305	279,7582
06306	276,9097
06308	252,4175
06309	231,0905
06401	187,1012
06402	197,6108
06403	516,8484
06404	250,804
06501	194,1206
06503	222,0259
06504	157,7155
06505	233,7904
06601	255,7213
06603	208,6931
06605	297,4293
06606	196,3663
06608	241,2497
06701	222,5039
06702	191,6297
06704	97,32047
06705	281,2462
06706	216,0087
06707	223,6357
07201	155,1133
07600	204,5778
07701	278,6815
07702	330,5645
08101	135,3634
08102	161,7689
08103	382,5799
08104	308,2082
08105	299,1456
08106	286,8679
09101	234,2165
09102	290,2348
09103	325,6492
09105	316,8503

09106	358,96
09109	147,4681
09110	110,1796
10101	381,4138
10102	238,4776
10103	756,4938
10104	333,0865
11201	439,0884
11203	612,7048
11204	381,6376
11205	179,1567
11206	280,5638
11207	540,8562
11208	305,5473
11209	344,922
12101	312,9921
12102	253,2273
12103	227,164
12104	253,0494
12105	270,3715
12401	350,8809
12402	299,0665
12403	197,7494
12404	289,4192
12702	198,6675
12704	250,2787
13801	287,2082
13803	267,1838
13805	303,1505
13807	282,484
14201	342,0243
14202	331,5178
14203	440,8911
14204	270,1699
14205	287,8668
14206	294,6857
15101	279,0517
15102	280,5914
15103	301,5662
15104	280,9175
15105	193,6473
15106	192,9877
15107	258,6659
16001	285,3293
16002	283,1478
16005	254,5489
16006	269,6764
16007	216,7846
16008	319,7766
16009	284,0937

16010	262,5705
16011	312,2403
16015	417,3251
16016	323,5014
16019	296,654
17101	41,91929
17102	0
18101	34,69701
03333	346,0191
07771	164,0322
07772	316,009
09107	125,1891
16661	303,4082
16662	303,5393

Annexe 8. Incidence annuelle standardisée en 1997 par 100 000 habitants par territoire de CLSC.

CLSC	Incidence
1101	22,5
1102	10,5
1103	59,8
1105	14,9
1301	0,0
1302	53,2
1303	21,3
1304	19,9
1305	68,0
2101	15,5
2102	7,2
2103	28,6
2106	7,9
2202	17,7
2203	2,8
2204	40,1
3000	36,9
3101	17,2
3102	19,7
3201	5,9
3202	23,5
3203	24,5
3333	29,8
3401	26,2
3402	25,2
3701	29,8
3702	7,1
4401	6,6
4402	16,9
4403	34,1
4404	30,4
4405	33,4
4406	30,4
4407	41,3
4501	31,2
4502	29,3
4503	17,7
4504	29,4
4505	47,5
5101	35,5
5102	27,1
5103	45,5
5104	34,6
5105	5,4
5106	27,0
5107	25,9
5108	15,4
6101	27,7
6103	19,0
6104	22,5

6105	22,2
6201	29,4
6202	26,1
6204	15,4
6206	12,4
6301	20,1
6302	11,5
6303	34,5
6304	28,5
6305	9,0
6306	24,5
6308	20,6
6309	21,1
6401	16,3
6402	11,7
6403	33,3
6404	39,4
6501	14,8
6503	30,8
6504	14,0
6505	21,5
6601	23,1
6603	23,3
6605	25,3
6606	13,2
6608	24,7
6701	33,7
6702	12,1
6704	19,5
6705	45,1
6706	12,8
6707	11,6
7201	17,4
7600	23,5
7701	29,6
7702	22,4
7771	6,9
7772	36,8
8101	0,0
8102	15,2
8103	20,0
8104	23,3
8105	0,0
8106	10,5
9101	30,3
9102	39,4
9103	10,2
9105	19,7
9106	19,5
9109	15,0
9110	0,0
10101	22,6
10102	22,5
10103	0,0

10104	0,0
11201	23,4
11203	33,2
11204	30,3
11205	0,0
11206	26,9
11207	50,4
11208	14,9
11209	48,5
12101	28,0
12102	17,7
12103	12,4
12104	29,3
12105	22,9
12401	27,7
12402	29,5
12403	2,9
12404	15,0
12702	27,1
12704	4,8
13801	23,5
13803	23,1
13805	21,5
13807	31,7
14201	31,4
14202	32,5
14203	37,1
14204	20,8
14205	32,0
14206	16,5
15101	25,3
15102	25,0
15103	21,7
15104	30,2
15105	11,9
15106	25,4
15107	30,0
16001	34,8
16002	34,0
16005	18,4
16006	27,9
16007	14,7
16008	26,4
16009	27,0
16010	24,8
16011	28,2
16015	32,6
16016	21,8
16019	26,7
16661	25,5
16662	26,6
17101	0,0
17102	0,0
18101	0,0

Références

1. Knigge, K. L. (2002). "Inflammatory bowel disease. [Review] [16 refs]." Clinical Cornerstone; 4(4): 49-60.
2. Andres, P. G. and Friedman, L. S. (1999). "Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. [Review] [125 refs]." Gastroenterology Clinics of North America; 28(2): 255-281.
3. Goswami, T. K., Joardar, S. N., Ram, G. C., *et al.* (2000). "Association of *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease and Johne's disease: A possible zoonotic threat." Current Science; 79(8): 1076-1081.
4. Sechi, L. A., Mura, M., Tanda, E., *et al.* (2004). "Mycobacterium avium sub. paratuberculosis in tissue samples of Crohn's disease patients." New Microbiologica; 27(1): 75-7.
5. Falkinham J.O. (1996). "Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria [Review]." Clinical Microbiology Reviews; 9(2): 177.
6. Harris, J. E. and Lammerding, A. M. (2001). "Crohn's Disease and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: Current Issues." Journal of Food Protection; 64(12): 2103-2110.
7. Rubery, E. (2002). A Review of the Evidence for a Link between Exposure to Mycobacterium Paratuberculosis (MAP) and Crohn's Disease (CD) in Humans. Cambridge UK, Food Standards Agency: 1-52.
8. Silverstein, M. D., Loftus, E. V., Jr. and Sandborn, W. J. (1999). "Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population based-cohort." Gastroenterology; 103: 954-960.
9. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., *et al.* (1999). "Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: A population-based study." American Journal of Epidemiology; 149(10): 916-924.
10. Scientific_Committee_on_Animal_Health_and_Animal_Welfare (2000). "Possible links between Crohn's disease and Paratuberculosis." European Commission: 74.
11. Feldman, M., Friedman, L. S. and Sleisenger, M. H. (2002). Gastrointestinal and liver diseases. 7 th. Elsevier_Science, 2046 pp.
12. Archambault, A., Beaudry, R., Paré, P., *et al.* (2000). Principes fondamentaux de gastroentérologie. 4 th. AstraZeneca_Canada, 912 pp.

13. Moum, B. and Ekbohm, A. (2002). "Epidemiology of inflammatory bowel disease--methodological considerations. [Review] [90 refs]." Digestive & Liver Disease; **34**(5): 364-369.
14. Cohen, R. D. (2003). "Inflammatory bowel disease, diagnosis and therapeutics. Humana Press Inc." 364.
15. Targan, R. S., Shanahan, F. and Karp, L. C. (2003). "Inflammatory bowel disease: from bench to bedside, 2nd édition. Kluwer Academic Publishers." 903.
16. Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., *et al.* (1995). "Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients." Scandinavian Journal of Gastroenterology; **30**: 699-706.
17. Oriuchi, T., Hiwatashi, N., Kinouchi, Y., *et al.* (2003). "Clinical course and longterm prognosis of Japanese patients with Crohn's disease: predictive factors, rates of operation, and mortality.[see comment]." Journal of Gastroenterology; **38**(10): 942-53.
18. Farmer, R. G., Hawk, W. A. and Turnbull, R. B. (1975). "Clinical patterns in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases." Gastroenterology; **70**: 369-370.
19. Geboes, K., Ectors, N., D'Haens, G., *et al.* (1998). "Is ileoscopy plus biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease." American Journal of Epidemiology; **93**(2): 201-206.
20. Spencer, M. P., Nelson, H., Wolff, B. G. F., *et al.* (1994). "Stricturoplasty for obstructive Crohn's disease: the Mayo experience." Mayo Clin Proc; **64**: 33-36.
21. Lapidus, A., Bernell, O., Hellers, G., *et al.* (1998). "Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35 year follow-up study of 507 patients." Gastroenterology; **114**: 1151-1160.
22. Wagtmans, M. J., Verspaget, H. W., Lamers, C. B. H. W., *et al.* (1998). "Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults." Journal of Clinical gastroenterology; **27**: 129-133.
23. Plauth, M., Jenss, H. and Meyle, J. (1991). "Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases." Journal of Clinical gastroenterology; **13**: 29-37.
24. Decker, G. A., Loftus, E. V. J., Pasha, T. M., *et al.* (1999). "Crohn's disease of the eosophagus." Journal of Clinical gastroenterology; **94**: 2582.
25. Greenstein, A. J., Janowitz, H. D. and Sachar, D. B. (1976). "The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients." Medicine; **55**: 401-412.

26. Loftus, E. V. J. (2004). "Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences." Gastroenterology; **126**: 1504-1517.
27. Patel, Y., Pettigrew, N. P., Grahame, G. R., *et al.* (1997). "The outcome of endoscopy plus biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea." Gastrointestinal Endoscopy; **46**: 338-343.
28. Pera, A., Bellando, P. and Caldera, D. (1987). "Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score." Gastroenterology; **92**: 181-185.
29. Papadakis, K. A. and Tabibzadeh, S. (2002). "Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease." Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America; **12**(3): 433-49.
30. Chutkan, R. K., Scherl, E. and Waye, J. D. (2002). "Colonoscopy in inflammatory bowel disease." Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America; **12**(3): 463-83, viii.
31. Pinchbeck, B. R., Kirdeikis, J. and Thomson, A. B. R. (1988). "Inflammatory bowel disease in northern Alberta." Journal of Clinical gastroenterology; **10**(5): 505-515.
32. Moum, B., Ekbom, A., Vatn, M., *et al.* (1997). "Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway." Gut; **40**: 328-332.
33. Theodossi, A., Spiegelhalter, D. J. and Jass, J. (1994). "Observer variation and discriminatory values of biopsy features in inflammatory bowel disease." Gut; **35**: 961-968.
34. Parente, F., Cucino, C. and Bollani, F. (2000). "Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence immunohistochemical characteristics, and diagnostic role." Am.J.Gastroenterol.; **95**(3): 705-711.
35. Yao, K., Yao, T., Iwashita, A., *et al.* (2000). "Micraggregate of immunostained macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa: a new useful histological marker for differentiating Crohn's colitis from ulcerative colitis." American Journal of Gastroenterology.; **95**: 1967-1973.
36. Scholmerich, J. (2003). "Inflammatory bowel disease." Endoscopy; **35**(2): 164-70.
37. Peeters, M., Joossens, S., Vermeire, S., *et al.* (2001). "Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease." American Journal of Gastroenterology; **96**(3): 730-734.

38. Chen, G. I., Saibil, F. and Morava-Protzner, I. (2002). "Two for one : coexisting ulcerative colitis and Crohn's disease." Canadian Journal of Gastroenterology; **16**(1): 29-34.
39. Howarth, G. F., Robinson, M. H., Jenkins, D., *et al.* (2002). "High prevalence of undetected ulcerative colitis: data from the Nottingham fecal occult blood screening trial." American Journal of Gastroenterology; **97**(3): 690-694.
40. Sakata, T., Niwa, Y., Goto, H., *et al.* (2001). "Asymptomatic inflammatory bowel disease with special reference to ulcerative colitis in apparently healthy persons." American Journal of Gastroenterology; **96**(3): 735-739.
41. Mayberry, J. F., Ballantyne, K. C., Hardcastle, J. D., *et al.* (1989). "Epidemiological study of asymptomatic inflammatory bowel disease: the identification of cases during a screening programme for colorectal cancer." Gut; **30**(4): 481-483.
42. Ekblom, A. (1999). "Epidemiology of inflammatory bowel disease." Inflammatory bowel disease [30 ref.]: 7-21.
43. Bridger, S., Lee, J. C. W., Bjarnason, I., *et al.* (2002). "In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis." Gut; **51**(1).
44. Lesko, S. M., Kaufman, D. W. and Rosenberg, L. (1985). "Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users." Gastroenterology; **89**: 1046.
45. Chamberlin, W., Graham, D. Y., Hulten, K., *et al.* (2001). "Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease." Aliment Pharmacology Therapy; **15**(3): 1-10.
46. Tamboli, C. P. (1996). "A hypothesis for explaining the geographical distribution of Crohn's disease." Canadian Journal of Gastroenterology; **10**(3): 173-177.
47. Gingras, B. (2000). *Les risques de la santé associés aux activités de production animale au Québec*. Québec, Comité de santé environnemental: 38.
48. Greenstein, R. (2003). "Is Crohn's disease caused by mycobacterium ? Comparisons with leprosy, tuberculosis and Johne's disease." The Lancet infectious diseases; **3**: 507-514.
49. Grant, I. R., Ball, H. J. and Rowe, M. T. (1998). "Isolation of MAP from milk by immunomagnetic separation." Apply Environmental Microbiology; **64**: 3156-3158.

50. Naser, S. A., Schwartz, D. and Shafran, I. (2000). "Isolation of mycobacterium avium subsp. paratuberculosis from breast milk of Crohn's disease patients." American Journal of Gastroenterology; **95**: 1094-1095.
51. Akolkar, P. N., Gulwani-Akolkar, B. and Heresbach, D. (1997). "Differences in risk of Crohn's disease in offspring of mothers and fathers with inflammatory bowel disease." American Journal of Gastroenterology; **92**: 2241-2244.
52. Alic, M. (2000). "Crohn's disease epidemiology at the turn of the century-solving the puzzle." American Journal of Gastroenterology; **95**(1): 321-3.
53. University of Wisconsin (2004). John's information center, School of veterinary medicine, <http://johnes.org>
54. Boisclair, G. and Fecteau, G. (2003). "La paratuberculose, encore une nouvelle maladie !" Le producteur de lait québécois.
55. Barrette, D. (2001). Organisation et gestion des élevages DMV 1213. Université de Montréal. 208 pp.
56. Sonnenberg, A., McCarty, D. J. and Jacobsen, S. J. (1991). "Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States.[comment]." Gastroenterology; **100**(1): 143-149.
57. Hulten, K., El-Zimaity, H. M. T., Almashrawi, A., *et al.* (1999). "Association between MAP and granulomatous Crohn's disease by in situ hybridation." ASM; **640**: U-31.
58. Graham, D. Y. and Al-Assi, M. T. (1995). "Prolonged remission in Crohn's disease following therapy for MAP infection." Gastroenterology; **108**: A826 (abstract).
59. Gui, G. P., Thomas, P. R., Tizard, M. L., *et al.* (1997). "Two-year-outcomes analysis of Crohn's disease treated with rifabutin and macrolide antibiotics." Journal of Antimicrobial Chemotherapy; **39**(3): 393-400.
60. Naser, S. A., Hulten, K., Shafran, I., *et al.* (2000). "Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of MAP." Veterinary microbiology; **77**: 497-504.
61. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., *et al.* (2004). "Population-based case control study of seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis." Journal of Clinical Microbiology; **42**(3): 1129-35.
62. Collins, M. T., Lisby, G., Moser, C., *et al.* (2000). "Results of Multiple Diagnostics Tests for mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in Patients with

- inflammatory Bowel Disease and in Controls." Journal of Clinical Microbiology; **38**(12): 4373-4381.
63. Hermon-Taylor, J., Barnes, N., Clarke, C., *et al.* (1998). "Mycobacterium paratuberculosis Cervical Lymphadenitis followed five years later by terminal ileitis similar to Crohns's Disease." British Medical Journal; **316**(7129 Feb): 449-453.
64. Relman, D. A. (1999). "The search for unrecognized pathogens." Science; **284**: 1308-1310.
65. Card, T. R. (2002). "No seasonality in month of birth of inflammatory bowel disease cases: A prospective population based study of British under 20 year olds." Gut; **51**: 815.
66. Ekbohm, A., Adami, H. O., Helmick, C. G., *et al.* (1990). "Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease." American Journal of Epidemiology; **132**: 1111-1119.
67. Ekbohm, A., Helmick, C., Zack, M., *et al.* (1991). "The epidemiology of inflammatory bowel disease : a large, population-based study in Sweden." Gastroenterology; **100**: 350-358.
68. Gent, A. E., Hellier, M. D., Grace, R. H., *et al.* (1994). "Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy." The Lancet; **343**: 766.
69. Russel, M. G. and Stockbrugger, R. W. (1996). "Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update." Scandinavian Journal of Gastroenterology; **31**(5): 417-27.
70. Van Kruiningen, H. J., Colombel, J. F. and Cartun, R. W. (1993). "A in-depth study of Crohn's disease in two french families." Gastroenterology; **104**: 351-360.
71. Van Kruiningen, H. J. and Freda, B. J. (2001). "A clustering of Crohn's disease in Mankata, Minnesota." Inflammatory bowel disease; **7**(1): 27-33.
72. Mitsuyama, K., Toyonaga, A. and Sata, M. (2003). "Intestinal microflora as a therapeutic target in inflammatory bowel disease." Journal of Gastroenterology; **37**(14): 73-77.
73. Blanchard, J. F., Bernstein, C. N., Wajda, A., *et al.* (2001). "Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis." American Journal of Epidemiology; **154**(4): 328-335.
74. Alic, M. (2000). "Inflammatory bowel diseases are diseases of higher socioeconomic status: Dogma or reality?" American Journal of Gastroenterology; **95**(11): 3333.

75. Bernstein, C. N., Kraut, A., Blanchard, J. F., *et al.* (2001). "The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables." American Journal of Gastroenterology; 7: 2125.
76. Hugot, J. P., Cézard, J. P. and Thomas, G. (1998). "Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin." Presse Medicale; 27: 29-33.
77. Yang, S. K., Loftus, E. V. J. and Sandborn, W. J. (2001). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. [Review] [102 refs]." Inflammatory Bowel Diseases; 7(3): 260-270.
78. Yang, H., Taylor, K. D. and Rotter, J. I. (2001). "Inflammatory bowel disease. I. Genetic epidemiology. [Review] [207 refs]." Molecular Genetics & Metabolism.74(1-2):1-21, 2001 Sep-Oct.; 74(1): 1-21.
79. Laharie, D., Debeugny, S., Peeters, M., *et al.* (2001). "Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring." Gastroenterology; 120(4): 816-819.
80. Vermeire, S., Wild, G., Kocher, K., *et al.* (2002). "CARD15 genetic variation in a Quebec population: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure." American Journal of Human Genetics; 71(1): 74-83.
81. Satsangi, J. (2001). "Genetics of inflammatory bowel disease: from bench to bedside ?" Acta Odontologica Scandinavica; 59: 187-192.
82. Philpott, D. J. and Viala, J. (2004). "Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease." Best Pract Res Clin Gastroenterol.; 18(3): 555-568.
83. Behr, M. A., Semret, M., Poon, A., *et al.* (2004). "Crohn's disease, mycobacteria, and NOD2.[comment]." The Lancet Infectious Diseases; 4(3): 136-7.
84. Loftus, E. V. J., Schoenfeld, P. and Sandborn, W. J. (2002). "The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. [Review] [25 refs]." Alimentary Pharmacology & Therapeutics; 16(1): 51-60.
85. Longobardi, T., Jacobs, P. and Bernstein, C. N. (2004). "Utilization of health care resources by individuals with inflammatory bowel disease in the United-States: a profile of time since diagnosis." American Journal of Gastroenterology.; 99(4): 650-655.
86. Bernstein, C. N., Papineau, N., Zajackowski, J., *et al.* (2000). "Direct Hospital Costs fo Patients With Inflammatory Bowel Disease in a Canadian Tertiary Care University Hospital." The American Journal of Gastroenterology; 95(3): 677-683.

87. Jess, T., Winther, K. V., Munkholm, P., *et al.* (2002). "Mortality and causes of death in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark." Gastroenterology; **122**: 1808-1814.
88. Yao, T., Matsui, T. and Hiwatashi, N. (2000). "Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. [Review] [51 refs]." Diseases of the Colon & Rectum; **43**(10): 85-93.
89. El-Serag, H. B. (2003). "Impact of irritable bowel syndrome: prevalence and effect on health-related quality of life." Review of Gastroenterological Disorders; **3**(2): S3-11.
90. Pimentel, M., Michael, C., Chow, E. J., *et al.* (2000). "Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not in ulcerative colitis." The American Journal of Gastroenterology; **95**(12): 3458-3462.
91. Lapidus, A. (2001). "The changing epidemiology of inflammatory bowel diseases." Acta Gastro-Enterologica Belgica; **64**(2): 155-159.
92. Dabadie, A., Tourtelier, Y., Alexandre, J. L., *et al.* (2000). "Development of non-classified cases of inflammatory digestive tract diseases recorded in the ABERMAD register. Influence of a long-term follow-up on the epidemiology." Archives de Pediatrie; **7**(9).
93. Moum, B., Vatn, M., Ekbohm, A., *et al.* (1996). "Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93 - a prospective populationbased study." Scandinavian Journal of Gastroenterology; **31**(4): 355-361.
94. Bjornsson, S. and Johannsson, J. H. (2000). "Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study." European Journal of Gastroenterology & Hepatology; **12**(1): 31-38.
95. Bernstein, C. N., Wajda, A., Blanchard, J. F., *et al.* (2005). "The Burden of IBD in Canada: a Population-Based study." American gastroenterological Association (AGA) Abstracts: A-114.
96. Loftus, E. V. J., Silverstein, M. D., Sandborn, W. J., *et al.* (1998). "Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival.[comment][erratum appears in Gastroenterology]." Gastroenterology; **114**: 1161-1168.
97. Stowe, S. P., Redmond, S. R. and Stormont, J. M. (1990). "An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New-York. Hospital incidence." Gastroenterology; **98**: 104-110.

98. Lapidus, A., Bernell, O., Hellers, G., *et al.* (1997). "incidence of Crohn's disease in Stockholm county 1955-1989." Gut; **41**(4): 480-486.
99. Bjornsson, S., Johannsson, J. H. and Oddsson, E. (1998). "Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89 - a retrospective nationwide epidemiologic study." Scandinavian Journal of Gastroenterology.; **33**(1): 71-77.
100. Fonager K., S. H. O. J. (1997). "Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark - a study based on the national registry of patients, 1981-1992." International Journal of Epidemiology; **26**(5): 1003-1008.
101. Russel, M. G., Dorant, E., Volovics, A., *et al.* (1998). "High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group." Diseases of the Colon & Rectum.; **41**(1): 33-40.
102. Rubin, G. P., Hungin, A. P., Kelly, P. J., *et al.* (2000). "Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population." Alimentary Pharmacology & Therapeutics; **14**(12): 1553-9.
103. Piront, P., Louis, E., Latour, P., *et al.* (2002). "Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the elderly in the province of Liege: A three-year prospective study." Gastroenterologie Clinique et Biologique.; **26**(2): 161.
104. Loftus, E. V. and Sandborn, W. (2002). "Epidemiology of inflammatory bowel disease [Review]." Gastroenterology Clinics of North America; **31**(1): 1-7.
105. Ehlin, A. G. C., Montgomery, S. M., Ekbohm, A., *et al.* (2003). "Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts." Gut; **52**: 1117-1121.
106. Prikazska, M., Letkovicova, M. and Matejickova, V. (1998). "Crohn's disease in Slovakia - prevalence, socioeconomic and psychological analysis." European Journal of Epidemiology; **14**(1): 49-53.
107. Lee, Y. M., Fock, K. M., See, S. J., *et al.* (2000). "Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore." Journal of Gastroenterology & Hepatology; **15**(6): 622-625.
108. Kurata, J. H., Kantor-Fish, S., Frankl, H., *et al.* (1992). "Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization." Gastroenterology; **102**(6): 1940-8.
109. Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., *et al.* (1996). "Incidence of inflammatory bowel disease across Europe - Is there a difference between north and south - results of the european collaborative study on inflammatory bowel disease." Gut; **39**(5): 690-697.

110. Statistique_Canada (1992). Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux (CCADTC)
Centre_Canadien_d'Information_sur_la_Santé, 200 pp.
111. Organisation_Mondiale_de_la_Santé_(OMS) (1975). Manuel de la classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès : fondé sur les recommandations de la Conférence pour la neuvième révision , 1975 et adopté par la Vingt-neuvième Assemblée mondiale de la santé. (CIM-9), 153 pp.
112. Pagé, L. (2005). Communication personnelle. C. Archiviste. Ste-Agathe-des-monts.
113. OPS (2002). "La standardisation: une méthode épidémiologique classique pour la comparaison des taux." Bulletin épidémiologique; 23(3): 1-7.
114. Burra, T., Jerrett, M., Burnett, R. T., *et al.* (2002). "Conceptual and practical issues in the detection of local disease clusters: a study of mortality in Hamilton, Ontario." The Canadian Geographer; 46(2): 160-171.
115. Farrokhyar F., McHugh K. and Irvine EJ. (2002). "Self-reported awareness and use of the International Classification of Diseases coding of inflammatory bowel disease services by Ontario physicians." Canadian Journal of Gastroenterology; 16(8): 519-526.
116. Roos L.L., Mustard C.A., Nicol J.P., *et al.* (1993). "Registries and administrative data: organization and accuracy." Medical Care; 31(3): 201-212.
117. Town, D. A. (2001). Historical Trends and Concentrations of Fecal Coliform Bacteria in the Brandywine Creek Basin, chester County, Pennsylvania (U.S.).
Water_Resources_Investigations_Report_01_4026, 7 pp.
118. Aramini, J., Wilson, J., Allen, B., *et al.* (2000). Drinking water quality and gastroenteritis in Great Vancouver, Santé Canada: 1-79.
119. Lewis, J. D., Aberra, F. N., Lichtenstein, G. R., *et al.* (2004). "Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease." Gastroenterology; 126(3): 665-73.
120. Zeng, L. and Anderson, F. H. (1996). "Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease." Scandinavian Journal of Gastroenterology; 31(1): 79-82.
121. Fullerton, K. J. and Crawford, V. L. S. (1999). "The winter bed crisis - quantifying seasonal effects on hospital bed usage." Quaterly Journal of Medicine; 92: 199-206.
122. Alic, M. (2000). "Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease.[comment]." Gut; 46(1): 140.

123. Timmer, A., Sutherland, L. R. and Martin, F. (1998). "Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn'disease." Gastroenterology; **114**: 1143-1150.
124. Nalamba, A., Bernstein, C. N. and Seko, C. (2004). "Maladies inflammatoires de l'intestin: hospitalisation." Rapports sur la santé, Statistique Canada; **15**(4): 25-43.
125. Polito, J. M., Childs, B. and Mellits, E. D. (1996). "Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease." Gastroenterology; **111**: 580.
126. Gelfand, M. D. and Krone, C. L. (1970). "Inflammatory bowel disease in a family: observation related to pathogenesis." Annals of Internal Medicine; **72**: 903-907.
127. Allan, R. N., Pease, P. and Ibbotson, J. P. (1986). "Clustering of Crohn's disease in a Costwold village." Quarterly Journal of Medicine; **59**: 473-478.
128. Lennard-Jones, J. E. (1989). "Classification of inflammatory bowel disease." Scandinavian Journal of Gastroenterology - Supplement.; **170**: 2-6.