

UZAN A, JOLLY D, BERGER E *et al.* Gastroenterol Clin Biol 2001;25:239-242. Elsevier Masson

Effet protecteur de l'appendicectomie contre la rectocolite hémorragique

ARTICLE ORIGINAL

Alexandra UZAN (1), Damien JOLLY (2), Elisabeth BERGER (2), Marie-Danielle DIEBOLD (3), Patrick GEOFFROY (4), Pascal RENARD (5), Luc VANDROMME (5), Laurence BOURGEOIS (6), Fidy RAMAHOLIMIHASO (1), Olivier BOUCHE (1), Paul ZEITOUN (1), Guillaume CADIOT (1), Gérard THIÉFIN (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, (2) Service de Santé Publique, (3) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Robert-Debré, Reims ; (4) Clinique Saint-Vincent, Epemay ; (5) Clinique Courlancy, Reims ; (6) Centre de Médecine Préventive, Reims.

RÉSUMÉ SUPPRIMÉ
POUR LES BESOINS DE L'EXERCICE

MISE EN PRATIQUE

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire intestinale dont la cause est encore inconnue. L'expression de la maladie résulte de l'interaction entre des facteurs d'environnement et un terrain génétiquement prédisposé [1]. Parmi ces facteurs, le tabagisme est celui dont le rôle est le mieux établi. Il protège de la RCH et réduit l'activité de la maladie [2]. D'autres facteurs comme les infections et les conditions de vie dans l'enfance pourraient également être impliqués dans la pathogénie de la maladie, mais leur rôle est controversé [3-5].

Récemment, des études épidémiologiques ont rapporté que le taux d'appendicectomie était plus faible chez les patients atteints

de RCH que dans des populations témoins, suggérant que l'appendicectomie pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue ultérieure d'une RCH [6-19] (tableau I). Toutefois, dans certaines de ces études, les résultats n'étaient pas ajustés sur les facteurs de confusion comme le tabac [6, 7, 10, 15, 16]. Dans d'autres, la population témoin n'était pas appariée rigoureusement [8-10, 12, 14, 16] ou bien l'antécédent d'appendicectomie était retenu chez les témoins sans tenir compte de l'âge de début de la RCH chez le cas apparié [8-10, 12-14, 16, 17]. Enfin, aucune étude n'a à ce jour été effectuée dans une population française où le taux d'appendicectomie est particulièrement élevé [20].

Le but de ce travail était de préciser par une étude cas-témoins la relation existant entre l'appendicectomie et la survenue ultérieure d'une RCH dans une population française.

Tirés à part : G. THIÉFIN, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Robert-Debré, 51092 Reims Cedex. E-mail : gthiefin@chu-reims.fr

Tableau I. – Etudes ayant évalué le rôle de l'appendicectomie dans la survenue de la RCH.
Overview of published studies reporting on appendectomy and ulcerative colitis.

Auteurs [réf]	Fréquence de l'appendicectomie (%)		Odds-ratio (IC95 %)	
	Cas RCH	Témoins		
Gilat [6] ^a	4/133 (3 %)	26/266 (10 %)	0,29	(0,07-0,85)
Gent [7] ^a	9/229 (3,9 %)	32/229 (14 %)	0,3	(0,1-0,6)
Wurzelmann [8] ^{b, c}	3/181 (1,7 %)	8/141 (5,7 %)	0,3	(0,1-1,1)
Rutgeerts [9] ^{b, c}	1/174 (0,6 %)	41/161 (25,4 %)	0,02	(0,01-0,05)
Smithson [10] ^{a, b, c}	7/197 (3,6 %)	26/243 (10,7 %)	0,20	(0,07-0,53)
Russel [11]	21/423 (5 %)	44/423 (10,4 %)	0,44	(0,24-0,78)
Breslin [12] ^{b, c}	11/177 (6,2 %)	33/189 (17,5 %)	0,52	(0,24-1,12)
Parelo [13] ^c	41/536 (7,6 %)	150/755 (19,9 %)	0,3	(0,19-0,48)
Minocha [14] ^{b, c}	10/193 (5,2 %)	70/394 (17,8 %)	0,25	(0,13-0,50)
Duggan [15] ^a	9/213 (4,5 %)	57/337 (19 %)	0,20	(0,1-0,4)
Kubba [16] ^{a, b, c}	1/110 (0,9 %)	14/136 (10,3 %)	0,08	(0,01-0,55)
Derby [17] ^{b, c}	15/716 (2 %)	109/2747 (4 %)	0,5	(0,3-0,9)
Dijkstra [18]	6/75 (8 %)	16/75 (21 %)	0,28	(0,09-0,87)
Koutoubtrakis [19]	11/134 (8,2 %)	18/134 (13,4 %)	0,6	(0,26-1,27)

^a Pas d'ajustement sur le tabagisme. ^b Défaut d'appariement des témoins. ^c Appendicectomie avant l'âge de début de la RCH chez les cas seulement.

Malades et méthodes

Tous les malades atteints de RCH, suivis entre 1988 et 1998 au CHU de Reims et dans deux centres privés étaient inclus. Dans tous les cas, le diagnostic de RCH était retenu sur des arguments cliniques, endoscopiques et histologiques [21] avec un recul d'au moins 18 mois permettant d'exclure les diagnostics incertains ou incorrects portés à la phase aiguë des colites [22]. Tous les sujets témoins étaient recrutés dans un centre de médecine préventive de la région et appariés pour l'âge (± 5 ans) et le sexe. Tous ceux ayant des antécédents de maladies intestinales inflammatoires ou néoplasiques étaient exclus de l'étude.

Les informations suivantes étaient recueillies à partir des dossiers médicaux et d'un interrogatoire systématique standardisé en consultation ou par téléphone : âge de début de la RCH, antécédent d'appendicectomie et d'amygdalectomie avant l'âge de début de la RCH chez les cas et, pour les témoins, avant l'âge de début de la RCH du cas apparié ; tabagisme (répartition en deux catégories : fumeurs actifs, non fumeurs ou anciens fumeurs sevrés avant la survenue de la RCH) ; lieu de résidence (campagne ou ville) dans la période précédant la maladie.

Analyse statistique. — Les variables suivantes étaient étudiées : appendicectomie et amygdalectomie avant l'âge de début de la RCH chez les cas et avant le même âge chez les témoins appariés, tabagisme, lieu de résidence. Elles étaient comparées en analyse univariée par le test du χ^2 .

L'analyse multivariée était réalisée par régression logistique conditionnelle pour tenir compte de l'appariement en retenant les différents facteurs significatifs à $P < 0,20$ en analyse univariée : appendicectomie, tabagisme et lieu de résidence (logiciel BMDP Statistical software, Berkeley, Californie).

Résultats

Au total, 150 malades atteints de RCH (88 hommes et 62 femmes) étaient inclus dans l'étude, et 150 sujets témoins leur étaient appariés. Le tableau II détaille les caractéristiques des sujets des deux groupes.

Le taux d'appendicectomie était significativement inférieur chez les patients atteints de RCH par rapport aux sujets témoins (8 vs 30,6 % ; $P < 0,001$) et l'âge de l'intervention était similaire ($16,7 \pm 3,5$ vs $14,6 \pm 1,1$ ans). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour les taux d'amygdalectomie (27,3 % chez les cas vs 25,3 % chez les témoins). Le

tabagisme actif était plus fréquent dans la population témoin (36 %) que chez les malades atteints de RCH (25,3 %), mais la différence n'atteignait pas le seuil de significativité ($P = 0,07$). En ce qui concerne le lieu de résidence durant la période précédant la survenue de la RCH, les malades atteints de RCH vivaient moins souvent en milieu citadin (47,3 %) que les sujets témoins (76 % ; $P < 0,001$). Les taux d'appendicectomie chez les témoins ayant vécu en milieu citadin et en milieu rural n'étaient pas significativement différents (32 vs 25 % ; $P = 0,4$).

En analyse multivariée, le risque de présenter une RCH chez les sujets appendicectomisés était significativement plus faible que chez les sujets non appendicectomisés (OR = 0,26 ; IC 95 % : 0,13-0,55 ; $P = 7 \times 10^{-4}$). Le lieu de résidence en ville était également associé à un risque plus faible de RCH (OR = 0,31 ; IC95 % : 0,17-0,55 ; $P = 2 \times 10^{-4}$). La relation inverse entre tabagisme actif et RCH n'atteignait pas le seuil de significativité (OR = 0,66 ; IC 95 % : 0,38-1,15 ; $P = 0,13$).

Tableau II. – Caractéristiques des malades atteints de rectocolite hémorragique (RCH) et de leurs témoins appariés (moyenne \pm écart-type et test t de Student pour les variables quantitatives, test du χ^2 pour les variables qualitatives).

Characteristics of patients with ulcerative colitis and controls (mean \pm SEM and Student's t-test for quantitative parameters and χ^2 test for qualitative parameters).

	RCH	Témoins	P
Nombre	150	150	—
Sexe H/F	88/62	88/62	—
Age	47,1 \pm 1,4	46,6 \pm 1,4	NS
Age de début de la RCH	38,8 \pm 1,4	—	—
Appendicectomie	12 (8 %)	46 (30,6 %)	0,001
Age lors de l'appendicectomie	16,7 \pm 3,5	14,6 \pm 1,1	NS
Amygdalectomie	41 (27,3 %)	38 (25,3 %)	0,69
Tabagisme actif	38 (25,3 %)	54 (36 %)	0,07
Résidence en ville	71 (47,3 %)	114 (76 %)	0,001

MISE EN PRATIQUE

Discussion

Notre étude met en évidence dans une population française l'existence d'une relation inverse entre l'appendicectomie et le développement ultérieur d'une RCH, après ajustement sur le facteur tabac. Ces résultats sont en accord avec ceux des études menées dans d'autres pays (tableau I). Dans une méta-analyse récente, le risque de RCH chez les sujets appendicectomisés était environ 3 fois plus faible que chez les sujets non appendicectomisés [23]. Comme cela était attendu, le taux d'appendicectomie dans notre étude était nettement supérieur à celui rapporté dans les autres pays (tableau I). En effet, l'incidence de l'appendicectomie en France avant 1990 était 3 à 5 fois supérieure à celle de l'Angleterre, des Etats-Unis, du Canada, des Pays-Bas et de la Norvège [20, 24].

La qualité d'une étude cas-témoins dépend étroitement de la procédure de recrutement des cas et des témoins. Dans notre travail, les cas et les témoins ont été rigoureusement appariés pour l'âge et le sexe. Il existait cependant une différence significative entre les deux populations pour le lieu de résidence. La population témoin était caractérisée par une prédominance citadine s'expliquant par la zone géographique de recrutement du Centre de Médecine Préventive lors du choix des témoins. Toutefois, cette différence n'impliquait pas un biais de sélection pour l'accès aux soins ; en effet, il n'existait pas de différence significative entre les taux d'appendicectomie chez les témoins ayant vécu en milieu citadin et en milieu rural. Le facteur « lieu de résidence » a été pris en compte dans l'analyse multivariée. Les cas de RCH inclus dans notre étude étaient des cas prévalents. De ce fait, une sur-représentation de maladies inflammatoires plus sévères est possible dans notre série. Toutefois, à l'inverse des cas incidents, le risque de diagnostic incertain ou incorrect est plus faible en raison du recul. Il est admis dans les registres de maladies inflammatoires intestinales qu'un recul de 24 mois est nécessaire à la classification correcte des RCH [22].

Dans notre étude, la relation inverse entre tabac et RCH n'atteint pas le seuil de significativité, probablement par manque de puissance. Néanmoins, ce facteur de confusion potentiel dans l'étude du lien entre appendicectomie et RCH a été pris en compte dans l'analyse multivariée sans en modifier les conclusions. Il apparaît dans notre série que l'appendicectomie est un facteur de protection plus fort que le tabagisme actif vis-à-vis de la RCH.

La démonstration d'un éventuel effet protecteur de l'appendicectomie suppose que le geste chirurgical est antérieur au début de la maladie. Pour cette raison, seuls les antécédents d'appendicectomie effectuée avant l'âge de début de la RCH ont été retenus dans notre étude, aussi bien chez les cas que chez leurs témoins appariés. Dans notre série, le délai moyen entre l'âge de début de la RCH et l'appendicectomie était de 17 ans (données non montrées).

Il est intéressant de noter que la plus faible fréquence de l'appendicectomie chez les malades atteints de RCH n'a pas été observée chez les malades atteints de maladie de Crohn. Certaines études ont même montré une association positive entre les 2 événements [6, 7]. En fait, il apparaît qu'un certain nombre de malades ont été appendicectomisés peu avant le diagnostic de maladie de Crohn, particulièrement dans la forme iléo-colique, probablement pour des symptômes en rapport avec la maladie inflammatoire méconnue [10, 11]. En tout état de cause, il n'y a pas d'argument épidémiologique en faveur d'un effet protecteur de l'appendicectomie contre la maladie de Crohn, ce qui suggère des mécanismes pathogéniques différents de ceux de la RCH.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la relation inverse entre appendicectomie et RCH. Les facteurs prédisposant à la RCH, immunitaires ou autres, pourraient

réduire le risque d'appendicite aiguë, expliquant le taux plus faible d'appendicectomie chez ces sujets. Aucune donnée clinique ou expérimentale n'étaye cette hypothèse. A l'inverse, l'appendicectomie pourrait protéger contre le développement ultérieur d'une RCH. L'appendice est un organe lymphoïde contenant des lymphocytes B et des lymphocytes T, principalement T4 helper [25]. La résection de l'appendice pourrait modifier l'équilibre entre lymphocytes T intestinaux helpers et suppresseurs en faveur des suppresseurs, ce qui pourrait exercer un effet protecteur vis-à-vis de la RCH. Une étude expérimentale a apporté des arguments en faveur de cette hypothèse en montrant le rôle de l'appendice dans l'apparition d'une colite inflammatoire dans un modèle animal [26]. Cette étude a été menée chez des souris invalidées pour le gène de la chaîne alpha du récepteur T. Ces animaux développent spontanément une colite inflammatoire similaire à la RCH chez l'homme. Mizoguchi et al. [26] ont mis en évidence dans ce modèle une prolifération des cellules lymphoïdes de l'appendice, environ 2 fois supérieure à celle des cellules lymphoïdes des plaques de Peyer, et le développement d'une colite inflammatoire chez 80 % des animaux au 7^e mois de vie. Une appendicectomie réalisée précocement avant la 5^e semaine de vie prévenait chez ces souris le développement de la colite inflammatoire. L'effet protecteur de l'appendicectomie disparaissait lorsqu'elle était réalisée au delà de la 12^e semaine. Cette étude expérimentale suggère que l'appendice joue un rôle précoce dans le développement de la colite inflammatoire chez les souris déficientes pour la sous-unité alpha du récepteur T [26]. Puisque l'appendice est un réservoir important de bactéries chez la souris, il pourrait être le site préférentiel de reconnaissance des antigènes de la flore colique et être à l'origine de la réponse immunitaire inappropriée déclenchant la colite inflammatoire.

En pathologie humaine, une inflammation de l'appendice est observée dans 34 à 86 % des pièces de colectomie provenant de malades atteints d'une RCH sans lésions du caecum [27-30]. Ces lésions appendiculaires dites « skip lesions » [31] se différencient histologiquement de celles d'une appendicite aiguë et sont similaires à celles de la RCH [30]. Ces constatations suggèrent également qu'une atteinte appendiculaire pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la RCH. Dans une observation récente, l'évolution d'une RCH distale chez un malade de 21 ans était améliorée par l'appendicectomie, suggérant que le rôle pathogénique de l'appendice ne serait pas limité chez l'homme à une phase précoce de la RCH [32].

Les amygdales font partie, avec l'appendice et les plaques de Peyer, du système lymphoïde digestif. A ce titre, le rôle de l'amygdalectomie dans la survenue des maladies inflammatoires intestinales a été également étudié. En accord avec les études antérieures [8, 10, 13, 14, 19], nous n'avons pas observé d'association significative entre amygdalectomie et survenue ultérieure d'une RCH.

En conclusion, notre étude confirme, dans une population française où le taux d'appendicectomie est élevé, l'existence d'une relation inverse entre appendicectomie et survenue d'une RCH. Un effet protecteur de l'appendicectomie pourrait s'expliquer par le rôle de l'appendice dans la réponse immunitaire inappropriée à l'origine de la RCH.

REMERCIEMENTS - Nous remercions l'ensemble des médecins du Centre de Médecine Préventive de Reims pour leur participation à cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:2-9.

