

LA MALADIE DE CROHN STÉNOSANTE

Présentation clinique, diagnostic et modalités de traitement

S. BOURSEAU (1), P. MEUNIER (3), C. COIMBRA (4), E. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale chronique touchant surtout les sujets jeunes et évoluant par poussées successives. Elle se complique fréquemment de sténoses se manifestant par les signes caractéristiques du syndrome occlusif, et ce, plus souvent en cas de sténoses iléales que coliques. La nature et la localisation de ces sténoses devront être définies de manière précise par différentes techniques dont l'endoscopie, l'entéro-(colo)-scanner ou l'entéro-(colo)-IRM. Ce bilan est indispensable afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique. En effet, l'évolution fibrosante des sténoses inflammatoires entraîne l'échec des traitements médicamenteux, nécessitant alors un recours au traitement instrumental endoscopique ou à la résection chirurgicale. Afin d'éviter cette évolution péjorative, il est important d'adopter des stratégies thérapeutiques précoces pour contrôler l'inflammation.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Crohn - Sténose - Inflammation*

STRICTURING CROHN'S DISEASE : CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

SUMMARY : Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease which mainly affects young people. This disease evolves in successive steps and is often complicated by strictures which express characteristic signs of occlusive syndrome, more often in case of ileal than colonic involvement. The nature and localisation of strictures should be precisely defined by different techniques like endoscopy, entero-(colo)-scanner or entero-(colo)-MRI. This work-up is essential to best adapt the therapeutic care. Indeed, the fibrosing evolution of inflammatory strictures causes medical treatment's failure which may lead to endoscopic dilatation or surgical resection. To avoid this negative evolution, it is mandatory to adopt early therapeutic strategy to control inflammation.

KEYWORDS : *Crohn's disease - Stricture - Inflammation*

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale touchant surtout les sujets de 20 à 40 ans avec un ratio homme/femme de 0,8. Son début est souvent insidieux (bien que quelquefois aigu, pouvant simuler par exemple une appendicite) et l'évolution naturelle de la maladie se caractérise par des phases alternatives de poussée-rémission tout au long de la vie. Les complications de cette maladie sont diverses, telles que les fistules, occlusions, perforations, hémorragies, voire néoplasies, mais la plus fréquente est la constitution d'une sténose. En effet, celle-ci se développe dans plus d'un tiers des cas et nécessitera le plus souvent une chirurgie.

Les sténoses peuvent être classées en différentes catégories, non seulement sur base de leur nature (inflammatoire, fibrosante ou néoplasique – cette dernière catégorie ne sera pas détaillée dans cet article), mais également selon leur localisation (grêle, colique ou anorectale). L'identification précise du type de sténose est

primordiale dans la mesure où la stratégie thérapeutique optimale varie d'un type à l'autre. Le phénotype sténosant, particulièrement dans sa composante fibreuse, répond globalement assez mal aux traitements médicaux. Il convient donc de l'identifier le plus précocement possible, à un stade où la composante inflammatoire dominante permet encore une efficacité thérapeutique.

Dans cet article, nous évoquerons d'abord les facteurs favorisant le développement d'une MC sténosante. Nous décrirons ensuite la présentation et l'évolution clinique des sténoses ainsi que leurs différentes classifications. Nous envisagerons finalement les modalités de traitement adaptées à chaque type de sténose.

FACTEURS FAVORISANTS

Alors que la plupart des patients présentent une MC non sténosante au moment du diagnostic, on constate l'apparition d'un caractère sténosant chez la majorité de ceux-ci 25 ans plus tard. Quels sont les facteurs favorisant une telle évolution ?

Selon une étude réalisée par le service de Gastro-Entérologie du CHU de Liège (1, 2), le développement précoce d'une MC sténosante serait influencé tout d'abord par la localisation de la maladie. En effet, une maladie iléale a une probabilité de complication sténosante plus élevée qu'une maladie colique. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette différence

(1) Etudiante 4^{ème} Master, Faculté de Médecine, Université de Liège.

(2) Chef du Service de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.

(3) Chef du Service d'Imagerie médicale, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, Service de Chirurgie abdominale, CHU de Liège.

dont le plus petit diamètre de la lumière iléale rendant plus vite une sténose significative sur le plan fonctionnel, ainsi que le type de réaction immuno-inflammatoire dans l'iléon comparé au côlon. Bien qu'une telle différence n'ait pas encore été formellement démontrée, des éléments étiologiques (l'association avec des variants du gène NOD2/CARD15) et physiopathologiques (un déficit de production de défensines par les cellules de Paneth) semblent spécifiques aux formes iléales de maladie de Crohn. L'implication directe et forte des variants du gène NOD2/CARD15 n'a toutefois pas été clairement démontrée. L'influence du génotype NOD2/CARD15 sur le comportement de la maladie est majoritairement liée à l'association plus nette entre ces variants et la localisation iléale de la maladie (1).

Ensuite, une maladie agressive, caractérisée par un grand nombre de poussées, est également associée à un développement rapide de sténoses. Le tabac favorise aussi ce type de complication, mais le mécanisme par lequel il agit doit encore être élucidé.

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION DES STÉNOSSES

NATURE

La classification des sténoses se base principalement sur leur nature. Celles qui nous intéresseront dans cet article sont les plus fréquentes, à savoir les sténoses inflammatoires et les sténoses fibrosantes; nous n'aborderons pas les sténoses néoplasiques même si leur risque est significativement accru dans la MC. Dans le premier type, la sténose est surtout créée par l'œdème issu de la réaction inflammatoire alors que, dans le deuxième type, elle résulte d'éléments cellulaires ou conjonctifs. En réalité, une sténose n'est jamais complètement inflammatoire ou complètement fibrosante. Il s'agit plutôt d'un mélange au sein duquel une des deux composantes prime puisque la fibrose est, en fait, le produit final de l'inflammation (3). Le processus normal de guérison d'une plaie de la paroi intestinale consiste en un phénomène inflammatoire aboutissant à une restitution tissulaire. Dans la MC, ce processus de réparation est dérégulé, conduisant alors à un remodelage tissulaire induisant la formation des sténoses (4).

LOCALISATION

Une autre classification des sténoses peut être réalisée sur base de leur localisation. Il s'agit le plus souvent d'une sténose iléale, colique ou anorectale. Les sténoses inflammatoires ou fibrosantes sont plus souvent iléales que coliques. Une sténose colique doit toujours faire rechercher un cancer colique sous-jacent.

La sténose anale présente des caractéristiques particulières. Sur le plan clinique, elle se manifeste par une constipation ou, au contraire, une incontinence, des émissions de selles difficiles et douloureuses, pouvant contenir du sang. Elle peut également être asymptomatique. Ces sténoses anales sont souvent associées à d'autres lésions anales et péri-anales de la MC, incluant des risques hypertrophiques, des ulcères et fissures, ainsi que des abcès et fistules (5).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Vu ses diverses localisations, la MC est une affection polymorphe pouvant se manifester par diverses associations des symptômes suivants : diarrhées et douleurs abdominales, qui dominent généralement le tableau, anorexie, amaigrissement, fièvre et manifestations extra-digestives (principalement articulaires, oculaires, hépatiques et cutanées). Certains autres symptômes sont plus caractéristiques des formes sténosantes. Il s'agit des symptômes (sub)occlusifs, voire d'une réelle obstruction intestinale qui se détecte par ce que l'on appelle classiquement le «carré de l'occlusion» : douleurs abdominales, arrêt des matières et des gaz, météorisme et vomissements, surtout présents et précoces si l'obstacle est haut.

En plus de cette symptomatologie occlusive, les sténoses, surtout iléales, peuvent se compliquer de fistulisations et d'abcès qui vont modifier le tableau clinique. Celui-ci peut même évoluer vers un tableau plus grave de péritonite aiguë par perforation du grêle, nécessitant alors une chirurgie d'urgence (6-9).

DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION

L'endoscopie est actuellement la technique de référence pour évaluer l'activité inflammatoire de la MC. Elle permet, en effet, d'apprécier de façon précise le caractère, le nombre et l'étendue des lésions muqueuses. Dans le

cadre des sténoses, l'endoscopie est particulièrement intéressante à deux égards. D'une part, elle permet d'exclure une sténose néoplasique, diagnostic à ne pas négliger par le clinicien et qu'il conviendra d'exclure par prélèvements biopsiques. D'autre part, l'endoscopie a un intérêt thérapeutique car elle permet de réaliser des dilatations et, ainsi, de réduire ou résoudre l'obstruction progressive créée par la sténose (cfr. infra) (10, 11). L'endoscopie n'est toutefois pas sans inconvénient : elle est invasive; elle évalue principalement le côlon et l'iléon terminal alors que la maladie peut atteindre l'ensemble du tube digestif, et elle n'étudie que la surface muqueuse alors que les lésions pariétales extra-muqueuses sont fréquentes (12).

Dans le cadre d'une exploration abdominale plus globale, l'imagerie en coupes est un autre mode d'exploration. Elle permet, non seulement, d'évaluer le calibre de la sténose, mais aussi l'état de la paroi (son statut inflammatoire) et les complications extra-luminales éventuellement associées (abcès, fistules...) (10). Cependant, l'exposition répétée des patients aux rayons X n'est pas sans conséquence : plusieurs études récentes ont montré que près de 20 % des patients atteints de maladie de Crohn atteignaient des taux d'irradiation susceptibles d'accroître leur risque de développer certains cancers (13, 14). Pour cette raison, l'entéro-(colo)-IRM doit, le plus souvent, remplacer le CT scanner. Cependant, la stratégie de mise au point doit être adaptée en fonction du degré d'urgence, de l'âge du (de la) patient(e) et de la disponibilité de la technique.

L'entéro-(colo)-IRM a montré sa grande efficacité pour quantifier l'activité inflammatoire de la MC lors d'une poussée, ainsi que pour évaluer les dommages tissulaires. Elle permet de mettre en évidence les principaux signes de la MC tels que l'épaississement pariétal grêle (> 3 mm), l'œdème sous-muqueux, le rehaussement pariétal, les ulcérations muqueuses, le signe du peigne (hyperémie mésentérique), l'infiltration de la graisse mésentérique, les ganglions mésentériques (> 5 mm de petit axe), abcès, fistules et signes de perforation (ces trois derniers signes témoignant d'une atteinte pénétrante), et les remaniements fibro-sténosants. C'est principalement l'association de plusieurs de ces signes qui suggérera une maladie active (12, 15). Quatre d'entre eux permettent de quantifier l'activité de la maladie. Il s'agit de l'épaississement pariétal, du rehaussement, de l'œdème sous-muqueux et

de la visualisation d'ulcérations muqueuses (12). Couplés à l'existence d'une lésion sténosante, ils permettent d'en suspecter le caractère inflammatoire actif.

Le dommage tissulaire, quant à lui, peut être quantifié par le score de Lémann. Ce score est basé sur les résections intestinales subies par le patient ainsi que sur les lésions considérées comme peu ou pas réversibles : sténoses fibreuses et lésions pénétrantes. Les lésions sténosantes font, donc, bien partie de l'évaluation et de la quantification du dommage tissulaire, et l'IRM joue un rôle central dans cette évaluation.

Plus récemment encore, des études ont porté sur la prédiction du risque de récurrence et d'évolution de la MC grâce à l'exploration par entéro-(colo)-IRM. Quatre critères IRM ont ainsi été mis en avant comme étant les meilleurs prédicteurs du délai de récurrence, supérieurs même aux biomarqueurs. Il s'agit de l'intensité du rehaussement pariétal (signe de la cible), de la présence d'ulcère(s) et de la présence de fistule(s). Ceux-ci seraient, dès lors, prédictifs d'un délai de récurrence plus court (médiane) chez les patients cliniquement quiescents (16). De nouveau, ces signes, en association avec une sténose, pourraient témoigner du caractère instable et potentiellement évolutif de la maladie.

MODALITÉS DE TRAITEMENT

La mise en route d'une stratégie optimale de traitement de la maladie de Crohn sténosante nécessite un bilan préalable précis. Ce bilan, basé sur l'endoscopie et l'imagerie en coupes, permet de déterminer la localisation des sténoses, leur nombre, leur longueur et leur caractère inflammatoire plus ou moins marqué (17). Il est important de noter qu'une sténose asymptomatique ne justifie pas de prise en charge spécifique, hormis l'exploration préventive visant toujours à exclure une maladie néoplasique sous-jacente. Le traitement de fond de la maladie de Crohn par immunosuppresseur ou anti-TNF est important pour diminuer le risque de progression de la maladie et, plus particulièrement, de la sténose, mais au-delà de cela, il n'y a aucun argument pour proposer un traitement endoscopique de dilatation ou chirurgical de résection dans le cadre d'une sténose asymptomatique.

Les options thérapeutiques comprennent des mesures diététiques, un traitement symptomatique, des traitements visant à contrôler l'inflammation, des traitements endoscopiques ou des traitements chirurgicaux. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de thérapeutique médicamenteuse spécifiquement anti-fibrosante. Néanmoins, le contrôle précoce de l'inflammation semble diminuer le risque de fibrose (18). Les mesures diététiques sont d'application quasi systématiquement, surtout s'il existe une symptomatologie subocclusive : il s'agit d'un régime excluant les fibres longues (asperges, poireaux, etc.) ou les résidus volumineux (champignons, pois, noix, peaux de pommes) et insistant sur une mastication consciencieuse et complète afin de réduire le risque d'occlusion. Les traitements symptomatiques utiles sont essentiellement les antispasmodiques.

Les anti-inflammatoires susceptibles d'avoir un impact sur les sténoses intestinales et coliques de la maladie de Crohn sont de trois types : les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF.

Les *corticoïdes* sont les médicaments ayant l'effet symptomatique le plus rapide. Néanmoins, ils sont associés à des effets secondaires importants, ils ne favorisent pas la cicatrisation des lésions muqueuses sous-jacentes et certaines études expérimentales suggèrent même qu'ils pourraient favoriser la fibrose, voire les complications fistulisantes associées (19). Les corticoïdes topiques comme le budésonide ont moins d'effets secondaires mais sont moins efficaces. Pour ces différentes raisons, les corticoïdes sont réservés au traitement court des situations aiguës incluant les occlusions.

Les *immunosuppresseurs*, comme les analogues de purine (azathioprine, mercaptopurine) et le méthotrexate, ont, surtout, un effet d'épargne corticoïde. Ils agissent relativement lentement (1 à 3 mois) et peuvent donc être utiles pour la maintenance après l'administration de corticoïdes. Leur effet sur les formes sténosantes de la maladie de Crohn n'a jamais été spécifiquement étudié.

Les *traitements anti-TNF* ont, dans les sténoses intestinales et coliques, une efficacité symptomatique et un délai d'action intermédiaire entre les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Ils ont toutefois des avantages majeurs sur les corticoïdes : ils présentent nettement moins d'effets secondaires, permettent la cicatrisation des lésions muqueuses sous-

jaçantes et sont capables d'interrompre le processus évolutif de la maladie et le dommage tissulaire. Quelques observations cliniques avaient fait soupçonner un éventuel rôle profibrosant des anti-TNF. Des études expérimentales n'ont pas confirmé cette hypothèse. De plus, sur de larges séries de malades traités par anti-TNF, il n'a pas été observé d'augmentation des formes sténosantes de la maladie (20).

Tant les corticoïdes que les immunosuppresseurs et les anti-TNF voient toutefois leur efficacité limitée dans les formes sténosantes de la maladie de Crohn en raison de la composante fibreuse répondant mal à ces traitements. Des études sont en cours avec plusieurs techniques (IRM, PET-Scan, échographie) visant à prédire les chances de réponse d'une sténose de MC à ces différents traitements, en fonction des caractéristiques de la sténose. Plus les sténoses sont étendues et de localisation problématique pour une éventuelle sanction chirurgicale, plus on tentera d'optimiser les traitements médicamenteux avant d'envisager une approche chirurgicale. Une étude récente prospective multicentrique du GETAID (étude CREOLE) a montré un taux de réponse à court terme de > 50 % dans les formes subocclusives de MC, avec une réponse soutenue dans près d'un tiers des cas. Cette étude a également permis d'identifier des prédicteurs de non-réponse, tels que l'existence d'une fistule au niveau de la sténose et certains paramètres du rehaussement de la paroi intestinale après injection de produit de contraste (21).

Un traitement endoscopique est une bonne alternative chez des patients ayant une sténose intestinale courte (< 5 cm) et accessible par l'endoscope. Le gastro-entérologue peut, par cette voie, procéder à la dilatation de la sténose à l'aide d'un ballon passé par le canal opérateur de l'endoscope. Le succès de cette intervention est élevé, mais l'efficacité à long terme de la dilatation est moindre, avec une récurrence des symptômes dans 40 à 53 % des cas à un an. La longueur de la sténose (> 4 cm) est un facteur prédictif d'échec du traitement. De plus, la dilatation est associée à un risque de perforation. Ce risque est néanmoins faible en cas de dilatation prudente avec des ballons inférieurs à 20 mm. La procédure de dilatation peut également s'accompagner, dans certains cas, d'injections de corticoïdes, dont la valeur ajoutée pour l'efficacité de la dilatation reste controversée (22).

En cas d'échec de ces mesures, le plus souvent dans le cas de sténoses de plus de 4-5 cm et à composante fibreuse dominante, un traitement chirurgical sera envisagé. Les deux types principaux de chirurgie consistent en une résection ou en une stricturoplastie. Il est nécessaire d'être attentif aux complications post-opératoires (telles les fistules) surtout en présence de facteurs de risque que sont un état de dénutrition sévère, un abcès intra-abdominal ou un traitement par corticoïdes depuis plus de trois mois. La résection devra être la plus courte possible dans un esprit d'épargne intestinale. Les marges de résection doivent être macroscopiquement saines pour favoriser une bonne qualité de suture, mais l'atteinte histologique des marges ne représente pas un facteur de risque majeur de rechute ou de complication. La stricturoplastie, qui consiste à inciser la sténose longitudinalement et à la suturer transversalement, permet d'élargir le calibre de la lumière intestinale sans résection. Les résultats à moyen et long termes semblent équivalents à ceux de la résection. Comme pour la dilatation endoscopique toutefois, la longueur de la sténose représente un facteur limitant. Cette technique est surtout réservée à des sténoses courtes, mais non accessibles à la dilatation endoscopique, et peut être couplée à la résection des sténoses plus longues en cas de sténoses multiples. Des avancées techniques permettent cependant aujourd'hui de réaliser des stricturoplasties plus longues (23).

EN CONCLUSION

La reconnaissance du caractère sténosant d'une MC et l'identification du type de sténose est donc d'une importance majeure pour la prise en charge appropriée du patient. Il est important de se rappeler que l'apparition d'une sténose au cours d'une MC est favorisée par la localisation iléale de la maladie. La sténose ainsi formée sera majoritairement de type inflammatoire pouvant évoluer en sténose fibrosante. Il est important de clarifier la nature de la sténose notamment par l'utilisation de l'imagerie (principalement par IRM) et de l'endoscopie. Sur ce plan, il ne faut pas oublier qu'il existe un troisième type qui n'a pas été abordé ci-dessus : les sténoses néoplasiques. Bien qu'elles soient plus rares, le clinicien et le radiologue doivent toujours y penser et réaliser les biopsies nécessaires à leur identification. Une fois le caractère de la sténose

clairement identifié, on pourra alors décider du traitement le plus adéquat : hygiéno-diététique, médicamenteux, endoscopique ou chirurgical. La fibrose intestinale à l'origine des sténoses répond mal aux traitements médicamenteux actuellement disponibles. Il faut donc adopter des stratégies thérapeutiques précoces contrôlant complètement l'inflammation et les lésions intestinales, de manière à minimiser le risque de développement de ce type de complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al.— Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*, 2003, **52**, 552-557.
2. Loly C, Belaiche J, Louis E.— Predictors of severe Crohn's disease. *Scan J Gastroenterol*, 2008, **43**, 948-954.
3. Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, et al.— Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2007, **102**, 439-448.
4. Alsaleh AA, Kuemmerle JF.— Development and treatment of fibrosis in Crohn's disease. *Practical Gastroenterology*, 2013, **37**, 32-41.
5. Fields S, Rosainz L, Korelitz BL, et al.— Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, **14**, 29-31.
6. Fattorusso V, Ritter O.— Maladie de l'appareil digestif, in Masson Ed, *Vademecum clinique*. Masson, Milan, 1998, 979-981.
7. Sachar DB.— Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, in Beers MH. Ed., *Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique*, quatrième édition française. D'Après, Paris, 2006, 152-155.
8. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K.— Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*, 2014, **13**, 467-471.
9. Schraut WH., Block GE.— Enterovesical fistula complicating Crohn's ileocolitis. *Am J Gastroenterol*, 1984, **79**, 186-90.
10. Rieder F, Zimmerman E, Remzi F, et al.— Crohn's disease complicated by strictures : a systematic review. *Gut*, 2013, **62**, 1072-1084.
11. Chevaux J-B, Bulois P.— Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc*, 2013, **43**, 129-133.
12. Cousin F, Louis E, Meunier P.— Crohn's disease and MRI : assessment of inflammatory activity and tissue damage. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 1502-1506.
13. Young W, Hyman N, Osler T.— Predictors of excessive CT Scan use in a surgical cohort of patients with Crohn's disease. *Postgraduate Medicine*, 2013, **125**, 94-99.

14. Cipriano LE, Levesque BG, Zaric GS et al.— Cost-effectiveness of imaging strategies to reduce radiation-induced cancer risk in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, **18**, 1240-1248.
15. Gallego J, Echarri A, Porta A, et al.— Ileal Crohn's disease : MRI with endoscopic correlation. *Eur J Radiol*, 2011, **80**, 8-12.
16. Meunier P.— *Apport de l'entéro-colo IRM dans le suivi de la maladie de Crohn : nouvelles perspectives*. Université de Liège, Faculté de Médecine, Liège, 2015, 98-105
17. Vahedi K, Pautrat K, Mourard B.— Prise en charge des sténoses au cours de la maladie de Crohn. *Hépatogastro*, 2008, **15**, 32-38.
18. Johnson LA, Luke A, Sauder K, et al.— Intestinal fibrosis is reduced by early elimination of inflammation in a mouse model of IBD: impact of a «Top-Down» approach to intestinal fibrosis in mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, **18**, 460-471.
19. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, et al.— Steroid use in Crohn's disease. *Drugs*, 2014, **74**, 313-324.
20. Lichtenstein G, Olson A, Travers S, et al.— Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2006, **101**, 1030-1038.
21. Bouhnik Y, Carbonnel Fr, Laharie D, et al.— Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's Disease and symptomatic small bowel stricture: a Multi-centre, Prospective, Observational Cohort Study (CREOLE). *Gastroenterology*, 2015, **148**, S-62.
22. Linares L, Moreira LF, Andrews H.— Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg*, 1988, **75**, 653-655.
23. Michelassi F, Sultan S.— Surgical treatment of complex small bowel Crohn disease. *Ann Surg*, 2014, **260**, 230-235.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. E. Louis, Service de Gastro-Entérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : Edouard.louis@ulg.ac.be