

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animal

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologique

Spécialité : *Immunologie moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique de la maladie de crohn dans l'est algérien

---

Présenté par: Sebane Amani  
Aissani Imene  
Mizane Rania

Le 27/06/2022

Jury d'évaluation :

**Encadreur** : Dr. TEBBANI Fethi (M.C.A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
**Co-encadreur** : Dr FERMASSE Makhlof (M.A - CHU Ben Badis, Constantine).  
**Examineur 1** : Pr ELOUAR Ibtissem (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
**Examineur 2** : Dr MECHATI Chahinez (M.A.A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 - 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

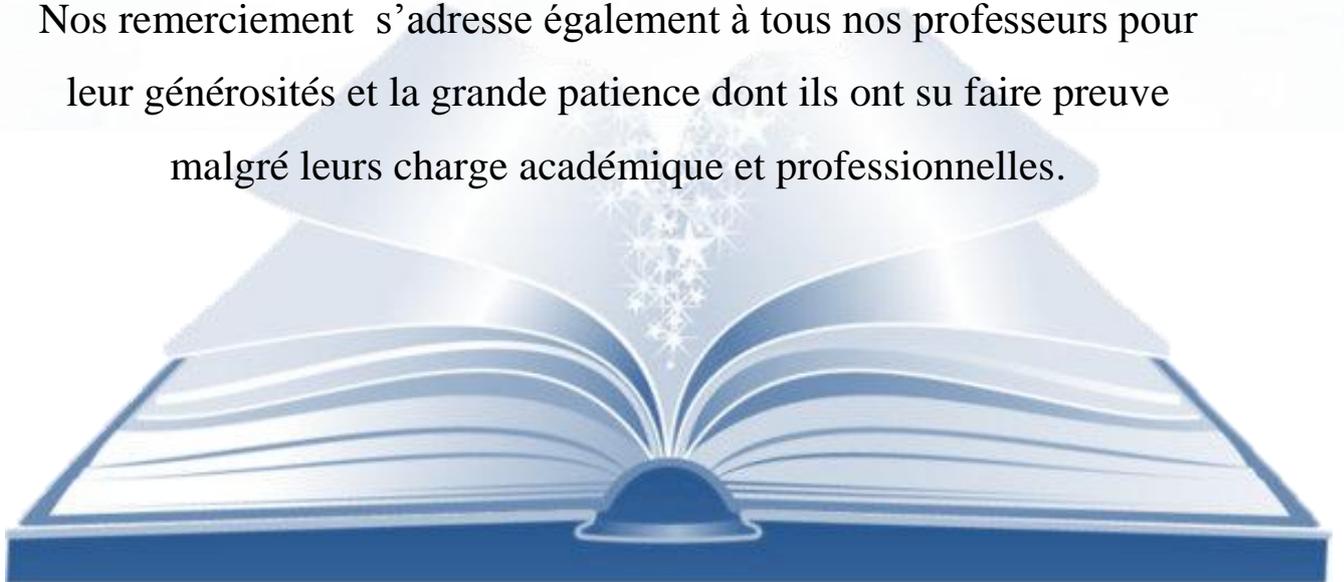
# Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr. TEBBANI FETHI**, On le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

En premier lieu nos remerciements s'adressent aux **Pr. Bouteraa Fouad** chef de service d'hépto-gastro-entérologie de CHU Ben Badis et également nos remerciement s'adressent vivement au Co-encadreur **Dr. FERMASSE Makhlouf** pour son aide pratique dans notre mémoire .

Nous tenons également à remercier **Pr. ELOUAR Ibtissem** et **Dr. MECHATI Chahinez** d'avoir accepter examiner notre travail. Nos remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leur générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charge académique et professionnelles.





# *Dédicace*

Ma chère mère et mon amour Meghithi Chamia la reine du cœur ,  
et a cause de elle je suis ici aujourd'hui ( je t'aime du fond du cœur  
et merci pour ton soutien).

Mon cher et affectueux père Mizane Samir qui ne me quitte a  
aucune étape de ma vie s'il ne m'y encourage, grâce à quoi j'ai  
réussi ( je t'aime du fond du cœur et merci pour ton soutien).

Mon cher mari Brihmate Sofien qui m'encourage a tous les étapes  
de ma vie (merci pour ton soutien).

Mes frères Haythem, Ayoub , Louay et ma sœur Oumaima

Et bien sûr mes chères amies Sebane Amani et AIssani avec qui j'ai  
passé des beaux moments.

**Rania**





# Dédicace

Avec mes sentiments de gratitude les plus profonds,

Je dédie ce modeste travail : A la lumière de mes yeux , l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études , pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance , courage et sécurité

A mon père pour ses encouragements incessants et son soutien moral aux moments difficiles qui furent pour moi meilleurs gages de réussite. Que Dieu les protège et que ce travail soit la preuve modeste d'une reconnaissance infinie et d'un profond amour pour eux

A mon cher mari **zineddine** qui m'encourage toujours à aller plus loin . Merci de m'avoir montré beaucoup de patience durant les moments les plus stressants

Et bien sûr A mes chères sœurs et mes chers frères pour leurs encouragements permanents , et leur soutien moral ,

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible  
je vous dis merci

**Imene**





# *Dédicace*

Je dédie ce travail

À une lumière qui éclaire ma vie À un nuage qui m'égare À la main  
qui m'aide quand je trébuche À celle qui m'a porté et m'a donné la  
vie À la reine de mon cœur A ma maman qui m'a soutenu et  
encouragé durant ces années d'études qu'elle trouve ici le  
témoignage de ma profonde reconnaissance

A ma famille ; ce qui ont partagé avec moi tous les moments  
d'émotion lors de la réalisation de cette mémoire ; ils m'ont  
chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon  
parcours

A mes amis ; mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et  
la vivacité

A tous ceux que j'aime

**Amani**



## Résumé

La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932. Elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec un grand risque d'apparition de manifestations extra- intestinales.

Notre but principal est d'introduire une meilleure compréhension de la maladie de Crohn à la communauté scientifique biologique de notre région, et de comprendre l'étude des aspects épidémiologiques de la population de l'Est de l'Algérie.

Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 61.53% avec un sexe ratio de 0.6, la tranche d'âge la plus touchée est 20-30 ans (40.38%). La majorité des malades ont présenté une localisation iléocolique (71.15%) suivie par la localisation iléon terminal (17.30%), le phénotype sténosant était plus fréquent (46.15%) par rapport aux autres phénotypes. Les facteurs de risques étudiés ; appendicectomie, tabagisme et contraception orale, présentaient 23.07%, 9.61% et 28.84% respectivement. 42.30% des cas étudiés présentaient des complications anales dont la fistule anale était la plus fréquente (25%). 65.38% des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi lesquelles l'arthralgie était la plus fréquente (52%).

**Mots clés : maladie de Crohn, tube digestif, épidémiologie, anatomopathologie.**

## **Abstract**

Crohn's disease is a pathology described for the first time in 1932. It can affect any part of the digestive tract, from the mouth to the anus, with a great risk of occurrence of extra- intestinal manifestations.

Our main objective is to introduce a better understanding of Crohn's disease to the biological science community in our zone. We divided our work into two parts; the first part comprises the study of the epidemiological aspects of the population in eastern Algeria and the second part is the anatomopathological study, which includes the description of the pathological histological changes associated with Crohn's disease.

Our results showed a male predominance of 61.53% with a female/male sex ratio of 0.6, the most affected age group is 20-30 years (40.38%). The majority of patients had ileocolic localization (71.15%) followed by terminal ileum localization (17.30%), the inflammatory phenotype was more frequent (46.15%) compared to the other phenotypes. Risk factors studied; appendectomy, smoking and oral contraceptives, were 23.07%, 9.61% and 28.84%, respectively. 42.30% of the studied cases had anal complications, of which the most frequent was anal fistula (25%). 65% of patients presented extra-intestinal manifestations among which arthralgia was the most frequent (52%).

**Key words: Crohn's disease, digestive tract, epidemiology, anatomopathology**

## ملخص:

تم اكتشاف مرض كرون لأول مرة في عام 1932 وهو مرض يمكن أن يؤثر على أي جزء من الجهاز الهضمي من الفم أي فتحة الشرج، مع ارتفاع خطر تطور مظاهر خارج معوية.

هدفنا الرئيسي هو تقديم فهم أفضل لمرض كرون الى المجتمع العلمي البيولوجي في منطقتنا، ودراسة وبائية لعينة من سكان شرق الجزائر.

في دراستنا لاحظنا غلبة العنصر الذكوري (61,53%) مع نسبة جنس الاناث على الذكور (0,6) الفئة العمرية الاكثر إصابة بهذا المرض هي (20-30 سنة) بنسبة (40,38%) وكان المرض عند اغلب المرضى لفائتي قولوني بنسبة (71,15%)، يليه موقع نهاية الدقاق بنسبة (17,30%)، وكان النمط الظاهري الاكثر شيوعا (46,15%). نسبة الى الانماط الاخرى.

عوامل الخطر المدروسة هي: استئصال الزائدة الدودية، التدخين، وحبوب منع الحمل، حيث كانت نسبتها (23,07%)، (9,61%)، (28,84%) على التوالي. عانى (42,30%) من الحالات التي تمت دراستها من المضاعفات اكثرها شيوعا كان الناسور الشرجي بنسبة (25%) من بين (65,38%) من الحالات التي عانت من المظاهر الخارج معوية كانت الآلام المفصلية الاكثر شيوعا بنسبة (52%).

## *Sommaire*

<b>Remerciements</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Sommaire</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Liste des Abréviations</b>	
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>PARTIE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF</b>	<b>4</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Les organes du tube digestif .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. La bouche ou la cavité buccale.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Le pharynx.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. L'estomac .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4. L'intestin .....</b>	<b>5</b>
<b>3. L'anatomie de la paroi du tube digestif.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Les couches de la paroi du tube digestif .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle.....</b>	<b>9</b>
<b>3.3. La structure de la muqueuse colique .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Système immunitaire de la paroi intestinale .....</b>	<b>10</b>
<b>PARTIE II : LA MALADIE DE CROHN</b>	<b>11</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Histoire de la maladie de Crohn .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Épidémiologie de la Maladie de Crohn.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Le Gradient Nord-Sud... ..</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Distribution selon l'âge et le sexe.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Étiologie de la maladie de Crohn.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1. Les facteurs génétiques .....</b>	<b>15</b>
<b>4.2. Les facteurs immunologiques .....</b>	<b>18</b>
<b>4.3. Les facteurs environnementaux.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4. Le rôle du microbiote intestinal .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Physiopathologie de la maladie de Crohn .....</b>	<b>25</b>
<b>6. Les signes cliniques de la Maladie de Crohn... ..</b>	<b>27</b>

6.1. Les manifestations intestinales .....	28
6.2. Une atteinte proctologique.....	28
6.3. Les manifestations extra- intestinales... ..	29
6.4. Complications à long terme associées à la maladie de Crohn.....	30
7. Diagnostic de la maladie de Crohn.....	31
7.1. La localisation topographique.....	31
7.2. Évaluation de l'activité de la maladie de Crohn .....	31
7.3. Diagnostic différentiel .....	31
7.4. Colonoscopie et la prise des biopsies .....	33
7.5. Imagerie .....	33
7.6. Les marqueurs sérologiques : les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae .....	33
7.7. L'anatomopathologie de la maladie de Crohn .....	33
<b>CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES</b>	
I - ETUDE EPIDERMIOLOGIQUE .....	37
<b>CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
1. Paramètres épidémiologiques .....	41
Répartition de la population selon le sexe	41
Répartition de la population selon l'âge	41
Répartition de la population selon la localisation de la maladie	42
Répartition de la population selon le phénotype de la maladie	43
Répartition de la population selon les antécédents familiaux	44
2. Répartition de la population selon les facteurs de risque .....	44
Appendicectomie .....	44
Tabagisme .....	45
Contraception orale.....	46
3. Répartition de la population selon les manifestations de la maladie de Crohn .....	46
Les manifestations cliniques .....	46
Les complications digestives .....	47
Complications extra-digestifs .....	48
Conclusion générale	50
Annexe	52
Référence	56

## Liste des figures

<b>Figure 1 : Système digestif et les glandes exocrines associées [Smith et Morton, 2010].</b>	<b>4</b>
<b>Figure 2 : Anatomie de la paroi du tube digestif [Tate, 2004].</b>	<b>8</b>
<b>Figure 3 : Structure de la paroi de l'intestin grêle [Bender et al., 2005].</b>	<b>9</b>
<b>Figure 4 : Représentation schématique du gène et de la protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes [Mennecier, 2011].</b>	<b>17</b>
<b>Figure 5 : Signalisation pro-inflammatoire médiée par NOD1 et NOD2. [Kaparakis-Liaskos et Philpott, 2013].</b>	<b>18</b>
<b>Figure 6 : Activités de l'axe IL-23/Th17 dans l'intestin. [Maloy, 2013].</b>	<b>21</b>
<b>Figure 7 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B) [Abraham et Cho, 2009].</b>	<b>28</b>
<b>Figure 8 : Répartition de la population selon le sex.</b>	<b>41</b>
<b>Figure 9 : Répartition de la population selon l'âge .</b>	<b>41</b>
<b>Figure 10 : Répartition de la population selon la localisation .</b>	<b>42</b>
<b>Figure 11 : Répartition de la population selon le phénotype .</b>	<b>43</b>
<b>Figure 12 : Répartition de la population selon les antécédents familiaux .</b>	<b>44</b>
<b>Figure 13 : Répartition de la population selon le facteur de risque appendicectomie.</b>	<b>44</b>
<b>Figure 14 : Répartition de la population selon le facteur de risque Tabagisme.</b>	<b>45</b>
<b>Figure 15 : Répartition de la population selon le facteur de risque contraception orale.</b>	<b>46</b>
<b>Figure 16 : Répartition de la population selon les manifestation clinique .</b>	<b>46</b>
<b>Figure 17 : Répartition de la population selon les complication digestive .</b>	<b>47</b>
<b>Figure 18 : Répartition de la population selon les complication extra-digestive</b>	<b>48</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I: Incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques.</b>	<b>14</b>
<b>Tableau II: Localisation de la maladie et ses symptômes apparentés.</b>	<b>27</b>
<b>Tableau III: Manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn [Rothfuss et al., 2006].</b>	<b>31</b>



# Introduction



La maladie de Crohn fait partie des deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) les plus fréquentes, le deuxième étant la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI sont des affections cryptogéniques regroupant un certain nombre de pathologies qui présentent en commun une inflammation chronique de l'intestin [Beaugerie, 2005].

La maladie de Crohn, est caractérisée par une atteinte de manière discontinue l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus), avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon. Quant à la RCH, elle atteint exclusivement le rectum et le colon en s'étendant de manière continue vers le caecum sans toucher l'intestin grêle, et avec ou sans atteinte anale [Melmed et Abreu, 2004].

La maladie de Crohn survient chez les personnes de tout âge avec un pic d'apparition chez le jeune adulte entre 15 et 30 ans, et dure toute la vie [Beaugerie, 2005]. L'épidémiologie descriptive sur la maladie de Crohn qui est l'étude de l'incidence, de la prévalence et de l'évolution dans le temps de ces deux paramètres, est une meilleure approche qui peut orienter vers des pistes étiologiques. À l'échelle mondiale, la progression de cette pathologie diffère d'un pays à l'autre, principalement en fonction du niveau d'industrialisation et des situations socio-économiques, montrant des fréquences élevées dans les pays développés et elle apparaît peu fréquente dans les pays en développement [Gower-Rousseau, 2012]. Cependant, l'incidence et la prévalence de la maladie de Crohn tendent à augmenter dans ces régions du monde au fur et à mesure de leur industrialisation [Thompson et *al.*, 1996].

La maladie de Crohn reste jusqu'à nos jours une maladie idiopathique (d'étiologie inconnue). Cependant, les progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes pathogènes qui engendrent cette inflammation intestinale ont mis un accord général sur le caractère multifactoriel de cette maladie, dans lequel une prédisposition génétique, les facteurs environnementaux, la flore microbienne intestinale et le système immunitaire sont tous impliqués dans le maintien de la réaction inflammatoire chronique [Xavier et Podolsky, 2007]. Les résultats récents de plusieurs chercheurs s'inclinent vers la défaillance du système immunitaire intestinal notamment la rupture de tolérance probablement vis-à-vis aux antigènes microbiens intraluminaux, aux antigènes alimentaires et aux autres éléments de microbiote qui sont inoffensifs et bénéfiques [Benkhadra et Humbel, 2008 ; Bamias et *al.*, 2005].

La maladie de Crohn est caractérisée par l'évolution par poussées, entrecoupées de périodes de tranquillité de durée variable dites des phases de rémission. Elle s'accompagne avec les symptômes cliniques tels que la diarrhée chronique parfois avec une rectorragie, les douleurs abdominales dû à une inflammation transmurale, la fièvre inexplicquée, la perte de poids et les complications intestinales telles que les fissures anales, les fistules, les abcès ano-périnéaux et les sténoses anales. Les manifestations extra- intestinales liées à l'activité de la maladie de Crohn peuvent apparaître au niveau de la peau, de la cavité buccale, des yeux, du foie et des articulations [Orchard et *al.*, 1998].

L'objectif principal de ce travail est de fournir les informations essentielles à la communauté scientifique biologique basant sur les résultats obtenus dans notre travail, afin d'établir une meilleure compréhension de la maladie de Crohn.

Ce travail traite l'étude des aspects épidémiologiques chez des sujets atteints de la maladie de Crohn sur la population de l'Est de l'Algérie, en comparant nos résultats avec ceux des différentes publications.



# Chapitre 1 :

## **Rappels**

## **Bibliographiques**



## PARTIE 1 : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

## 1. Généralités

Le tube digestif est un long tube qui traverse le corps. Il est entouré par des parois musculaires tapissé d'un épithélium et fermé à chaque extrémité par un sphincter. La première fonction de ce tube digestif est de faire passer les nutriments, l'eau et les électrolytes vers le milieu intérieur du corps. Pour faire ceci il secrète des enzymes pour transformer les macromolécules en molécules suffisamment petites pour être absorbées. Après l'absorption et le transfert des nutriments vers les cellules de l'organisme, les molécules absorbées sont utilisées ou stockés selon le métabolisme cellulaire [Silverthorn, 2007].

## 2. Les organes du tube digestif

L'appareil digestif est composé de Tractus gastro-intestinal (la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et l'intestin gros), et les organes associés (les glandes salivaires, le pancréas et le foie) (figure 1).

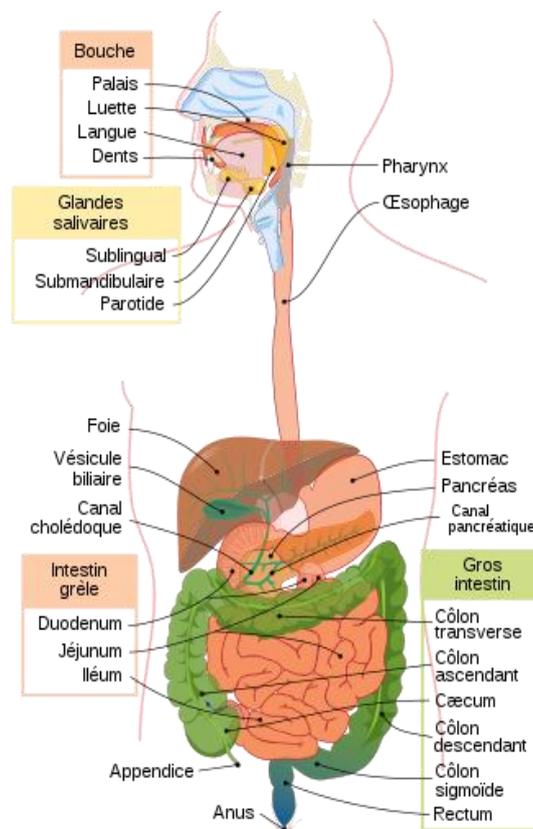


Figure 1 : Système digestif et les glandes exocrines associées [Smith et Morton, 2010].

## 2.1. La bouche ou la cavité buccale

C'est le premier lieu de la digestion physique et chimique. La digestion physique se fait par les dents qui se mâchent par les muscles de la mâchoire [Rogers, 2011]. Durant la mastication, les aliments sont broyés, fragmentés et mélangés à la salive [Sherwood, 2006]. La salive secrétée par 3 paires des glandes salivaires (les parotides, les sous maxillaires et sublinguales) intervient dans la digestion chimique [Rogers, 2011].

## 2.2. Le pharynx

Le pharynx est une conduite musculo-membraneuse qui est un carrefour des voies aériennes et des voies digestives, il est donc nécessaire qu'il y ait des dispositifs de guidage des aliments et de l'air vers la bonne conduite en aval du pharynx [Sherwood, 2006].

## 2.3. L'estomac

Après, les aliments passent à l'estomac où la mixture avec le suc gastrique a lieu sous ses contractions qui assurent la digestion des glucides et des protéines [Rogers, 2011]. L'estomac est un organe en forme de sac qui peut contenir jusqu'à deux litres de liquides au maximum remplissage [Silverthorn, 2007]. Les parties formant l'estomac sont ; le cardia (jonction de l'estomac avec l'œsophage), le fundus, le corps (partie la plus grande), l'antrum et enfin le pylore qui est la jonction avec l'intestin grêle [Schaffler et Menche, 2004].

## 2.4. L'intestin

L'intestin débute de l'estomac et se termine par l'anus, il assure la digestion et le passage des nutriments vers le sang. Il est divisé en deux parties : l'intestin grêle et le gros intestin [Schaffler et Menche, 2004].

### 2.4.1. L'intestin grêle

L'intestin grêle est le principal organe de la digestion [Marieb, 2008]. C'est un long tube musculaire de  $795.5 \pm 129$  cm de longueur [Hounnou et al., 2002], de 2.5 cm de diamètre. Il lie l'estomac (sphincter pylorique) avec le gros intestin (valve iléo-caecale) [Marieb, 2008]. L'intestin grêle est divisé en 3 parties :

**a) Le duodénum**

C'est le segment le plus court de l'intestin grêle. Son rôle principal est de mélanger le chyme avec la bile provenant du foie et le suc du pancréas. Le conduit pancréatique et le conduit cholédoque s'unissent à la hauteur de duodénum pour constituer l'ampoule hépatopancréatique contrôlé avec le sphincter d'Oddi. Le passage de chyme est contrôlé par le sphincter pylorique. [Marieb, 2008]. Le duodénum présente deux types de glandes :

**i) Cryptes de Lieberkuhn**

Entre les villosités, s'enfoncent les cryptes tubulaires que l'on appelle les cryptes de Lieberkuhn où une partie du suc digestif est fabriquée et qui sera après mélangé au bol alimentaire [Schaffler et Menche, 2004].

**ii) Glandes de Bruner**

On les trouve uniquement dans le duodénum. Elles sont situées en profondeur dans la paroi intestinale, dans la sous-muqueuse. Elles sont riches en cellules muqueuses caliciformes et elles fabriquent, avec les autres cellules productrices du mucus qui est une couche de protection de surface [Schaffler et Menche, 2004].

**b) Le jéjuno-iléon**

De structure similaire à celle de duodénum avec moins de diamètre est entourée avec une membrane mince. Il présente des villosités moins nombreuses, plus petites et ressemblantes aux doigts et beaucoup de plaques de Peyer. Il est lié avec le gros intestin par la jonction iléo-caecale [Widmaier et al., 2013].

**2.4.2. Le gros intestin**

Le dernier segment du tube digestif qui commence de la valve iléo caecale a l'anus. Il absorbe encore de l'eau et du liquide résiduel en formant des résidus indigestibles qui sont éliminés par l'anus sous la forme de selles semi-solides [Schaffler et Menche, 2004]. Le colon comprend plusieurs portions distinctes :

**a) Le caecum**

C'est un cul-de-sac doté d'un prolongement en forme de doigt, l'appendice, à son extrémité ventrale [Silverthorn, 2007].

**b) L'appendice**

C'est une structure tubulaire à forme de ver attaché au caecum, juste en dessous de la soupape iléocœcale. Il est composé de fibres musculaires contenant une couche de tissu lymphatique et peuvent jouer un rôle mineur dans le système immunitaire. L'appendice ne semble pas avoir de fonction digestive chez l'homme [Bender et al., 2005].

**c) Le colon ascendant,**

transversal et descendant Le colon ascendant montre du côté droit de la cavité abdominale, puis décrit un angle droit (la courbure colique droite) pour constituer le colon transverse qui traverse la cavité abdominale horizontalement. Ensuite, le colon tourne de nouveau à l'angle colique gauche, pour constituer le colon descendant, qui descend le long du côté gauche et devient le colon sigmoïde (en forme de S) en arrivant dans le bassin où se trouvent également le rectum et le canal anal [Marieb, 2008].

**d) Le Rectum**

Le rectum forme la dernière partie du tube digestif. Il siège dans le petit bassin en dehors de la cavité abdominale et n'est donc plus recouvert par du péritoine [Schaffler et Menche, 2004]. Le rectum s'étend à environ 15 cm du côlon sigmoïde à l'anus [Bender et al., 2005]. La partie la plus haute du rectum forme l'ampoule rectale. Elle est le réservoir au niveau duquel sont stockées les selles avant leur expulsion [Schaffler et Menche, 2004].

**e) L'anus**

L'anus est l'orifice final par lequel l'intestin s'abouche à la surface du corps. L'ouverture et la fermeture de l'anus sont contrôlées par des sphincters anaux internes et externes. Le sphincter anal interne n'est pas sous contrôle volontaire (conscient) alors que le sphincter anal externe est sous contrôle volontaire [Bender et al., 2005].

**3. L'anatomie de la paroi du tube digestif**

La structure générale de la paroi du tube digestif est pratiquement la même sur toute la longueur de celui-ci, de l'œsophage à l'anus, avec toutefois des particularités régionales.

**3.1. Les couches de la paroi du tube digestif**

Sur une coupe transversale du tube digestif on distingue plusieurs couches ; de l'intérieur à l'extérieur la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. (Figure 2)

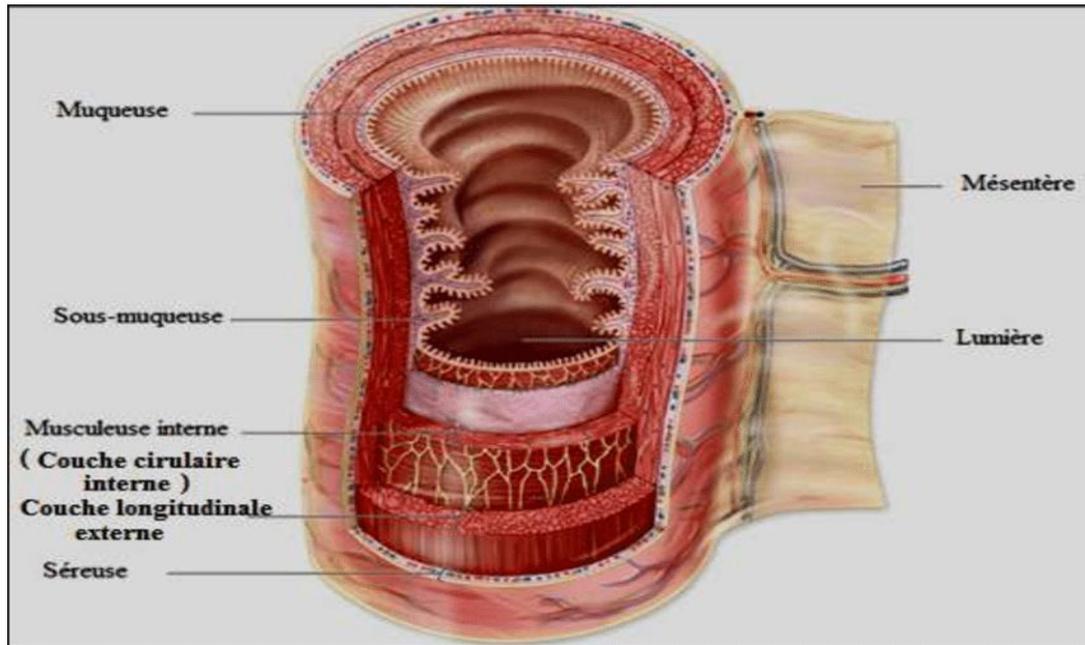


Figure 2 : Anatomie de la paroi du tube digestif [Tate, 2004].

#### a) Muqueuse

La muqueuse qui couvre toute la surface interne du tube digestif, est une couche protectrice qui est aussi sécrétrice et absorbante dans certain régions. La muqueuse n'est pas lisse, en générale, mais forme de nombreux replis qui en augmentent énormément la surface [Silverthorn, 2007].

#### b) Sous-muqueuse

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et elle envoie des branches collatérales en dedans vers la musculeuse. On y trouve aussi un réseau de neurones qui forme le plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) qui contrôle l'activité locale de chaque région [Silverthorn, 2007].

#### c) Musculeuse

La musculeuse entoure la sous-muqueuse. C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. La musculeuse est formée de deux sous-couches appelées musculeuse circulaire interne et la musculeuse longitudinale externe. Les fibres de la sous-couche interne sont disposées de façon circulaire autour de la lumière, leur contraction engendre une réduction locale du diamètre. L'activité de cette sous-couche avec la sous-couche externe des fibres

longitudinales, conjointement produisent le brassage et la propulsion du contenu alimentaire [Silverthorn, 2007].

#### d) Séreuse

Sécrète du liquide qui lubrifie la cavité péritonéale (espace entre les membranes couvrant les organes abdominaux), permettant aux organes de glisser les uns aux autres. Il stocke également de la graisse, maintient les organes en place et fournit des voies (les mésentères) pour le sang, la lymphe et les nerfs [Bender et al., 2005].

### 3.2. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle

La muqueuse de l'intestin grêle présente une énorme amplification de surface, permettant d'atteindre un totale de 200 m<sup>2</sup>, qui est obtenue par les hauts plis de la muqueuse, les valvules conniventes où se trouve les villosités ainsi que des cryptes. Les cellules elles-mêmes développent à leur surfaces des petits appendices de cytoplasme, appelés microvillosités [Schaffler et Menche, 2004]. Les plis, villosités et microvillosités, rendent l'intestin grêle 600 fois plus absorbant qu'un intestin serait s'il avait une doublure lisse [Bender et al., 2005] (figure3).

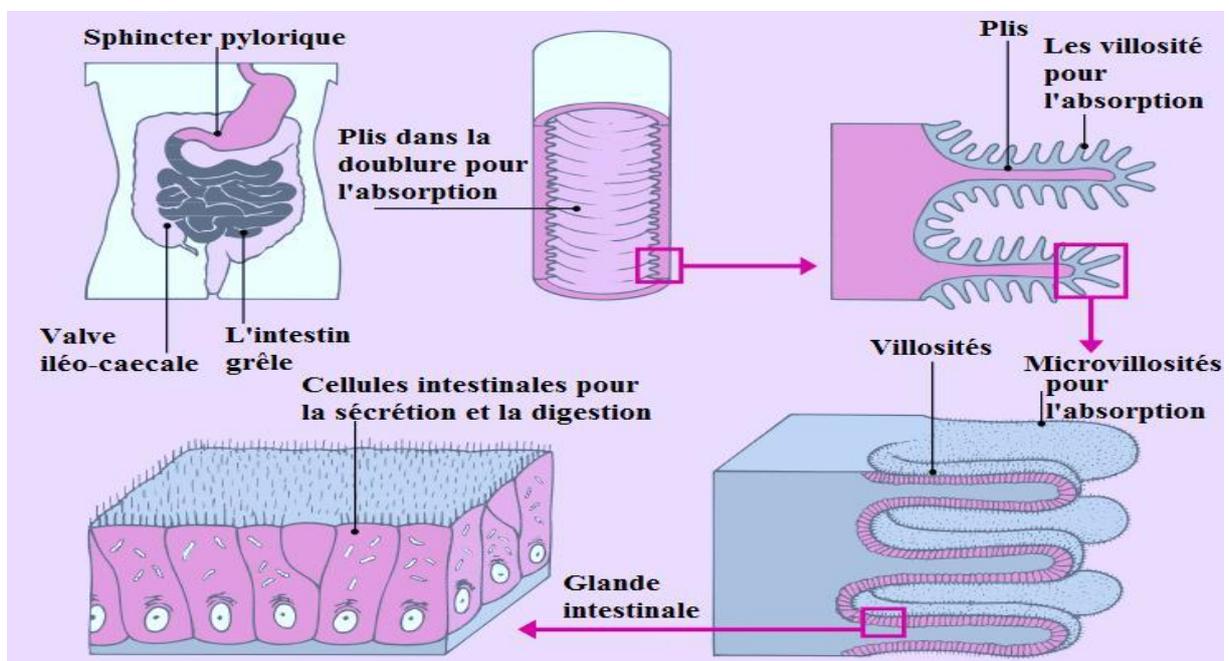


Figure 3 : Structure de la paroi de l'intestin grêle [Bender et al., 2005].

### 3.3. La structure de la muqueuse colique

On ne trouve plus de villosités sur la paroi du gros intestin mais exclusivement des invaginations particulièrement profondes, les cryptes du gros intestin. L'épithélium pavimenteux des cryptes est composé majoritairement de cellules muqueuses caliciformes dont le mucus excrété maintient la muqueuse à l'état lubrifié pour les selles qui deviennent de plus en plus dures. On trouve sur la paroi colique des cryptes, des cellules caliciformes, des cellules épithéliales absorbantes qui possèdent une bordure en brosse (microvillosités), jusqu'au niveau de la lumière digestive. C'est à ce niveau que s'effectue la résorption d'eau et d'électrolytes [Schaffler et Menche, 2004].

### 4. Système immunitaire de la paroi intestinale

Normalement, la muqueuse intestinale est protégée par une défense immunitaire innée importante, fortifiée par des systèmes de barrières. L'ensemble joue des rôles importants dans la préservation de l'intégrité de la muqueuse et la limitation de l'invasion bactérienne. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue) qui existent sous forme diffuse dans le chorion et d'autres dans les sites organisés dans les plaques de Peyer [Mowat, 2003] ont une fonction principale de différentier entre les antigènes commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires etc.) et les antigènes pathogènes, afin d'assurer une réponse immunitaire rapide et efficace [Hamada et al., 2002].

Les cellules de l'immunité innée (les CD, les monocytes/macrophages et les PNNs) sont également présentes en abondance dans la muqueuse intestinale pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne en identifiant les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée. Les cellules caliciformes ou en gobelet sécrètent le mucus qui forme à la fois une barrière physique et chimique contre les agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) [McGuckin et al., 2009 ; Roda et al., 2010]. Les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) synthétisent des peptides antimicrobiens ( $\alpha$ -défensines, lectines etc.) dans le mucus. Cette dernière, grâce à leurs propriétés amphipathiques, ont une tendance à lyser les membranes des bactéries séquestrées dans le mucus. [Roda et al., 2010]. Les jonctions serrées intercellulaires (E-cadhérine, N-cadhérine, Occludine, Claudine,...) existant entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses [Roda et al., 2010]. En plus, la paroi intestinale est potentiellement capable de régénérer et rapidement remplacer

des cellules endommagées, servant à contrôler et à résoudre en fin de compte la réponse inflammatoire aux blessures. 5. Les fonctions du tube digestif Les quatre mécanismes fondamentaux du système digestif sont la digestion, l'absorption, la motilité et la sécrétion (figure1). La digestion est la dégradation mécanique et chimique de macromolécules en unités plus petites absorbables. L'absorption est le transfert de substances depuis la lumière du tube digestif vers le liquide interstitiel. La motilité est le mouvement de substances dans le tube digestif. La sécrétion concerne le transfert de liquide (enzymes, électrolytes etc.) vers la lumière du tube digestif ou le rejet de substances par des cellules [Silverthorn, 2007]

## **PARTIE II : LA MALADIE DE CROHN**

### **1. Définition**

La maladie de Crohn fait partie d'un ensemble de pathologie appelé « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » (MICI). On distingue deux formes principales les plus fréquentes des MICI: la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) [Lapaquette et al., 2012]. A part ces MICI bien distinguées, on a également les colites indéterminées représentant 10 à 20 % des MICI. Elles sont ainsi nommées quand il s'agit des premières poussées de MICI coliques et quand on n'arrive pas à effectuer un diagnostic différentiel avec la RCH. La maladie de Crohn peut atteindre n'importe quelle partie du tube digestif, de la cavité buccale jusqu'à l'anus, comportant des phases d'activité d'intensité variable alternant avec des phases de rémissions. L'inflammation chronique de la paroi intestinale conduit à la perte de fonction physiologique et à la modification morphologique de l'intestin [Kökten et al., 2016]. Cette pathologie est caractérisée aussi par les lésions discontinues, fréquemment prédominantes au niveau de l'iléon, du côlon et de l'anus. Ces lésions se présentent d'une manière hétérogène avec la présence d'intervalles de muqueuse saine au sein d'une zone lésée (topographie segmentaire). Elles sont aussi de formes et de profondeurs variables, pouvant toucher toute l'épaisseur de la paroi digestive, dite 'atteinte transmurale' [Modigliani et Galian, 2001].

### **2. Histoire de la maladie de Crohn**

L'histoire de la maladie de Crohn commença depuis au début du 19e siècle, avec un marquage de série d'évènements en voie de développement d'une compréhension sur cette pathologie. En 1913, le chirurgien écossais, Dalziel a donné le premier compte sur la maladie de Crohn lorsqu'il a publié un rapport dans un journal médical écossais, décrivant pour la

première fois cette maladie. Malheureusement, la revue n'était pas bien connue dans la communauté médicale, donc il n'a pas pu créer une prise de conscience considérable pour la communauté [Kirsner, 1988]. Par conséquent, cette entité pathologique a été retrouvée en 1932 par Burrill Bernard Crohn (1884- 1983), un chirurgien à l'hôpital Mount Sinai, à New York, avec ses collègues, Ginzberg et Oppenheimer, lorsque ils ont décrit pour la première fois la présentation de cette maladie au niveau d'iléon terminal [Day et al., 2003 ; Dominique, 2012]. Il a alors nommé cette nouvelle pathologie d'après lui-même. On croyait que la maladie de Crohn affectait exclusivement l'intestin grêle jusqu'en 1960, lorsque Lockhart-Mummery et Basil Morson (pathologiste à l'Hôpital Saint-Marc, à Londres), ont décrit l'atteinte du gros intestin par la maladie de Crohn [Day et al., 2003]. Dès lors, il a été important de différencier la maladie de Crohn colorectale de la RCH au cours du diagnostic, ce qui reste une partie importante de la tâche des pathologistes gastro-intestinales. C'est aussi dans les années 1950 que la manifestation anale et ano-rectale a été complètement décrite [Morson et Lockhart-Mummery, 1959].

Par la suite, il a été clair que la maladie de Crohn pourrait toucher n'importe quelle partie de l'intestin, de la bouche à l'anus (pathologie pangastro-intestinale), et qu'il pourrait y avoir aussi des manifestations extra-intestinales [Basu et al., 1974 ; Huchzermeyer et al., 1977].

### 3. Épidémiologie de la maladie de Crohn

Depuis sa découverte, les données épidémiologiques de la maladie de Crohn s'évaluent constamment et elles se sont profondément modifiées ces dernières décennies. Avant les années 1960 il n'existait que peu de données épidémiologiques sur cette maladie. Ce manque de données était dû à l'absence de bonnes techniques de diagnostic. Avant 1960 c'était dans l'état du Minnesota aux Etats-Unis que l'incidence et la prévalence étaient les plus fortes. En Europe les pays les plus affectés étaient la Suède et l'Ecosse [Molodecky et al., 2012]. A l'échelle mondiale, il existe une grande variation dans l'incidence de la maladie de Crohn (0.1 à 16 pour 100000 habitants) avec une prévalence mondiale de jusqu'à 396 pour 100000 habitants [Lakatos, 2006]. Cependant, la variation de ces deux paramètres est plus ou moins parallèle [Cortot et al., 1993]. Actuellement, les plus fortes incidences sont retrouvées dans les pays d'Amérique du Nord avec des incidences annuelles qui varient de 3,9 à 15,6 cas pour 100000 habitants, et une prévalence de 600000 cas, et en Europe. Par contre, la maladie de Crohn est rare dans les pays du sud (Afrique, Asie incluant la Chine et Amérique du Sud) à

l'exception de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et de l'Afrique du Sud avec une incidence annuelle inférieure à 1 cas pour 100000 individus [Alaoui-Slimani et al., 2011]. De ce fait, il est normal de penser que le risque de la maladie de Crohn, est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation ou à l'urbanisation [Armitage et al., 2004], ce qui est conforme également au Gradient Nord-Sud.

### 3.1. Le Gradient Nord-Sud

Avec le temps, l'étude de l'évolution de la maladie de Crohn à l'échelle mondiale a permis de faire une caractérisation justifiable appelée un gradient Nord-Sud, pour expliquer brièvement que la maladie de Crohn est plus fréquente dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud, à l'exception notable des populations blanches d'Australie, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique du Sud comme c'était partiellement expliqué ci-dessus [Hovde et Moum, 2012]. De plus, la répartition selon ce gradient se voit également dans un contexte plus local. Dans l'échelle continentale et au sein même d'un pays, le gradient Nord-Sud est présent, mais cela reste à confirmer. Par exemple la maladie de Crohn semble être moins fréquente dans le pourtour méditerranéen que dans le Nord d'Europe. Dans le territoire français, la région Nord ; Pas-deCalais est la région la plus touchée. Aussi au Royaume-Uni, les valeurs d'incidence sont plus élevées en Ecosse qu'en Angleterre [Economou et al., 2009 ; Cortot et al., 1993]. Mais il faut aussi admettre que, après une période de forte augmentation à partir des années 50, l'incidence de la maladie de Crohn augmente de manière plus lente, voire à se stabiliser depuis les années 80 dans les pays développés, alors que dans les pays moins développés ayant initialement une incidence faible, l'incidence continue à augmenter fortement [Loftus et al., 2002].

À partir des années 1980, il y a eu une explosion remarquable de publications de chiffres d'incidence et de prévalence sur plusieurs pays et zones du monde [Russel, 2000]. Les incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques dans le monde sont présentées dans le tableau I.

**Tableau I: Incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques**

Zones (continent/pays)	Population concernée (%)	Incidence moyenne/10 <sup>5</sup> (année)	Prévalence/10 <sup>5</sup> (année)	Ratio F/H	Références
<b>Europe</b>					
-Royaume-Uni	0,18 %	9,56 (2003-7)	181,8 (2012)	1,8/1	[Steed <i>et al.</i> , 2010]
-France	0,11 %	6,7 (2006-7)	110 (2000)		[Chouraki <i>et al.</i> , 2011]
-Croatie	0,047 %	5,7 (2001)	46,4 (2001)		[Lakatos et Lakatos, 2006]
<b>Amérique du nord</b>					
-Les États-Unis	0,17 %	5,64	241,3 (2008)		[Loftus <i>et al.</i> , 2002]
-Canada	0,37 %	13,6	369,8 (2012)	1,3/1	[Fondation canadienne des MII, 2012]
<b>Asie et Océanie</b>					
-Corée du Sud		0,5 (1986-90) 1,34 (2001-05)			[Yang <i>et al.</i> , 2008]
-Japon	0,021 %	1,2 (1998)	21,2 (2005)	0,5/1	[Leong <i>et al.</i> , 2004]
-Chine	0,0035 %	1 (2006)	3,5 (2006)	M > F	
<b>Afrique</b>					
-Afrique du Sud		2,6 (Blancs) 1,8 (Métis) 0,3 (Noirs) (1980-84)			[Gower-Rousseau, 2012]
-Algérie (Alger)		1,49 (2003-6)	22,3 (2003-6)	1,064/1	[Balamane <i>et al.</i> , 2013]
<b>Amérique du sud</b>					
-Brésil	0,0056 %	3,5	3,65 (2005)	F > M	[Victoria <i>et al.</i> , 2009]
<b>Australie</b>	0,137 %	17,4 (2008)	137,3 (2005)	1,43/1	[Wilson <i>et al.</i> , 2010]

### 3.2. Distribution selon l'âge et le sexe

#### 3.2.1. Selon l'âge

Deux pics d'incidence de la maladie de Crohn sont observés. Le pic maximal se situe entre 20 et 30 ans, et l'autre pic apparaît dans le groupe d'âge entre 60 et 70 ans, mais ce dernier un peu inférieur au premier [Shivananda *et al.*, 1987]. Cependant, la maladie peut survenir à tout âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est 31 ans. La fréquence d'apparition de la maladie de Crohn diminue lentement chez les sujets de plus de 35 ans [Piront *et al.*, 2003].

### 3.2.2. Selon le sexe

Une prépondérance féminine est inconstamment observée pour la maladie de Crohn avec un taux de femmes atteintes à peine plus grand que celui des hommes touchés. Les rapports femme-homme considérables peuvent être bien observés dans les zones à forte incidence [Piront et al., 2003].

## 4. Étiologie de la maladie de Crohn

L'étiologie de la maladie de Crohn est jusqu'à présent incomplètement compris, il est toutefois globalement admis qu'elle s'agit d'une pathologie multifactorielle complexes, qui implique en proportion variable, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces pathologies. L'hypothèse étiologique actuelle décrit cette pathologie comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés [Kökten et al., 2016].

### 4.1. Les facteurs génétiques

Grâce aux études épidémiologiques l'existence d'une composante génétique dans la maladie de Crohn a été montrée de nombreuses façons, à l'échelle individuelle, familiale ainsi que ethnique.

#### 4.1.1. Susceptibilité familiale

La fréquence des formes familiales de la maladie de Crohn présente environ 10 % de tous les cas étudiés [Cortot et al., 2009]. Basant sur plusieurs études épidémiologiques, il a été estimé que le risque de développer la maladie de Crohn est entre 15 et 42 fois pour un individu ayant un parent au premier degré touché [Orholm et al., 1991 ; Meucci et al., 1992]. Il a été montré également que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteint de la maladie de Crohn augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie [Bengtson et al., 2009]. Les études réalisées chez des jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la maladie de Crohn chez les jumeaux monozygotes est de 20 à 50 % alors qu'il baisse à 10 % pour les jumeaux dizygotes, ce qui confirme une forte contribution génétique à la pathogénie de la maladie de Crohn, vu que les jumeaux homozygotes présentent une identité génétique plus que les jumeaux dizygotes [Orholm et al., 1991 ; Halfvarson et al., 2003].

### 4.1.2. Susceptibilité ethnique

Les études sur la susceptibilité ethnique de la maladie de Crohn ont révélé que la prévalence de la maladie de Crohn est 2 à 4 fois plus élevée chez les Juifs que dans toute autre population [Ahmad et al., 2001], avec le plus grand nombre de Juifs ashkénazes par rapport aux Juifs sépharades et aux Juifs orientaux [Sandler, 1994 ; Roth et al., 1989]. La différence entre les populations juives et non juives semble persister, indépendamment de l'emplacement géographique ou de la période, ce qui reflète une prédisposition génétique plus prononcée chez les juifs [Yang et al., 1993].

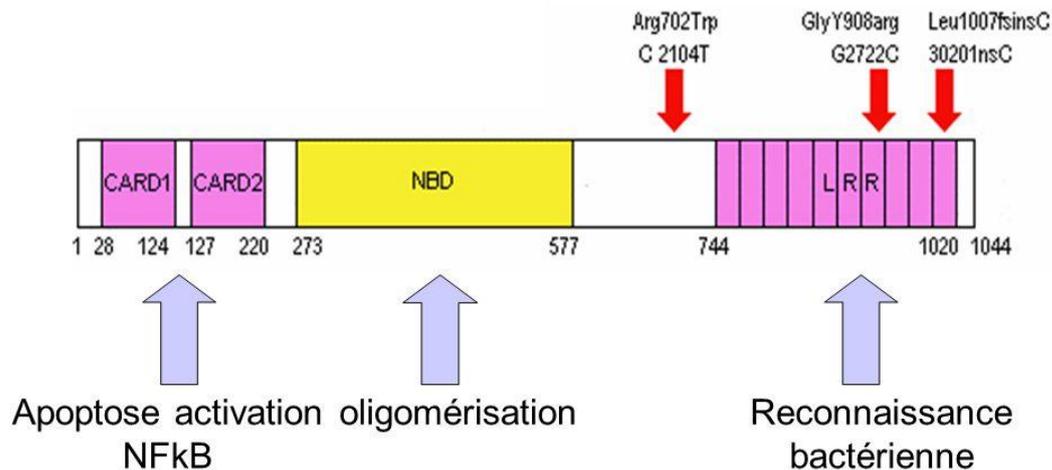
### 4.1.3. Les gènes associés à la maladie de Crohn

#### 4.1.3.1. Le gène NOD2/CARD15

Le gène NOD2 également appelé CARD15, était le premier gène susceptible lié à la maladie de Crohn [Ogura et al., 2001]. Le gène NOD2 est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) est également exprimé par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth) qui sont les principales cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens tels que les  $\alpha$ -défensines [Farmer et Michener, 1986]. Environ 50% des patients atteints de maladie de Crohn présentent au niveau de leur gène NOD2, trois mutations prépondérantes (figure 4) [Lesage et al., 2002]

## CARD15/NOD-2

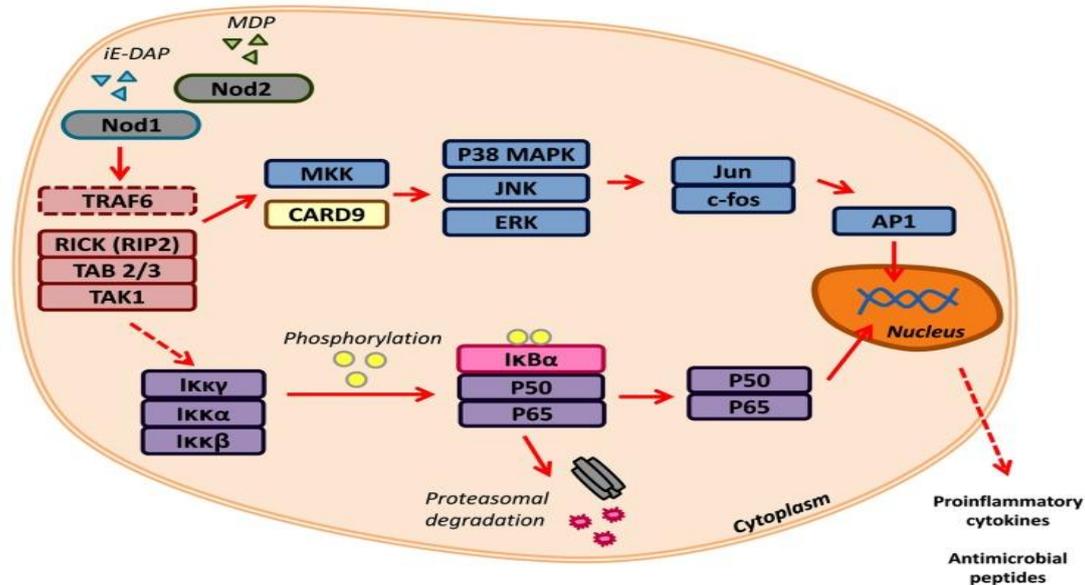
Structure de CARD15/NOD2 et localisation dans la région LRR des 3 principales mutations associées à la maladie de Crohn



**Figure 4 : Représentation schématique du gène et de la protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes [Menecier, 2011].**

### 4.1.3.2. Rôle de la protéine NOD2

La protéine NOD2 codé par le gène NOD2/CARD15, est un capteur intracellulaire de peptidoglycane appelé MDP, dans les parois cellulaires bactériennes [Inohara et al., 2003] tandis que NOD1 (variant de la protéine NOD2) détecte une structure spécifique, conservée de peptidoglycane appelée GM-TriDAP [Girardin et al., 2003]. La variété de signaux inflammatoires comme le LPS, le facteur TNF et l'IFN- $\gamma$  peuvent induire l'expression de NOD2 [Hisamatsu et al., 2003 ; Rosenstiel et al., 2003]. En revanche, les protéines NOD2 et NOD1, régulent la production de cytokines en réponse à tous les types de bactéries pathogènes [Werts et al., 2011] par déclenchement des voies mitogènes (voies MAPK), qui induit la production de cytokines (TNF et IL-1 $\beta$ ) et de peptides antimicrobiens [Abraham et Cho, 2006] afin de maintenir l'homéostasie intestinal (figure 5).



**Figure 5 : Signalisation pro-inflammatoire médiée par NOD1 et NOD2. [Kaparakis-Liaskos et Philpott, 2013].**

D'autres voies qui semblent avoir plus d'intérêt sont ; celle déclenchée par le gène d'autophagie et celle qui induit la production des cytokines impliquées dans la différenciation des Th1 et Th17.

#### 4.1.3.3. Gènes d'autophagie

Deux gènes impliqués dans l'autophagie hautement associés à la maladie de Crohn sont ATG16L1 et le gène IRGM [McCarroll et al., 2008]. L'autophagie est un mécanisme permettant d'éliminer les composants intracellulaires, y compris les organites, les corps apoptotiques et les microbes, par une auto-dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes en voie d'élimination des micro-organismes pathogènes [Zijlstra et al., 1994]. En outre, une interaction fonctionnelle entre les gènes susceptibles à la maladie de Crohn (exemple ATG16L1 et NOD2), semble induire une stimulation microbienne significative. Par exemple, l'expression de l'allèle du gène ATG16L1 associé à la maladie de Crohn (ATG16L1 T300A) entraîne une altération de l'autophagie et de la présentation d'antigène [Travassos et al., 2009]. Cette interaction suggère que l'autophagie peut fonctionner comme un point clé d'intersection parmi plusieurs gènes susceptibles. La voie de l'autophagie contribue également à la tolérance des cellules T à plusieurs niveaux, ce qui suggère que les polymorphismes des gènes d'autophagie associés à la maladie de Crohn

pourraient augmenter la susceptibilité d'un patient à l'inflammation intestinale par les défauts de la tolérance des cellules T [Levine et Deretic, 2007].

#### **4.2. Les facteurs immunologiques**

L'implication du système immunitaire dans l'apparition de la maladie de Crohn pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes immunologiques qui semblent à agir en parallèle l'un l'autre ou en succession.

##### **4.2.1. Altération de la barrière épithéliale**

La barrière épithéliale, en tant que première ligne de défense, limite la pénétration d'antigènes au système immunitaire de la muqueuse. Cette couche formée de l'épithélium intestinal recouvert de mucus, est un médiateur crucial impliqué dans la génération de la tolérance immunitaire, l'inflammation contrôlée vis-à-vis des antigènes intestinaux, et des réponses contre les pathogènes [Kucharzik et al., 2006]. Les sujets atteints de la maladie de Crohn présentent une perméabilité intestinale anormale et un défaut dans la production de mucus intestinal [Baumgart et Carding, 2007]. La perméabilité intestinale élevée et son altération de la réponse aux stimuli lumineux ou muqueux chez les patients de la maladie de Crohn est le résultat d'une prédisposition génétique qui est influencée par des facteurs environnementaux [Soderholm et al., 1999]. Heureusement, un défaut primaire de la barrière semble seulement initier l'érosion des cryptes extensives et l'inflammation superficielle, mais ne peut pas contribuer au phénotype inflammatoire transmural [Koch et al., 2013].

##### **4.2.2. Altération dans la régulation des cytokines**

On observe chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la libération consécutive de quantités élevées de cytokines pro-inflammatoires, aboutissant finalement à un processus inflammatoire accablant et dommageable dans l'intestin. C'est un profil de cytokine individuel entraîné par les cellules Th1, Th17 ou Th2 qui conduit à la manifestation de la maladie de Crohn [Maloy, 2013].

###### **4.2.2.1. TNF- $\alpha$ Le TNF- $\alpha$**

A été prouvé être l'une des cytokines pro-inflammatoires centrales dominant le processus inflammatoire intestinal dans la maladie de Crohn. Elle est sécrétée par les cellules de l'immunité innée (macrophages, monocytes, neutrophiles, cellules NK) suite à leur

stimulation par des LPS bactériens. De plus, les cellules Th1 et Th2 produisent également du TNF- $\alpha$ , à la suite de leur activation par les cellules présentatrices d'antigènes [Kaser et al., 2010].

#### 4.2.2.2. IFN- $\gamma$ , IL-12 et IL-23

Le profil moléculaire précoce des cytokines et des LT présents dans les lésions intestinales a donné lieu au paradigme que la maladie de Crohn était associée à l'IFN- $\gamma$  et à l'IL-12 et était donc un trouble médié par Th1 [Bouma et Strober, 2003]. La découverte que la sous-unité p40 de l'IL-12 pourrait également s'accoupler avec la sous-unité p19 pour former la cytokine hétérodimère IL23 [Oppmann et al., 2000] a conduit à une réévaluation des contributions relatives de l'IL-12 et de l'IL-23 à cette pathologie. L'IL-23 en tant que moteur central de la pathologie intestinale chronique, stimule des réponses effectrices conservées, caractérisées par la production d'IL-17A, d'IFN- $\gamma$  et d'IL-22, par plusieurs populations des leucocytes intestinaux [Maloy, 2013].

#### 4.2.2.3. L'axe IL-23/ Th17

Normalement, les Th17 avec d'autres leucocytes, y compris les T-regFoxP3+, s'accumulent dans la muqueuse de l'intestin. Les cellules T-rég présentent une relation réciproque avec les cellules Th17. Un équilibre approprié entre les Th17 et T-rég est maintenu dans l'intestin, ainsi que l'homéostasie immunitaire intestinale [Littman et Rudensky, 2010]. Lors de la stimulation microbienne, les macrophages résidents activés et les CDs présents dans le chorion (lamina propria) iléale, sécrètent l'IL-23 [Langrish et al., 2004].

En revanche, l'IL-23 favorise une gamme de réponses effectrices médiées par les cellules Th (Th1, Th17 et cellules T productrices de IL17A + l'IFN- $\gamma$ ) vis-à-vis les pathogènes dans l'intestin enflammé, et en inhibant le développement des cellules T-régFoxP3+, favorisant donc une inflammation intestinale. En outre, l'IL-23 induit aussi la différenciation de la sous-population de cellules TCD4+ IL23R, en cellules Th17, puis stimule ces Th17 activées à sécréter les cytokines IL-17A, IL-17F, IL6 et TNF- $\alpha$  et des cytokines hétérodimères supplémentaires, telles que IL-22 et IL-21, qui favorise la maladie de Crohn en conférant une augmentation des réponses immunitaires [Korn et al., 2009].

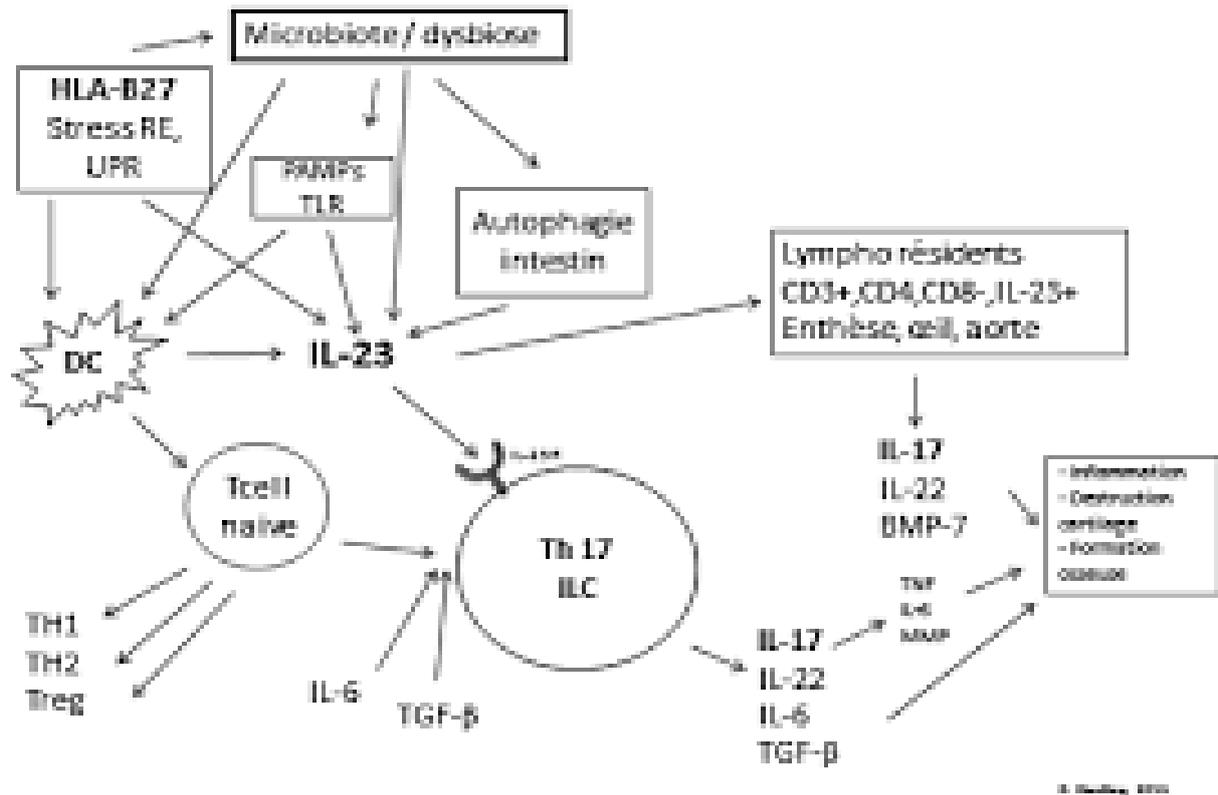


Figure 6 : Activités de l'axe IL-23/Th17 dans l'intestin. [Maloy, 2013].

#### 4.2.3. Altération de fonctionnement des cellules dendritiques

De façon surprenante, les CD de patients atteints de maladie de Crohn présentent des défauts dans la réalisation de plusieurs tâches immunologiques notamment, l'induction du processus d'autophagie, le trafic bactérien et la présentation d'antigène médiée par le CMH de classe II sur les LT CD4 +. Ceci est dû à l'expression de variant de gènes d'autophagie associés à la maladie de Crohn, en particulier, l'ATG16L1 ou le NOD2 [Cooney et al., 2010]. En outre, ces CD défectueuses induisent une interaction hyperstable anormale lors de la formation d'une synapse immunologique avec les LT, conduisant ainsi à une activation accrue de ces derniers, suggérant un mécanisme par lequel l'immunité adaptative pourrait être augmentée chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui portent l'allèle de risque du gène ATG16L1 [Wildenberg et al., 2012].

#### 4.2.4. Altération d'expression des molécules d'adhérence

L'implication de quelques familles de molécules d'adhérence dans le déclenchement et développement de la maladie de Crohn a été démontrée dans plusieurs études sur les

modèles animaux. Il s'agit principalement des molécules d'adhérence majoritairement exprimées par des leucocytes et les cellules endothéliales de vaisseaux sanguins, notamment les sélectines et les intégrines. Ces molécules glycoprotéique, assurent le déroulement de la diapédèse des cellules effectrices et les cellules régulatrices du courant sanguin vers l'intestin à travers la paroi vasculaire. Chez les patients atteints de maladie de Crohn, on observe une surexpression constante de ces molécules [Scaldaferri et al., 2007 ; Danese et al., 2003].

#### 4.2.4.1. Les sélectines

Les deux types de sélectines impliquées dans la maladie de Crohn sont ; E-sélectine (exprimée par des cellules endothéliales non activées) et P-sélectine (faiblement exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes). L'E-sélectine permet l'adhérence des leucocytes au cours de déclenchement de la diapédèse et est régulée de façon positive par les cytokines pro-inflammatoires. En cas de maladie de Crohn, l'Esélectine est exprimée environ 5,5 fois plus que chez les sujets sains [Pooley et al., 1995]. La P-sélectine intervient dans la fixation des PNNs au thrombus à la suite de l'activation des cellules par le LPS, le TNF- $\alpha$  ou la thrombine. On observe aussi une forte surexpression de cette molécule au niveau des lésions de la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie de Crohn, favorisant le recrutement exagéré des leucocytes vers ces zones [Schurmann et al., 1995].

#### 4.2.4.2. Les intégrines

la VCAM-1 et la MAdCAM-1 Les intégrines impliquées dans la maladie de Crohn sont celles qui sont exprimées par les leucocytes, surtout les lymphocytes résidant dans l'intestin et dans les tissus lymphoïdes intestinaux, et qui reconnaissent les ligands spécifiques, notamment la molécule VCAM-1 au niveau de l'endothélium vasculaire, et la molécule MAdCAM-1 exprimée sur la muqueuse endothéliale.

Une augmentation d'expression des molécules MAdCAM-1 dans le chorion et la surface des veinules sous-muqueuses est observée chez les patients de la maladie de Crohn, ce qui provoque un afflux augmenté des LT spécifiques de l'intestin [Williams, 2004]. L'intégrine de type  $\alpha 4\beta 1$  exprimé sur certains lymphocytes permet l'orientation de ces derniers vers les plaques de Peyer où ils interagissent avec les VCAM-1, permettant leur adhérence au niveau des sites d'inflammation [Berlin et al., 1995]. L'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  leucocytaire reconnaît le ligand MAdCAM-1 sur la muqueuse endothéliale ainsi que VCAM-1. L'interaction avec les

VCAM-1 permet l'adhérence des leucocytes à l'endothélium activé, tandis que l'interaction avec MAdCAM-1 provoque la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par des leucocytes [Salmi et Jalkanen, 2005].

### 4.3. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux semblent avoir une influence significative sur le phénotype, la manifestation et le pronostic de la maladie. Divers facteurs environnementaux sont des facteurs de risque pour la maladie de Crohn, parmi lesquels on a le tabagisme, les AINS, l'alimentation, le stress, les infections, la composition de la flore intestinale etc. [Danese et Fiocchi, 2006 ; Zhang et Li, 2014]. De façon générale, ces facteurs peuvent altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation.

#### 4.3.1. Le tabagisme

Décrit comme le facteur environnemental le plus étendu dans la maladie de Crohn, le tabagisme actif augmente le risque de maladie de Crohn, mais protège contre la RCH [Loftus, 2004]. Les effets délétères du tabagisme sur le cours de la maladie de Crohn comprennent une plus grande récurrence après des interventions chirurgicales, augmentation d'opérations et de complications et une qualité de vie réduite [Lindberg et al., 1992]. Bien que le mécanisme exact de l'effet du tabagisme sur la maladie de Crohn est encore à démontrer, plusieurs mécanismes ont été suggérés; o Les macrophages des fumeurs expriment une carence fonctionnelle sélective, réduisant ainsi leur capacité à tuer les bactéries intracellulaires [King et al., 1988]. o La nicotine ou le tabagisme induit une altération de la motilité intestinale, réduisant ainsi la tonalité et la contractilité du muscle lisse (modulée par l'oxyde nitrique) [Green et al., 2000], diminuant donc la perméabilité intestinale et modifiant la microcirculation [Suenart et al., 2000] o L'augmentation de la concentration de monoxyde de carbone amplifie l'affaiblissement de la capacité de vasodilatation dans les microvaisseaux chroniquement enflammés, ce qui entraîne une ischémie et résulte à l'ulcération et la [Hatoum et al., 2003].

#### 4.3.2. Appendicectomie

Malgré que l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant environ 70% du risque d'apparition de cette pathologie

[Andersson et al., 2001]. En ce qui concerne la maladie de Crohn, il a été suggéré qu'une ablation de l'appendice provoque un déséquilibre du système immunitaire intestinal, ce qui peut être responsable ou coresponsable de l'initiation de la maladie [Radford-Smith, 2003].

4.3.3. Répartition socio-économique et sédentarité La prévalence de la maladie de Crohn est plus élevée dans les pays industrialisés dû aux bonnes conditions sanitaires dans ces pays [Lok et al., 2007]. Ce phénomène est également expliqué par l'hypothèse d'hygiène qui suggère qu'une baisse de l'exposition à des agents microbiens et parasitaires et l'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays développés pourrait contribuer à un affaiblissement de l'immunité des habitants dû à une défaillance de l'apprentissage du système immunitaire, ce qui conduit alors à une réponse immunitaire excessive lors de l'exposition ultérieure à des antigènes environnementaux. Cette hypothèse est renforcée par le fait que cette baisse d'exposition aux agents microbiens est corrélée avec une augmentation des autres maladies inflammatoires telles que l'allergie et des maladies auto-immunes, et par la présence d'une très faible incidence de la maladie de Crohn au sein des populations en contact permanent avec des microorganismes potentiellement pathogènes [Scaldaferri et Fiocchi, 2007].

4.3.4. Manque d'allaitement Le manque d'allaitement pendant l'enfance s'est avéré être positivement associé au risque de développer la maladie de Crohn [Corrao et al., 1998]. En plus de fournir une protection immunologique au nouveau-né, l'allaitement maternel tend à réduire l'effet stimulant des bactéries ou des endotoxines sur le système immunitaire, soit par une réduction directe de l'exposition, soit par un transfert passif des réponses immunitaires de la mère, conduisant éventuellement à des mécanismes immunitaires immatures au nourrisson [Sears et al., 2002].

4.3.5. Contraceptifs oraux Les études ont montré que les femmes qui consomment des contraceptifs oraux ont presque deux fois plus de chance de développer la maladie de Crohn que celles qui ne les prennent pas [Timmer et al., 1998]. Mais ce risque reste toujours à l'état modéré et dépend de la durée de la prise et du dosage du contraceptif lui-même. Par contre, l'évolution de la maladie en elle-même ne serait pas influencée par la prise de ces hormones [Cortot et al., 2009]. On pense que le mécanisme pathogène est la formation de microthrombi et d'infarctus gastro-intestinal multifocaux au niveau des micro-vascularisations intestinales par ces pilules hormonales [Wakefield et al., 1991].

#### 4.3.6. Habitudes alimentaires

Les antigènes alimentaires constituent avec les bactéries, la plus grande source d'antigènes en contact avec la muqueuse intestinale. De plus, l'alimentation, qui a

profondément changé ces dernières décennies, est probablement le facteur qui influence le plus la composition et l'activité métabolique de la microflore intestinale. Des études sur un régime pauvre en aliments riches en fibres, une consommation excessive de graisses cuites, de protéines animales, de sucres raffinés, de fast-food, d'eau du robinet, etc. ont été fait, mais aucun n'a été formellement identifié comme un facteur de risque [Ekbohm et Montgomery, 2004]. L'association la plus constante est celle qui relie l'augmentation de la consommation de saccharose et l'apparition de la maladie de Crohn [Riordan et al., 1998].

#### 4.3.7. Stress

Le stress à longtemps est un facteur de risque dans la pathogenèse de la maladie de Crohn. L'étude rétrospective de [Goodhand et al., 2012] a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. En outre, le stress physiologique médié par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne des changements dans l'épithélium intestinal en modifiant le fonctionnement du microbiote, permettant ce dernier à produire des facteurs et des métabolites qui déclenchent d'une façon anormale des signaux dans le système nerveux entérique et le nerf vague [Saxena et Sharma, 2016].

#### 4.4. Le rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la synthèse de vitamines D et K et la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal [Sasaki et Klapproth, 2012]. Plusieurs expériences menées sur au moins 11 modèles animaux différents ont conclu que ni la colite ni l'activation immunitaire ne pouvaient se développer en absence de ces bactéries commensales, [Sartor, 2004]. Cette proposition supporte le fait que l'iléon terminal et le côlon, les deux sites contenant la plus grande densité de microbiote, sont les sites fréquemment touchés par les lésions de la maladie de Crohn. L'implication de plusieurs organismes commensaux, tels que *E. coli* ainsi que *Bacteroides*, *Enterococcus* et *Klebsiella* dans la maladie de Crohn a été démontrée. D'autres espèces telles que certains *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* semblent avoir un effet protecteur [Sasaki et Klapproth, 2012].

Certains microorganismes sont hautement suspectés de jouer le rôle déclencheur de la maladie de Crohn, qui sont, Mycobactérie Avium ssp paratuberculosis et Escherichia coli adhérents invasifs (AIEC) [Darfeuille-Michaud et al., 2004]. L'implication de la flore intestinale dans cette pathologie commence par une rupture de l'équilibre (dysbiose) entre les bactéries symbiontes et les bactéries pathobiontes (les bactéries symbiotes mais potentiellement pathogènes du microbiote), ceci est marquée par une diminution de la population de Clostridium difficile et d'autres bactéries à Gram positif, et une augmentation des bactéries à Gram négatif, notamment Escherichia spp. [Zoetendal et al., 2008]. À la suite, il existe une colonisation anormalement importante notamment par des Escherichia coli de type AIEC, de la muqueuse iléale [Martinez-Medina et al., 2009]. Les souches AIEC adhèrent à la bordure en brosse d'entérocytes isolés de la muqueuse iléale grâce au récepteur appelé CEACAM6 qui est exprimé d'une façon anormale chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Les AIEC y accumulent et forment un biofilm à la surface de la muqueuse iléale, induisant des lésions épithéliales et une inflammation de la muqueuse. Ils sont également capables de survivre et de se reproduire largement dans les phagolysosomes actifs au sein des macrophages. Les macrophages infectés par AIEC réagissent par sécrétion de grandes quantités de TNF- $\alpha$  [Barnich et al., 2007]

## 5. Physiopathologie de la maladie de Crohn

Le chorion normal contient de diverses cellules immunitaires et de cytokines sécrétées. Celles-ci comprennent les médiateurs anti-inflammatoires (TGF- $\beta$  et IL-10), ainsi que les médiateurs proinflammatoires qui limitent l'entrée excessive de microbiote intestinal et défendent l'intestin contre les agents pathogènes. La phagocytose par les macrophages, contribuent probablement à cette défense tout en minimisant les lésions tissulaires. Un équilibre homéostatique est toujours maintenu entre les cellules T-régulatrices (T-régs etc.) et les cellules T effectrices (Th1, Th2 et Th17). L'inflammation intestinale est initiée par une augmentation de l'exposition bactérienne, entraîne une perméabilité intestinale accrue qui entraîne une pénétration bactérienne dans le chorion. Les cellules innées répondent en sécrétant des taux accrus de TNF- $\alpha$  et d'autres cytokines proinflammatoires, y compris IL-12, IL-23 et les chimiokines [Abraham et Cho, 2009]. Aussi, l'effet combiné des facteurs environnementaux et génétiques engendre une diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, résultant donc à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale [Khor et al., 2011], ce qui engendre la dysbiose tout en

favorisant le développement des pathobiontes [Manichanh et al., 2006]. Ces facteurs agissent également sur les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, provoquent l'augmentation de la perméabilité de cette dernière. Les bactéries pathogènes pourront ainsi être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal, et envahir le chorion [Kamada et al., 2013]. Cette perte de la fonction de barrière provoque une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique caractérisée par les lésions observées chez les patients de la maladie de Crohn [Marcon et al., 2013]. D'un point cellulaire et moléculaire, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires et une expansion anormale du chorion (figure 7). Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-12}$ ,  $\text{IL-23}$  et  $\text{IL-8}$  au lieu de  $\text{TGF-}\beta$  et de  $\text{PGE2}$  [Mowat, 2003 ; Abraham et Cho, 2009], contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine. L'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les CD<sub>s</sub> induit la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules CD<sub>s</sub> matures synthétiseront un fort taux d' $\text{IL-12}$  au lieu de l' $\text{IL-10}$ , qui va induire la différenciation des LT CD<sub>4</sub><sup>+</sup> naïfs en cellules T effectrices (Th1, Th2 et Th17) [Mowat, 2003].

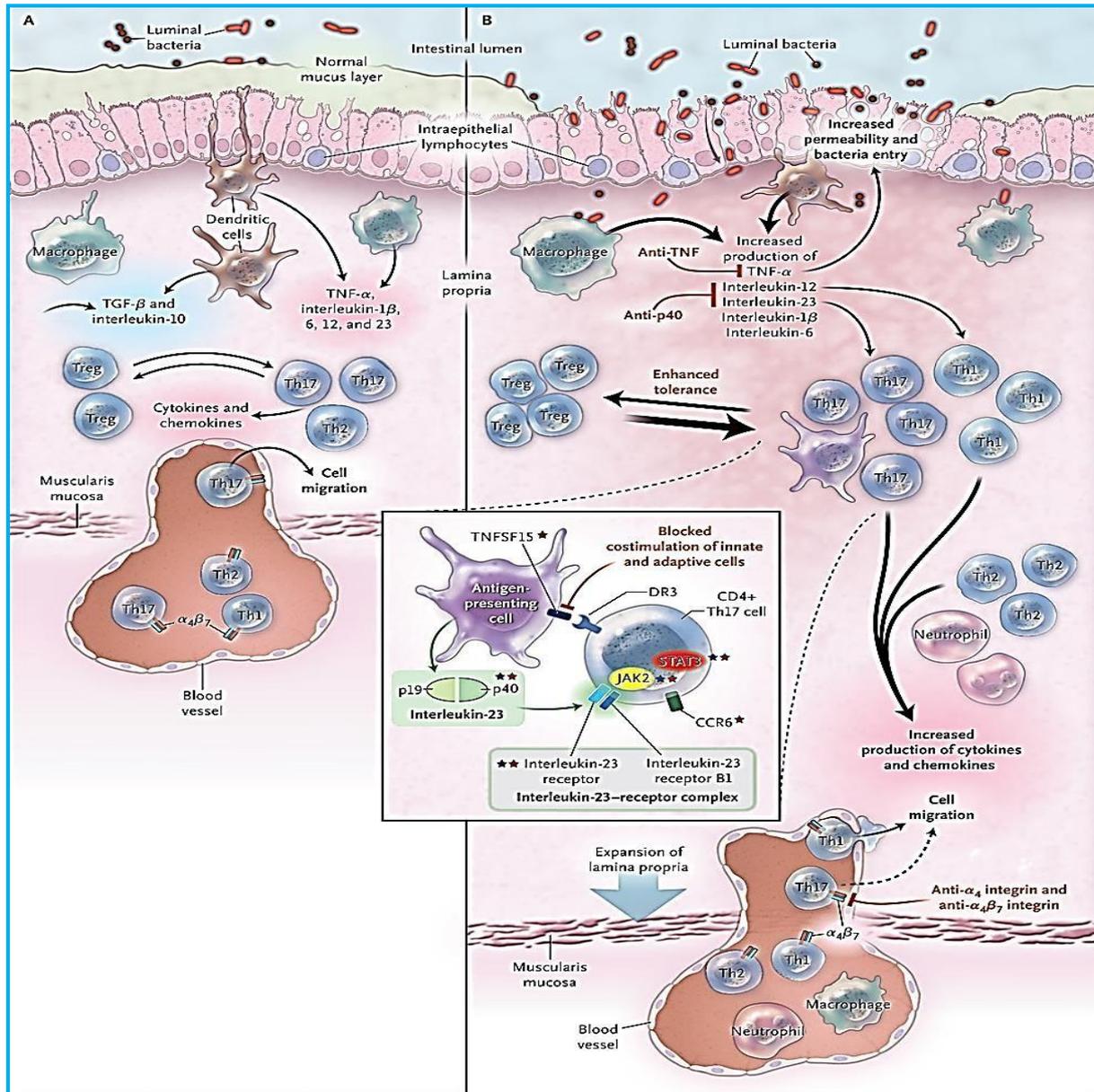


Figure 7 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B) [Abraham et Cho, 2009]

## 6. Les signes cliniques

de la Maladie de Crohn Les manifestations initiales de la maladie de Crohn sont souvent insidieuses et vagues, rendant la description rétrospective du cours initial de cette maladie difficile, surtout en présence de symptômes intestinaux non spécifiques. La présentation des symptômes cliniques dépend de la localisation anatomique (tableau II), l'étendue de la maladie, l'apparition de complications et l'implication extra-intestinale [Kohn et al., 2010].

Tableau II : Localisation de la maladie et ses symptômes apparentés.

Localisation	Symptômes associées	Références
<b>Jéjunale</b>	douleurs, amaigrissement, hypoprotéïnémie due à la perte de protéines intestinales et une perte occulte de sang avec anémie	[De Singly et Camus, 2010] [Chrispin et Tempany, 1967]
<b>Grêlique</b>	possible syndrome occlusif avec syndrome de Koëning, douleurs d'intensité croissante soulagées par émissions de bruits hydroaériques	[De Singly et Camus, 2010]
<b>Iléocolique droite</b>	diarrhée plutôt hydrique, douleurs de la fosse iliaque droite parfois pseudo-syndrome appendiculaire ou palpation d'une masse droite	[De Singly et Camus, 2010]
<b>Colique</b>	diarrhée sanglante accompagnée de douleur de type colique précédant l'émission de selles	[De Singly et Camus, 2010]
<b>Anopérinéale</b>	douleurs anales, ulcérations, fistules, ou abcès de l'anus	[De Singly et Camus, 2010]

## 6.1. Les manifestations intestinales

### 6.1.1. Symptômes cliniques

Les symptômes de la maladie de Crohn comprennent généralement la diarrhée pendant plus de 6 semaines, les douleurs abdominales, la fièvre inexplicée, le malaise, l'anorexie et/ou la perte de poids. La dysphagie, les vomissements et les douleurs épigastriques liées aux lésions gastrointestinales supérieures sont moins typiques et représentent des manifestations initiales rares [Kohn et al., 2010]. La diarrhée chronique est le signe le plus fréquent et multifactoriel. Elle peut survenir comme parmi des séquelles de résection intestinale, malabsorption des acides biliaires, pullulation microbienne chronique et après des formations des fistules grêlo-grêlique ou grêlo-colique. Les douleurs abdominales sont peu intenses et caractérisées par une évolution par crise. Elle indique l'existence d'une sténose incomplète sur un segment digestif.

Le rectorragie s'agit d'une émission par l'anus de sang rouge non digéré indépendamment ou avec les selles (selles sanglantes) provenant souvent des lésions au niveau du rectum. En cas de maladie de Crohn les rectorragies massives sont rares [Balian et al., 2008].

## 6.2. Une atteinte proctologique

### 6.2.1. Fissure anale

C'est une petite plaie douloureuse au niveau de la peau de l'anus, apparaissant rosée et superficielle quand elle est récemment formée et en cas d'une fissure chronique, la plaie est creuse avec un fond fibreux et un épaissement de la peau. Les fissures anales se manifestent souvent par une constipation chronique ou des saignements. Selon les proctologues, le risque de développer les fissures anales s'aggrave lorsque l'installation de la maladie de Crohn est proche de l'anus [L'assurance maladie, 2015 ; Denis et al., 2013].

### 6.2.2. Les fistules et les abcès

Avec une atteinte transmurale de l'intestin, l'avancement de la fissure dans ces autres structures crée une fistule, associé éventuellement avec des abcès. Les sites de fistule les plus fréquents sont ; périanal (54%), entéro-entérique (24%), recto-vaginal (9%), entéro-cutané (6%) et entérovésiculaire (3%) [Schwartz et al., 2002]. Les fistules anopérinéales sont les plus fréquentes dans la maladie de Crohn (54%) et elles présentent la principale cause des abcès ano-périnéaux. Elles se font à cause d'une infection bactérienne avec un point de départ à la glande d'Hermann et Desfosses, formant un petit abcès toujours intra-sphinctérien au départ, qui peut secondairement diffuser et extérioriser ses contenus vers le bas jusqu'à la peau de la marge anale pour former un orifice externe qui permet l'écoulement d'un liquide séro-purulent par intermittence ou en continu [Zeitoun et al., 2016]. Dans la maladie de Crohn, le risque de formation de ces fistules augmentent lorsque la maladie implique l'intestin distal [Hellers et al., 1980].

### 6.2.3. Sténose anale

Dans la maladie de Crohn, la sténose survient le plus souvent dans la dernière anse iléale ou chez les malades opérés sur l'anastomose colo-grêlique ou grêlo-grêlique. Elle peut être à l'origine d'une occlusion ou d'un syndrome de Koenig [Balian et al., 2008]. Les ulcérations anales et/ou les fissures anciennes périanales peuvent aussi évoluer en sténose anale qui se manifeste par une constipation, une exonération difficile et douloureuse, une fausse diarrhée ou une diminution du calibre des selles [Lemann et al., 2004].

### 6.3. Les manifestations extra- intestinales (MEI)

La fréquence des MEI observée chez les patients de la maladie de Crohn varie de 16 à 25% [Barreiro de Acosta et al., 2007]. De nombreuses MEI associées à la maladie de Crohn sont cliniquement plus sévères que la maladie intestinale elle-même. Les manifestations inflammatoires de la peau, des yeux, de la cavité buccale, du foie et des articulations sont des MEI dites ‘primaires’ puisqu’elles sont directement liées à l’activité de la maladie [Orchard et al., 1998]. D’autres, tels que le cholélithiase, la néphrolithiase et la neuropathie obstructive, sont associées au dysfonctionnement de l’intestin grêle [Ardizzone et al., 2008], donc elles sont considérées comme des complications secondaires, causées par la malnutrition, l’inflammation chronique ou les effets thérapeutiques secondaires [Weismuller et al., 2008]. Il peut être difficile de distinguer de véritables MEI des complications extra-intestinales dues au dysfonctionnement intestinal ou aux effets secondaires du traitement comme mentionné ci-dessus. Le tableau III montre les MEI directement associées à l’activité de maladie de Crohn et celles qui surviennent comme effet secondaire sans relation directe avec l’activité de la maladie [Rothfuss et al., 2006].

**Tableau III : Manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn [Rothfuss et al., 2006].**

MEI associés à l'activité de la maladie	MEI non associés à l'activité de la maladie
<p><b><u>Musculo-squelettique</u></b> Arthrite, Artériopathies périphériques</p> <p><b><u>Dermatologique</u></b> Érythème noueux, Stomatite Aphteuse</p> <p><b><u>Oculaire</u></b> Sclérite, Épisclérite</p>	<p><b><u>Musculo-squelettique</u></b> La sacroélie, Spondylarthrite ankylosante</p> <p><b><u>Dermatologique</u></b> Pyoderma gangrenosum</p> <p><b><u>Oculaire</u></b> Uvéite</p> <p><b><u>Maladie hépatobiliaire</u></b> Cholangite sclérosante primaire</p> <p><b>Événements thromboemboliques vasculaires</b></p> <p><b>Néphrolithiase rénale</b></p>

## 6.4. Complications à long terme associées à la maladie de Crohn<sup>2</sup>

### 6.4.1. Développement de cancers

La maladie de Crohn entraîne un risque accru de cancer colorectal et de l'intestin grêle avec des fréquences variables [Calabrò et Sternberg, 2010].

### 6.4.2. Dénutrition et carences

Elles sont des complications multifactorielles qui se définissent par une carence en protéines, en énergie, parfois accompagné d'une carence en vitamines et en oligo-éléments. La combinaison des facteurs tels que la corticothérapie, les syndromes inflammatoires chroniques, entéropathies exsudatives etc. engendre la dénutrition [Zeitoun et al., 2016]. Des signes tels que le défaut de mémorisation, l'amaigrissement, la perte des fonctions sexuelles chez les hommes, et aménorrhée secondaire chez les femmes accompagnent cette complication [Nutrisens, 2017].

## 7. Diagnostic de la maladie de Crohn

Sachant que les patients atteints de maladie de Crohn présentent des signes cliniques pratiquement moins pathognomoniques, donc leur diagnostic dépend fortement de la combinaison d'une large gamme de résultats cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques pour proposer le cadre approprié de traitement [Famularo et Minisola, 2010].

### 7.1. La localisation topographique

En 2005 lors du Congrès mondial de gastroentérologie à Montréal, une classification clinique de la maladie de Crohn basée sur quatre localisations distinctes (notées par L) a été proposée: • L1 - L'iléon terminal : avec ou sans déversement dans le caecum. • L2 - Colon : toute localisation colique entre caecum et rectum. • L3 - Iléo-colon : de l'iléon terminal et toute localisation du colon. • L4 - Tractus gastro-intestinal supérieur: tout lieu proximal à l'iléon terminal indépendamment des autres lieux de la maladie [Satsangi et al., 2006]. Actuellement, de nombreux centres de santé utilisent cette classification pour classer leurs patients de la maladie de Crohn, leur diagnostiquer et de déterminer la stratégie thérapeutique appropriée à employer pour leur traitement [Kohn et al., 2010].

## 7.2. Évaluation de l'activité de la maladie de Crohn

Cliniquement l'activité de la maladie de Crohn peut être évaluée en utilisant deux outils. Il s'agit de mesurer des poussées de la maladie en fonction de scores. Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) ou Indice de Best : C'est l'indice le plus ancien utilisé dans les essais cliniques et les traitements de la maladie de Crohn. Le CDAI a été développé par WR Best et ses collègues en 1976 [Best et al., 1976]. L'indice d'Harvey-Bradshaw (HBI) est étroitement corrélé au CDAI. Il a été conçu en 1980 comme une version plus simple de la CDAI à des fins de collection de données, qui ne comporte que des paramètres cliniques et son utilisation est plus aisée en pratique quotidienne par rapport à l'indice de Best [Harvey et Bradshaw, 1980].

## 7.3. Diagnostic différentiel

Il est très facile de confondre la maladie de Crohn avec d'autres pathologies intestinales surtout celles qui sont manifestées dans les mêmes localisations et par les symptômes similaires que ceux de la maladie de Crohn. Par exemple, la forme iléale de la maladie de Crohn doit être différenciée d'une appendicite aiguë, d'une iléite infectieuse ou encore d'un lymphome intestinal, ainsi que les formes jéjunales ou iléales étendues d'une forme intestinale de la tuberculose, les lymphomes, la maladie cœliaque ou encore la maladie de Whipple. Il est aussi facile de confondre la forme iléocaecale de la maladie de Crohn avec des vascularites ou avec une colite ischémique ou encore avec des lésions digestives secondaires induites par la prise d'AINS. La première poussée de type colite doit être différenciée d'une colite bactérienne provoquée par *Clostridium difficile*, *Shigella*, *Salmonella non typhi*, *Campylobacter jejuni*, et d'une colite provoquée par les amibiases, les cytomégalovirus chez l'immunodéprimé [Greenson et al., 2016 ; Day et al., 2003]. Le diagnostic différentiel avec la RCH est indispensable surtout quand il s'agit de la maladie de Crohn colique. La RCH est plus fréquente chez les adultes non-fumeurs ou ex-fumeurs, et qui n'ont pas subi une appendicectomie. Histologiquement, la découverte d'un granulome épithéliogiganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse permet d'éliminer le diagnostic de la RCH. Aus

dans la RCH, les lésions sont homogènes et sans intervalle de muqueuse saine ce qui est le cas contraire dans la maladie de Crohn [Greenson et al., 2016 ; De Singly et Camus, 2010]. D'autres pathologies intestinales telles que la tuberculose intestinale et la yersiniose,

demeurent des diagnostics différentiels importants de la maladie de Crohn du fait qu'elles peuvent mimer macroscopiquement certaines lésions de la maladie de Crohn [De Singly et Camus, 2010 ; El Maraghi et Mair, 1979].

**7.4. Bilan biologique standard** Plusieurs tests de laboratoires biologiques sont potentiellement utiles dans la prise en charge des malades de la maladie de Crohn, la protéine C-réactive (CRP) étant la plus utilisée dans la pratique clinique. D'autres tests tels que, la vitesse de sédimentation (VS), la numération et formule sanguine (NFS) à la recherche d'une anémie, et recherche de la présence du fibrinogène et/ou des  $\alpha$ 2-globulines et l'hypo-albuminémie, aide à l'évaluation de l'activité de la maladie. Les niveaux fécaux de calprotectine et de lactoferrine sont des marqueurs prometteurs à utiliser dans un proche avenir dans ce domaine, mais des recherches plus approfondies sont nécessaires [Bernstein et al., 2009 ; Famularo et Minisola, 2010]. Enfin, au diagnostic différentiel, les examens de laboratoire notamment la coproculture, les examens parasitologiques des selles et les examens sérologiques, sont indispensables, afin d'éliminer toute cause infectieuse ou parasitaire [Bernstein et al., 2009].

**7.5. Endoscopie** Dans des dernières décennies, l'endoscopie est devenue un outil essentiel pour les gastroentérologues dans le diagnostic des patients de la maladie de Crohn. Les indications pour l'endoscopie dans la maladie de Crohn comprennent l'évaluation de la localisation et de l'activité de la maladie, le diagnostic de la récurrence post-opératoire, l'évaluation de l'atteinte périanale, la dilatation des sténoses et la surveillance des patients à longue durée [Andreoli et al., 2010].

#### **7.4. Colonoscopie et la prise des biopsies**

Colonoscopie est un examen visuel du côlon par l'intermédiaire d'une sonde appelée coloscope, utilisé pour l'évaluation initiale des patients présentant des symptômes cliniques de la maladie de Crohn. La colonoscopie permet une visualisation directe et une biopsie de la muqueuse. Elle permet de distinguer la maladie de Crohn de la RCH et d'exclure d'autres causes de la colite, telles que les infections bactériennes, l'ischémie, l'utilisation des AINS ou les lésions muqueuses causées par des préparations nettoyantes intestinales [Zwas et al., 1996 ; Rejchrt et al., 2004].

#### **7.5. Imagerie**

Outre des fins diagnostiques, les modalités d'outils d'imagerie radiologique et transversale (échographie, tomодensitométrie (TDM) et IRM) sont utilisées également dans l'évaluation de la nature, du site, de l'extension, de la gravité et des complications extra-

intestinales de la maladie. Il fournit également des informations sur le degré d'inflammation et les réactions utiles après une thérapie clinique ou une chirurgie. Les tests d'imagerie particulièrement importants dans l'évaluation de l'intestin grêle lorsque son endoscopie est incomplète ou presque impossible [Adami et al., 2010].

### **7.6. Les marqueurs sérologiques :**

les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) Ce sont les anticorps qui réagissent avec la levure de bière et de pain, *S. cerevisiae*. Les ASCA ont été retrouvés chez des patients atteints de la maladie de Crohn en 1988 [Main et al., 1988]. Les ASCA sont des marqueurs spécifiques de la maladie de Crohn avec une spécificité supérieure à 90% [Reese et al., 2006]. Ce sont aussi des marqueurs du diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et la RCH [Peeters et al., 2001], et ils sont utilisés aussi dans le diagnostic différentiel entre les MICI et les non-MICI [Reese et al., 2006].

### **7.7. L'anatomopathologie de la maladie de Crohn**

L'ensemble d'études histologiques et endoscopiques faites sur les prélèvements biopsiques et/ou les pièces opératoires permettent de mettre en évidence la nature et la localisation des lésions. L'apparition de différentes lésions macroscopiques est en fonction de la durée et de la sévérité de la maladie. Les lésions de la maladie de Crohn ont un aspect plus ou moins identique quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal atteint.

#### **7.7.1. Aspects macroscopiques Caractéristiques générales**

- Lésions multifocales (atteinte inégale de la paroi).
- de simples érythèmes en bandes ou en plages.
- Des ulcères d'aspect en pavés entre la muqueuse non atteinte.
- des ulcérations aphtoïdes dans les formes débutantes (petites ulcérations sur les agrégats lymphatiques), puis serpiginieuses (plus longues que larges). Des ulcères fissuraires s'étendant à la musculature. Dans les formes sévères, les ulcérations sont plus profondes, parfois transpariétales, ce qui peut entraîner des adhérences, des fistules et des abcès. La fibrose sous-muqueuse, l'hypertrophie neuromusculaire, formant une paroi intestinale épaisse, ferme et rigide qui se traduit par une sténose (rétrécissements pathologiques du calibre

intestinal, plus ou moins ulcérées). Les pseudopolypes inflammatoires résultant du processus cicatriciel, Habituellement, dans le côlon transversal, peut être large (5 cm) ou grande et étroite (filiforme). La séreuse se caractérise par; - un exsudat, nombreux petits nodules (granulomes) associés à une inflammation transmurale chronique. - remplacement par la graisse et expansion du tissu adipeux. Lorsque la maladie de Crohn est en rémission, ces lésions caractéristiques régressent et les segments concernés deviennent simplement le siège de lésions neuromusculaires et vasculaires [Modigliani et Galian, 2001 ; Geboes et Jouret, 1999 ; Greenson et al., 2016].

### 7.7.2. Aspect microscopique

L'étude microscopique a pour but de révéler les aspects architecturaux et cytologiques qui ne peuvent pas être observés à l'œil nu.

Les fissures (ulcères profondes, en forme de flacon ou de couteau), s'étendant jusqu'à la sous-muqueuse et parfois jusqu'à la musculuse, entourée d'histiocytes et de cellules géantes [Greenson et al., 2016].

Une augmentation de l'infiltrat très hétérogène du chorion, caractérisé d'un mélange de LT, plasmocytes, PNN, PNE et les macrophages organisées en amas lymphoïdes et parfois avec une présence d'un granulome épithélioïde [Geboes et al., 1999 ; Snfge, 2009].

Hypertrophie et fibrose - Hypertrophie musculaire de la musculaire-muqueuse et la musculuse. - Hypertrophie du plexus nerveux: augmentation des cellules ganglionnaires et changements dégénératifs. - Augmentation du dépôt de graisse et de collagène, principalement dans la sous-muqueuse et la séreuse qui se traduit par une fibrose et sténoses [Greenson et al., 2016]. Présence des granulomes épithélioïdes est une anomalie histologique spécifique de la maladie de Crohn même si ces granulomes ne sont présents que dans 40 à 60 % des pièces de résection et 25 à 40% des biopsies et qu'ils se trouvent aussi dans d'autres étiologies de maladies chroniques. En cas de la maladie de Crohn le granulome épithélioïde correspond à un amas bien défini d'au moins 5 cellules épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes, sans nécrose caséuse et ni corps étrangers [Snfge, 2009 ; Greenson et al., 2016].



## Chapitre 2 :

# **Matériels et**

# **Méthodes**



### 1. Étude Épidémiologique :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'un mois réalisée sur 52 malades atteints de la Maladie de Crohn diagnostiqués au service d'hépatogastro-entérologie de centre Hospitalo-universitaire Ben Badis de Constantine (CHUC) dans l'âge varie de (10-70)ans , avec un moyen d'âge 35 ans

Les données recueillies étaient :

#### a) Paramètres épidémiologiques

- Sexe
- Âge
- Localisation de la maladie
- Phénotype de la maladie
- Antécédents familiaux

#### b) Facteurs de risque

- Appendicectomie
- Tabagisme
- Contraception orale
- Facteurs alimentaires

#### c) Manifestations

- Cliniques
- Digestifs
- Extra-digestifs

#### ▪ Critères d'inclusion

- En était retenu pour ce travail tous les malades présentant la maladie de Crohn objective au laboratoire dans le début Janvier 2022 jusqu'à la fin de notre enquête.

#### ▪ Critères d'exclusion

- Tous les malades dans l'examen ne permettent pas d'observer assez de détail pendant l'examen microscopique.



**Chapitre 3 :**

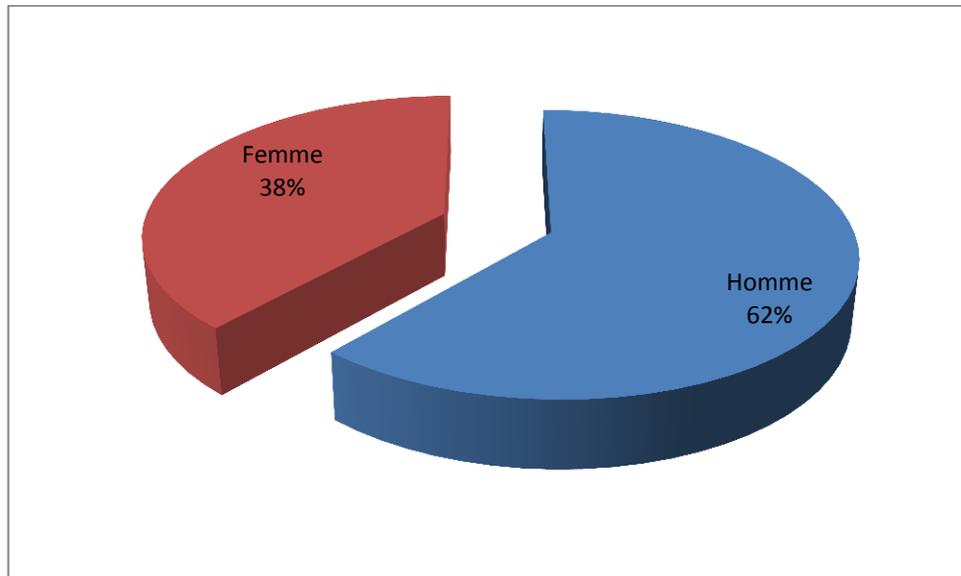
**Résultats et**

**Discussion**



## 1. Paramètres épidémiologiques

### Répartition de la population selon le sexe

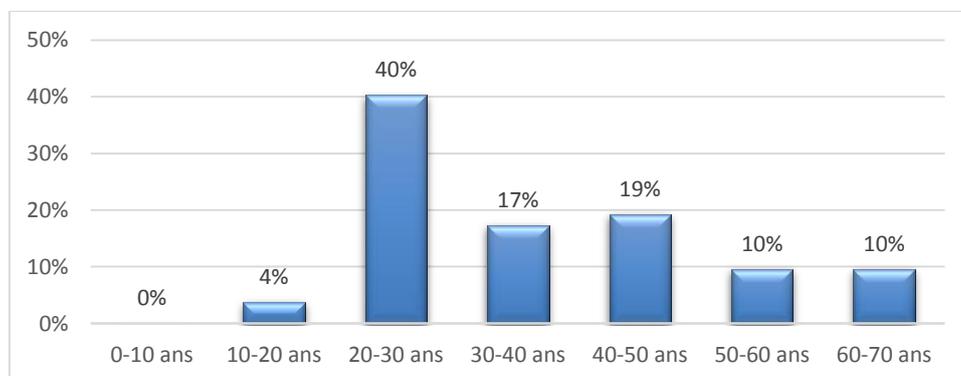


**Figure 08: Répartition de la population selon le sexe**

Les résultats nous montrent une importante prédominance masculine avec 62% des Hommes (32 patients) et 38 % Femme (20 patientes) avec un sex-ratio 0.6%

Ces résultats sont incompatible avec ceux de [Balamane et *al.*, 2013], [Al-Ghamdi et *al.*, 2004], [Burich, 2014] et [Solberg et *al.*, 2007] où la prédominance est masculine et sont compatibles avec ceux de [Elkihal et *al.*, 2006], [Gower-Rousseau, 2012] et [Guanesh et *al.*, 2007] où la prédominance était féminine. ( voir figure :08)

### Répartition de la population selon l'âge

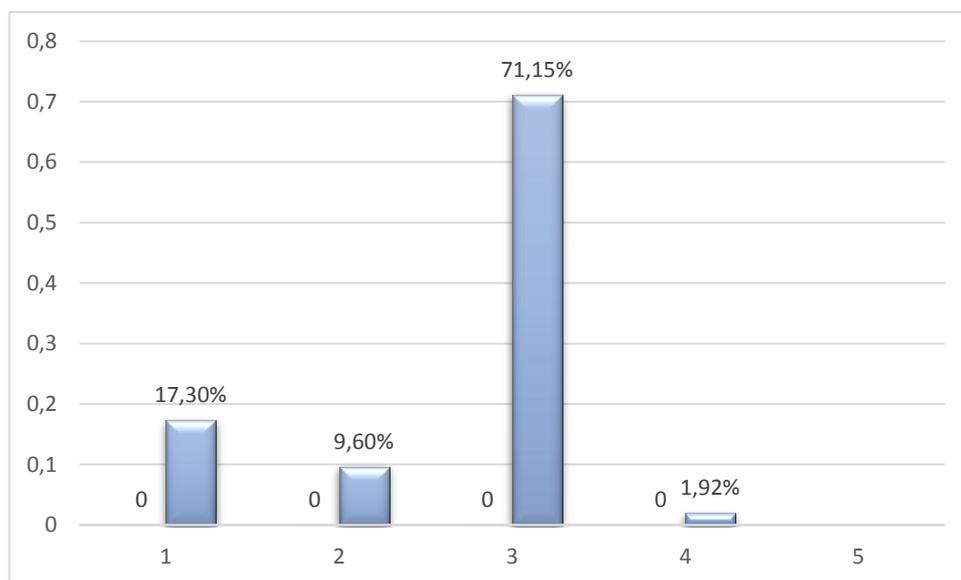


**Figure 09: Répartition de la population selon l'âge (sexe confondu)**

La répartition selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de (20-30 ans) avec 40 % (21 patients), suivie par la tranche d'âge (40-50ans) avec 19 % (10 patients), les tranches d'âge les moins touchées sont : (0-10ans) avec 0 % (0 patients), (10-20 ans) avec 4% (02 patients) et les tranches de (50-60ans) et (60-70ans) avec 10 % (10 patients).

Nos résultats sont similaires aux résultats de [Balamane et *al.*, 2013], [Al-Ghamdi et *al.*, 2004], [Cosnes et *al.*, 2011], [Elkihal et *al.*, 2006] et [Bernstein et *al.*, 2006]. ( voir figure : 09)

### Répartition de la population selon la localisation de la maladie



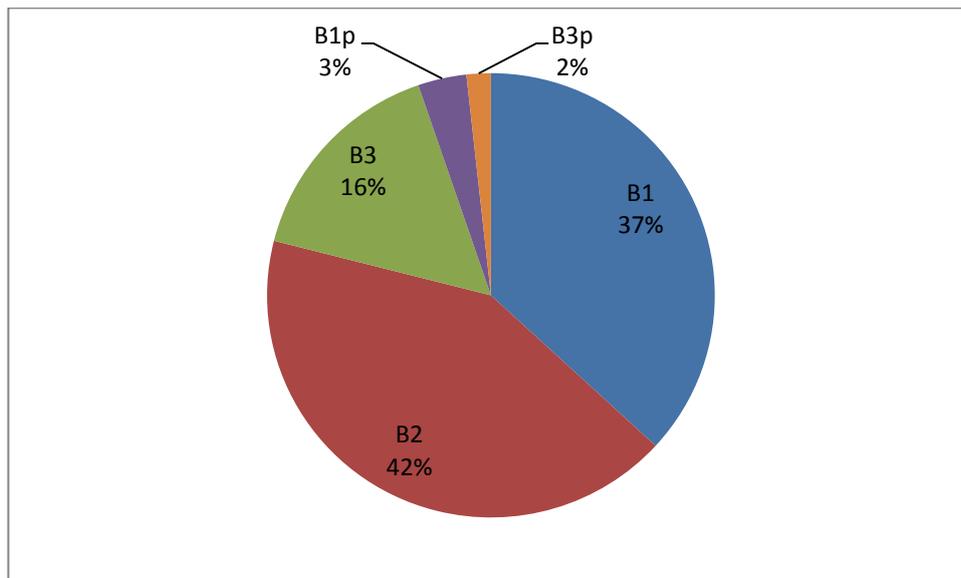
**Figure 10 : Répartition de la population selon la localisation basée sur la classification de Montréal**

L1 : localisation iléon terminal, L2 : localisation colique, L3 : localisation iléocolique et L4: localisation gastro-intestinale supérieur.

Selon la classification de Montréal, il existe une nette prédominance de la localisation iléocolique L3 ( 71.15% soit 37 patients), suivie par la localisation iléon terminal L1 (17.30% soit 9 patients), 6 patients avaient une localisation colique L2 ( 9.60% avec 5 patients), 1 seul patient avait une localisation tractus gastro-intestinale supérieure L4 (1.92%) ce qui est en concordance avec les résultats de [Hammada et *al.*, 2011] et ceux de [Al-Ghamdi et *al.*, 2004], [Burich, 2014] et [Bounab et *al.*, 2011].

La prédominance de la localisation iléocolique pourrait être expliquée par le développement de la maladie. [Bounab et *al.*,2011] montrent que les localisations iléon terminale et colique diminuent avec le développement de la maladie, tandis que la localisation iléocolique augmente au cours du temps. ( voir figure : 10)

### Répartition de la population selon le phénotype de la maladie



**Figure 11: Répartition de la population selon le phénotype basée sur la classification de Montréal**

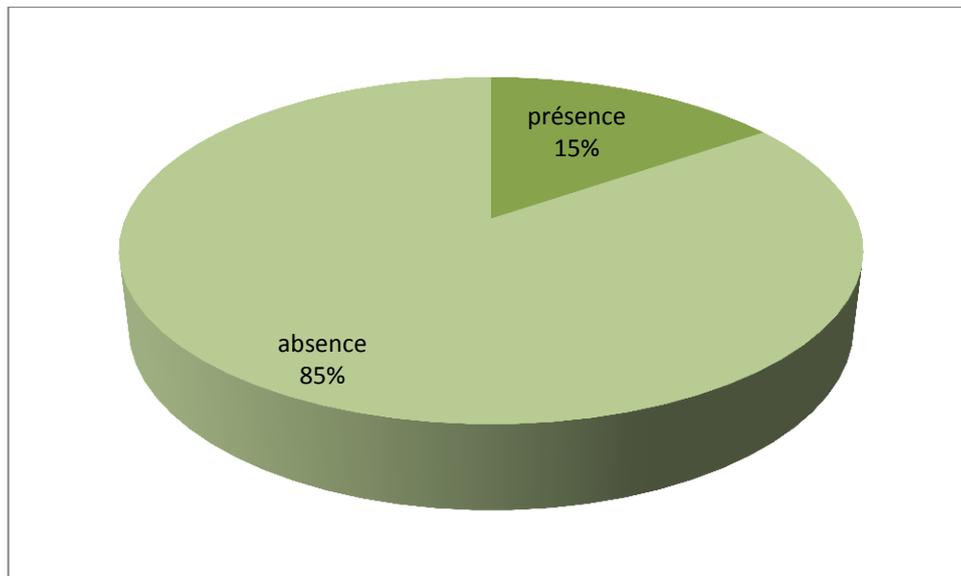
B1 : Type inflammatoire, B2 : type sténosant, B3 : type pénétrant, B1p : Type inflammatoire + lésions anopérinéales. B2p : Type sténosant + lésions anopérinéales, B3p : type pénétrant + lésions anopérinéales.

La répartition selon le type montre que 37 % des patients avaient une maladie de type inflammatoire non-sténosant non-pénétrant (B1), 42% avaient le type sténoses (B2) et 16% avaient le type pénétrant (B3), 03 % avaient le type inflammatoire non-sténosant non-pénétrant associé avec des lésions anopérinéales (B1p), 0 % des patients de type sténosant associé au lésions anopérinéales (B2p), et 02% de type pénétrant associé au lésions anopérinéale (B3p).

Ces résultats sont en concordance avec les résultats de [Bounab et *al.*, 2011], [Flamant et *al.*, 2013], [Burich, 2014] et [Sjoberg et *al.*, 2014] où le type inflammatoire est dominant suivi par le type sténosant et pénétrant avec une petite fréquence. Les données de la

littérature montrent une évolution lente de type B1 en B2 et B3 même si ces derniers sont associés avec les lésions anopérinéales ou non [Louis et *al.*, 2001]. ( voir figure : 11)

### Répartition de la population selon les antécédents familiaux

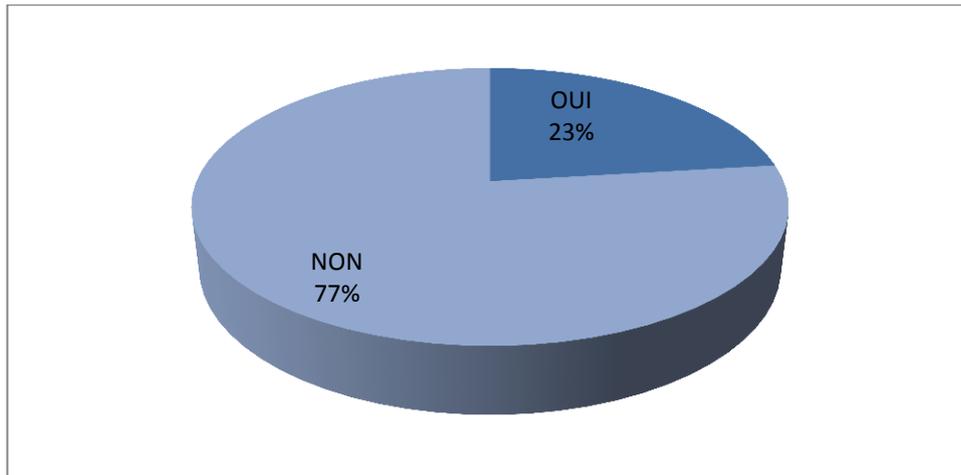


**Figure 12 : Répartition de la population selon les antécédents familiaux**

Parmi les 52 patients, seulement 8 patients (15%) ont des antécédents familiaux, ce résultat est compatible avec celui de [Gower-Rousseau, 2012]. On suggère que le facteur génétique est incriminé dans la maladie de Crohn. [Barrett et *al.*, 2008] ont confirmé 11 locus chromosomiques impliqués dans la maladie de Crohn contenant les gènes notamment ATG16L1, IRGM, NOD2, IL23R, MST1, PTGER4 etc. (voir figure :12)

### 2. Répartition de la population selon les facteurs de risque

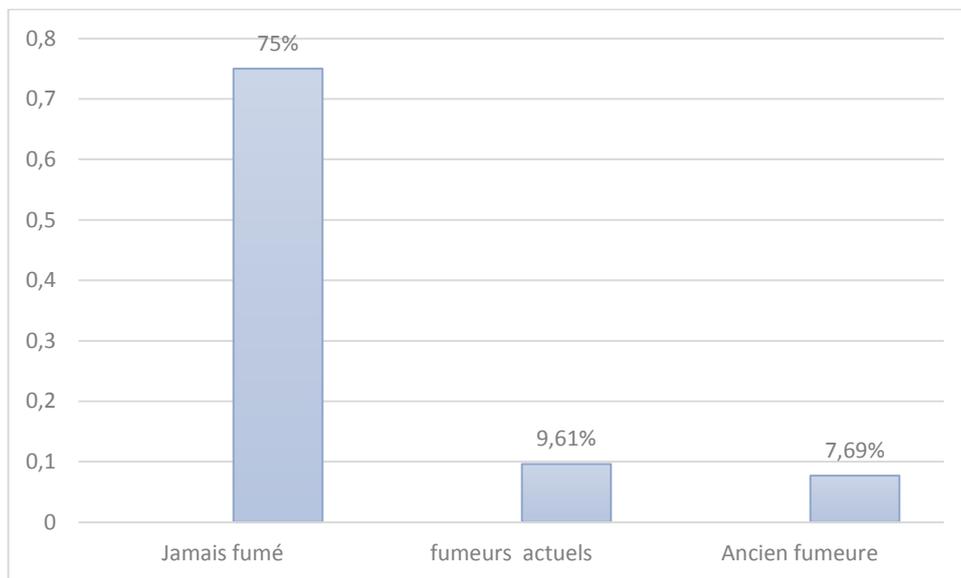
#### Appendicectomie



**Figure 13: Répartition de la population selon le facteur de risque Appendicectomie**

Les résultats obtenus montrent que 12 patients (23%) ont subi une appendicectomie. La relation entre l'appendicectomie et le risque de développer la maladie de Crohn a été débattue. Une augmentation du risque de développer une maladie de Crohn après une appendicectomie est élevée seulement durant les 4 ans qui suivent l'appendicectomie mais par la suite le risque est faible [Hovde et Moum, 2012 ; Kaplan et *al.*, 2008]. (voire figure : 13)

**Tabagisme**



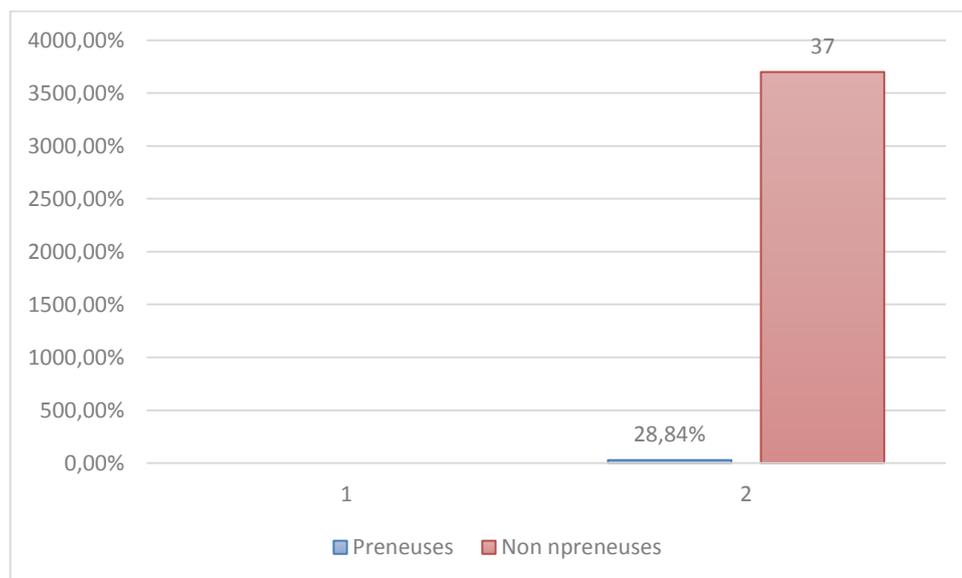
**Figure 14 : Répartition de la population selon le facteur de risque Tabagisme**

Les résultats obtenus montrent que le pourcentage des fumeurs atteints de la maladie de Crohn est faible ( 9,61%). Ce résultat n'est pas accordant avec ceux de la littérature

[Elkihal et *al.*, 2006], [Burich, 2014], [Guanesh et *al.*, 2007] et [Solberg et *al.*, 2007]. Ceci pourrait être dû au fait que notre population est constituée de 41% de femmes et c'est connu que la majorité des femmes algérienne n'est pas fumeuse.

L'effet du tabac sur la maladie de Crohn reste encore mystérieux [Elkihal et *al.*, 2006]. [Cosnes et *al.*, 2011] ont montré que l'incidence de la maladie de Crohn est faible chez les populations à taux élevé de fumeur (Asie, Afrique) et élevée chez certaines populations à faible taux de fumeurs (Suède, Canada). ( voir figure : 14)

### Contraception orale

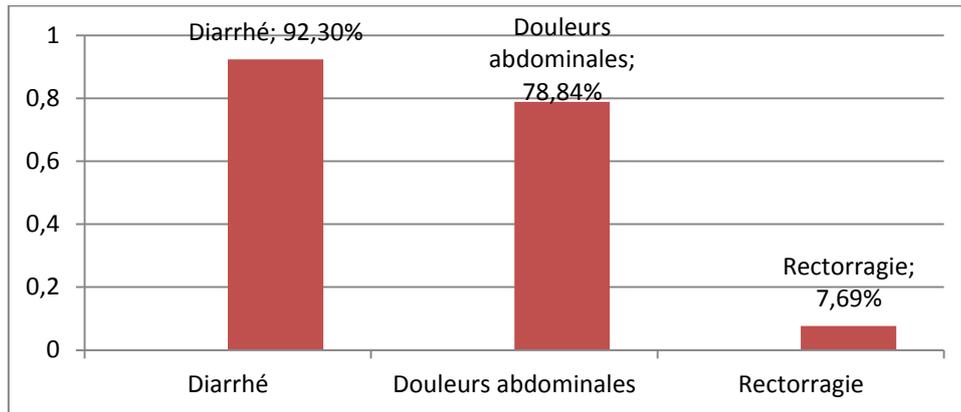


**Figure 15 : Répartition de la population selon le facteur de risque : contraception orale**

Les résultats obtenus montrent que 28,84% des femmes prennent des contraceptifs oraux. Les données de la littérature [Timmer et *al.*, 1998], [Vessey et *al.*, 1986], [Rhodes, 2014], [Lesko et *al.*, 1985], [Wakefield et *al.*, 1991] et [Sandler et *al.*, 1992] montrent que le risque de la maladie de Crohn est élevé chez les femmes qui prennent ces contraceptions. (voire figure :15)

### 3. Répartition de la population selon les manifestations de la maladie

### Les manifestations cliniques



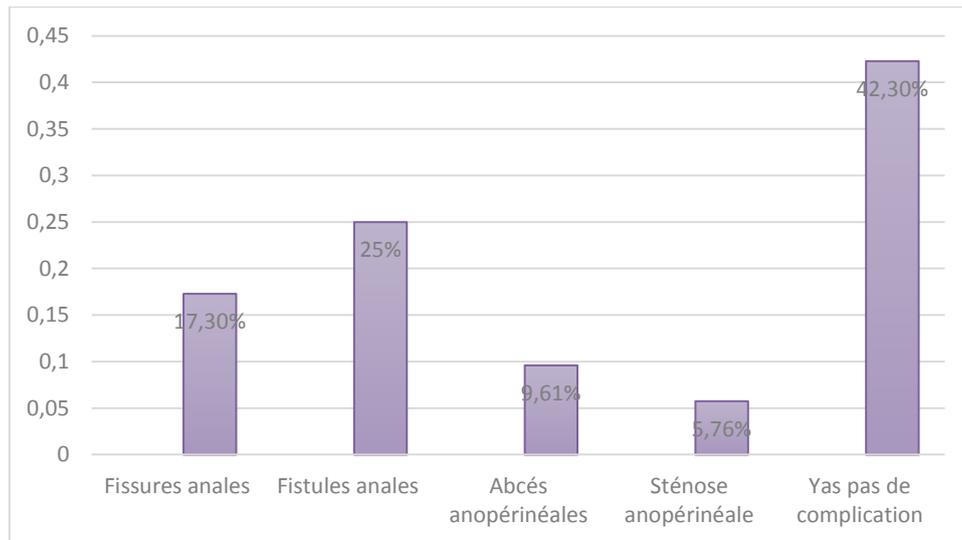
**Figure 16: Répartition de la population selon les manifestations cliniques**

Les résultats obtenus à propos des manifestations cliniques nous montrent que la majorité des patients avait une diarrhée chronique ce qui est en accord avec [Al-Ghamdi et *al.*, 2004], [Gower- Rousseau, 2012] et [Sjoberg et *al.*, 2014] dont la diarrhée était sans sang chez 75%, sanglante chez 14%, et glairo-sanglante chez 11% des patients, les douleurs abdominales ont été observé chez 43.59% des patients, et la rectorragie a été observé chez 12.82% de totalité des patients.

[Vernia et *al.*, 1988] ont montré que es patients atteints de la maladie de Crohn avaient une osmolarité d'eau fécale élevée. L'acide lactique et / ou les acides gras à faible chaîne déficients peuvent aussi moduler la diarrhée.

La douleur peut résulter de différents mécanismes, qui peuvent inclure le blocage partiel et la dilatation intestinale ainsi que l'inflammation intestinale sévère. Les preuves actuelles suggèrent que les voies sensorielles se sensibilisent pendant l'inflammation, ce qui entraîne des changements persistants dans les neurones afférents et le traitement de la douleur du système nerveux central. Une telle douleur persistante n'est pas seulement un résultat simple de l'apport sensoriel. Compte tenu de la prévalence élevée des comorbidités neuropsychiatriques iatrogènes et essentielles, l'anxiété et la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Crohn peuvent contribuer de manière significative à la manifestation clinique de la douleur chronique. [Bielefeldt et *al.*, 2009]. (voire figure :16)

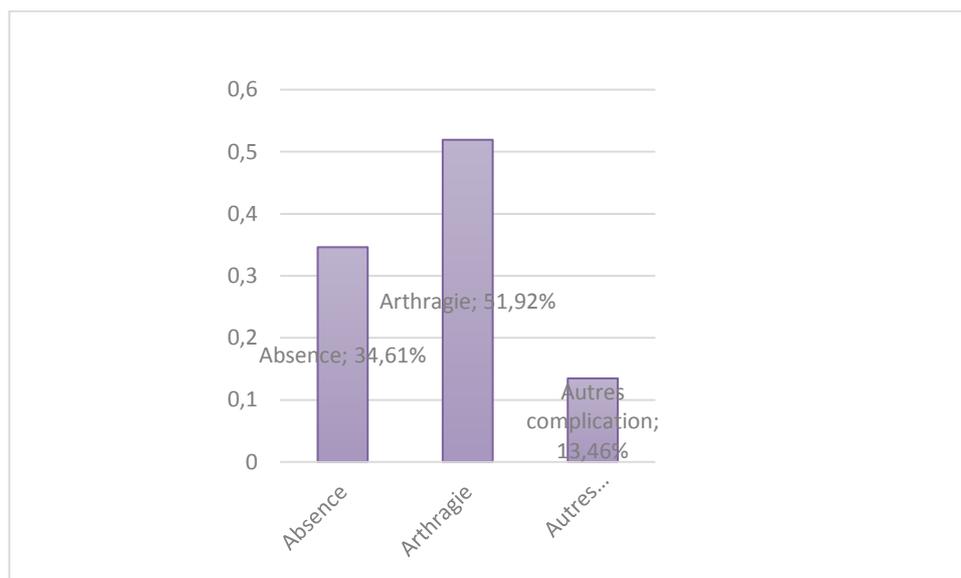
### Les complications digestives



**Figure 17 : Répartition de la population selon les complications digestives**

La répartition selon les complications provoquées par la maladie de Crohn montre que la plupart des malades avaient des fistules anales (13 cas) soit 25%, les abcès anopérinéales étaient remarqués chez 9.61% (5 cas), 3 malades (5.70%) avaient des sténoses anopérinéales, les fissures anales étaient enregistrées chez 9 malades (17.30%), ceci est en accord avec les résultats de [Buchmann et *al.*, 1980], [Ingle et Loftus, 2007], [Nordgren et *al.*, 1992] et [Hellers et *al.*, 1980]. (voire figure 17)

**Complications extra-digestifs**



**Figure 18 : Répartition de la population selon les complications extra-digestives**

D'après la répartition selon les complications extradiigestifs, on observe 34.61% sans complications soit 18 patients 51.92% avec une arthralgie soit 27 patients 13.46% des patients présentent autres complications (oculaires et dermiques). Ceci est en concordance avec les résultats obtenus par [Burich, 2014], [Repiso et *al.*, 2006], [Hammada et *al.*, 2011] et [Lahcene, 2015] dont les manifestations extra-intestinales sont absentes chez plus de 80% des patients, les manifestations les plus fréquentes sont les manifestations rhumatologiques avec d'autres manifestations moins fréquentes. ( voir figure : 18)



**Conclusion Et**

**perspectives**



### **Conclusion et perspectives :**

La maladie de Crohn est une maladie mal comprise dans le monde et l'Algérie n'est pas une exception. Les données épidémiologiques sur cette maladie sont très limitées en Algérie. Dans notre étude, nous avons tenté d'élargir notre compréhension sur cette maladie dans la population de l'Est algérien. Les résultats de notre étude indiquent que la maladie de Crohn est plus fréquente chez les personnes entre 30 et 39 ans. Les facteurs de risques mondialement connus tels que les facteurs environnementaux, habitudes alimentaires et les antécédents familiaux semblent jouer un rôle essentiel dans la perpétuation de cette maladie en Algérie aussi.

Plusieurs manifestations cliniques telles que la diarrhée, les douleurs abdominales, les hémorragies rectales, les lésions anales ainsi que les manifestations extra-intestinales, montrent une grande probabilité d'apparaître chez les individus atteints de la maladie de Crohn.

La concordance entre certains de nos résultats et ceux publiés par d'autres chercheurs confirme l'extrapolation des facteurs de risques impliqués dans la maladie de Crohn dans le monde. Cependant, l'intensité de ces facteurs semble être affectée par les facteurs socio-économiques tels que l'industrialisation et le degré d'hygiène. Aussi les relations existant entre certains facteurs de risques tels que le tabagisme, la contraception orale et l'installation de la maladie de Crohn sont encore mal connues, ce qui ouvre une grande opportunité aux chercheurs pour en effectuer des études.

Dans notre étude, nous avons rencontré quelques difficultés qui ont limité l'achèvement de certaines parties planifiées pour enrichir la compréhension sur cette pathologie, en particulier l'étude sur des effets réciproques entre les variables étudiées telles que l'âge, le sexe, la localisation et le phénotype et leur relation avec la date de diagnostic, ainsi que l'étude sur les hospitalisations, le mode de traitement, les interventions chirurgicales, le niveau culturel des patients, la région de résidence des patients et le développement de la maladie avec le temps. Ces difficultés sont principalement la courte période du stage.

Malgré les différentes difficultés, nous tenons à présenter des perspectives à la communauté : À tout âge, tout le monde est responsable d'apprendre et d'avoir une idée sur cette maladie afin de pouvoir de s'éloigner des facteurs de risque qui peuvent être évités tels que le tabagisme, la mauvaise habitude alimentaire, la prise des contraceptifs oraux et le stress à long temps.



# **Annexes**



## Annexe 1 : La fiche de renseignement

<h1>Fiche de renseignement (maladie de crohn)</h1>		
Nom: <input type="text"/>	Prénom: <input type="text"/>	
Date et lieu de naissance: <input type="text"/> -- / -- /----	Age: <input type="text"/> à <input type="text"/>	
Adresse: <input type="text"/>		
Poids: <input type="text"/>	taille: <input type="text"/>	IMC: <input type="text"/>
Date de diagnostique: <input type="text"/>		
<b>Diagnostique par:</b>	<b>Localisation :</b>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Symptômes :</b>	<b>Traitement :</b>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Hospitalisations :</b>	<b>Interventions chirurgicales :</b>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Complications :</b>	<b>Antécédents :</b>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Etat physique :</b>	<b>Etat psychique :</b>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Autres :</b>		
<input type="text"/>		

## Annexe 2 : Nombre des patients

### Selon les paramètres épidémiologiques

Selon le sexe	
hommes	femmes
32	20

Selon l'âge						
0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
0	2	21	9	10	5	5

Selon la localisation de la maladie			
L1	L2	L3	L4
9	5	37	1

Selon le phénotype de la maladie					
B1	B2	B3	B1p	B2p	B3p
21	24	9	2	0	1

Selon les antécédents familiaux	
présence	absence
8	44

### Selon les facteurs de risques

Appendicectomie	
oui	non
12	40

Tabagisme		
Jamais fumé	fumeurs actuels	anciens fumeurs
39	5	4

Contraception orale	
Preneuses	Non preneuses
15	37

Selon les manifestations

<b>Symptômes cliniques</b>		
Diarrhée	Douleurs abdominales	Rectorragie
48	41	4

<b>Complications intestinales</b>			
Fissures anales	Fistules anales	Abcès anopérinéales	Sténose anopérinéale
9	13	5	3

<b>Complications extra-digestifs</b>		
Absence	Arthralgie	Autres complications
18	27	7



**Référence**

**Bibliographiques**



### Référence Bibliographiques :

#### A

- **Abraham C, Cho JH.** Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflammatory Bowel Disease.* 2006; 12:641-50.
- **Abraham C, Cho JH.** Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2009; 361:2066-78.
- **Adami L, Atzori M, Cerro P et al.** Imaging. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach.* Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.
- **Ahmad T, Satsangi J, McGovern D et al.** Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(6):731-48.
- **Alaoui-Slimani A, Bendahmane A, Ahmadi A et al.** La Maladie De Crohn. *Gastro-Entérologie. Esperance Medical.* 2011; 176: 144-51.
- **Al-Ghamdi AS, Al-Mofleh IA, Al-Rashed RS et al.** Epidemiology and outcome of Crohn's disease in teaching hospital in Riyadh. *World journal of gastroenterology.* 2004; 10(9):1341-1344.
- **Amre DK, D'souza S, Morgan K et al.** Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *American journal of gastroenterology.* 2007; 102:2016-2025.
- **Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England journal of medicine.* 2001; 344(11):808-14.
- **Andreoli A, Meddi P, Pantanella P et al.** Diagnostic and Therapeutic Role of Endoscopy. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach.* Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.
- **Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A et al.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008; 40 Suppl 2:253-9.
- **Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N et al.** Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology.* 2004; 127(4):1051-7.

### B

- **Balamane A, Smail N, Benhabyles A.** Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger. Association Algérienne de Développement de la Formation Continue et d'évaluation des Pratiques Médicales en Hépatogastroentérologie, 2013 [en ligne]. Consulté le 26 avril, 2017. Disponible sur : <http://www.sahgeed.com/upload/files/RCMC2013/1-BALAMANE.pdf>
- **Balian A, Assi F, Boufarah R et al.** *Hépatogastro-Entérologie Médicale et Chirurgicale 7<sup>ème</sup> édition.* Vernazobres-Gregg 99, bd de l'hôpital 75013 Paris, 2008 ; 246p.
- **Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA et al.** New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease - Review. *Ann Intern Med.* 2005; 143:895-904.
- **Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL et al.** CEACAM6 acts as a receptor for adherent invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest.* 2007; 117:1566-74.
- **Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC et al.** Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 73-8.
- **Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL et al.** Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature publishing group.* 2008; 40(8): 955-962.
- **Basu MK, Asquith P, Thompson RA et al.** Proceedings: Oral lesions in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1974; 15:346.
- **Baumgart DC, Carding SR.** Inflammatory bowel disease: cause and immuno-biology. *Lancet.* 2007; 369:1627-164.
- **Beaugerie L.** Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin? *Rev Prat.* 2005; 55:9436- 8.
- **Bender L, Harding D, Kennedy D et al.** The facts on file illustrated guide to the human body: Digestive system. The diagram Group. New York, America. 2005; 112p.
- **Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G et al.** Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease.* 2009; 15: 1867-74.

- **Benkhadra F, Humbel RL.** Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Elsevier masson. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2008; 23:202-211.
- **Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ et al.**  $\alpha 4$  integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. Cell. 1995; 80: 413-22.
- **Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH et al.** Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. In : World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2009 [en ligne]. Consulté le 24 avril 2017. Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
- **Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al.** The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. American journal of gastroenterology. 2006; 101: 1559-1568.
- **Best WR, Bectel JM, Singleton JW et al.** "Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study". Gastroenterology. 1976; 70 (3): 439-44.
- **Beuzon S, André M, Beaugerie L et al.** Guide - Affection de Longue Durée, Maladie de Crohn. Haute Autorité de Santé, 2 avenue du Stade-de-France F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex, 2008 [en ligne]. Disponible sur <http://www.has-santé.fr>
- **Bielefeldt K, Davis B, Binion DG.** Pain and inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel disease. 2009; 15:778-788.
- **Bouma G, Strober W.** The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2003; 3(7):521-33.
- **Bounab N, Balamane A, Kecili L et al.** Maladie de Crohn luminale : Extension des lésions initiales et modification du type anatomique dans le temps. Etude prospective dans une population Algéroise. XXVIème Journée nationale d'hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive, 2011 [en ligne]. Consulté le 17 Mai. Disponible sur : <http://sahgeed.com/upload/files/26CN2014/rosa/dimanche/1-SESSION/2-N.BOUNAB/2-N.BOUNAB.pdf>
- **Buchmann P, Keighley MRB, Allan RN et al.** Natural history of perianal Crohn's disease. The American Journal of Surgery. 1980; 140: 642-644.
- **Burich J.** Crohn's disease and ulcerative colitis. Danish Medical Journal. 2014; 61(1):B4778: 1-32.

### C

- **Calabrò F, Sternberg CN.** Crohn's Disease and Cancer. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach*. Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.
- **Cazals-Hatem D.** Aspects histopathologiques de la maladie de Crohn iléale. *Journal de Radiologie*, Clichy-France. 2010; doi : 10.1016/S0221-0363(09)75449-6.
- **Chouraki V, Savoye G, Dauchet L et al.** The Changing Pattern of Crohn's Disease Incidence in Northern France. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(10):1133-42.
- **Chrispin AR, Tempany E.** Crohn's disease of the jejunum in children. *Arch Dis Child*. 1967; 42:631-35.
- **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al.** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(15):1383-95.
- **Cooney R, Baker J, Brain O et al.** NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010; 16(1):90–97.
- **Corrao G, Tragnone A, Caprilli R et al.** Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:397-404.
- **Cortot A, Colombel J-F, Gower-Rousseau C.** Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1993; 9: 868- 74.
- **Cortot A, Pineton De Chambrun G, Vernier-Marseille G et al.** Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin : Maladies Génétiques Ou De L'environnement? *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2009 ; 33 : 681-91.
- **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785-1794.

### D

- **Danese S, de la Motte C, Sturm A et al.** Platelets triggers a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1249-64.
- **Danese S, Fiocchi C.** Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(30):4807-4812.

- **Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al.** High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 127(2): 412-21.
- **Day DW, Jass JR, Price AB et al.** *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology, 4th edition*. Blackwell Publishing, Inc., 350 Main Street, Malden, Massachusetts 02148-5018, USA. 2003; p295-6.
- **De Singly B, Camus M.** *Hépatogastro-entérologie, 1ère édition*. Paris: Maloine. 2010; pagination multiple.
- **Denis J, Genansia R, Puy-Montbrun T.** Lésions anales et périanales de la maladie de Crohn, Proktos.com, 2013 [en ligne]. Consulté le 31 Mars 2017, Disponible sur [www.proktos.com/node/315](http://www.proktos.com/node/315)
- **Dominique PL.** Maladie de Crohn, Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. Faculté de Pharmacie. Université de Limoges, Limoges, France, 2012 [en ligne]. Consulté le 16 avril, 2017. Disponible sur <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/ab454248-8c0c-44ab-9053-c019e5691730/blobholder:0/P20123357.pdf>

### E

- **Economou V, Zambeli E, Michopoulos S.** Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Annals of gastroenterology*. 2009; 22(3):158-67.
- **Ekbom A, Montgomery SM.** Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2004; 18(3):497-508.
- **Elkihal L, Benelbarhdadi I, Ajana F.Z et al.** Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb*. 2006; (140): 21-28.
- **El Maraghi NR, Mair NS.** The histopathology of enteric infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Am J Clin Pathol*. 1979; 71: 631.

### F

- **Famularo G, Minisola G.** Laboratory Tests. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach*. Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5

- **Farmer RG, Michener WM.** Association of inflammatory bowel disease in families. *Front Gastrointest Res.* 1986; 11: 17-26.
- **Flamant M, Trang C, Maillard O et al.** The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Crohn's disease & colitis foundation of America.* 2013; 19(7): 1390-1396.
- Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin. L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada, rapport final et recommandations de 2012. [en ligne]. Consulté le 26 avril 2017. Disponible sur : <http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibdimpact-report-2012-fr.pdf>

### G

- **Geboes K, Desreumaux P, Jouret A et al.** Diagnostic histopathologique de l'activité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* Masson Paris.1999 ; 23 :1062-1064.
- **Geboes K, Jouret A.** Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires chroniques idiopathiques (MICI). In : *Acta Endoscopica.* Vol. 29. N°3. France : Springer, 1999 ; p176-177. [en ligne]. Consulté le 25 avril 2017. Disponible sur: [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7269/actaend\\_1999\\_3\\_175-188.pdf](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7269/actaend_1999_3_175-188.pdf)
- **Girardin SE, Travassos LH, Herve M et al.** Peptidoglycan Molecular Requirements Allowing Detection by Nod1 and Nod2. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. The Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278(43): 41702-8.
- **Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y et al.** Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflammatory Bowel Disease.* 2012; 18(7): 1232-9.
- **Gower-Rousseau C.** Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : apport du registre EPIMAD. *Médecine humaine et pathologie.* Université du Droit et de la Santé - Lille II, France, 2012 [en ligne]. Consulté le 7 avril, 2017. Disponible sur <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631>
- **Green JT, Richardson C, Marshall RW et al.** Nitric oxide mediates a therapeutic effect of nicotine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:1429-1434.

- **Greenson JK, Lauwers GY, Montgomery EA et al.** *Diagnostic Pathology Gastrointestinal, 2nd edition.* Elsevier, 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899. 2016; p372-3.
- **Guanesh S, Thomas OAG, Williams GT et al.** The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 2007; 27:211-219.

### H

- **Halfvarson J, Bodin L, Tysk C et al.** Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1767-73.
- **Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y et al.** Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2002; 168:57-64.
- **Hammada T, Lemdaoui MC, Boutra F et al.** Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* 2011; 5: 293- 302.
- **Harvey R, Bradshaw J.** "A simple index of Crohn's-disease activity". *Lancet.* 1980; 1 (8167): 514.
- **Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF et al.** Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilatation. *Gastroenterology.* 2003; 125:58-69.
- **Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S et al.** Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980; 21:525-527.
- Heyman M. Antigènes alimentaires, barrière intestinale et immunité muqueuse. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2010 ; 45, 64-71.
- **Hounnou G, Destrieux C, Desmé J et al.** Anatomical study of the length of the human intestine. *Surg radiol anat.* 2002; 24: 290-294.
- **Hovde Ó, Moum B.** Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World journal of gastroenterology.* 2012; 18(15): 1723-31.
- **Huchzermeyer H, Paul F, Seifert E et al.** Endoscopic results in five patients with Crohn's disease of the esophagus. *Endoscopy.* 1977; 8: 75

### I

- **Ingle SB, Loftus Jr EV.** The natural history of perianal Crohn's disease. Digestive and liver disease. 2007; 39: 963-969.
- **Inohara N, Ogura Y, Fontalba A et al.** Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: implications for Crohn's disease. J Biol Chem. 2003; 278(8):5509-12.
- **Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A.** Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. Am J Pathol. 2010; 177(2):512-24.

### K

- **Kamada N, Seo SU, Chen GY et al.** Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2013; 13:321-35.
- **Kaparakis-Liaskos M, Philpott DJ.** Nod1 and Nod2 and the Immune Response to Bacteria. In: M. D'Amato and J.D. Rioux (eds.). *Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Disease*. Springer Science+Business Media New York. 2013; doi 10.1007/978-1-4614-8256-7\_10.
- **Kaplan GG, Jackson T, Sands BE et al.** The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. American journal of Gastroenterology. 2008; 103: 2925-2931.
- **Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS.** Inflammatory bowel disease. Annu Rev Immunol. 2010; 28:573– 621.
- **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2011; 474: 307-17.
- **King TE Jr, Savici D, Campbell PA.** Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: smokers versus nonsmokers. J Infect Dis. 1988; 158:1309-1316.
- **Kirsner JB.** Historical aspects of inflammatory bowel disease. J. Clin. Gastroenterol. 1988; 10 (3): 286– 97
- **Koch S, Nusrat A.** The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. Annu Rev Pathol. 2012; 7:35–60.
- **Koch S, Nusrat A, Parkos CA.** The Epithelial Barrier. In: M. D'Amato and J.D. Rioux (eds.). *Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Disease*. Springer Science+Business Media New York. 2013; doi: 10.1007/978-1-4614-8256-7\_13.

- **Kohn A, Camastra CM, Monterubbianesi R et al.** Clinical Presentation. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach*. Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.
- **Korn T, Bettelli E, Oukka M et al.** IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:485–517.
- **Kökten T, Hansmann FF, Melhem H et al.** Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *aln.editions. Hegel*. 2016; 6(2):119-129.
- **Kucharzik T, Maaser C, Luger A et al.** Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflammatory Bowel Disease*. 2006; 12:1068-1083.
- Kumar V, Abbas AK, Paust N et al. *Robbins Basic Pathology; 7<sup>th</sup> Edition*. Saunders Elsevier (eds.). 1600 John F Kennedy Blvd, Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899. 2007; p613.

### L

- **Lahcene M.** Focus sur les aspects Diagnostiques des MICI en 2015. 21<sup>e</sup> Congrès national de la SAMI. Tlemcen. 2015 ; 1-114.
- **Lallès JP.** Effets à long terme de la nutrition et de l'environnement précoces sur la physiologie intestinale. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2013 ; 48 :191-200.
- L'assurance maladie. Fissure anale ; Définition, causes, symptômes et évolution, 2015 [en ligne]. Consulté le 30 mars 2017. Disponible sur [www.ameli-sante.fr/accueil/Ffissure anale](http://www.ameli-sante.fr/accueil/Ffissure_anale)
- **Lakatos L, Lakatos PL.** Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006; 82(967): 332–7.
- **Lakatos PL.** Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(38): 6102-8.
- **Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ et al.** IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2004; 202:96–105.
- **Lapaquette P, Brest P, Hofman P et al.** Etiology of Crohn's disease: many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90(9): 987-96.
- **Lemann M, Bonnet J, Allez M et al.** Lésions ostéo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastro-enterol Clin Biol*. 2004; 28(suppl 5):75-82.

- **Leong RW, Lau JY, Sung JJ.** The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflammatory bowel diseases.* 2004; 10(5):646-51.
- **Lesage S, Zouali H, Cézard J-P et al.** CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:845-57.
- **Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L et al.** Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. *Gastroenterology.* 1985; 89(5): 1046-1049.
- **Levine B, Deretic V.** Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:767-77.
- **Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B.** Smoking in Crohn's disease: effect on localization and clinical course. *Gut.* 1992; 33:779-782.
- **Littman DR, Rudensky AY.** Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell.* 2010; 140(6):845–858.
- **Loftus Jr EV.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004; 126(6):1504–1517.
- **Loftus Jr EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ.** The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America/ a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:51-60.
- **Lok KH, Hung HG, Ng CH et al.** The epidemiology and clinical characteristics of Crohn's disease in the Hong Kong Chinese population: experiences from a regional hospital. *Hong Kong Med.* 2007; 13:436–41.
- **Louis E, Collard A, Oger AF et al.** Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Group.bmj.com. Gut* 2001; 49:777-782.

### M

- **Main J, Mc Kenzie H, Yeaman GR et al.** Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) in Crohn's disease. *BMJ.* 1988; 297:1105-6.
- **Maloy KJ.** The IL23-Th17 Axis in Intestinal Inflammation. In: M. D'Amato and J.D. Rioux (eds.). *Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Disease.* Springer Science+Business Media New York. 2013, doi 10.1007/978-1-4614-8256-7\_11.
- **Manceau G, Panis Y.** Traitements chirurgicaux de la maladie de Crohn. In : *Post'U.* France : Springer.

- p. 125-131, 2011 [en ligne]. Consulté le 16 avril 2017. Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitement-chirurgical-dela-maladie-de-crohn.pdf>
- **Mangiarotti R.** Standard Therapeutic Approach. In: Roberto Tersigni and Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach*. Springer-Verlag Italia. 2010; 11: doi 10.1007/978-88-470-1472-5.
- **Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E et al.** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55:205-11.
- **Marcon R, Claudino RF, Dutra RC et al.** Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol*. 2013;168: 389-402.
- **Marieb EN.** *Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie*. Traduction Michel Boyer et Françoise Boudreault. 8<sup>e</sup> édition : Pearson education. Paris, France. 2008: p495-541.
- **Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M et al.** Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 872–882.
- **McCarroll SA, Huett A, Kuballa P et al.** Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008; 40:1107-12.
- **McGuckin MA, Eri R, Simms LA et al.** Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009; 15:100-13.
- **Melmed GY, Abreu MT.** New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6:474-81.
- **Mennecier D.** maladie de Crohn. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 2 mai 2017. Disponible sur <http://hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>
- **Meucci G, Vecchi M, Torgano G et al.** Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology*. 1992; 103:514-19.
- **Modigliani R, Galian A.** Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In: *Hépto-Gastro- Entérologie*. 2nd edition. Paris: Ellipses. 2001; p. 275.

- **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al.** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1):46-54.
- **Morson BC, Lockhart-Mummery HE.** Anal lesions in Crohn's disease. *Lancet*. 1959; ii: 1122.
- **Mowat AM.** Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:331-41.

### N

- **Nordgren S, Fasth S, Hultén S.** Anal fistulas in Crohn's disease: Incidence and outcome of surgical treatment. *International journal of colorectal disease*. 1992; 7/214-218.
- Nutrisens. La dénutrition : un enjeu majeur [en ligne]. Dernière mise à jour le 15 mars 2017. Consulté le 28 mars 2017. Disponible sur <https://www.nutrisens.com/denutrition/>

### O

- **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al.** A frame shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411(6837): 603–606.
- **Oppmann B, Lesley R, Blom B et al.** Novel p19 protein engages IL-12 p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000; 13(5):715–725.
- **Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell JP.** Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998; 42:387.
- **Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al.** Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New English Journal of Medicine*. 1991; 324:84-88.

### P

- **Peeters M, Joossens S, Vermeire S et al.** Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3):730-4.
- **Piront P, Belaiche J, Louis E.** Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. In : *Acta endoscopica*. Vol. 33. N°2. France : Springer. p. 199-202, 2003 [en ligne]. Consulté le 22 avril 2017. Disponible sur:  
- <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7658/actaend>

- **Pooley N, Ghosh L, Sharon P.** Up regulation of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 differs between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(1): 219-25.
- **Prantera C, Scribano ML.** Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease why, when, and how. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25:329–333.

### R

- **Radford-Smith GL.** The role of the appendix and appendectomy in patients with IBD. *IBD Monitor.* 2003; 4:120–128.
- **Reese GE, Constantinides VA, Simillis C et al.** Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology.* 2006; 101(10):2410-22.
- **Rejchrt S, Bures J et al.** A prospective, observational study of colonic mucosal abnormalities associated with orally administered sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004; 59(6):651–654.
- **Repiso A, Alcantara M, Muloz-Rosas C et al.** Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Prevalence and related factors. *Revista española de enfermedades digestivas.* 2006; 98(7):510-517.
- **Rhodes JM.** Oral contraceptives and Crohn's disease. *Gut journal.* 2014; 63: 863.
- **Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO.** A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European journal of clinical nutrition.* 1998; 52(4):229-38.
- **Roda G, Sartini A, Zambon E et al.** Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2010; 16:4264-71.
- **Rogers K.** *The human body the digestive system.* America: Britannica education publishing, New York. 2011; 1-258.
- **Roth MP, Petersen GM, McElree C et al.** Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989; 97(4):900–904.
- **Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR.** Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2006; 12(30):4819–31.
- **Russel MG.** Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *European journal of internal medicine.* 2000; 11(4):191-6.

### S

- **Salmi M, Jalkanen S.** Lymphocytes homing to the gut: attraction, adhesion and commitment. *Immunol Rev.* 2005; 206: 100-103.
- **Sandler E.** Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F (eds.).  
*Inflammatory bowel disease: from bench to bedside.* Williams & Wilkins, Baltimore.1994; pp 5–30.
- **Sandler RS, Wurzelmann JI, Lyles CM.** Oral contraceptive use and the risk of inflammatory bowel disease. *Epidemiology Resources Inc.* 1992; 3(4): 374-378.
- **Sartor RB.** Microbial influences in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and clinical implications. In: Sartor RB and Sandborn WJ (eds.). *Kirsner's inflammatory bowel diseases.* Elsevier, Philadelphia. 2004; pp 138–162.
- **Sasaki M, Klapproth J-MA.** The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Signal Transduct.* 2012; doi:10.1155/2012/704953.
- **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55:749–753
- **Saxena A, Kaur K, Hegde S et al.** Dietary agents and phytochemicals in the prevention and treatment of experimental ulcerative colitis. *J Tradit Complement Med.* 2014; 4(4):203-17.
- **Saxena R, Sharma VK.** A metagenomic Insight into the Human Microbiome: Its Implications in Health and Disease. *Medical and Health Genomics.* Elsevier Science. 2016; p117. doi: 10.1016/B978-0-12- 420196-5.00009-5.
- **Scaldaferri F, Fiocchi C.** Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis.* 2007; 8: 171–178.
- **Scaldaferri F, Sans M, Vetrano S et al.** Crucial role of protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1951- 60.
- **Schaffler A, Menche N.** *Anatomie physiologie biologie.* 2<sup>e</sup> édition traduit de la 4<sup>e</sup> édition allemande, Traduction Ch. Prudhomme. (Collection « Diplômes et étude infirmiers » dirigée par J, F d'Ivernois). Paris, France. 2004; p320-350.
- **Schurmann GM, Bishop AE, Facer P et al.** Increase expression of cell adhesion molecule P-selectin in active inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995; 36: 411-18.

- **Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al.** The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122:875–880.
- **Sears MR, Greene JM, Willan AR et al.** Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002; 360:901-907.
- **Sherwood L.** *Physiologie humaine*. Traduction de la 3<sup>e</sup> édition américaine par Alain Lockhart. 2<sup>e</sup> édition, 2<sup>e</sup> édition. Bruxelles, France : Groupe de Boeck s.a. 2006 ; p465-509.
- **Shivananda S, Pena AS, Nap M et al.** Epidemiology of Crohn's disease in Regio Leiden, The Netherlands. A population study from 1979 to 1983. *Gastroenterology*. 1987; 93: 966.
- **Silverthorn DU.** *Physiologie humaine une approche intégrée, 4<sup>e</sup> édition*. Traduction française dirigée par Jean-Frédéric Brun, HDR Physiologie. Paris, France: Pearson education. 2007; p645-681.
- **Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M et al.** Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year – Results from the IBD cohort of the Uppsala region (IVURE) of Sweden 2005-2009. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8: 215-222.
- **Smith ME, Morton DG.** *Systems of the body the digestive system Basic science and clinical conditions, Second edition*. China: Timothy Horne, 2010 ; 217p.
- Snfge : société nationale française de gastroentérologie. Maladie de Crohn. In : Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, 2009, p.3. [en ligne]. Consulté le 26 avril 2017. Disponible sur : <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU>
- **Soderholm JD, Olaison G, Lindberg E et al.** Different intestinal permeability patterns in relatives and spouses of patients with Crohn's disease: an inherited defect in mucosal defense? *Gut*. 1999; 44(1):96– 100.
- **Solberg IC, Vatn MH, Hoie L et al.** Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007; 5: 1430- 1438.
- **Steed H, Walsh S, Reynolds N.** Crohn's disease incidence in NHS Tayside. *Scottish Medical Journal*. 2010; 55(3):22-5.
- **Suenaert P, Bulteel V, Den Hond E et al.** The effects of smoking and indomethacin on small intestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14:819-822.

### T

- Tate SS. *Anatomy and physiology, Sixth edition*. The McGraw-Hill Companies. 2004; p863.
- **Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE et al.** Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996; 312:95-96.
- **Timmer A, Sutherland LR, Martin F.** Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998; 114:1143-1150.
- **Timmer A, Sutheland LR, Martin F et al.** Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1143-1150.
- **Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M et al.** Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. 2010; 11(1):55–62.

### V

- **Vernia P, Gnaedinger A, Hauck W et al.** Organic Anions and the diarrhea of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1988; 33(11):1353-1358.
- Vessey M, Jewell D, Smith A et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *British medical journal*. 1986; 292: 1101-1103.
- **Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC.** Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases in midwester of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46 (1): 20-5.

### W

- **Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M et al.** Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1991; 36:1147-1150.
- **Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M.** Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1991; 36(8): 1147-1150.
- **Weismuller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S et al.** The challenges in primary sclerosing cholangitis – etiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol*. 2008; 48:38–57

- **Werts C, Rubino S, Ling A et al.** Nod-like receptors in intestinal homeostasis, inflammation, and cancer. *J Leukoc Biol.* 2011; 90(3):471–482.
- **Widmaier EP, Raff H, Strang KT.** *Physiologie humaine les mécanismes du fonctionnement de l'organisme.* Traduit de la 12<sup>e</sup> édition américaine. 6<sup>e</sup> édition. Edition. Paris, France: Edition Maloine, 2013, p516-549.
- **Wildenberg ME, Vos AC, Wolfkamp SC et al.** Autophagy attenuates the adaptive immune response by destabilizing the immunologic synapse. *Gastroenterology.* 2012; 142(7):1493–503.
- **Williams IR.** Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol Res.* 2004; 29: 283–292.
- **Wilson J, Hair C, Knight R et al.** High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population base Australian incidence study. *Inflammatory Bowel Disease.* 2010; 16:1550- 6.

### X

- **Xavier RJ, Podolsky DK.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448:427-433.

### Y

- **Yang H, McElree C, Roth MP et al.** Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut.* 1993; 34(4): 517–52.
- **Yang SK, Yun S, Kim JH et al.** Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflammatory bowel disease.* 2008; 14(4):542-9.

### Z

- **Zeitoun JD, Chryssostalis A, Lefevre J.** *Hépatologie Gastro- Entérologie Chirurgie Digestive.* Editions Vernazobres-Gregg, 99 bd de l'hôpital 75013 Paris. 2016; 117p et 237p.
- **Zhang YZ, Li YY.** Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology.* 2014; 20(1): 90-9.
- **Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M et al.** Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. *Gut.* 1994; 35:247-51.

- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008; 57:1605–1615.
- Zwas FR, Cirillo NW et *al.* Colonic mucosa abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastro-intestinal Endoscopy*. 1996; 43:463-466

**Année universitaire : 2021 /2022**

**Présenté par :**

Sebane Amani

Aissani Imene

Mizane Rania

## **étude épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn DANS l'est Algérien**

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie**

La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932. Elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec un grand risque d'apparition de manifestations extra- intestinales.

Notre but principal est d'introduire une meilleure compréhension de la maladie de Crohn à la communauté scientifique biologique de notre région, et de comprendre l'étude des aspects épidémiologiques de la population de l'Est de l'Algérie.

Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 61.53% avec un sexe ratio de 0.6, la tranche d'âge la plus touchée est 20-30 ans (40.38%). La majorité des malades ont présenté une localisation iléocolique (71.15%) suivie par la localisation iléon terminal (17.30%), le phénotype sténosant était plus fréquent (46.15%) par rapport aux autres phénotypes. Les facteurs de risques étudiés ; appendicectomie, tabagisme et contraception orale, présentaient 23.07%, 9.61% et 28.84% respectivement. 42.30% des cas étudiés présentaient des complications anales dont la fistule anale était la plus fréquente (25%). 65.38% des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi lesquelles l'arthralgie était la plus fréquente (52%).

**Mots clés : maladie de Crohn, tube digestif, épidémiologie, anatomopathologie.**

**Laboratoire de recherche :**

CHU Ben Badis Constantine

**Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury :** Pr Elouaer Ibtissem.

**Rapporteur :** Dr. Tebbani Fethi

**Co - Rapporteur :** Dr Fermasse Makhoulf

**Examinatrice :** Dr Mechati Chahinez

**Date de soutenance : 27/06/2022**