



جامعة قسنطينة 1  
UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1



جامعة قسنطينة 1  
UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie et Oncologie*

**Intitulé :**

---

## Étude épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn dans l'Est algérien

---

Présenté et soutenu par : *ALMAS Shaban*

Le : 04/07/2017

*BOUNAAS Oussama*

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : *TEBIBEL Soraya* Professeur - UFM Constantine 1

Rapporteuse : *HADDAD Souad* Maître assistante A - UFM Constantine 1

Co- Rapporteuse : *BOULDJENIB Faiza* Maître assistante - Université de Constantine 3

Examinatrice : *EL OUAR Ibtissem* Maître de conférences A - UFM Constantine 1

*Année universitaire  
2016 - 2017*

## 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. Nous avons divisé notre travail en deux parties ; la première partie comprend l'étude des aspects épidémiologiques de la population de l'Est de l'Algérie et la deuxième partie c'est l'étude anatomopathologique qui comprend la description des modifications histologiques pathologiques associées à la maladie de Crohn.

Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 59% avec un sexe ratio femme/homme de 0.7, la tranche d'âge la plus touchée est 30-39 ans (46.15%). La majorité des malades ont présenté une localisation iléocolique (60%) suivie par la localisation iléon terminal (22.86%), le phénotype inflammatoire était plus fréquent (50%) par rapport aux autres phénotypes. Les facteurs de risques étudiés ; appendicectomie, tabagisme et contraception orale, présentaient 10,26%, 12.82% et 18.75% respectivement. 38.46% des cas étudiés présentaient des complications anales dont la fistule anale était la plus fréquente (17.95%). 14 % des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi lesquelles l'arthralgie était la plus fréquente (9%).

Dans notre étude anatomopathologique, plusieurs pièces opératoires observées présentaient des ulcérations muqueuses telles que les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations serpigneuses et les ulcérations fissuraires. Nous avons observé des aspects qui indiquent une activité inflammatoire, notamment un infiltrat inflammatoire des éléments leucocytaires, remaniements œdémateux, une ectasie des vaisseaux lymphatiques et une lymphadénite réactionnelle. Les granulomes épithélioïdes étaient rarement observés dans les coupes histologiques. La scléro-lipomatose et l'hyperplasie des plexus nerveux ont été observés presque dans tous les cas. Ces trois derniers sont les signes de chronicité dans la maladie de Crohn.

**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 59% with a female/male sex ratio of 0.7, the most affected age group is 30-39 years (46.15%). The majority of patients had ileocolic localization (60%) followed by terminal ileum localization (22.86%), the inflammatory phenotype was more frequent (50%) compared to the other phenotypes. Risk factors studied; appendectomy, smoking and oral contraceptives, were 10.26%, 12.82% and 18.75%, respectively. 38.46% of the studied cases had anal complications, of which the most frequent was anal fistula (17.95%). 14% of patients presented extra-intestinal manifestations among which arthralgia was the most frequent (9%).

In our anatomopathological study, several surgical specimens observed presented mucosal ulcerations such as aphthoid ulcerations, serpiginous ulcerations and fissure ulcerations. Also, we have observed aspects which indicate inflammatory activity, in particular an inflammatory infiltrate of leukocytes, edematous modifications, ectasis of lymphatic vessels and a reactional lymphadenitis. Epithelioid granulomas were rarely observed in histological sections. Sclerolipomatosis and nerve plexus hyperplasia were observed almost in all cases. These last three are the signs of chronicity in Crohn's disease.

**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 إلى فتحة الشرج، مع ارتفاع خطر تطوير مظاهر خارج معوية.

هدفنا الرئيسي هو تقديم فهم أفضل لمرض كرون إلى المجتمع العلمي البيولوجي في منطقتنا. قسمنا عملنا إلى قسمين. يتضمن الجزء الأول دراسة وبائية لعينة من سكان شرق الجزائر، أما الجزء الثاني فيخص الدراسة التشريحية المرضية ويتضمن وصفا للتغيرات النسيجية المرضية المرتبطة بمرض كرون.

في دراستنا، لاحظنا غلبة العنصر الذكوري بنسبة 59% مع نسبة الجنس للإناث على الذكور 0.7، الفئة العمرية الأكثر إصابة بهذا المرض هي 30-39 سنة (46.15%). وكان المرض عند أغلب المرضى لفائتي قولوني بنسبة (60%)، يليه موقع نهاية الدقاق بنسبة (22.86%)، وكان النمط الظاهري الإلتهابي أكثر شيوعا (50%) نسبة إلى الأنماط الأخرى. عوامل الخطر المدروسة هي استئصال الزائدة الدودية، التدخين وحبوب منع الحمل، حيث كانت نسبتها 10.26%، 12.82% و 18.75% على التوالي. عانى 38.46% من الحالات التي تمت دراستها من المضاعفات أكثرها شيوعا كان الناسور الشرجي بنسبة (17.95%). من بين (14%) من الحالات التي عانت من المظاهر الخارج معوية كانت الألام المفصلية الأكثر شيوعا بنسبة (9%).

في دراستنا التشريحية المرضية أظهرت عدة من العينات الجراحية تقرحات مخاطية مثل التقرحات القلاعية، التقرحات الساعية، والتقرحات المتشققة... الخ كما لاحظنا أيضا مظاهر تشير إلى نشاطات التهابية، لا سيما التسلل الإلتهابي لعناصر من الخلايا البيضاء، التغيرات الودمية، توسع الأوعية اللمفاوية ورد فعل التهابي للعقد اللمفاوية. نادرا ما تلاحظ الأورام الحبيبية الشبه ظهارية في المقاطع النسيجية. وقد تمت ملاحظة التصلب الشحمي وتضخم الضفيرة العصبية في جميع الحالات تقريبا. هذه العلامات الثلاثة هي العلامات المزمنة في مرض كرون.

**الكلمات المفتاحية:** مرض كرون، الجهاز الهضمي، علم الأوبئة، علم الأمراض التشريحي

# Remerciements

Nous remercions tout d'abord la grâce de **DIEU** le tout miséricordieux, qui nous a donné la force à achever ce parcours vers le savoir scientifique et qui nous a accordé la patience pour réaliser ce modeste travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et notre profond gratitude ;

À **M<sup>me</sup> HADDAD Souad**, Maître assistante à l'Université des Frères Mentouri-Constantine 1, pour la confiance qu'elle nous a témoignée en nous proposant ce sujet, et pour nous encadrer et nous encourager pendant la réalisation de ce mémoire.

À notre co-encadreuse, **Dr. BOULDJENIB Faïza**, Médecin spécialiste en anatomie et cytologie pathologiques, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Constantine, pour son sacrifice exceptionnel à l'élaboration de ce mémoire.

Aux membres du jury ;

À **Pr. TEBIBEL Soraya**, professeur à l'Université des Frères Mentouri-Constantine 1, pour son immense honneur d'avoir accepté présider le jury.

À **M<sup>lle</sup> LAOUAAR Ibtissem**, Maître de Conférences à l'Université des Frères Mentouri-Constantine 1, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.

À **Pr. BEDDAR Leïla**, Médecin Chef de Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Constantine, pour sa patience et pour son accueil au sein du service pour la réalisation de notre stage du mémoire.

À **Pr. HAMMADA Talel**, Médecin Chef de service d'Hépatogastro-entérologie au CHU de Constantine, pour nous accorder la permission d'effectuer notre étude dans son service.

Aux Médecins Spécialistes, aux Techniciens de labo et aux autres membres du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, du Service d'Hépatogastro-entérologie du **CHUC** et du Service de Gastro-entérologie de l' **HMRUC**, pour leur support formidable.

Nous remercions tous les enseignants de notre spécialité qui ont contribué à l'acquisition de certaines de nos connaissances.

Une pensée pour tous nos collègues de la spécialité.

Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

# Dédicace

*Nous dédions ce travail*

*à nos chers parents*

*à nos chères familles*

*à nos chers amis et camarades*

*Almas Shaban & Bounaas Cussama*

# SOMMAIRE

**Résumé**

**Remerciements**

**Dédicace**

**Liste des Abréviations**

**Liste des Illustrations**

**Introduction..... 1**

## **CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

### **PARTIE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF**

1. Généralités.....	3
2. Les organes du tube digestif.....	3
2.1. La bouche ou la cavité buccale.....	4
2.2. Le pharynx.....	4
2.3. L'estomac.....	4
2.4. L'intestin .....	4
3. L'anatomie de la paroi du tube digestif.....	6
3.1. Les couches de la paroi du tube digestif.....	6
3.2. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle.....	7
3.3. La structure de la muqueuse colique.....	8
4. Système immunitaire de la paroi intestinale.....	8
5. Les fonctions du tube digestif.....	9

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

1. Définition.....	10
2. Histoire de la maladie de Crohn.....	10
3. Épidémiologie de la Maladie de Crohn.....	11
3.1. Le Gradient Nord-Sud.....	11
3.2. Distribution selon l'âge et le sexe.....	12
4. Étiologie de la maladie de Crohn.....	13
4.1. Les facteurs génétiques.....	13
4.2. Les facteurs immunologiques.....	16
4.3. Les facteurs environnementaux.....	19

4.4. Le rôle du microbiote intestinal.....	21
5. Physiopathologie de la maladie de Crohn.....	22
6. Les signes cliniques de la Maladie de Crohn.....	24
6.1. Les manifestations intestinales.....	24
6.2. Une atteinte proctologique.....	25
6.3. Les manifestations extra- intestinales.....	25
6.4. Complications à long terme associées à la maladie de Crohn.....	26
7. Diagnostic de la maladie de Crohn.....	26
7.1. La localisation topographique.....	27
7.2. Évaluation de l'activité de la maladie de Crohn.....	27
7.3. Diagnostic différentiel.....	27
7.4. Bilan biologique standard.....	28
7.5. Endoscopie.....	28
7.6. Colonoscopie et la prise des biopsies.....	28
7.7. Imagerie.....	28
7.8. Les marqueurs sérologiques : les anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .....	29
7.9. L'anatomopathologie de la maladie de Crohn.....	29
8. Les stratégies thérapeutiques.....	30

## **CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES**

<b>I - ETUDE EPIDERMIOLOGIQUE.....</b>	<b>31</b>
--	-----------

### **II - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE**

1. L'objectif de l'étude anatomopathologique.....	32
2. Le prélèvement.....	32
3. Etapes de l'examen anatomopathologique.....	33
3.1. L'examen macroscopique.....	33
3.2. Technique de confection des coupes histologiques.....	35
3.3. L'étude microscopique.....	41

## **CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION**

### **I - ETUDE EPIDERMIOLOGIQUE**

1. Paramètres épidémiologiques.....	43
1.1. Répartition de la population selon le sexe.....	43
1.2. Répartition de la population selon l'âge.....	44
1.3. Répartition de la population selon la localisation de la maladie.....	44
1.4. Répartition de la population selon le phénotype de la maladie.....	45



1.5. Répartition de la population selon les antécédents familiaux.....	46
2. Répartition de la population selon les facteurs de risque.....	46
2.1. Appendicectomie.....	46
2.2. Tabagisme.....	47
2.3. Contraception orale.....	47
2.4. Facteurs alimentaires.....	48
3. Répartition de la population selon les manifestations de la maladie de Crohn.....	48
3.1. Les manifestations cliniques.....	48
3.2. Les complications digestives.....	49
3.3. Complications extra-digestifs.....	50

## **II - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE**

1. La macroscopie.....	51
2. La microscopie.....	52

<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>60</b>
--	-----------

### **Annexes**

### **Références bibliographiques**

## Liste des abréviations

**µm:** Micromètre

**AIEC:** Adherent invasive *Escherichia coli*

**AINS:** Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**ASCA:** Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibody

**ATG16L1:** Autophagy Related 16 like 1

**BPA:** Bisphénol A

**CARD15:** Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15

**CD:** Cellule Dendritique

**CDAI:** Crohn's Disease Activity Index

**CEACAM6:** Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 6

**CHUC:** Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine

**CMH:** Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CRP:** C - Reactive protein

**F/H :** Femme/Homme

**GALT:** Gut-associated Lymphoid Tissue

**GEGC:** Granulomes Epithélio-giganto-cellulaires

**GM-TriDAP:** GlcNAc-MurNAc- L-Ala-γ-D-Glu-meso- Diaminopimelic Acid

**HBI:** Harvey-Bradshaw Index

**HE :** Hématoxyline- Éosine

**HMRUC :** Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

**IBD:** Inflammatory Bowel Disease

**IFN-γ:** Interféron gamma

**IL :** Interleukine

**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique

**IRGM:** Immunity-related GTPase family M protein

**JAM-A:** Junctional Adhesion Molecule

**LPS:** Lipopolysaccharide

**LRR:** Leucine-Rich Repeat

**LT:** Lymphocyte T

**MAdCAM-1:** Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1

**MAPK:** Mitogen-activated Protein Kinase

**MDP:** Muramyl Dipeptide

**MEI:** Manifestations Extra- intestinales

**MICI :** Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

**NF- $\kappa$ B:** Nuclear Factor-*kappa B*

**NFS:** Numération et Formule Sanguine

**NK:** Natural Killer

**NOD:** Nucleotide Oligomerization Domain

**PGE2:** Prostaglandine E2

**PNE:** Polynucléaires Eosinophiles

**PNN :** Polynucléaires Neutrophiles

**RCH:** Rectocolite Hémorragique

**RIP-2:** Receptor-interacting protein

**TDM:** Tomodensitométrie

**TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor  $\beta$

**Th:** Lymphocyte T - helper

**TNF- $\alpha$  :** Tumor Necrosis Factor- alpha

**T-rég:** T - régulateur

**VCAM-1:** Vascular Cell Adhesion Molecule-1

**VS:** Vitesse de Sédimentation

## Liste des Illustrations

### Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Système digestif et les glandes exocrines associées.....	<b>3</b>
<b>Figure 2</b> : Anatomie de la paroi du tube digestif.....	<b>6</b>
<b>Figure 3</b> : Structure de la paroi de l'intestin grêle.....	<b>8</b>
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique du gène et de la protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes.....	<b>14</b>
<b>Figure 5</b> : Signalisation pro-inflammatoire médiée par NOD1 et NOD2.....	<b>15</b>
<b>Figure 6</b> : Activités de l'axe IL-23/Th17 dans l'intestin.....	<b>17</b>
<b>Figure 7</b> : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain et en cas de maladie.....	<b>23</b>
<b>Figure 8</b> : Etude macroscopique des résections opératoires.....	<b>34</b>
<b>Figure 9</b> : Etude macroscopique des biopsies.....	<b>34</b>
<b>Figure 10</b> : La circulation des échantillons.....	<b>35</b>
<b>Figure 11</b> : L'inclusion des échantillons.....	<b>37</b>
<b>Figure 12</b> : La microtomie des blocs de paraffine.....	<b>38</b>
<b>Figure 13</b> : L'étalement et séchage de sections tissulaires.....	<b>39</b>
<b>Figure 14</b> : La batterie de coloration .....	<b>39</b>
<b>Figure 15</b> : Le montage des lames.....	<b>41</b>
<b>Figure 16</b> : Le microscope optique.....	<b>42</b>
<b>Figure 17</b> : Répartition de la population selon le sexe.....	<b>43</b>
<b>Figure 18</b> : Répartition de la population selon l'âge (sexe confondu).....	<b>44</b>
<b>Figure 19</b> : Répartition de la population selon la localisation basée sur la classification de Montréal.....	<b>44</b>
<b>Figure 20</b> : Répartition de la population selon le phénotype basée sur la classification de Montréal.....	<b>45</b>
<b>Figure 21</b> : Répartition de la population selon les antécédents familiaux.....	<b>46</b>
<b>Figure 22</b> : Répartition de la population selon le facteur de risque : appendicectomie.....	<b>46</b>
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population selon le facteur de risque : tabagisme.....	<b>47</b>
<b>Figure 24</b> : Répartition de la population selon le facteur de risque : contraception orale.....	<b>47</b>

<b>Figure 25</b> : Répartition de la population selon les manifestations cliniques.....	<b>48</b>
<b>Figure 26</b> : Répartition de la population selon les complications digestives.....	<b>49</b>
<b>Figure 27</b> : Répartition de la population selon les complications extra-digestives.....	<b>50</b>
<b>Figure 28</b> : Ulcérations aphtoïdes au niveau de la paroi caecale.....	<b>51</b>
<b>Figure 29</b> : Ulcérations serpigneuses au niveau d'une paroi colique.....	<b>51</b>
<b>Figure 30</b> : Caractère discontinu des lésions macroscopiques au niveau d'une paroi colique....	<b>52</b>
<b>Figure 31</b> : Les différentes couches de la paroi intestinale normale.....	<b>53</b>
<b>Figure 32</b> : Muqueuse partiellement ulcérée et remplacée par un exsudat fibrino-leucocytaire avec disparition des villosités.....	<b>54</b>
<b>Figure 33</b> : Une ulcération fissuraire atteignant la sous-muqueuse.....	<b>54</b>
<b>Figure 34</b> : Deux amas lymphocytaires péri-vasculaires au niveau de la couche séreuse.....	<b>55</b>
<b>Figure 35</b> : Une ectasie lymphatique avec présence de remaniements œdémateux et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire.....	<b>56</b>
<b>Figure 36</b> : Lymphadénite réactionnelle.....	<b>56</b>
<b>Figure 37</b> : Les GEGC organisés en follicules, mêlés à des éléments lympho-plasmocytaires et des PNE.....	<b>57</b>
<b>Figure 38</b> : Follicule épithélio-giganto-cellulaire entouré d'une couronne lymphocytaire.....	<b>58</b>
<b>Figure 39</b> : Une scléro-lipomatose caractérisée par un épaissement de la séreuse avec une importante réaction fibreuse.....	<b>58</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques.....	<b>12</b>
<b>Tableau II</b> : Localisation de la maladie et ses symptômes apparentés.....	<b>24</b>
<b>Tableau III</b> : Manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn.....	<b>26</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 inexplicée, 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 est divisé en deux parties majeures, dont la première partie couvre 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, et la deuxième partie comprend l'étude anatomopathologique qui concerne au fait la description, à l'aide des coupes histologiques, des modifications histologiques pathologiques associées à la maladie de Crohn, afin d'en pouvoir aider à l'amélioration de la santé des malades.

L'étude épidémiologique a été réalisée au service de Gastro-entérologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et au service d'hépatogastro-entérologie de Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine (CHUC), tandis que l'étude anatomopathologique a été réalisée au Laboratoire Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine (CHUC).



# **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 utilisés 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).

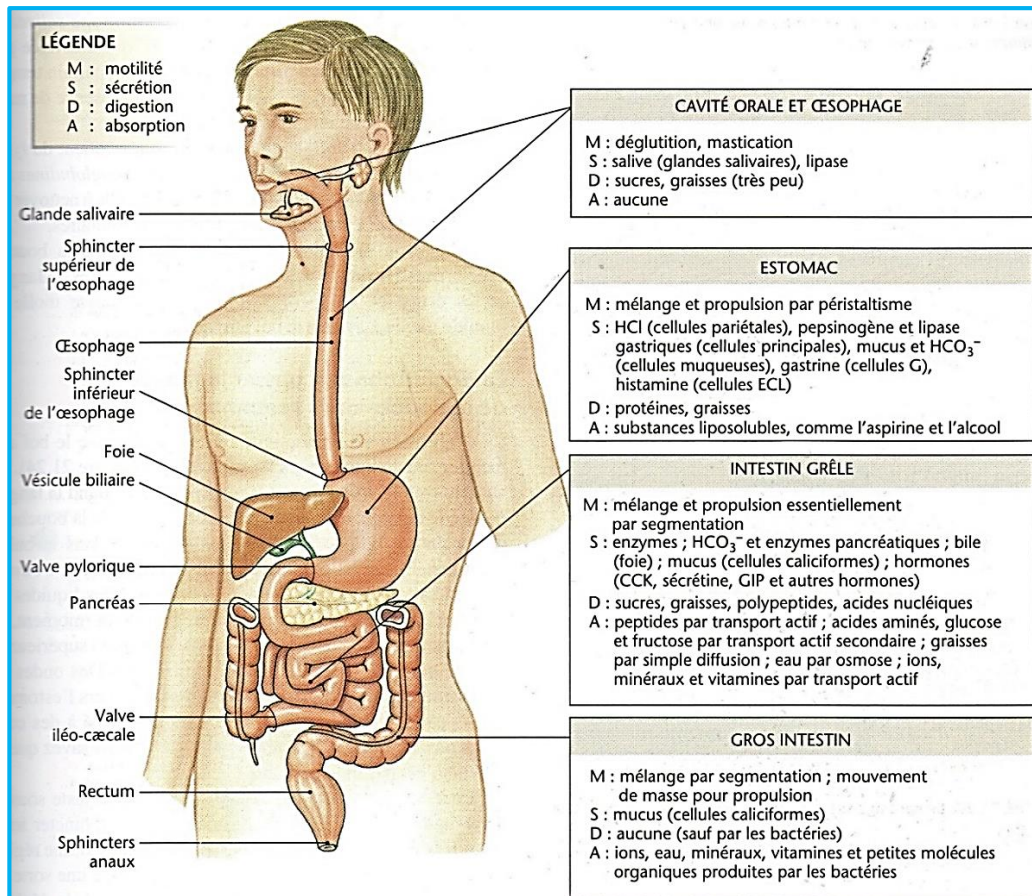


Figure 1 : Système digestif et les glandes exocrines associées [Smith et Morton, 2010].

## **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 sécrétée 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 à 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 iléocæcale. 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

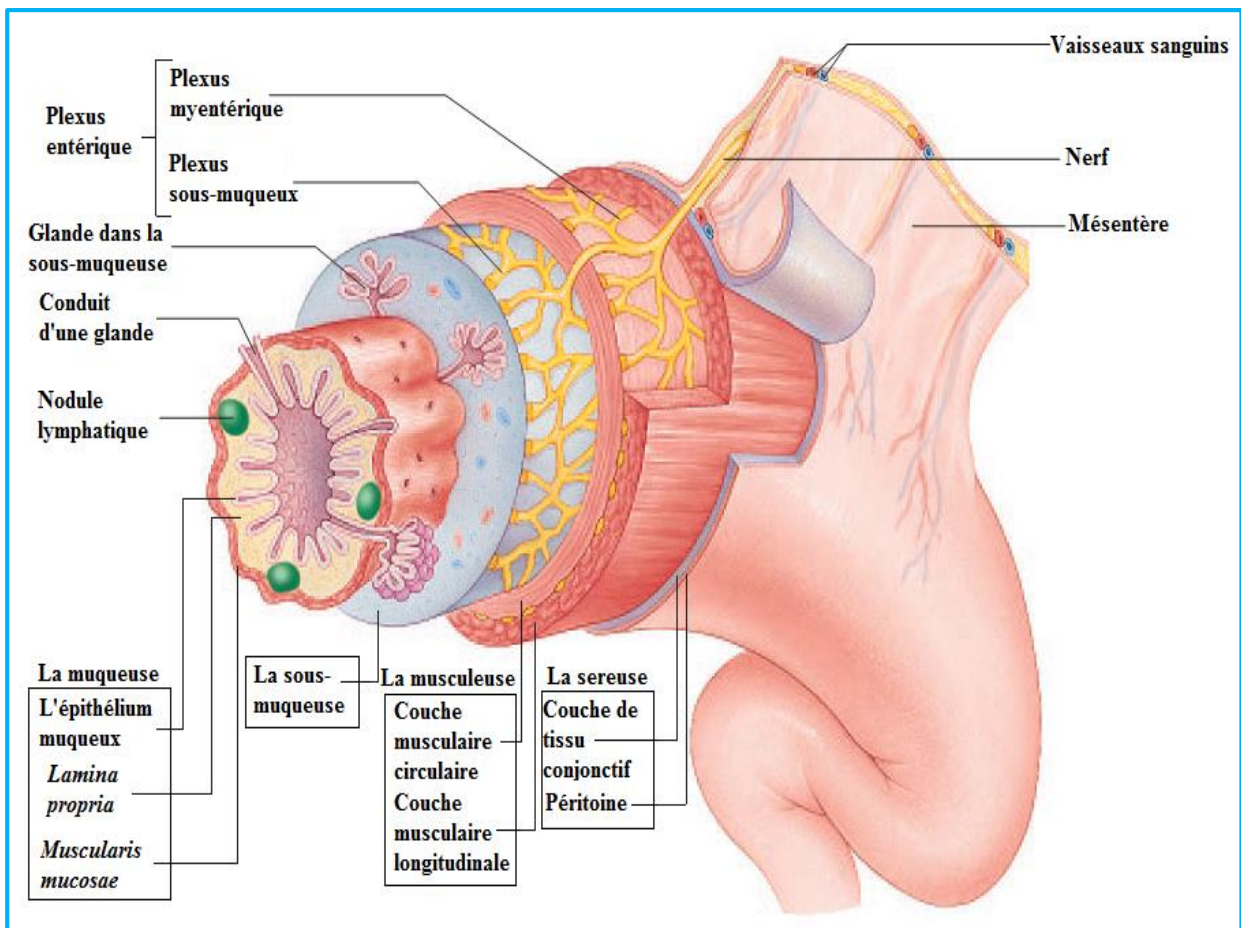
L'anus est l'orifice final par lequel l'intestin s'abouche à la surface du corps. L'ouverture et la fermeture de l'anus sont contrôlées par des sphincters anaux internes et externes. Le sphincter anal interne n'est pas sous contrôle volontaire (conscient) alors que le sphincter anal externe est sous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

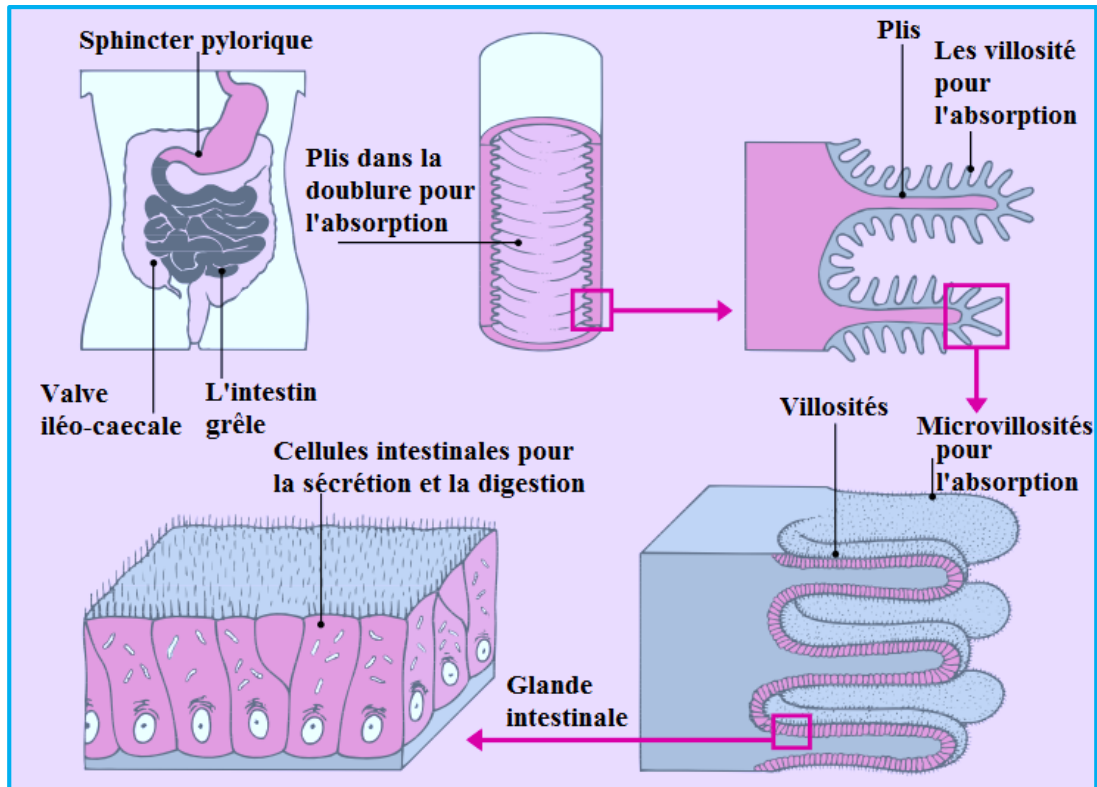
La musculieuse entoure la sous-muqueuse. C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. La musculieuse est formée de deux sous-couches appelées musculieuse circulaire interne et la musculieuse longitudinale externe. Les fibres de la sous-couche interne sont disposées de façon circulaire autour 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] (figure 3).



**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 différencier 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 19<sup>e</sup> 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-de-Calais 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 et al., 2010]
-France	0,11 %	6,7 (2006-7)	110 (2000)		[Chouraki et al., 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 et al., 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 et al., 2008]
-Japon	0,021 %	1,2 (1998)	21,2 (2005)	0,5/1	[Leong et al., 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 et al., 2013]
<b>Amérique du sud</b>					
-Brésil	0,0056 %	3,5	3,65 (2005)	F > M	[Victoria et al., 2009]
<b>Australie</b>	0,137 %	17,4 (2008)	137,3 (2005)	1,43/1	[Wilson et al., 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 comprise, il est toutefois globalement admis qu'elle s'agit d'une pathologie multifactorielle complexe, 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**

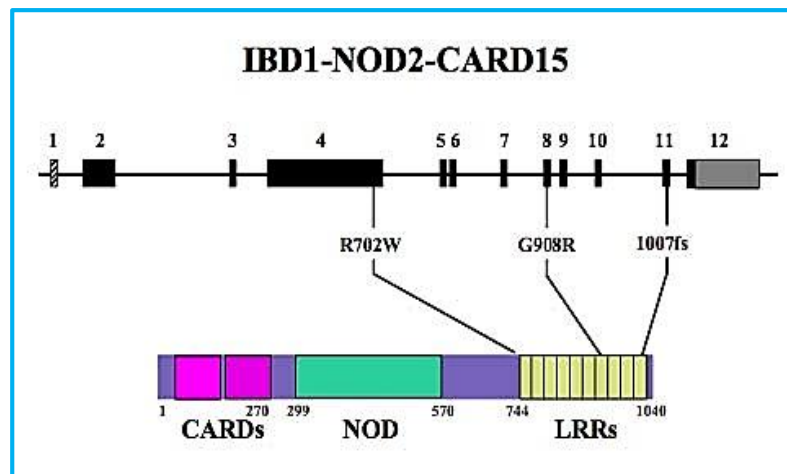
Les études sur la susceptibilité ethnique de la maladie de Crohn ont révélé que la prévalence de la maladie de Crohn est 2 à 4 fois plus élevée chez les Juifs que dans toute autre population [Ahmad et *al.*, 2001], avec le plus grand nombre de Juifs ashkénazes par rapport aux Juifs sépharades et aux 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].

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

##### 4.1.4.1. 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].

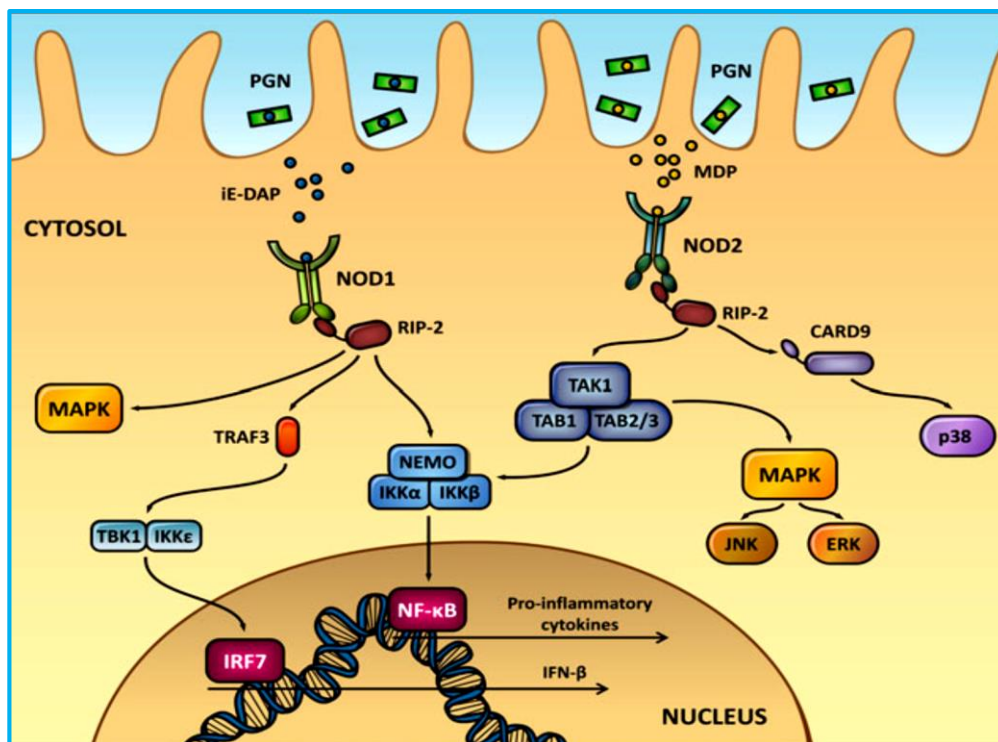
Environ 50% des patients atteints de maladie de Crohn présentent au niveau de leur gène NOD2, trois mutations prépondérantes (figure 4) [Lesage et *al.*, 2002].



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

##### 4.1.4.2. 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. NOD1 et NOD2 détectent leurs ligands de peptidoglycane (GM-triDAP) et le MDP respectivement, pour déclencher l'inflammation par le recrutement de RIP-2 et le déclenchement des voies NF-κB et MAPK pour stimuler la production de cytokines inflammatoires [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.

#### 4.1.4.3. 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].

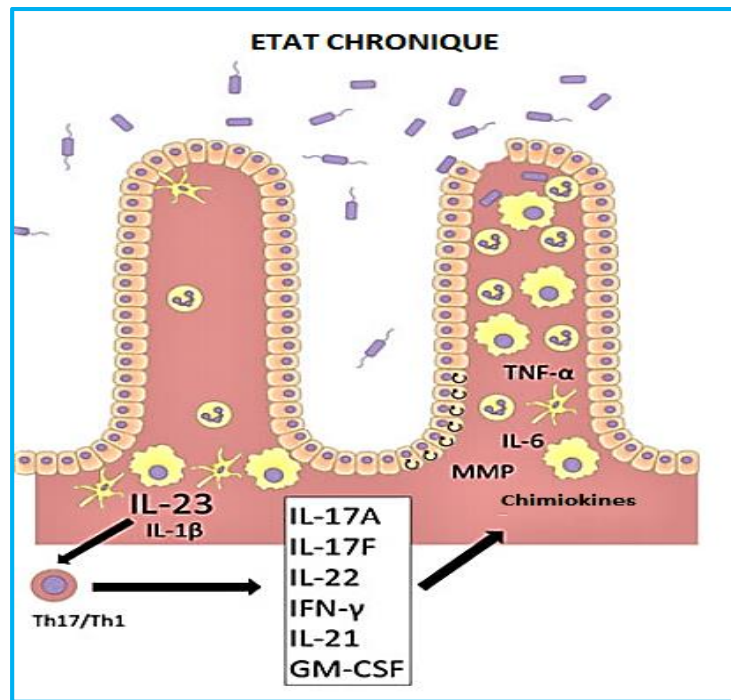
#### **4.2.2.2. IFN- $\gamma$ , IL-12 et IL-23**

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 CD4 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 IL-17A + 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. Au cours de l'inflammation intestinale chronique, l'augmentation de la sécrétion d'IL-23 par les CD4 intestinales et les macrophages, conjointement avec l'IL-1 $\beta$ , induit la différenciation et l'activation des LT double producteur (IL-17A+, IFN- $\gamma$ ), Th17 et Th1, ce qui entraîne une sécrétion continue d'un puissant cocktail de cytokines pro-inflammatoires. Ceux-ci favorisent le recrutement et la hyperactivation des cellules myéloïdes conduisant à la production de nouvelles cytokines inflammatoires qui médient l'inflammation intestinale chronique [Maloy, 2013].



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

De façon surprenante, les CD8 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<sup>+</sup>. 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 CD8 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'E-sélectine 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;

- Les macrophages des fumeurs expriment une carence fonctionnelle sélective, réduisant ainsi leur capacité à tuer les bactéries intracellulaires [King et *al.*, 1988].
- 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]
- 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 fibrose [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 co-responsable 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 longterm 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 symbiotes 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].

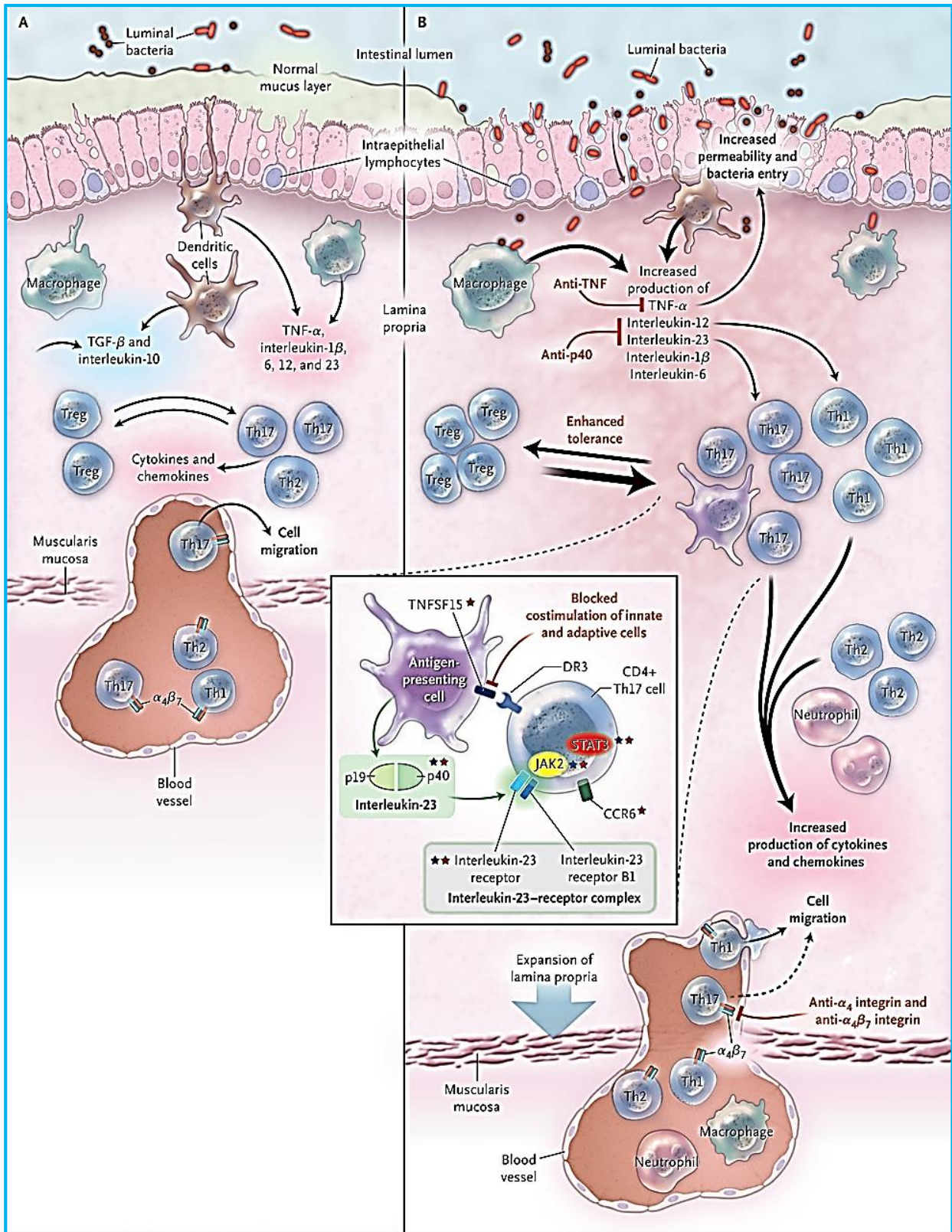
## 5. Physiopathologie de la maladie de Crohn

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 pro-inflammatoires 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 pro-inflammatoires, 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 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 et IL-8 au lieu de TGF- $\beta$  et de 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 CD4 induit la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules CD4 matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 au lieu de l'IL-10, qui va induire la différenciation des LT CD4+ 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 gastro-intestinales 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 entéro-vésiculaire (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 iléo-caecale 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 épithélio-giganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse permet d'éliminer le diagnostic de la RCH. Aussi

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].

#### **7.6. 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].

#### **7.7. Imagerie**

Outre des fins diagnostiques, les modalités d'outils d'imagerie radiologique et transversale (échographie, tomographie assistée par ordinateur (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].

## **7.8. 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].

## **7.9. 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.

### **7.9.1. 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 aphthoïdes 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].

### **7.9.2. 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 profonds, 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].

## 8. Les stratégies thérapeutiques

De nombreuses nouvelles approches thérapeutiques ont été développées au cours des 45 dernières années mais jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement convenable de guérir la maladie de Crohn. Cependant il existe des traitements pharmacologiques tels que les antibiotiques qui permettent de supprimer le rôle des bactéries intestinales dans l'évolution de la maladie [Prantera et Scribano, 2009], les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les molécules biologiques, qui permettent de diminuer l'intensité et la durée des poussées modérées et sévères et de prévenir les récives [Bernstein *et al.*, 2009]. En cas d'une maladie avancée, on fait appel à la chirurgie [Beuzon *et al.*, 2008 ; Mangiarotti, 2010 ; Colombel *et al.*, 2010]. Cependant ce traitement donne une grande possibilité d'apparition d'une récive. Presque 50% des patients opérés nécessitent une ré-intervention chirurgicale dans les 10 ans qui suivent la première chirurgie [Manceau et Panis, 2011].

Lors des poussées, les patients sont aussi conseillés de consommer un régime pauvre en résidus fibreux (légumes, céréales etc.), amidons lentement digérés (pain, pomme de terre) et légumineuses [Saxena *et al.*, 2014]. Chez les patients dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux peut être nécessaire [Beuzon *et al.*, 2008].

# **CHAPITRE 2**

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## **I - ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE**

Il s'agit d'une étude rétrospective d'un mois réalisée sur 15 dossier de malades atteints de la maladie de Crohn diagnostiqués au service d'hépatogastro-entérologie de Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine (CHUC) entre 2015 et 2017, et sur 8 dossiers de malades diagnostiqués au service de Gastro-entérologie à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire "Commandant Abdelali Benbaâtouche" de Constantine (HMRUC) entre 2005 et 2015. Il s'agit aussi d'une étude prospective menée au service de Gastro-entérologie de l'HMRUC, cette étude a concerné 16 malades.

Au total, nous avons 39 patients atteints de maladie de Crohn dont l'âge variait de 19 à 63 ans avec un âge moyen de 35 ans.

Les données recueillies étaient:

### **a) Paramètres épidémiologiques**

- a.1. Sexe
- a.2. Âge
- a.3. Localisation de la maladie
- a.4. Phénotype de la maladie
- a.5. Antécédents familiaux

### **b) Facteurs de risque**

- b.1. Appendicectomie
- b.2. Tabagisme
- b.3. Contraception orale
- b.4. Facteurs alimentaires

### **c) Manifestations**

- c.1. Cliniques
- c.2. Digestifs
- c.3. Extra-digestifs

## II - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

### 1. L'objectif de l'étude anatomopathologique

La réalisation de l'étude anatomopathologique a pour but d'étudier les différentes modifications que subissent les segments du tube digestif des patients atteints de la maladie de Crohn.

Les modifications morphologiques tissulaires et cytologiques que la paroi intestinale subit au cours de l'installation de la maladie de Crohn fournissent une orientation principale de diagnostic étiologique, une élimination des différents diagnostics différentiels et finalement une détection d'une éventuelle évolution maligne de cette maladie.

### 2. Le prélèvement

L'étude sur la maladie de Crohn est limitée aux prélèvements tissulaires, qui sont les résections opératoires et les biopsies provenant soit des patients vivants.

- **La biopsie:** c'est un prélèvement d'une très petite portion d'un tissu ou d'un organe à partir d'un organisme vivant. Pour la maladie de Crohn, il s'agit du prélèvement de la muqueuse avec parfois la sous-muqueuse digestive du site lésé.
- **La résection d'organe/ pièce opératoire:** c'est une pièce d'organe prélevée en intégralité lors d'une intervention chirurgicale. Pour la maladie de Crohn il s'agit fréquemment d'une résection d'une partie d'iléon terminal, d'iléo-caecale ou de colon.

À noter que tout prélèvement doit être effectué soigneusement, tout en sachant que la possibilité de cette étude est conditionnée par la qualité du prélèvement.

Nous avons effectué notre étude anatomopathologique au Laboratoire Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine (CHUC), pendant une durée de 3 mois (du 7 Février au début du mois de Mai).

Durant notre période de stage nous avons étudié 78 cas objectivés au diagnostic de la maladie de Crohn pendant 2 ans et 4 mois (de 2015 jusqu'à Avril, 2017), dont 47 étaient des pièces de résection et 31 étaient des biopsies. Parmi ces cas, 12 cas ont été retenus comme échantillon, dont 4 étaient des résections iléales, 6 résections iléo-cæcales et 2 résections coliques.

#### ❖ Critères d'inclusion

1. Les pièces de résection sont faciles à manipuler. En effet, dans les pièces de résection, toutes les couches intestinales peuvent être observées, permettant donc d'objectiver le maximum de détails histopathologiques.
2. Les 12 cas choisis s'agissaient des cas récemment objectivés au laboratoire, en comptant du début de Janvier jusqu'à la fin d'Avril.



### ❖ Critères d'exclusion

1. Les biopsies sont prélevées seulement à partir des couches superficielles de la paroi intestinale (la muqueuse ou parfois avec la sous-muqueuse), ce qui ne permet pas d'observer assez de détail pendant l'examen microscopique.
2. En raison de leur petite taille et fragilité, les biopsies peuvent facilement subir plusieurs artefacts pendant leur préparation, rendant le diagnostic plus difficile et compliqué.

### 3. Etapes de l'examen anatomopathologique

Vu que la maladie de Crohn s'agit d'une pathologie qui résulte des divers mécanismes, son diagnostic doit aussi passer par plusieurs étapes afin d'avoir une précision confirmative agréable.

Les techniques anatomopathologiques se procèdent en trois étapes successives ;

- a) Examen macroscopique
- b) Technique de confection des coupes histologiques
- c) Examen microscopique

Après le prélèvement, le tissu est acheminé au laboratoire dans un fixateur standard (Formaldéhyde à 10% tamponnée).

#### 3.1. L'examen macroscopique

C'est un examen de diagnostic pratiqué à l'œil nu par un médecin anatomopathologiste. Ce diagnostic consiste à décrire la nature de prélèvement, les caractéristiques visibles (couleur, texture etc.). D'autres procédures peuvent être effectuées ou non en fonction de la nature du prélèvement reçu (biopsie ou résection opératoire).

#### ❖ En cas d'une pièce opératoire

La mesure à 3 dimensions de la taille de la pièce (longueur, largeur et épaisseur), puis la pesée de son poids sont effectuées (figure 8-a).

À l'aide d'un bistouri ou d'un ciseau, la pièce est ouverte, puis décrite ; les foyers inflammatoires et les zones ulcérées doivent être localisées (figure 8-b et 8-c).

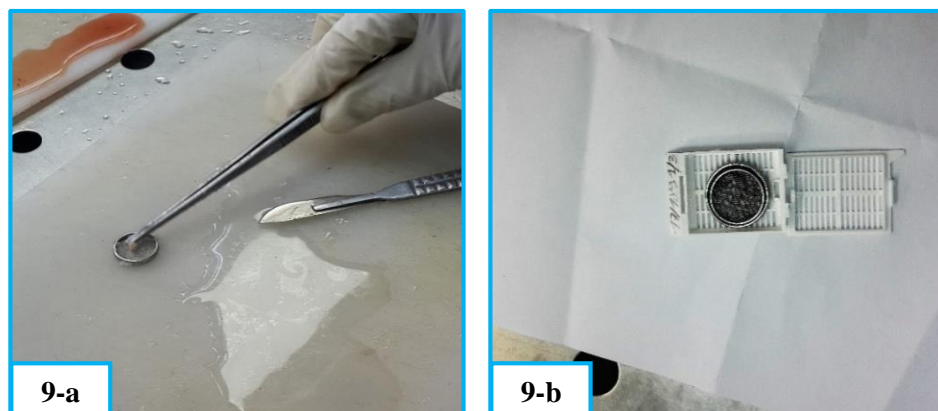
Puis plusieurs échantillons sont prélevés à partir des sites de lésion, et mis dans des cassettes qui sont chacune préalablement marquée par un crayon, d'un numéro correspondant au prélèvement (figure 8-d).



**Figure 8** : Etude macroscopique des résections opératoires.

❖ **En cas des biopsies**

On procède directement au comptage de nombre des biopsies adressées puis elles sont mises d'abord dans une capsule pour ne pas les perdre, ensuite la capsule est placée dans une cassette préalablement étiquetée (figure 9-a et 9-b).



**Figure 9** : Etude macroscopique des biopsies.

### 3.1.1. La fixation

Ensuite, les cassettes contenant les échantillons sont mises dans un bocal rempli du formol (formaldéhyde à 10%) pour garder les échantillons à l'état fixé. La quantité du liquide fixateur doit être au moins 10 fois plus importante que le volume d'échantillon à fixer.

Le temps de fixation varie selon la grosseur de l'échantillon.

- pour les biopsies, 4 à 6 heures.
- pour les pièces opératoires, au moins 24 heures.

La fixation des tissus a pour but principal la protection des tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des contenus enzymatiques par les lysosomes cellulaires. L'autre but de fixation est l'immobilisation des constituants tissulaires/cellulaires afin de faciliter la technique histologique et les colorations ultérieures.

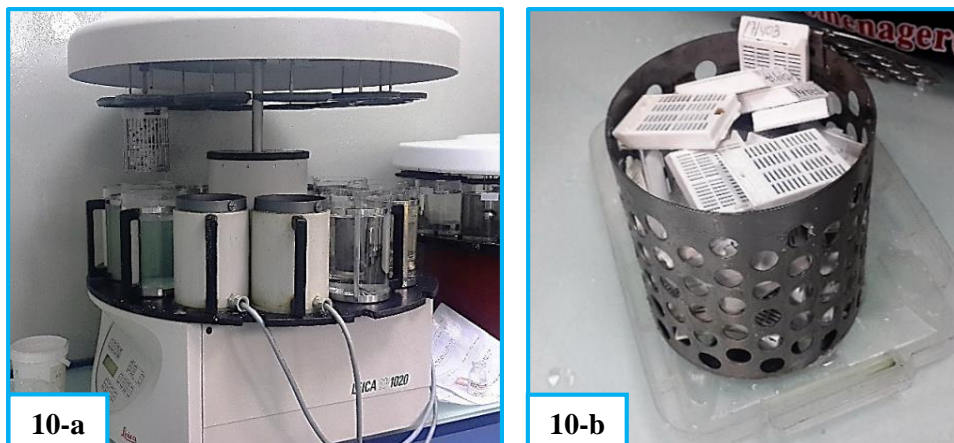
## 3.2. Technique de confection des coupes histologiques

### 3.2.1. La circulation

Cette étape consistant en succession à déshydrater et à faire pénétrer la paraffine au sein du tissu. Elle se réalise à l'aide d'un automate de traitement des tissus (figure 10-a).

L'automate est constitué de 12 bocaux dans lesquelles on remplit les solutions de formol, d'alcool à teneur croissante (70 à 100%), de xylène, puis de la paraffine. Les bocaux destinés à la paraffine sont chauffés à 65°C afin de maintenir la paraffine en état liquide. Le système est demi-fermé pour diminuer l'exposition aux vapeurs de solvants.

Les cassettes sont placées dans un panier (figure 10-b) qui est ensuite placé dans le premier bocal de l'automate, puis selon la programmation définie par le technicien, le panier est successivement transféré d'un bain à l'autre.



**Figure 10** : La circulation des échantillons.

### **3.2.1.1. Fixation terminale (bocal 01)**

Se fait dans le bain de formol dans le bocal 1, pendant 2 heures d'immersion, afin de bien fixer les échantillons avant la déshydratation.

### **3.2.1.2. Déshydratation (bocaux 02 à 07)**

Se fait dans les bains d'alcool à concentrations croissantes correspondant aux bocaux 2 jusqu'à 7, afin de remplacer l'eau par l'alcool éthylique pour s'assurer que les échantillons ne subissent ni distorsion ni durcissement.

- Immersion dans le bocal 2 (à 70% d'alcool) pendant 2 heures
- Immersion dans le bocal 3 (à 80% d'alcool) pendant 2 heures
- Immersion dans le bocal 4 (à 90% d'alcool) pendant 1 heure

- Puis on termine la déshydratation avec 3 bains d'alcool absolu (alcool à 100%), à l'immersion pendant 3 heures pour chaque bain, afin d'enlever complètement toute trace d'eau des échantillons.

### **3.2.1.3. L'éclaircissement (bocaux 08 à 10)**

Le panier est transféré dans les 3 bains de xylène à 100% (immersion pendant 1 heure pour chaque bain de xylène). Le xylène remplace l'alcool dans les tissus.

Le xylène étant un solvant organique miscible avec la paraffine, permet à cette dernière à pénétrer facilement aux seins des tissus au cours de l'imprégnation. Le xylène tend également à éclaircir le tissu et augmente son indice de réfraction et sa transparence.

### **3.2.1.4. L'imprégnation (bocaux 11 et 12)**

Se fait dans les deux derniers bocaux de l'automate, contenant les bains de paraffine chauffée à 65°C. L'imprégnation a pour but d'endurcir le tissu.

À noter que la paraffine est soluble dans la plupart des essences (xylène, toluène...) mais pas dans l'eau ni dans l'alcool, c'est pour cela cette étape est précédée par une déshydratation totale puis remplacement de l'alcool par le xylène.

## **3.2.2. L'inclusion**

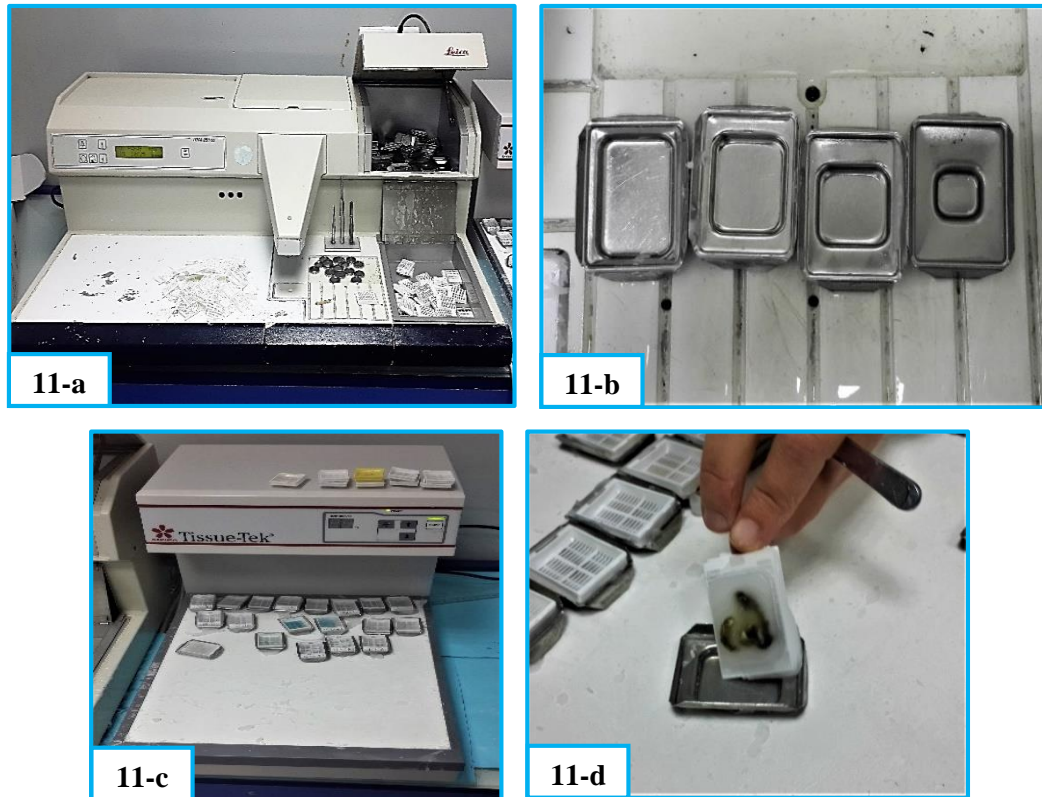
Cette étape s'appelle également l'enrobage des tissus. Elle s'effectue manuellement à l'aide d'un appareil d'inclusion (figure 11-a).

L'inclusion en paraffine consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine dans les moules métalliques. La paraffine donne une consistance solide aux tissus permettant donc une réalisation de coupes histologiques très fines et régulières pour que la lumière puisse passer à travers les coupes lors de l'examen microscopique.

## Les étapes de l'inclusion

Un moule convenable à la taille de l'échantillon à enrober est choisi, sachant que les espaces dans les moules se diffèrent pour accommoder les échantillons de différentes tailles (figure 11-b).

- La paraffine préalablement fondue à 68°C, est faite couler dans un moule, en quantité suffisante pour immerger l'échantillon.
- A l'aide d'une pince, l'échantillon est rapidement placé dans un moule rempli de la paraffine, ajusté par la pince à une certaine position afin d'avoir une meilleure incidence de coupe.
- Puis le moule est recouvert par la cassette à partir de laquelle l'échantillon a été enlevé, puis la paraffine est ajoutée au-dessus.
- Le moule est laissé durant quelques minutes sur une plaque refroidissante réglée à -5°C (figure 11-c) afin de refroidir la paraffine et fixer l'échantillon au fond du moule.
- Puis on procède au démoulage (retirement des cassettes des moules) (figure 11-d), on obtient alors des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine.



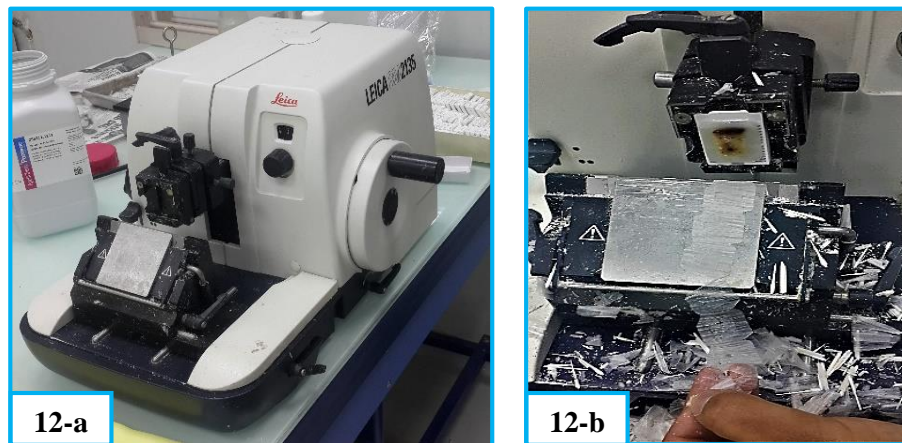
**Figure 11 :** L'inclusion des échantillons.

- Les blocs de paraffine sont mis dans un congélateur à température environnante de -60 °C, pour les rendre bien solides au moment de la coupe.

### 3.2.3. La microtomie (la réalisation des coupes)

On utilise un microtome (figure 12-a) pour isoler des tranches des coupes très fines du bloc de paraffine.

- Les blocs de paraffine sont fixés sur le microtome
- L'épaisseur de la coupe est d'abord réglée à 50  $\mu\text{m}$  pour effectuer le dégrossissement des blocs jusqu'à ce que l'échantillon dans le bloc de paraffine soit clairement visible.
- Ensuite le microtome est réglé à 4 $\mu\text{m}$  pour obtenir un ensemble de tranches qui forment un ruban dans lequel on retrouve des coupes fines sériées du tissu (figure 12-b).



**Figure 12 :** La microtomie des blocs de paraffine.

### 3.2.4. L'étalement et séchage

Les bonnes sections du ruban sont transférées à une lame de verre propre sur laquelle on a déposé quelques gouttes d'eau pour faire glisser la section et la diriger en bonne position.

- Chaque lame doit être marquée avec le numéro du bloc qui lui correspond.
- Les lames contenant les sections sont placées pendant quelques minutes, sur une plaque chauffante (figure 13-a) réglée à 40°C, pour l'étalement et le collage des sections.
- Les lames sont placées dans les porte-lames et ce dernier est mis dans une étuve réglée à 100°C pendant environ 30 minutes afin de mieux sécher et déparaffiner les coupes (figure 13-b).



**Figure 13 :** L'étalement et séchage de sections tissulaires.

### 3.2.5. La coloration

La coloration se fait sur la paillasse avec la batterie de coloration (figure 14).

Le but de la coloration est d'améliorer le contraste naturel et de rendre les composants cellulaires et les matériaux extrinsèques tissulaires plus évidents au cours de la microscopie.

La coloration la plus utilisée est la coloration standard HE (Hématoxyline- Eosine). L'hématoxyline est une substance basique, qui colore les acides nucléique des noyaux en violet foncé. L'éosine est une substance acide, qui colore plutôt les protéines des cytoplasmes en rose.

Cependant, pour qu'on puisse effectuer une coloration, on doit éliminer la paraffine restante des coupes. Donc on procède d'abord au déparaffinage.



**Figure 14 :** La batterie de coloration.

#### ❖ Protocole de coloration

##### a) Déparaffinage

- 1 - Immersion du porte-lame dans le 1<sup>er</sup> bain de xylène pendant 15 minutes.
- 2 - Immersion dans le 2<sup>ème</sup> bain de xylène pendant 15 minutes.

- 3 - Immersion dans le 1<sup>er</sup> bain d'éthanol (à 90%) pendant 5 minutes.
- 4 - Immersion dans le 2<sup>ème</sup> bain d'éthanol (à 100%) pendant 5 minutes.
- 5 - Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 1 min.

#### **b) Coloration**

- 6 - Mise du porte-lame dans l'hématoxyline (bleu) pendant 7 minutes.
- 7 - Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 1 minute.
- 8 - Immersion du porte-lame dans l'éosine (rouge) pendant 3 minutes.
- 9 - Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 1 min.

#### **c) Préparation au montage**

- 10 - Immersion du porte-lame dans le 3<sup>ème</sup> bain d'éthanol à 100% pendant quelques secondes.
- 11 - Immersion du porte-lame dans le 4<sup>ème</sup> bain d'éthanol à 90% pendant quelques secondes.
- 12 - Séchage des lames à l'air libre.
- 13 - Passage dans 3 bains de xylène pur pendant quelques secondes pour chaque bain (jusqu'à 40 secondes).

### **3.2.6. Le montage**

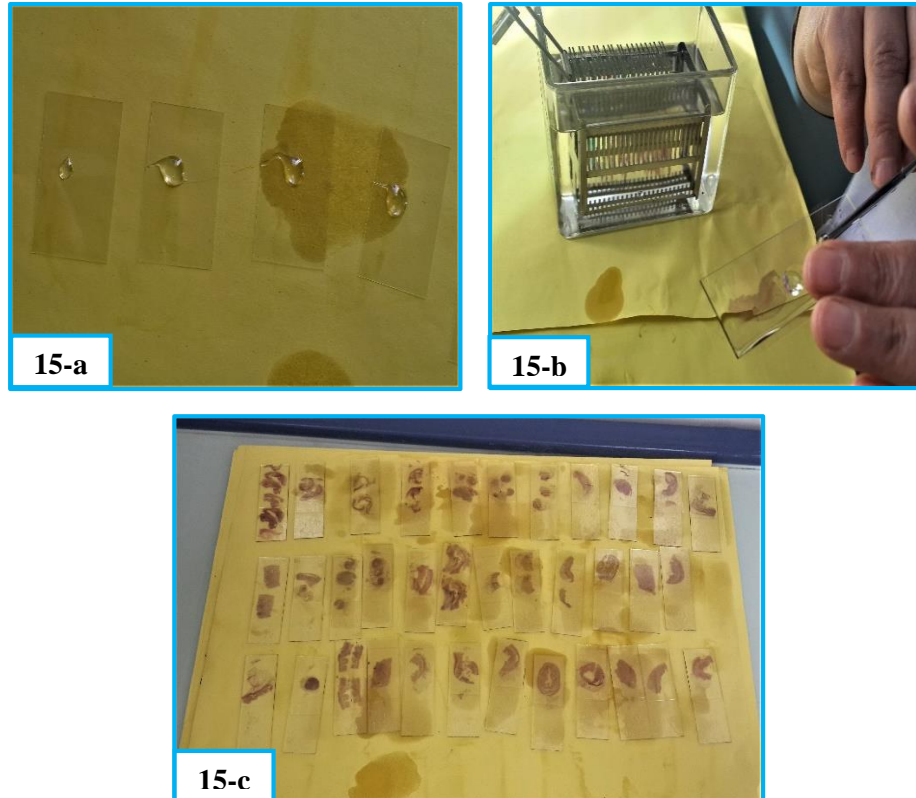
Le montage a pour but de protéger les sections de coupes étalées sur les lames, en collant au-dessus une lamelle en verre. Le collage se réalise à l'aide d'un liquide de montage.

#### **❖ Les étapes du montage**

- 1 - Nettoyer la lamelle avec un peu de xylène.
- 2 - Déposer une ou deux gouttes du liquide de montage sur la lamelle (figure 15-a).
- 3 - Sortir la lame du bain de xylène et déposer la lamelle au-dessus (figure 15-b).
- 4 - Chasser les bulles d'air, essuyer les bords et en-dessous de la lame.
- 5 - Laisser sécher à l'air libre (figure 15-c).

Les lames ainsi montées peuvent être conservées pendant plusieurs dizaines voire centaines d'années.





**Figure 15** : Le montage des lames.

### **3.3. L'étude microscopique**

La lecture et l'interprétation des lames préparées ont été effectuées sous la direction des médecins anatomo-pathologistes.

La lecture des lames se fait au microscope optique, qui permet d'observer et d'interpréter la coupe histologique (figure 16).

Au cours de la lecture, le microscope était lié à un ordinateur ayant un logiciel spécial qui permet d'afficher les images des coupes histologiques aux plusieurs grossissements. C'est ainsi que nous avons pu observer et capturer les images de plusieurs endroits des coupes présentant les lésions d'intérêt.



**Figure 16** : Le microscope optique.

En général, l'observation en histologie se base sur deux étapes ;

- **L'observation à faible grossissement** : pour observer l'architecture tissulaire.
- **L'observation à fort grossissement** : pour étudier la cytologie de la coupe.

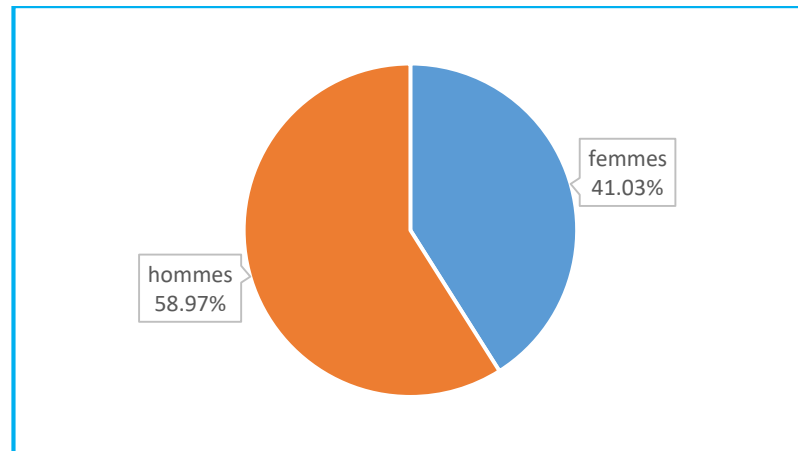
# **CHAPITRE 3**

## **RÉSULTATS ET DISCUSSION**

## I - ETUDE EPIDERMIOLOGIQUE

### 1. Paramètres épidémiologiques

#### 1.1. Répartition de la population selon le sexe

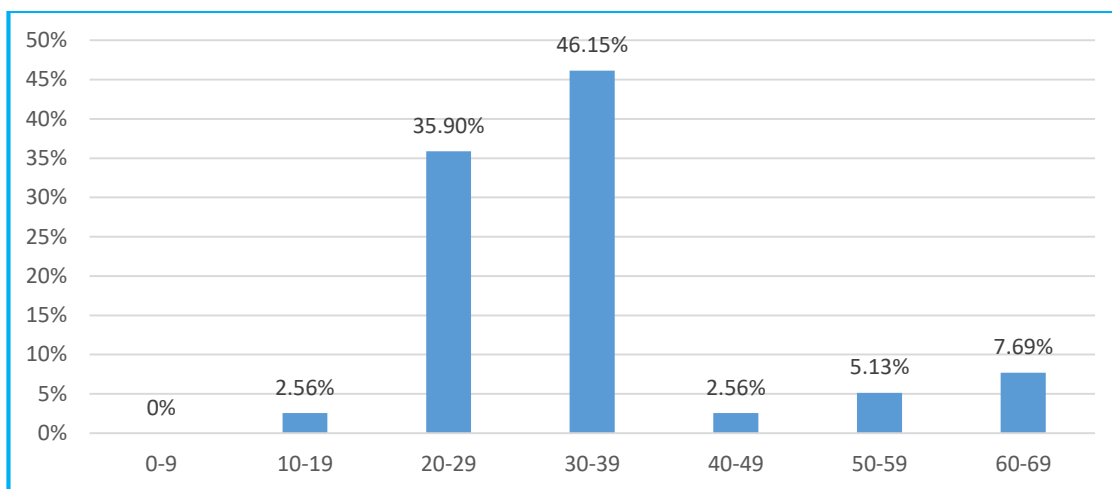


**Figure 17** : Répartition de la population selon le sexe

Les résultats nous montrent une légère prédominance masculine avec 58.97% des hommes (23 patients) et 41.03% (16 patientes) avec un sexe-ratio femmes/hommes de 0.7.

Ces résultats sont cohérents 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 incompatibles avec ceux de [Elkihal et *al.*, 2006], [Gower-Rousseau, 2012] et [Guanesh et *al.*, 2007] où la prédominance était féminine.

## 1.2. Répartition de la population selon l'âge

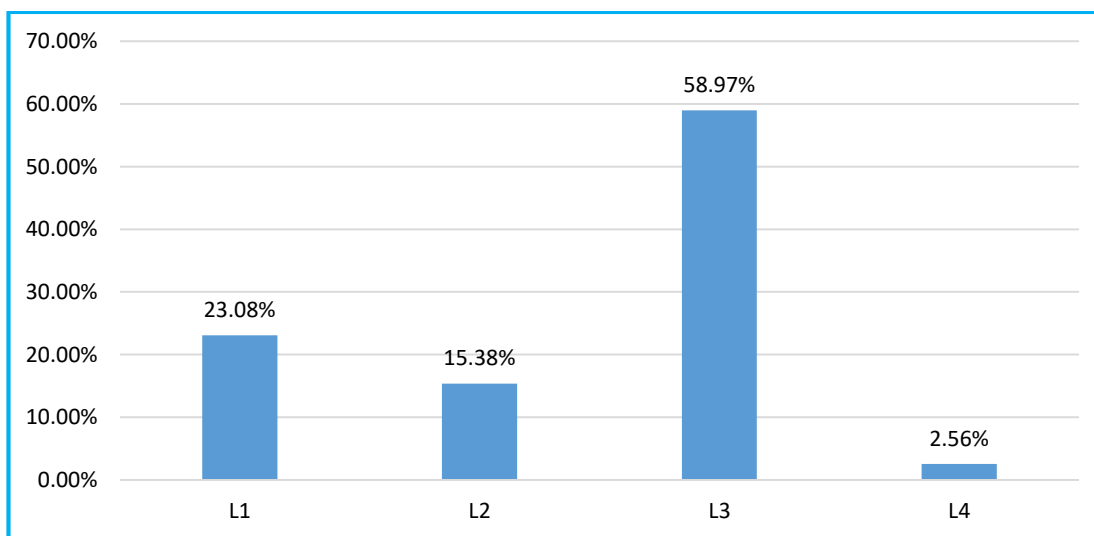


**Figure 18 :** Répartition de la population selon l'âge (sexe confondu)

La répartition selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de (30-39ans) avec 46.15% (18 patients), suivie par la tranche d'âge (20-29ans) avec 35.9% (14 patients), les tranches d'âge les moins touchées sont : (60-69ans) avec 7.69% (3patients), (50-59) avec 5.13% (2patients) et les tranches de (10-19) et (40-49) avec 2.56% (1seul 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].

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



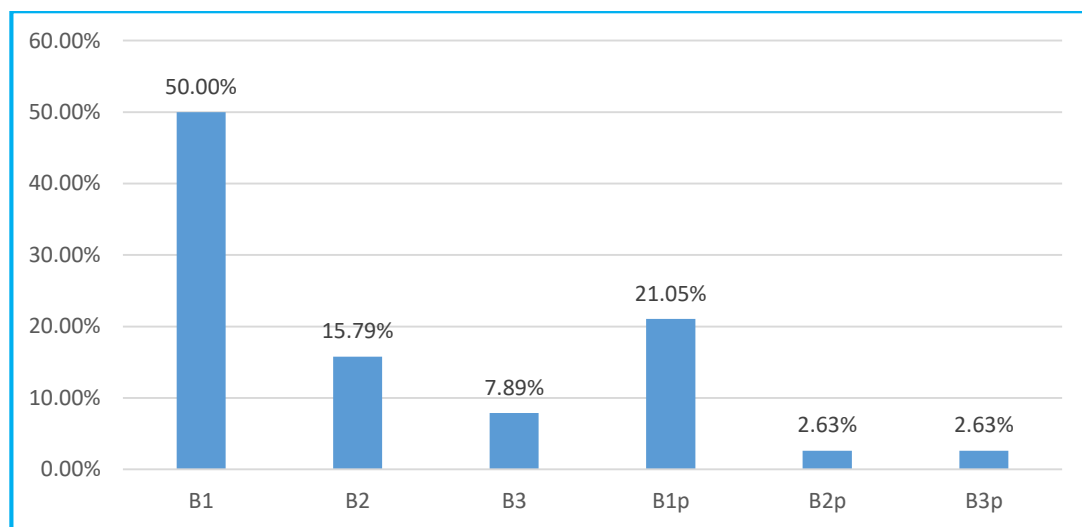
**Figure 19 :** Répartition de la population selon la localisation basée sur la classification de Montréal

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 (58.97% soit 23 patients), suivie par la localisation iléon terminal L1 (23.08% soit 9 patients), 6 patients avaient une localisation colique L2 (15.38%), 1 seul patient avait une localisation tractus gastro-intestinale supérieure (2.56%) 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.

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



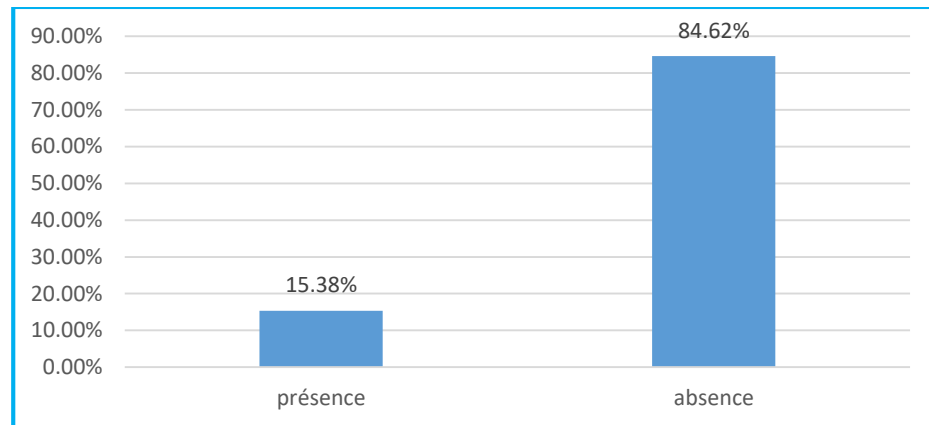
**Figure 20 :** Répartition de la population selon le phénotype basée sur la classification de Montréal

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 50% des patients avaient une maladie de type inflammatoire non-sténosant non-pénétrant (B1), 15.79% avaient le type sténosant (B2) et 7.89% avaient le type pénétrant (B3), 21.05% avaient le type inflammatoire non-sténosant non-pénétrant associé avec des lésions anopérinéales (B1p), 2.63% des patients de type sténosant associé au lésions anopérinéales (B2p), et 2.36% 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].

## 1.5. Répartition de la population selon les antécédents familiaux

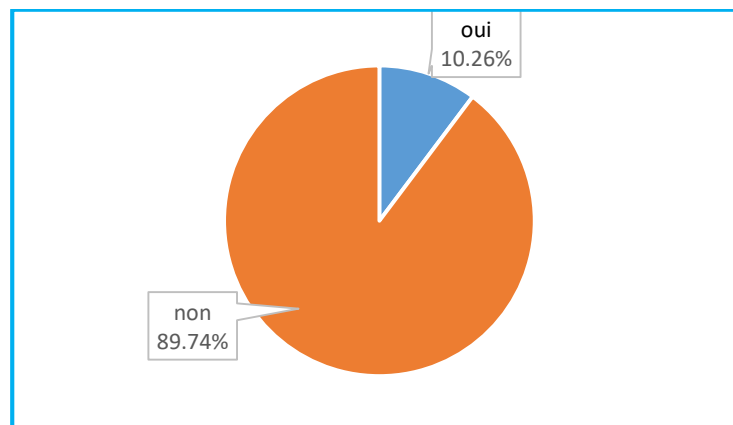


**Figure 21 :** Répartition de la population selon les antécédents familiaux

Parmi les 39 patients, seulement 6 patients (15,38%) 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.

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

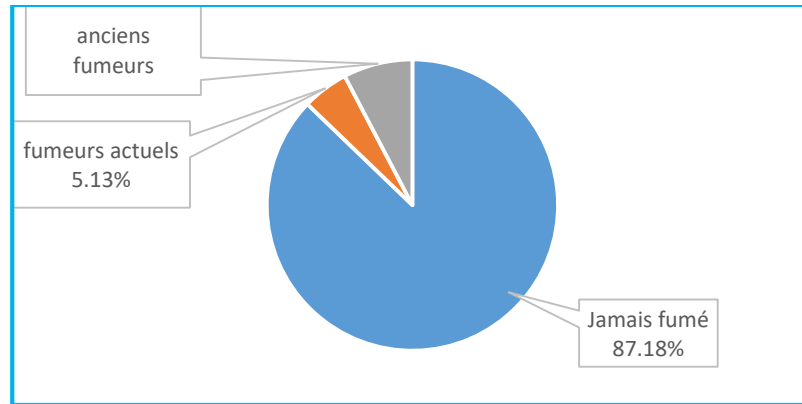
### 2.1. Appendicectomie



**Figure 22 :** Répartition de la population selon le facteur de risque : appendicectomie

Les résultats obtenus montrent que 4 patients (10,26%) 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].

## 2.2. Tabagisme

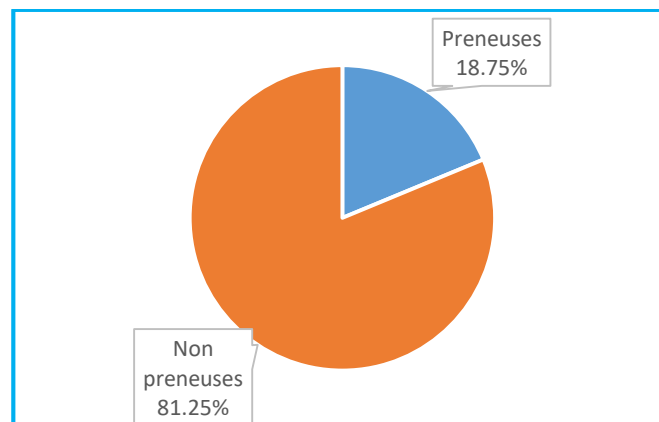


**Figure 23 :** Répartition de la population selon le facteur de risque : tabagisme

Les résultats obtenus montrent que le pourcentage des fumeurs atteints de la maladie de Crohn est faible (12.82%). 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).

## 2.3. Contraception orale



**Figure 24 :** Répartition de la population selon le facteur de risque : contraception orale

Les résultats obtenus montrent que 18.75% des femmes (de 31 à 36 ans) 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 contraceptifs.



La contraception orale a été longtemps incriminée comme facteur de risque de survenue des MICI, mais ce risque serait faible et ne justifie pas l'arrêt de la contraception. Cependant, l'usage de pilules minidosées réduirait ce risque [Elkihal et al., 2006].

## 2.4. Facteurs alimentaires

8 personnes de notre population ont de mauvaises habitudes alimentaires telles que la consommation de grandes quantités de sucrerie et de *fast-food*.

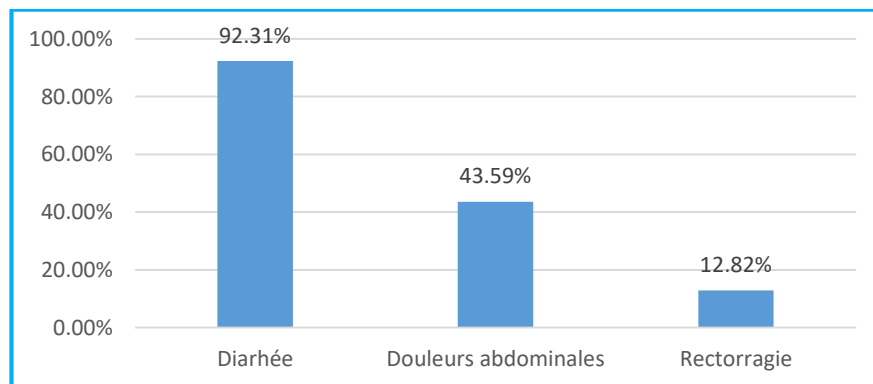
Les résultats de [Amre et al., 2007] indiquent qu'un déséquilibre dans la consommation d'acides gras, de légumes et de fruits est associé à des risques accrus de la maladie de Crohn chez les enfants.

Les antigènes alimentaires incomplètement hydrolysés tels que les protéines présentant une résistance particulière ( $\beta$ -lactoglobuline du lait de vache, gliadines et gluténines du gluten) leur permettant d'atteindre l'intestin grêle sous forme immunogène et peuvent être véhiculés vers les entérocytes, partiellement dégradés en peptides qui se lient aux molécules de CMH 2 entérocytaires et secrétées sous forme de vésicules présentatrices d'antigène appelées exosomes, ce qui déclenche une réponse inflammatoire [Heyman, 2010].

Les contaminants chimiques tel que le Bisphénol A (BPA) qui est un composé de polycarbonate majoritairement utilisé dans la production industrielle de produits en plastique tels que les sachets, les jetables, les biberons etc., diminuent la perméabilité colique et provoque une hypersensibilité colique à l'inflammation [Lallès, 2013].

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

### 3.1. Les manifestations cliniques



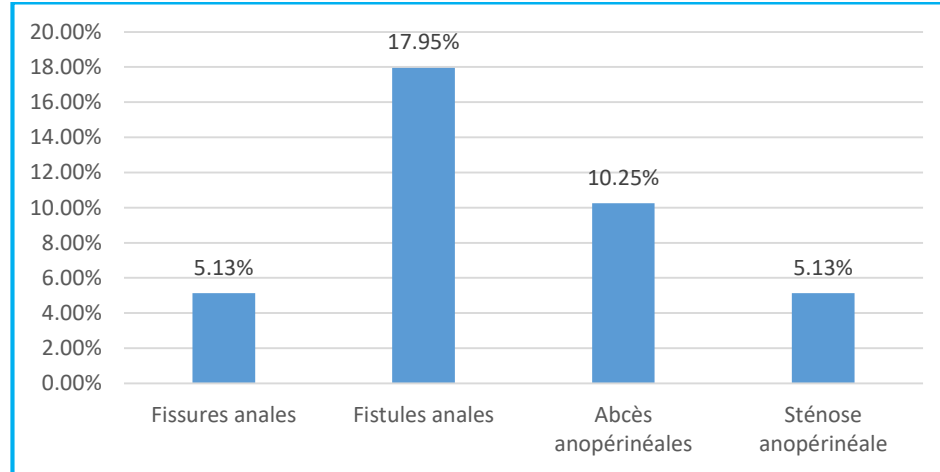
**Figure 25 :** Répartition de la population selon les manifestations cliniques

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].

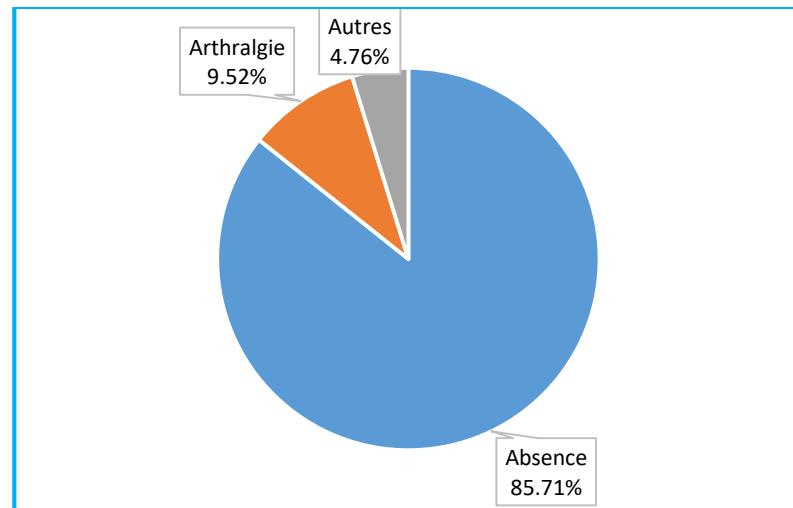
### 3.2. Les complications digestives



**Figure 26** : Répartition de la population selon les complications digestives

La répartition selon les complications provoquées par la maladie de Crohn montre que 38.46% des cas, avaient des complications anales soit 15 patients, la plupart des malades avaient des fistules anales (7cas) soit 17.95%, les abcès anopérinéales étaient remarqués chez 10.25% (4 cas), 2 malades (5.13%) avaient des sténoses anopérinéales, les fissures anales étaient enregistrées chez 2 malades (5.13%), 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].

### 3.3. Complications extra-digestifs



**Figure 27 :** Répartition de la population selon les complications extra-digestives

D'après la répartition selon les complications extradigestifs, on observe 85.71% sans complications soit 36 patients, 9.52% avec une arthralgie soit 4 patients, 4.76% 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.

## II - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

### 1. La macroscopie

L'étude macroscopique aide à distinguer les aspects qui orientent le diagnostic vers la maladie de Crohn mais encore le diagnostic confirmatif doit être donné après l'étude microscopique qui mettra en évidence les aspects histopathologiques de la maladie.

Dans l'examen macroscopique, plusieurs pièces opératoires ont été observées. Certaines pièces présentaient des ulcérations muqueuses discontinues séparées par des intervalles de muqueuse saine, et un épaissement typique qui intéresse toutes les couches de la paroi, la séreuse étant la couche la plus épaisse. Cette atteinte transpariétale engendre une diminution de la taille de la lumière intestinale [Balian *et al.*, 2008] et un durcissement de la paroi donnant un aspect rigide dit « en tuyau d'arrosage ». [Kumar *et al.*, 2007] ont expliqué que cet épaissement anormal est le résultat de quatre processus complémentaires au cours de l'installation de la maladie de Crohn, à savoir, des remaniements œdémateux, une inflammation, une fibrose et une hypertrophie de la musculature.

Les ulcérations aphtoïdes (figure 28) et d'autres d'aspect serpigneux (figure 29) ont été facilement observés à cause de leurs tailles considérables (de l'ordre de quelques millimètres). Les ulcérations serpigneuses peuvent atteindre jusqu'à quelques centimètres de longueur. Ces ulcérations engendrent une perte de l'aspect régulier de la muqueuse, changement de la couleur et texture des zones ulcérées (figure 30), perte de l'aspect parallèle et rectiligne des plis coliques et parfois une atrophie de la muqueuse digestive.



**Figure 28** : Ulcérations aphtoïdes (flèches) au niveau de la paroi caecale (pièce opératoire non fixée).



**Figure 29** : Ulcérations serpigneuses (flèche) au niveau d'une paroi colique (pièce opératoire fixée).



**Figure 30 :** Caractère discontinu des lésions macroscopiques au niveau d'une paroi colique (pièce opératoire fixée).

Les zones de lésions observées semblent être bien démarquées des zones non touchées tout le long de l'intestin. La démarcation des segments malades est considérée parmi les caractéristiques classiques de la maladie de Crohn [Kumar et *al.*, 2007].

D'après [Balian et *al.*, 2008] on note 5 lésions principales qui peuvent exister (en association ou non) dans la maladie de Crohn ;

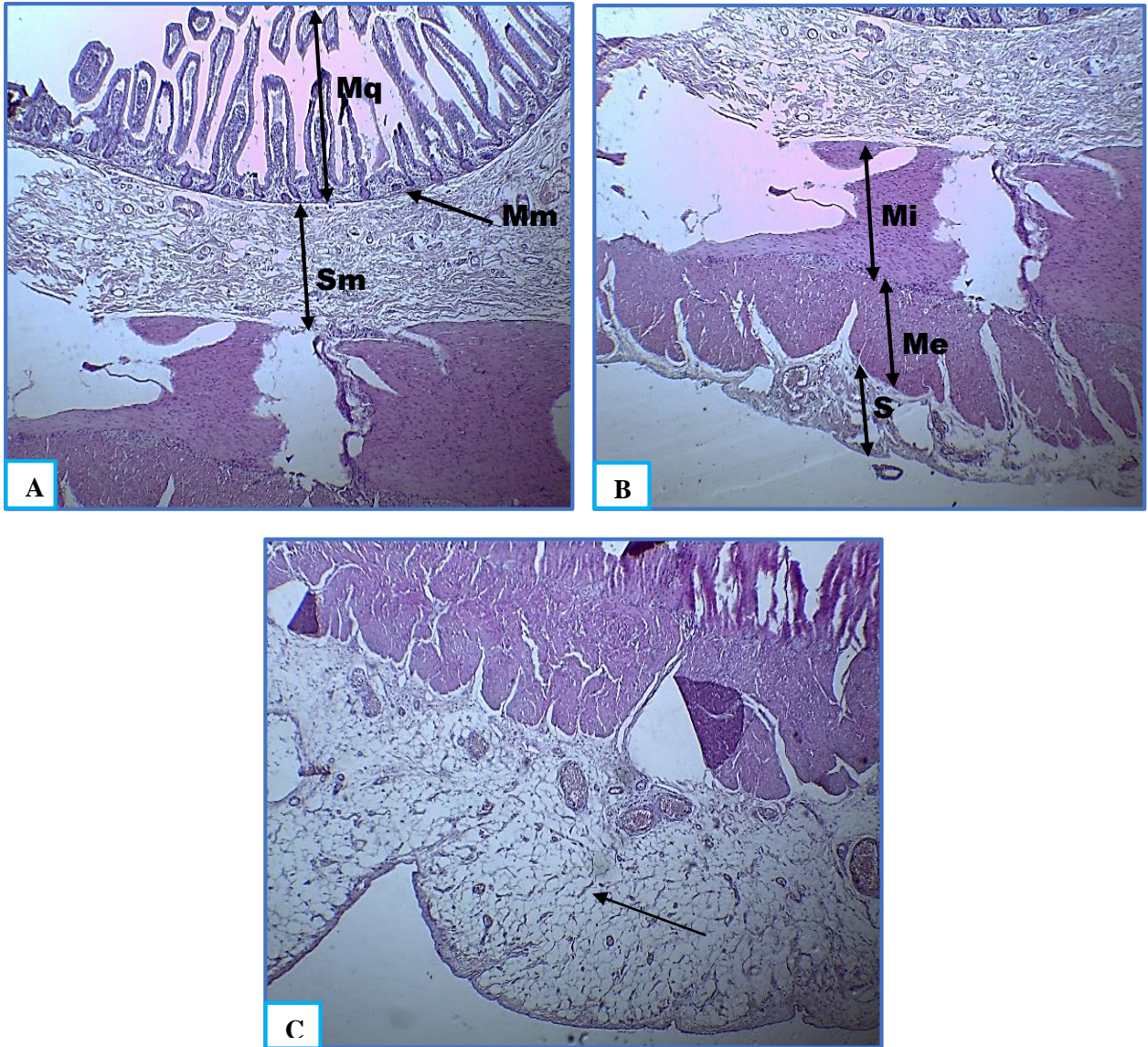
- 1- les ulcérations muqueuses
- 2- les fissures muqueuses d'aspect en pavé
- 3- les sténoses
- 4- l'hypertrophie de la graisse mésentérique et une scléro-lipomatose
- 5- les fistules

Il est difficile d'identifier toutes les lésions dans une pièce de résection, vu que leurs apparition est bien en fonction de la topographie (localisation) et d'un stade clinique de la maladie.

## 2. La microscopie

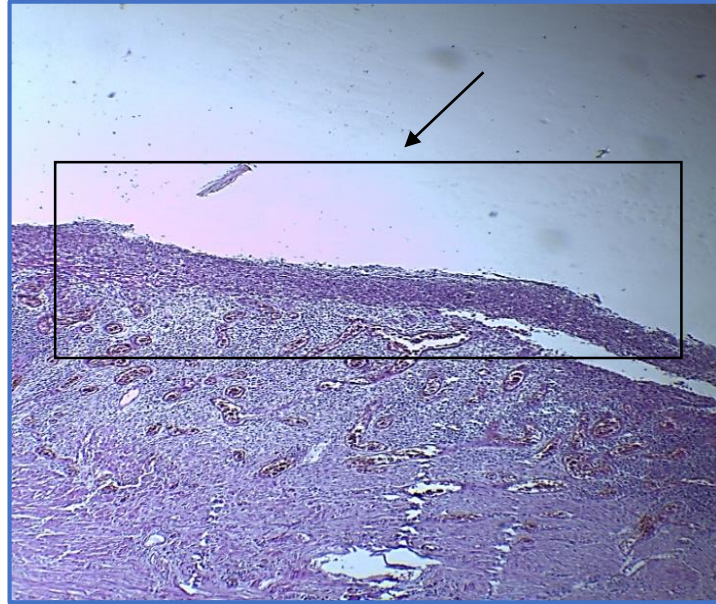
L'étude microscopique comprend principalement la lecture et l'interprétation des coupes histologiques. Les modifications pathologiques objectivées à l'examen microscopique ont été comparés à des coupes histologiques normales.

L'architecture normale représentée par les trois images des coupes histologiques (figure 31) montre les cinq couches distinctes de la paroi de l'intestin grêle et colique du tube digestif.

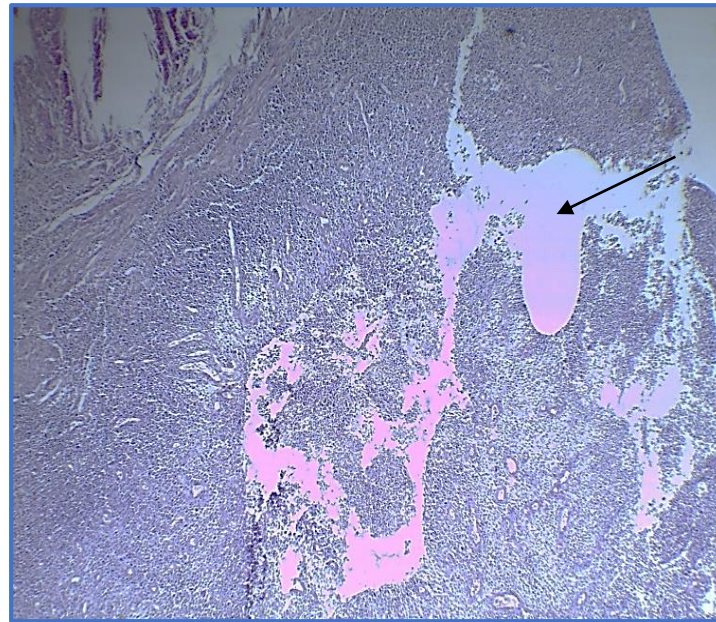


**Figure 31 (HE:4×10):** Les différentes couches de la paroi intestinale normale : (A) La muqueuse (Mq) d'aspect villositaire faite d'un épithélium de revêtement reposant sur le chorion qui renferme les structures glandulaires, la musculaire-muqueuse (Mm) qui est une couche fine faite des fibres musculaires lisses, et la sous-muqueuse (Sm) formée d'un tissu conjonctif. (B) Les deux dernières couches : la musculuse (M) comportant deux sous-couches, la circulaire interne (Mi) et la longitudinale externe (Me), et la séreuse qui est faite d'un tissu fibro-adipeux (S). (C) La paroi colique normale: la séreuse colique (flèche) plus épaisse que celle de l'intestin grêle.

Au cours de notre observation, plusieurs modifications morphologiques telles que l'effacement de l'aspect villositaire, la présence d'un exsudat fibrino-leucocytaire et les ulcérations fissuraires ont été identifiées au niveau de la muqueuses de plusieurs coupes (figure 32 et 33). Les fissures semblent être difficilement détectables au cours de l'examen macroscopique. Dans les coupes histologiques, elles apparaissent comme ulcérations étroites qui s'étendent de la muqueuse à la sous-muqueuse et parfois jusqu'à la séreuse.



**Figure 32 (HE:10×10):** Muqueuse partiellement ulcérée et remplacée par un exsudat fibrino-leucocytaire avec disparition des villosités.

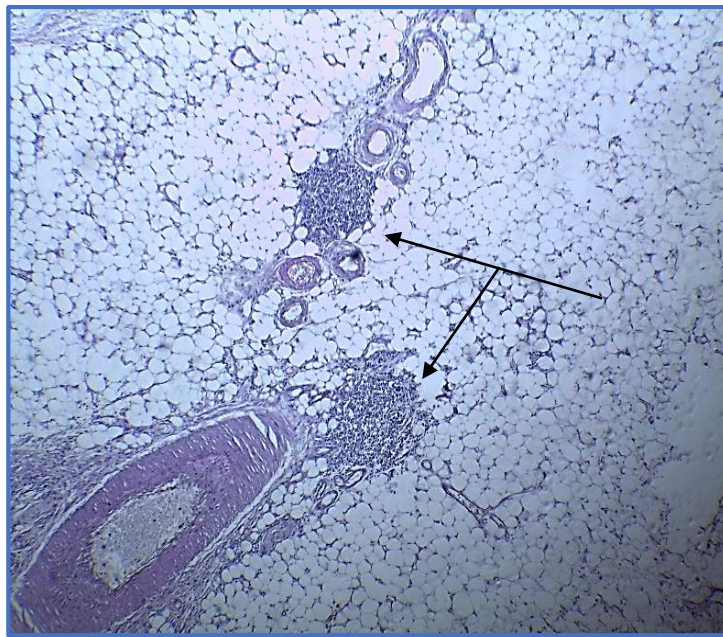


**Figure 33 (HE:10×10):** Une ulcération fissuraire atteignant la sous-muqueuse.

En ce qui concerne les ulcérations fissuraires, il a été également suggéré qu'au cours de la phase active de la maladie de Crohn, il existe une internalisation et dégradation des molécules clés de jonctions serrées et de jonctions adhérentes (E-cadhérine, JAM-A, Occludine etc.), ce qui engendre

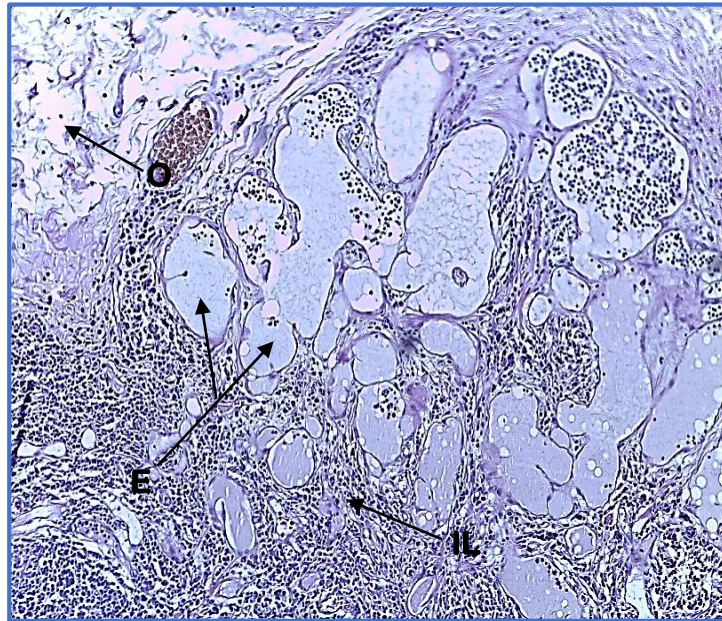
le détachement de la muqueuse et par conséquent la formation des fissures qui peuvent même évoluer vers des fistules [Ivanov et *al.*, 2010]. Aussi, l'effacement de l'aspect normal de la muqueuse observé (villosité, remaniements etc.) est le résultat de l'apoptose aberrante des cellules épithéliales intestinales [Koch et Nusrat, 2012].

Nous avons aussi objectivé la présence d'un infiltrat inflammatoire massif fait des éléments lympho-plasmocytaires et des polynucléaires éosinophiles (figure 34, 35 et 37) avec présence des granulomes épithélioïdes (figure 37 et 38), des remaniements œdémateux, une ectasie des vaisseaux lymphatiques (figure 35) et une lymphadénite réactionnelle au niveau des ganglions de drainage lymphatique (figure 36). Toutes ces modifications à leur ensemble, mettent en évidence la présence d'un processus inflammatoire bien actif.

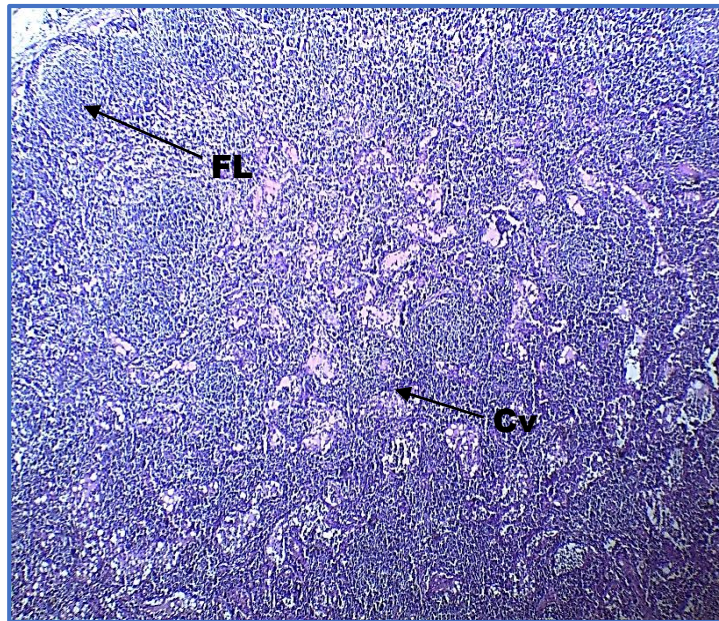


**Figure 34 (HE:10×10):** Deux amas lymphocytaires péri-vasculaires au niveau de la couche séreuse.

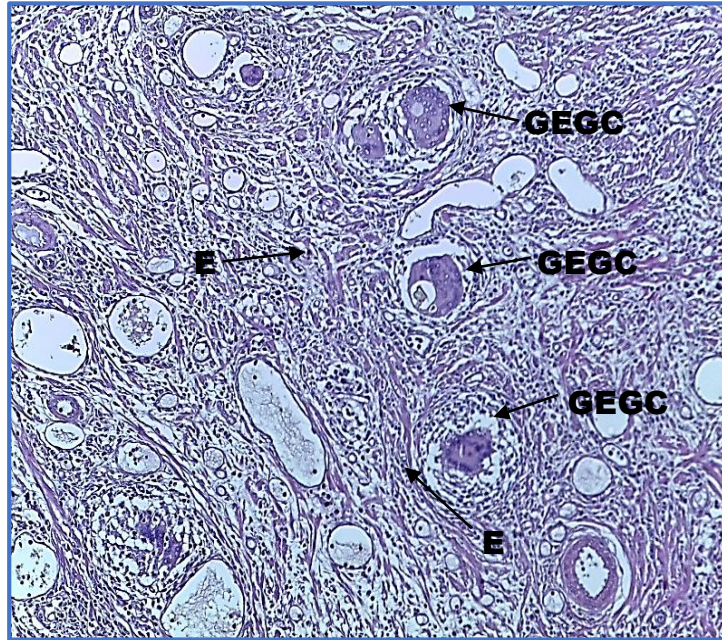




**Figure 35 (HE:10×10):** Une ectasie lymphatique (E) avec présence de remaniements œdémateux (O) et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire (IL).



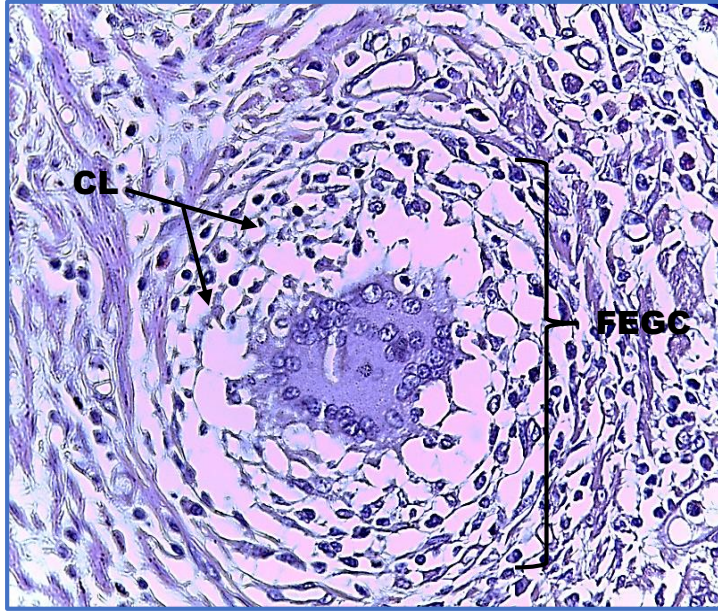
**Figure 36 (HE:10×10):** Lymphadénite réactionnelle : follicules lymphoïdes actifs avec des centres germinatifs clairs (FL). Une congestion vasculaire (Cv).



**Figure 37 (HE:10×10):** Les granulomes épithélio-giganto-cellulaires (GEGC) organisés en follicules, mêlés à des éléments lympho-plasmocytaires et des polynucléaires éosinophiles (E).

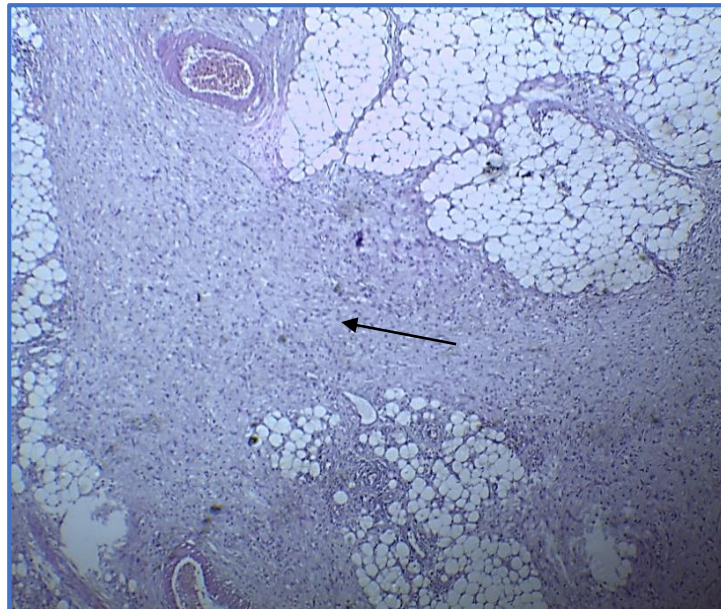
Le granulome épithélioïde ou épithélio-giganto-cellulaires (GEGC) peut être objectivé également dans d'autres étiologies telles que la sarcoïdose, la bilharziose, la tuberculose etc. En effet, il s'agit des affections ayant en commun la tendance de solliciter des réponses immunitaires à médiation cellulaire, c'est-à-dire des réactions immunitaires chroniques d'hypersensibilité retardée. Donc la présence du GEGC dans les coupes histologiques n'est pas un signe spécifique de la maladie de Crohn mais il marque la chronicité de la maladie [Alaoui-Slimani et *al.*, 2011].

Selon la littérature [Kumar et *al.*, 2007], la présence de GEGC n'est pas constante chez les patients atteints de la maladie de Crohn. De point de vue épidémiologique, le GEGC s'observe chez 40 à 60% des patients. Histologiquement, ce granulome inflammatoire est fait de cellules épithélioïdes qui sont des cellules allongées à cytoplasme éosinophile mal limité et au noyau encoché, dit « en semelle de chaussure », ainsi que des cellules géantes de type Langhans, qui sont des cellules de grande taille à cytoplasme éosinophile abondant et aux noyaux multiples disposés en couronne (figure 38) ou en fer à cheval. Dans notre étude, cet aspect a été observé seulement dans 2 cas.



**Figure 38 (HE:4×100):** Follicule épithélio-giganto-cellulaire entouré d'une couronne lymphocytaire (CL).

La scléro-lipomatose et l'hyperplasie des plexus nerveux sont également des autres signes de chronicité qui sont quasi constants dans la maladie de Crohn. La scléro-lipomatose a été pratiquement observée chez tous les malades.



**Figure 39 (HE:10×10):** Une scléro-lipomatose caractérisée par un épaissement de la séreuse avec une importante réaction fibreuse.

En effet cet épaissement de la séreuse (figure 39), ainsi que celui des autres couches de la paroi intestinale est dû aux remaniements non spécifiques du tissu fibreux. Comme dans tout processus inflammatoire chronique, la fibrose marque une évolution cicatricielle, survenant toujours à la suite d'un endommagement substantiel d'un tissu, laissant à ce dernier une petite ou aucune possibilité de se régénérer [Cazals-Hatem, 2010].

# **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.

L'étude anatomopathologique sur les prélèvements des patients montre l'existence d'une série de modifications pathologiques avec des remaniements inflammatoires confirmant qu'il s'agit d'une pathologie inflammatoire pouvant engendrer plusieurs stades de chronicité.

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 : la courte période de stage, les informations recueillies par les médecins étaient parfois incomplètes et notées d'une manière différente d'un médecin à un autre.

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

# Fiche de renseignement (maladie de crohn)

Nom:  Prénom:

Date et lieu de naissance:  -- / -- /---- Age:  à

Adresse:

Poids:  taille:  IMC :

Date de diagnostique:

<p>Diagnostique par:</p> <input type="text"/>	<p>Localisation :</p> <input type="text"/>
<p>Symptômes :</p> <input type="text"/>	<p>Traitement :</p> <input type="text"/>
<p>Hospitalisations :</p> <input type="text"/>	<p>Interventions chirurgicales :</p> <input type="text"/>
<p>Complications :</p> <input type="text"/>	<p>Antécédents :</p> <input type="text"/>
<p>Etat physique :</p> <input type="text"/>	<p>Etat psychique :</p> <input type="text"/>
<p>Autres :</p> <input type="text"/>	



## Annexe 2 : Nombre des patients

### Selon les paramètres épidémiologiques

Selon le sexe	
hommes	femmes
23	16

Selon l'âge						
0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
0	1	14	18	1	2	3

Selon la localisation de la maladie			
L1	L2	L3	L4
9	6	23	1

Selon le phénotype de la maladie					
B1	B2	B3	B1p	B2p	B3p
19	6	3	8	1	1

Selon les antécédents familiaux	
présence	absence
6	33

### Selon les facteurs de risques

Appendicectomie	
oui	non
4	35

Tabagisme		
Jamais fumé	fumeurs actuels	anciens fumeurs
34	2	3

Contraception orale	
Preneuses	Non preneuses
3	13

## Selon les manifestations

<b>Symptômes cliniques</b>		
Diarrhée	Douleurs abdominales	Rectorragie
36	17	5

<b>Complications intestinales</b>			
Fissures anales	Fistules anales	Abcès anopérinéales	Sténose anopérinéale
2	7	4	2

<b>Complications extra-digestifs</b>		
Absence	Arthralgie	Autres complications
36	4	2

**RÉFÉRENCES**

**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, Bargatzke 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, Beckett 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 malades 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. Diagnostique 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 Endoscopia*. 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, Pausto 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: *Hépatogastro-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 espanola 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.



## 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 et Oncologie

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. Nous avons divisé notre travail en deux parties ; la première partie comprend l'étude des aspects épidémiologiques de la population de l'Est de l'Algérie et la deuxième partie c'est l'étude anatomopathologique qui comprend la description des modifications histologiques pathologiques associées à la maladie de Crohn.

Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 59% avec un sexe ratio femme/homme de 0.7, la tranche d'âge la plus touchée est 30-39 ans (46.15%). La majorité des malades ont présenté une localisation iléocolique (60%) suivie par la localisation iléon terminal (22.86%), le phénotype inflammatoire était plus fréquent (50%) par rapport aux autres phénotypes. Les facteurs de risques étudiés ; appendicectomie, tabagisme et contraception orale, présentaient 10,26%, 12.82% et 18.75% respectivement. 38.46% des cas étudiés présentaient des complications anales dont la fistule anale était la plus fréquente (17.95%). 14 % des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi lesquelles l'arthralgie était la plus fréquente (9%).

Dans notre étude anatomopathologique, plusieurs pièces opératoires observées présentaient des ulcérations muqueuses telles que les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations serpigneuses et les ulcérations fissuraires. Nous avons observé des aspects qui indiquent une activité inflammatoire, notamment un infiltrat inflammatoire des éléments leucocytaires, remaniements œdémateux, une ectasie des vaisseaux lymphatiques et une lymphadénite réactionnelle. Les granulomes épithélioïdes étaient rarement observés dans les coupes histologiques. La scléro-lipomatose et l'hyperplasie des plexus nerveux ont été observés presque dans tous les cas. Ces trois derniers sont les signes de chronicité dans la maladie de Crohn.

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

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine

### Jury d'évaluation :

**Présidente du jury :** *TEBIBEL Soraya* - Professeur - UFM Constantine 1

**Rapporteuse :** *HADDAD Souad* - Maître assistante A - UFM Constantine 1

**Co - Rapporteuse :** *BOULDJENIB Faiza* - Maître assistante – Université de Constantine 3

**Examinatrice :** *EL OUAR Ibtissem* - Maître de conférences A - UFM Constantine 1

**Date de soutenance :** 04 / 07 / 2017