

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : *Sciences Biologiques* **Spécialité :** *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude d'une maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

La maladie de Crohn

Présenté par : Berkat Radja

Le 3/07/2022

Mokhtari Safa

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme DJEMAI ZOUGHLACHE Soumia (MAA- U FM , Constantine 1).

Examineur 1 : Mr NECIB Youcef (Pr- UFM, Constantine 1).

Examineur 2 : Mme BAH I Ahlem (MCA-UFM, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**



DEDICASES

Je dédie cette Thèse.....

A Mes Très chers Parents

Je dédie ce mémoire à mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inshallah.

Que dieu le tout puissant vous préserve, et vous protège de tout mal et bien quiétude santé.

Cher Papa, Faouzi

De ton énorme intérêt, encouragement et soutien durant toute ma vie.

De ton accompagnement physique et moral durant chaque étape de ma vie.

Tu as toujours été un modèle pour moi, je te remercie pour ton éducation, tes conseils et ta bénédiction qui ne m'ont jamais fait défaut.

Chère Maman, Souad

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A Mes chers Sœurs et Frères

A mes jolies sœurs Maroua et Noussa, a les pus beaux frères au monde Bob et Ali .

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimés et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous. Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour

A Mes chers Grands Parents

Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A tous les membres de ma famille Mokhtari.

A toutes mes amies et collègues de ma promotion.

Safa

Je dédie cette Thèse.....

A Mes Très chers Parents

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon
Amour éternel et ma considération pour les sacrifices que
Vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour
Partager ma joie. Vous m'avez toujours fait preuve
D'affection. Tous les mots ne sauraient exprimer ma
Gratitude et ma reconnaissance pour vos dévouements, vous
Êtes toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur.
Aussi dans ce moment de joie, vous avez toutes mes pensées.
C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette
Noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me
Suis réalisée.*

Que Dieu vous garde dans son vaste paradis.

À mes chers et adorables frères et sœurs

ASMA & ABD DJALIL

Vous n'avez cessé d'être pour moi des exemples de

Persévérance, de courage et de générosité.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde

Tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine

De bonheur, de succès, de joie, de réussite et de sérénité. Et

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À mes chère(s) ami(e)s

Oumniya merieum manar safa

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous

Exprimer mon affection et mes pensées.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de

Tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous

Dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et

De bonheur.

Radja



REMERCIEMENT

À DIEU

*Nous commençons par remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.*

C'est avec un grand plaisir qu'on réserve ces quelques lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

À notre Encadrant de thèse

Mme DJEMAI ZOUGHLECH

Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre encadrant d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude

À Notre Maître et Président de thèse

Mr Necib Poucef

Nous remercions sincèrement le président du jury et notre professeur de nous avoir fait bénéficier de son expérience et surtout de sa rigueur scientifique. Ayant une large vision scientifique et qui nous a toujours donné les bons conseils. Nous sommes très reconnaissants. Merci pour nous faire l'honneur de présider la soutenance.

À Notre Maître et Examineur de thèse

Mme Bahi Ahlem

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignants qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime .

À tous nos professeurs durant notre carrière d'étude

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous. Merci

D'avoir pris le temps de nous aider au cours de ces années et de nous avoir accompagné dans

La maîtrise de nos connaissances. Nous ne vous oublierons jamais.

A tous nos Professeurs de la Faculté des Sciences de la nature, ...

Table Des Matières

DEDICACES

REMERCIEMENT

Table Des Matières

Liste Des Abréviations

Liste Des Tableaux

Liste Des Figures

Introduction Générale

Chapitre I : RAPPEL

I. Anatomie et physiologie de l'appareil digestive.....	1
1.Définition.....	1
1.1. Le tube digestif.....	2
a. Structure de tube digestive.....	2
b. Eléments du tube digestif	3
1.2. Les glandes annexées au tube digestif	5
II. les maladies menaçant le système digestif	5
1. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	6
a. La classification de Montréal de la MC.....	7
b. La classification de Montréal de la RCH	8
c. Comparaison de la MC et la RCH	9

Chapitre II : La maladie de crohn

1. Histoire de la maladie	12
2. Définition de la maladie de Crohn	13
3. Epidémiologie.....	14
3.1. Répartition mondiale de la MC	
.....	15
3.2. Prévalence et incidence en Algérie	
.....	15

3.3. Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques	15
---	----

Chapitre III : physiopathologie et signes cliniques de la MC

I. Physiopathologie.....	17
I.1. Les facteurs influençant l'apparition de la MC.....	18
I.1.1. Facteurs exogènes environnementaux	18
• Le tabac	20
• Les habitudes alimentaires	21
• Le stress	22
• Hygiène.....	22
• I.1.2.Facteurs génétiques.....	22
• Interaction entre facteurs endogènes et exogènes.....	24
I.1.3.Facteurs immunologiques	24
I.1.4. Facteur microbiologique	27
II. Les signes cliniques de la MC	32
II.1. Manifestations digestives	32
II.1.1. La diarrhée	32
II.1.2. Les douleurs abdominales	33
II.1.3. Le rectorragie	33
II.1.4. Atteintes ano-périnéales (Complications)	34
• Fissure anale.....	34
• Ulcération.....	35
• Abcès et fistule.....	35
• Sténose.....	35
II.2. Manifestations extradiigestives.....	36

Chapitre IV : Diagnostic et Traitement de la MC

I. Diagnostic positif.....	39
I.1. Les examens biologiques	39
I.1.1. les Biomarqueurs d'inflammation au cour d'une Mc	40
a. La protéine C réactive : (CRP).....	40
b. la calprotectine fécale	41
c. La lactoferrine	42
d. La ferritine	43
e. L' α -1-antitrypsine.....	44
I.2.les examens sérologiques	45
a. ANCA /ASCA/ OmpC/I2.....	45
I .3. Les examens endoscopiques.....	46
I .4. L'examen microscopique.....	47
I.5. Examens d'imageries.....	48
L'échographie.....	48
Entéro-IRM	49
Scanner abdomino-pelvien.....	49
II. Diagnostic différentiel	49
III. Principes généraux	51
IV. Les traitements Médicamenteux	51
1.L'anti inflammatoire	52
Les dérivés Aminosalicyles.....	52
b. Les corticoïdes.....	54
2.Les immunosuppresseurs	57
a. L'azathioprine ou 6-mercaptopurine	58
b. Méthotrexate.....	60
c. La ciclosporine	61
3. Les biothérapies	62

3.1. Les anti TNFα	62
a. L'infliximab (Remicade®)	64
b. Adalimumab (Humira®)	65
3.2.Les anti-interleukines	67
a. Vedolizumab (Entyvio®)	67
b. Ustekinumab (Stelara®)	68
4. Les antibiotiques	69
V. Traitement chirurgical	69
VI. Autres moyens thérapeutique	70
1. Régime alimentaire	70
2. Probiotiques	70
3. Aromathérapie	70

ANNEXE

1. VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC LA MALADIE DE CROHN	73
2. Aspect social	73
3. Santé psychosociale et la MC	73
4. Prévention de MC	74
5. Actualités et Avenir de la MC	75

Conclusion

Les Références Bibliographiques

Résumé

Abstract ملخص

Liste Des Abréviations

AMA : l'American Medical Association

ANCA : Antineutrophil cytoplasmique antibodies

ASCA : Anti-Saccharomyces antibodies

AZA : Azathioprine

CARD15 : Caspase recruitment domain-containing protein 15

CD : cellules dendritiques

CI : les colites indéterminées

CRP : Protéine C réactive

E. COLI : Escherichia coli

EMPA : Empagliflozine

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

GR : les récepteurs aux glucocorticoïdes

HBD : Human beta-defensin

HGRPT : Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase

IL : Interleukine

IRM : Imagerie à résonance magnétique

IS : Immunosuppresseur

MAP : Mycobacterium avium paratuberculosis

MED : Les manifestations extra-digestives

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MII : Maladies inflammatoires intestinales

MTX: Méthotrexate

NO : Monoxyde d'azote

NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

PAF : Platelet Activating Factor

PPAR- : Peroxysome proliferation activated receptor gamma

PRR : Pattern recognition receptors

RE : Réticulum endoplasmique

RCH : Rectocolite hémorragique

TDM : Tomodensitométrie

TG : thioguanine

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TP : Thiopurines

TPMT : thiopurine S-méthyltransférase

Treg : cellule T régulatrice

6-MP : 6-mercaptopurine

6TGN : Thioguanine

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

Liste Des Tableaux

Tableau 1: Classification de Montréal de la maladie de crohn.....	6
Tableau 2: Classification de Montréal de la colite ulcéreuse RCH.....	7
Tableau 3 : Comparaison de la RCH et la MC.....	7
Tableau 4 : Tableau comparatif RCH et MC.....	49
Tableau 5 : Les différents Amin salicylés utilisés dans la MC.....	53
Tableau 6 : les effets métaboliques et indésirables des Corticoïdes	56

Liste Des Figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil digestif humain	1
Figure 2 : Structure générale du tube digestif.....	3
Figure 3: Les deux MICI la MC et la RCH.....	5
Figure 4 : Burill Bernard Crohn (1884-1983)	10
Figure 5 : l'intestin normal et l'intestin atteint par MC.....	11
Figure 6 : incidence des MICI dans le monde.....	12
Figure 7 : représentation schématique de la physiopathologie de MC.....	15
Figure 8 : physiopathologie de la Mc.....	16
Figure 9 : Mécanisme du tabagisme sur la maladie de crohn.....	18
Figure 10 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn	20
Figure 11 : Schéma récapitulatif sur l'altération de l'immunité dans la MC.....	23
Figure 12 : composition du microbiote intestinal	25
Figure 11: Principales fonctions du microbiote intestinal	25
Figure 12: Schéma de principales causes de Dysbiose.....	27
Figure 13: Fissure anale.....	30
Figure 14: ulcération anale.....	30
Figure 17 : Sténose anale.....	30
Figure18 : Abscès et Fistule anal.....	30
Figure 19 : Manifestations extradigestives de la maladie de crohn	31
Figure20 : Structure de la protéine C réactive.....	39
Figure 21 : schéma représentant le taux de la calprotectine fécale dans le cas d'homéostasie Intestinale et le cas d'inflammation.....	41
Figure 22 : structure de la lactoferrine.....	42
Figure23 : Structure de la ferritine.....	43
Figure24 : structure de L'alpha-1 antitrypsine.....	44
Figure 25 : Aspect endoscopique d'un intestin normal et un intestin Atteints par la Mc.....	46
Figure 26 : aspect histologique d'un granulome au cours de la MC.....	47
Figure27 : phénotype sténosant de Mc en Entéro-IRM	48
Figure 28 : Atteinte transmurale de la paroi digestive en échographie Lors d'un poussée...48	
Figure 29 : structure chimique de l'acide5-aminosalicylique.....	51

Figure30 : Structure des corticoïdes.....	53
Figure 31 : mode d'action de corticoïdes lors de la formation des médiateurs d'inflammation.....	55
Figure32 : structure chimique de l'AZA.....	55
Figure 33 : la métabolisation de l'AZA.....	57
Figure 34 : structure de Méthotrexate.....	59
Figure 35 : Structure de la ciclosporine.....	60
Figure 36 : Mécanisme d'action immunosuppresseurs.....	61
Figure 37 : Structure de l'infliximab.....	63
Figure38 : Mode d'action de l'infliximab.....	64
Figure 39 : Structure d'adalimumab.....	64
Figure 40 : Mode d'action l'adalimumab.....	65
Figure 41 : Mode d'action Vedolizumab.....	66
Figure 42 : Mode d'action d'Ustekinumab.....	67



INTRODUCTION

Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), dont les causes sont encore mal connues, résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue d'une partie du tube digestif. Elles comportent la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et d'autres atteintes similaires appelées « MICI in classées ». Nous nous intéresserons ici exclusivement à la maladie de Crohn.

La MC se caractérise par une inflammation granulomateuse de la paroi du tube digestif et évolue par poussées inflammatoires de durées et de fréquences variables. Elle touche habituellement la partie inférieure de l'intestin grêle, la partie supérieure du gros intestin ou les deux, mais peut affecter toute partie du tube digestif (iléon, colon, zone Ano périnéale). L'environnement, le tabac, la génétique, l'immunité ou encore le microbiote sont des facteurs favorisants. Elle débute tôt dans la vie entre 15 et 30 ans. Cette maladie est présente principalement dans les pays industrialisés plus de 200 millions de personnes sont atteintes de MC en Amérique du Nord et en Europe. Cliniquement elle se manifeste par des signes intestinaux des diarrhées chroniques, douleurs abdominales récurrentes, perte de poids importante mais aussi par des symptômes extra-intestinaux tels que des atteintes rénales, dermatologiques ou articulaires. Donc la Mc est une maladie hétérogène pas toujours facile à diagnostiquer, et les critères de diagnostic ne sont pas toujours uniformes. Ce diagnostic est d'une actualité intemporelle qui est basé sur des examens biologique, endoscopiques et d'imagerie. A ce jour, il n'existe pas de traitement susceptible de guérir la maladie. Il existe néanmoins des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les récives. La stratégie thérapeutique associe des traitements symptomatiques et la chirurgie qui est encore nécessaire chez près de 3 patients sur 4 pour la MC.

L'objectif principal de notre travail est de fournir les informations essentielles concernant la maladie du crohn à la communauté afin d'établir une meilleure compréhension de cette pathologie. Pour cela notre modeste travail est réalisé en quatre chapitres essentiels : Le premier soit un rappel sur la physiologie de tube digestif et les MICI menacés, le deuxième une présentation de la maladie sera faite, son historique, définition et son épidémiologie. La physiopathologie de la MC, les différents facteurs étiologiques évoqués, ses manifestations cliniques ainsi que ses complications sont inclus dans le troisième chapitre Puis, nous aborderons le quatrième chapitre qui consiste les moyens diagnostiques mis en Œuvre et la prise en charge thérapeutique en détaillant les différents traitements médicamenteux Actuels, et nous évoquerons les principes généraux du traitement chirurgical et d'autres moyens thérapeutiques. Enfin, nous ferons le vivre au quotidien avec la MC, les principales notions de prévention et l'actualité sur la maladie.

Chapitre :

Rappel

I. Anatomie et physiologie de l'appareil digestive

L'organisme a besoin d'apport énergétique constant : en ingérant des aliments qui deviennent par la suite des nutriments, utilisables en tant que substrat énergétique. Pour ce faire, toute une transformation est nécessaire : transformer d'abord physiquement les aliments avec les dents et l'estomac puis transformer les lipides, les glucides et les protéines en des composants plus simples, par l'action de la salive, et de l'acide gastrique. La dernière étape sera l'absorption par des mécanismes complexes : transformation en nutriments et passage dans la circulation sanguine et lymphatique afin d'alimenter tous les organes. Ces substrats seront utilisés comme énergie (Kinani,2014).

1. Définition :

L'appareil digestif ou le système gastro-intestinal est formé par l'ensemble des organes qui assurent la transformation des substances nutritives apportées par l'alimentation, afin d'en permettre l'assimilation par les cellules de l'organisme (figure 1) Il comprend :

- Une série d'organes creux dont l'ensemble forme le tube digestif
- Des organes pleins annexés au tube digestif, les glandes annexes

La partie intra-abdominale de l'appareil digestif est enveloppée par une séreuse spéciale, le péritoine (Merabet ,2013).

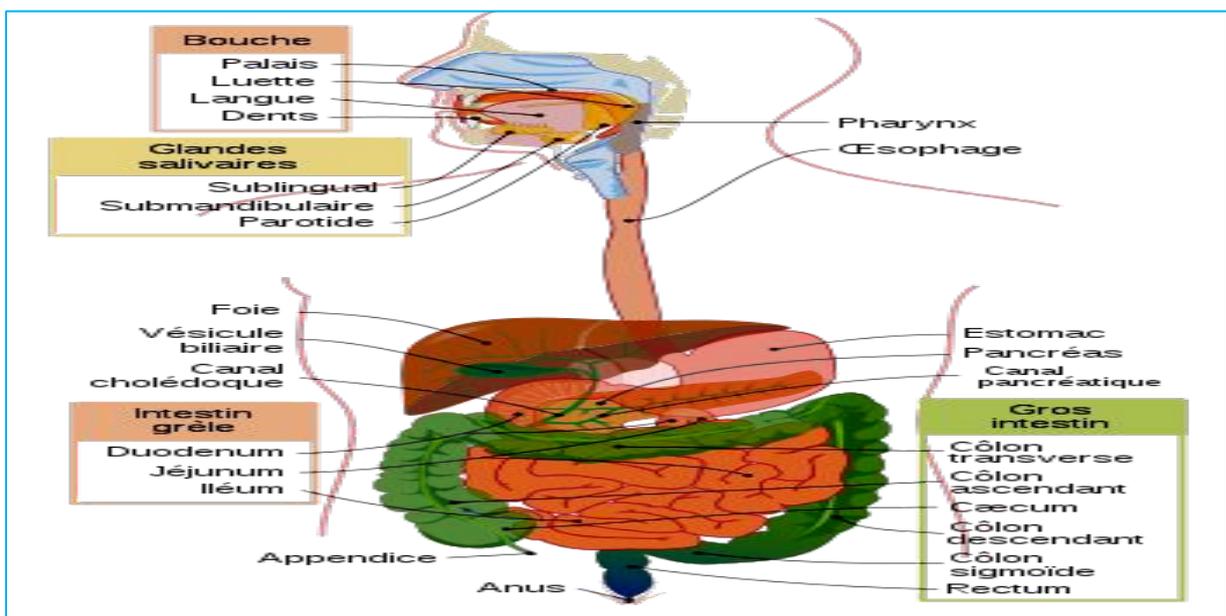


Figure 1 : Anatomie de l'appareil digestive humain

1.1. Le tube digestif :

a. Structure de tube digestive (Chantal,2010) :

Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus. A partir de l'œsophage, la paroi digestive comporte quatre couches concentriques qui sont, du dedans au dehors La muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice. (Figure 2)

- **La muqueuse :** Elle est délimitée par un épithélium dont le type correspond à la fonction du segment, situé au-dessus d'un chorion composé d'un tissu conjonctif lâche, très vascularisé, riche en cellules immunitaires organisées en formations lymphoïdes dont l'importance et la disposition sont variables et pourvu de glandes exocrines dont la structure varie selon les segments considérés. La muqueuse se termine par la musculaire de la muqueuse appelée muscularis mucosae, formée de cellules musculaires lisses.
- **La sous muqueuse :** Elle est composée d'un tissu conjonctif plus dense contenant des vaisseaux sanguins et un réseau de nerfs sympathiques, le plexus de Meissner qui commande la motilité du tube digestif. C'est dans cette couche que l'on trouve les follicules lymphoïdes des organes lymphoïdes annexés au tube digestif (plaques de Peyer de l'iléon et appendice) et les glandes du duodénum.
- **La musculuse :** Elle est formée de cellules musculaires lisses disposées selon deux axes formant ainsi une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre les deux, des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach assurent l'innervation végétative du tube digestif
- **L'adventice ou séreuse :** Elle est une couche de tissu conjonctif dense vascularisée et comportant de nombreux adipocytes. Cette couche se termine par un mésothélium, qui est le feuillet viscéral du péritoine.

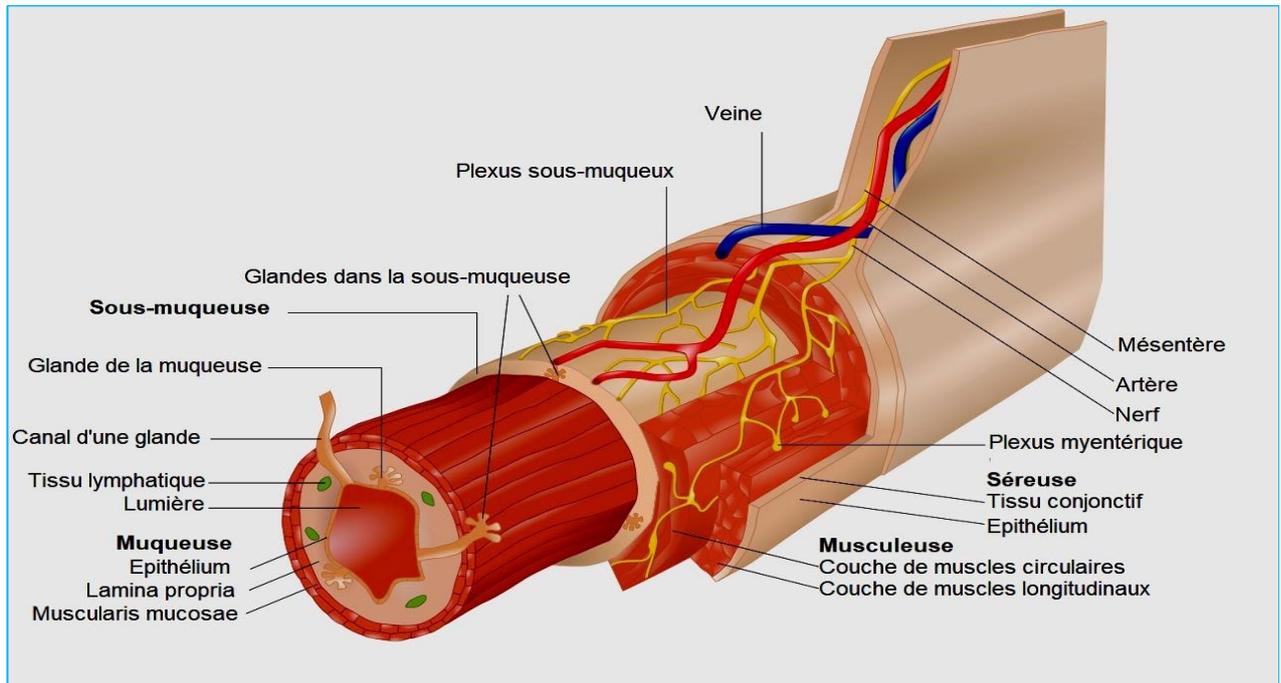


Figure 2 : Structure générale du tube digestif

b. Eléments du tube digestif : (Atenodoro et Ruiz ,2019), (site1).

- **La cavité buccale :** La bouche constitue la partie supérieure du tube digestif. C'est à cet endroit que débutent la digestion mécanique et la digestion chimique des aliments. La bouche comprend notamment les dents, les lèvres, la langue, le palais, la lèvre et les joues.
- **Gorge (pharynx) et œsophage :** La gorge (pharynx) se situe dans la partie postérieure et inférieure de la bouche. L'œsophage, canal musculaire à parois fines recouvert de muqueuses, relie la gorge à l'estomac. Les aliments et les liquides avancent dans l'œsophage, non seulement par gravité, mais aussi grâce à des ondes de contractions musculaires rythmiques.

- **L'estomac** : L'estomac est un grand organe musculaire creux, en forme de haricot, Elle se situe dans la cavité abdominale sous la partie gauche du diaphragme (une cloison musculieuse située sous les poumons et qui sépare la cage thoracique de l'abdomen). Le rôle premier de l'estomac est le stockage alimentaire.
- **L'intestin grêle** : Il est sans contredit la partie du tube digestif avec les fonctions les plus cruciales. La majeure partie de la digestion et de l'absorption s'y produisent. Il s'agit du principal site de digestion et d'absorption des aliments.
- **Le gros intestin** : Le gros intestin se divise en plusieurs sections : le caecum, le côlon, L'appendice et le rectum se terminant par l'anus. Il est lié à l'intestin grêle au niveau de l'iléon.

1-2. Les glandes annexées au tube digestif : (Atenodoro et Ruiz ,2019), (site1).

L'appareil digestif comprend également des organes situés hors du tube digestif :

- **Foie** : C'est le plus grand organe du corps humain (glande volumineuse amphicrine homotypique), et dans un certain sens, le plus complexe. Il est placé en dérivation sur la circulation veineuse et va agir comme un filtre. Il joue le rôle d'usine chimique de l'organisme et a de nombreuses fonctions vitales : il régule le taux de substances chimiques dans le corps, synthétise les facteurs de coagulation sanguins en cas de saignement. Au niveau de la digestion, son rôle est principalement la sécrétion de la bile. Celle-ci est donc mise en réserve dans la vésicule biliaire qui est annexée au foie et reliée au tube digestif.
- **Pancréas** : C'est une glande amphicrine hétérotypique (à la fois endocrine et exocrine composée d'éléments distincts) le pancréas exocrine élabore des enzymes, les zymogènes et le pancréas endocrine sécrète les hormones qui régule le métabolisme des glucides. Il contient deux types de tissu glandulaire les acini pancréatiques qui produisent les enzymes digestives comme l'amylase, la lipase et la trypsine. Les Îlots de Langerhans qui produisent deux hormones antagonistes l'insuline et le glucagon.

II- les maladies menaçant le système digestif :

Les pathologies du système digestif représentent encore à ce jour un réel problème de santé publique, tant par leurs prévalences et l'impact de celles-ci sur le mode de vie des patients, que par le coût engendré par leur prise en charge diagnostique et thérapeutique à l'heure où le système de santé publique est marqué par un lourd déficit (Kahia, 2015).

Les maladies de l'appareil digestif forment un ensemble d'affections aiguës et chroniques très variées en termes d'histoire naturelle, de facteurs de risque et de pronostic. Elles peuvent toucher le tube digestif de la cavité buccale au rectum, le péritoine, ainsi que le foie, les voies biliaires et le pancréas (Buyck et al, 2015).

1- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Les MICI sont des pathologies qui correspondent à une inflammation chronique du système digestif principalement de l'intestin évoluant par poussées inflammatoires de durées variables (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique).

Ces pathologies regroupent deux entités principales, la maladie de Crohn (MC) d'une part et la rectocolite hémorragique (RCH) d'autre part, diagnostiquées en fonction de l'observation chez le

Patient de critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques précis. Pour 15 % des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et on parle alors de « colite indéterminée ».

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne intra luminale et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales. (Figure 3) (Tunay et al, 2016).

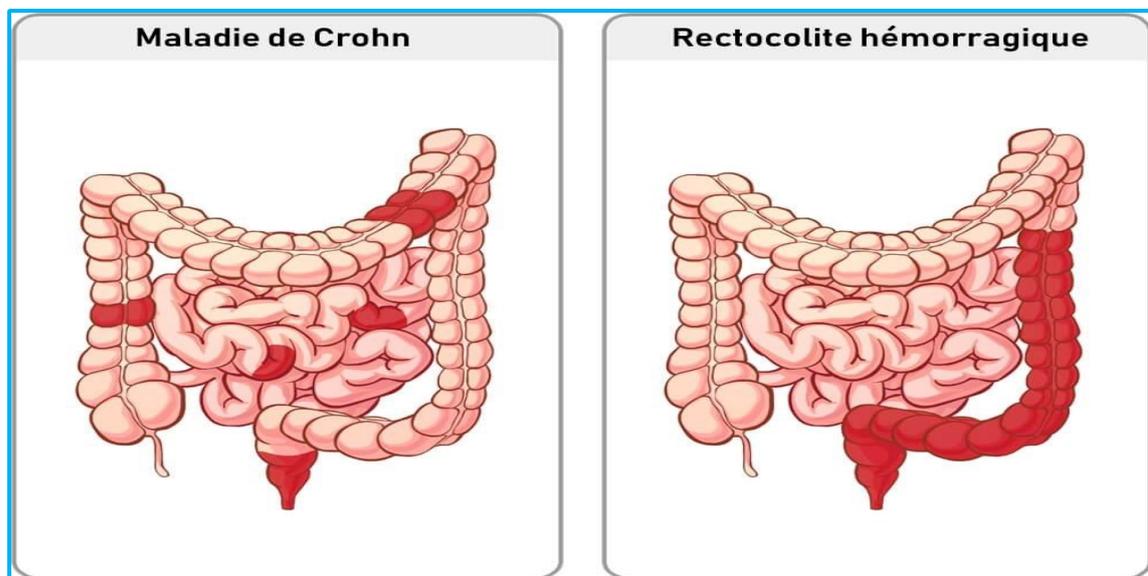


Figure 3 : Les deux MICI la MC et la RCH

Rappel

[chapitre I]

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) comportent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes mais il existe également un certain chevauchement. Elles peuvent survenir à tout âge mais le pic d'incidence est de 15 à 25 ans pour la MC et de 25 à 35 ans pour la RCH. Ces MICI partagent la caractéristique commune d'une réponse inflammatoire. Toutefois elles diffèrent, entre autre, par la localisation de l'inflammation. La MC peut affectée toutes les parties du tube digestif, de la bouche à l'anus. Cependant, c'est l'iléon terminal qui est la portion de l'intestin qui est le plus souvent affectée. L'inflammation, dans la MC, est caractérisée par des segments d'inflammation séparés par des régions de tissus sains. C'est une inflammation transmurale, c'est-à dire qu'elle peut affectée toutes les couches de la paroi Intestinale. Les régions d'ulcération profonde peuvent former des granulomes ou des fistules reliant l'intestin à D'autres organes ou à la peau adjacente. L'inflammation dans la RCH (Colite Ulcéreuse) se limite généralement au rectum et au colon sigmoïde (Geneviève, 2012).

Contrairement à la MC, La RCH est caractérisée par une hyperactivité du système immunitaire de l'appareil digestif et l'atteinte du rectum est pratiquement constante et les lésions remontent par contiguïté le long du côlon jusqu'au cæcum. Ce qui est important, c'est que dans les segments touchés, l'atteinte est uniforme, continue, sans intervalle de muqueuses saines contrairement aux lésions de la maladie de Crohn. Il existe une réaction inflammatoire et œdématisée de la muqueuse colique. La paroi est congestionnée, rouge, très fragile, saignant facilement. Des fissures et des ulcérations sont le plus souvent fréquentes mais moins profondes que dans la maladie de Crohn, et il n'y a pas autant de tendance à la fistulisation (Boukhatem et Belkadi, 2021).

a. La classification de Montréal de la MC :

La classification de Montréal (Tableau 1) de la MC prend en compte les 3 paramètres suivants : l'âge au diagnostic, le phénotype, éventuellement associé à une atteinte Ano périnéale, ainsi que la localisation de l'atteinte.

Rappel

[chapitre I]

Tableau 1: Classification de Montréal de la maladie de crohn (Satsangi et al,2006)

Age au diagnostic	- A1 : ≤ 16 ans - A2 : entre 17 et 40 ans - A3 : ≥ 40 ans
Phénotype	- B1 : non sténosant, non pénétrant (inflammatoire) - B2 : sténosant - B3 : pénétrant - p : atteinte anopérineale **
Localisation	- L1 : iléale - L2 : colique - L3 : iléo-colique supérieur - L4 : tractus gastro-*
- * L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif - ** « p » est ajouté à B1-B3 quand une atteinte Ano-périnéale est présente	

b. La classification de Montréal de la RCH :

Pour la RCH, la classification de Montréal (Tableau 2) décrit l'étendue de l'atteinte.

Tableau 2: Classification de Montréal de la colite ulcéreuse RCH (Satsangi et al, 2006).

	Extension colique
E1 : Rectite	Atteinte limitée au rectum (i.e. en dessous de la jonction recto-sigmoïdienne)
E2 : Colite gauche	Atteinte en dessous de l'angle gauche (angle splénique)
E3 : Pan colite	Atteinte dépassant l'angle gauche (angle splénique)

c. Comparaison de la MC et la RCH :

Tableau 3: Comparaison de la rectocolite hémorragique et la maladie de crohn (Lamoril et al , 2007)

	RCH	MC
Incidence	6 à 14,3 par 100 000	3,1-14,6 par 100 000
Localisation	Colon, rectum et anus	De la bouche à l'anus Atteinte segmentaire ou plurisegmentaire
Lésions ana-path	Limité à la muqueuse et sousmuqueuse	Toute la paroi intestinale est atteinte (surtout la sous-muqueuse) Présence inconstante de granulomes
Clinique	Début entre 30 ans et 50 ans	Début entre 20 et 40 ans. Mais, elle peut démarrer chez l'enfant
Génétique	Pas d'association avec le gène NOD2	Association avec le gène NOD2
Facteurs environnementaux	Pas de relation avec le tabac	Effet aggravant du tabac
Distribution sociogéographique	Plus haut taux dans les latitudes nordiques et dans les populations industrialisées, urbaines et riches	Plus haut taux dans les latitudes nordiques et dans les populations industrialisées, urbaines et riches

Dans 25 % des cas, impossibilité de différencier RCH et maladie de Crohn, on parle de colite indéterminée.

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne intra-luminale et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales. Il n'existe pas de traitement curatif des MICI, mais les médicaments actuels permettent toutefois un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante. Comme toute maladie inflammatoire chronique, la prise en charge repose sur un traitement de fond et un traitement de crise. Le premier est destiné à prévenir l'apparition des poussées et prolonger les phases de rémission. Le second permet d'écourter la durée des poussées inflammatoires et de limiter les symptômes. Un traitement chirurgical est réservé aux malades résistants à un traitement bien suivi ou encore suite à l'apparition de complications. Après 10 ans d'évolution, plus d'un malade sur deux a subi une intervention chirurgicale permettant d'enlever le segment le plus atteint du tube digestif. (Benladghem, 2015).

Et grâce à notre travail, nous en apprenons plus sur l'une de ces maladies : la maladie de Crohn.

Chapitre II :

La maladie de crohn

1- Histoire de la maladie :

La maladie de Crohn doit son nom au célèbre gastro-entérologue, le Dr Burrill Crohn. Elle a été considérée pour la première fois comme une affection médicale lorsqu'elle a été décrite par Crohn et ses collègues en 1932.

Cependant, la première explication de la maladie de Crohn a été donnée par Giovanni Battista Morgagni, (1682-1771). Ce médecin italien, père de l'anatomopathologie, décrivit en effet l'histoire anatomoclinique d'un jeune homme de 20 ans souffrant de diarrhée

chronique parfois sanglante et de douleurs abdominales, et qui

mourut d'une perforation de l'iléon terminal. D'autres cas ont été

décrits par John Berg en 1898 et par Antoni Lesniowski en 1904. En 1913, Kennedy Dalziel a également fait un rapport sur cette maladie lors d'une réunion de l'Association médicale britannique et l'article a été publié dans le BMJ. Les médecins qui examinaient les patients atteints de cette maladie pouvaient clairement voir l'inflammation du système digestif et les patients, en particulier les jeunes adultes, qui en étaient atteints dans les années 1920 et 1930, souffraient généralement de diarrhée, de perte de poids et de crampes abdominales.

En 1923, les médecins ont identifié 12 personnes à l'hôpital Mt Sinai, à New York, (figure 4) qui présentaient également ce genre de symptômes et en 1930, le Dr Crohn a remarqué que deux de ses patients avaient des problèmes similaires. En mai 1932, le Dr Crohn et deux collègues ont présenté à l'American Medical Association (AMA) un article sur l'affection « iléite terminale », dans lequel ils décrivaient les caractéristiques de la maladie de Crohn. L'AMA a ensuite publié l'article plus tard la même année dans le JAMA, en tant qu'article de référence intitulé "Regional Ileitis : A Pathologic and Chronic Entity". C'était une époque où les médecins étaient particulièrement intéressés par les nouvelles découvertes. Contrairement à l'article de Dalziel paru dans le BMJ en 1913, celui du Dr Crohn et de ses collègues a reçu une reconnaissance importante. Crohn était le premier auteur nommé sur l'article (par ordre alphabétique plutôt que par contribution) et son nom a été utilisé pour désigner la maladie elle-même après que les gens eurent lu pour la première fois des articles sur cette affection dans une revue médicale populaire (Robertson, 2019).



Figure 4 : Burrill Bernard Crohn (1884-1983)

2- Définition de la maladie de Crohn :

La maladie de Crohn (MC) est une affection inflammatoire d'étiologie inconnue, évoluant cliniquement de manière aiguë, subaiguë ou chronique, pouvant intéresser la totalité du tube digestif, de la bouche à l'anus mais prédominant au niveau de l'intestin. Peut survenir à tout âge mais débute généralement chez l'adulte jeune, entre 20 et 30 ans. Avec la Rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées (CI) elle fait partie des Maladies Inflammatoires chroniques de L'Intestin (MICI)

Cette affection est caractérisée : Par sa survenue chez l'adulte jeune, cliniquement par des signes digestifs. Associés ou non à des manifestations systémiques et anatomiquement : par des lésions qui peuvent toucher la totalité de la paroi digestive, réalisant une inflammation transmurale (Manouni,2019).

Quoique la maladie de Crohn soit le nom actuellement utilisé pour la maladie, on entend quelquefois de vieux termes tels qu'entérite régionale, iléite terminale, colite granulomateuse ou iléocolite, utilisés de façon interchangeable. Touche seulement la surface de la muqueuse du côlon. La cause de la maladie de Crohn est inconnue, mais les recherches indiquent fortement que des interactions entre les facteurs environnementaux, les microorganismes intestinaux, un dérèglement immunitaire et une prédisposition génétique sont responsables. (Figure 5) (Société GI,2020).

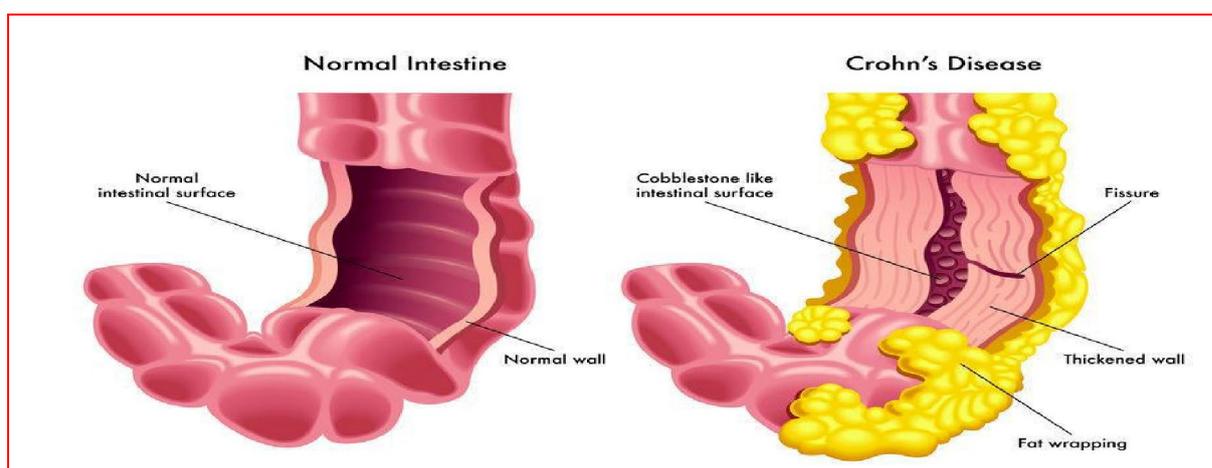


Figure 5: l'intestin normal et l'intestin atteint par MC

3- Epidémiologie :

3.1- Répartition mondiale de la MC :

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.

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. Cependant, la variation de ces deux paramètres est plus ou moins parallèle.

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 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. 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, ce qui est conforme également au Gradient Nord-Sud. (Figure 6) (Shaban et Bounaas,2017).

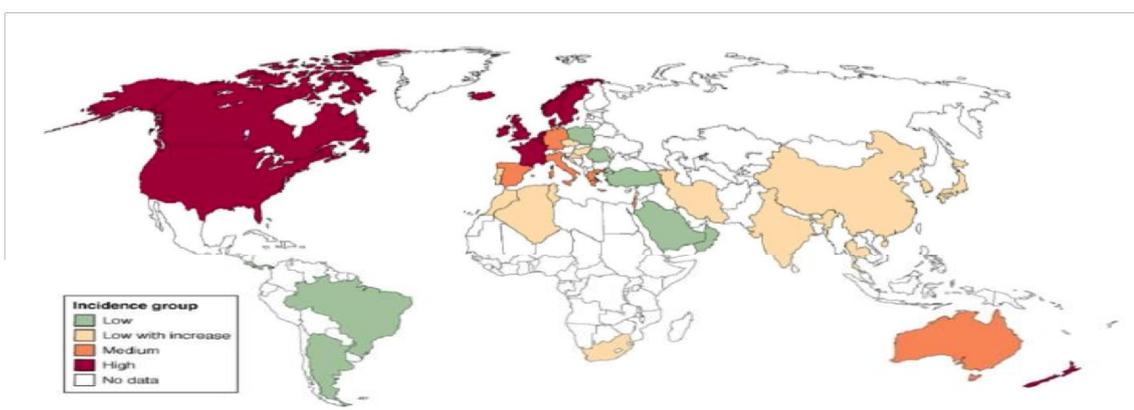


Figure 6 : incidence des MICI dans le monde

Incidence pour 100 000 habitants/an, en rouge >10/100000, en orange entre 5-10/100 000, en vert < 4/100000, en beige incidence en constante augmentation, en blanc absence de données disponibles (Antoine ,2015).

3.2- Prévalence et incidence en Algérie :

En Algérie, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse.

L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à 1,49.105/an et une prévalence de 22,35.105 dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles (Himri et Belkadi).

3.3- Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques :

- **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. 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 (Shaban et Bounaas, 2017).
- **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 (Shaban et Bounaas, 2017).
- **Les conditions socio-économiques** : D'après les études, la prévalence de la MC semble plus élevée dans les classes socioéconomiques les plus privilégiées ainsi que dans les secteurs urbains par rapport aux zones rurales. Cependant, avec le temps, la MC a tendance à toucher toutes les tranches de la population. De plus, on observe, chez les immigrés venant de zones de faible incidence vers des zones de forte incidence, avant l'adolescence ou chez les premières générations nées dans les pays développés, un risque de développer une MC augmenté (Mouaziz et Rahali,

Chapitre III :

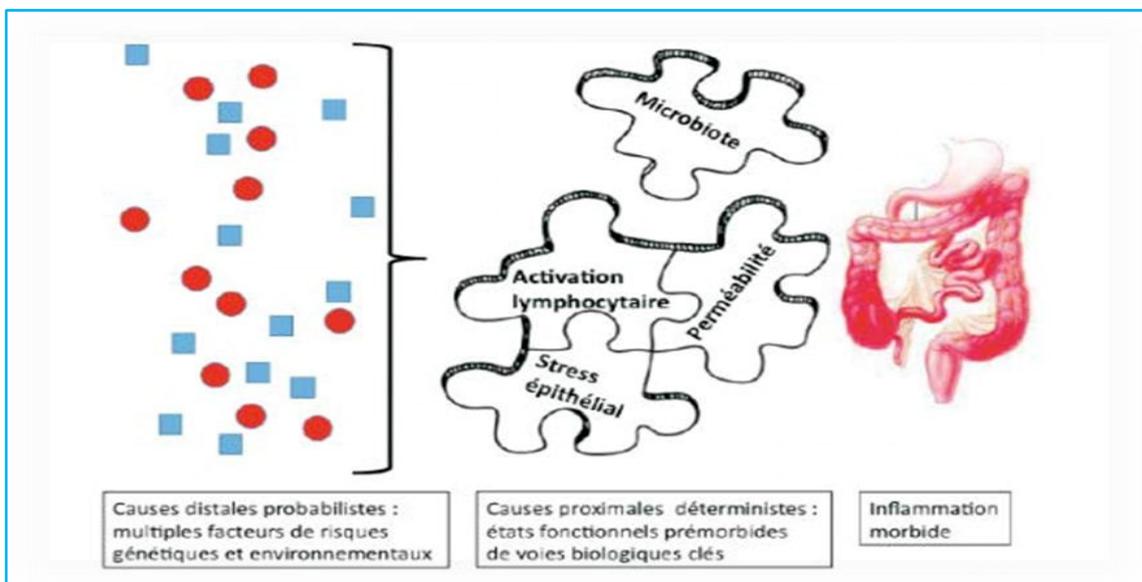
**Physiopathologie et signes
cliniques de la MC**

I. Physiopathologie :

La MC résulte de la survenue, dans la muqueuse digestive, d'une réponse inflammatoire anormale suscitée par une flore liminale a priori normale. Le rôle primordial de la flore intestinale est attesté en partie par le fait qu'il est Pratiquement impossible d'établir une entérocolite expérimentale chez un animal axénique. Ainsi, les lésions semblent être le résultat d'une rupture de tolérance à la flore digestive, favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux. Il n'y a pas de modèle unicité expliquant entièrement le processus qui mène au déclenchement de l'inflammation dans la MC. Les maillons supposés de cet enchaînement consistent en des anomalies de la fonction de barrière de la muqueuse digestive et du système immunitaire muqueux (Bahadj et Al, 2018-2019).

A l'heure actuelle, la cause exacte de la MC n'est pas encore entièrement identifiée. Cette pathologie est multifactorielle et de nombreuses composantes semblent être étroitement intriquées pour provoquer ce phénotype complexe. La MC implique une susceptibilité génétique, une flore intestinale perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et un rôle de l'environnement (Figure 7) (Himri et Belkadi).

Figure 7 : Représentation schématique de la physiopathologie de MC



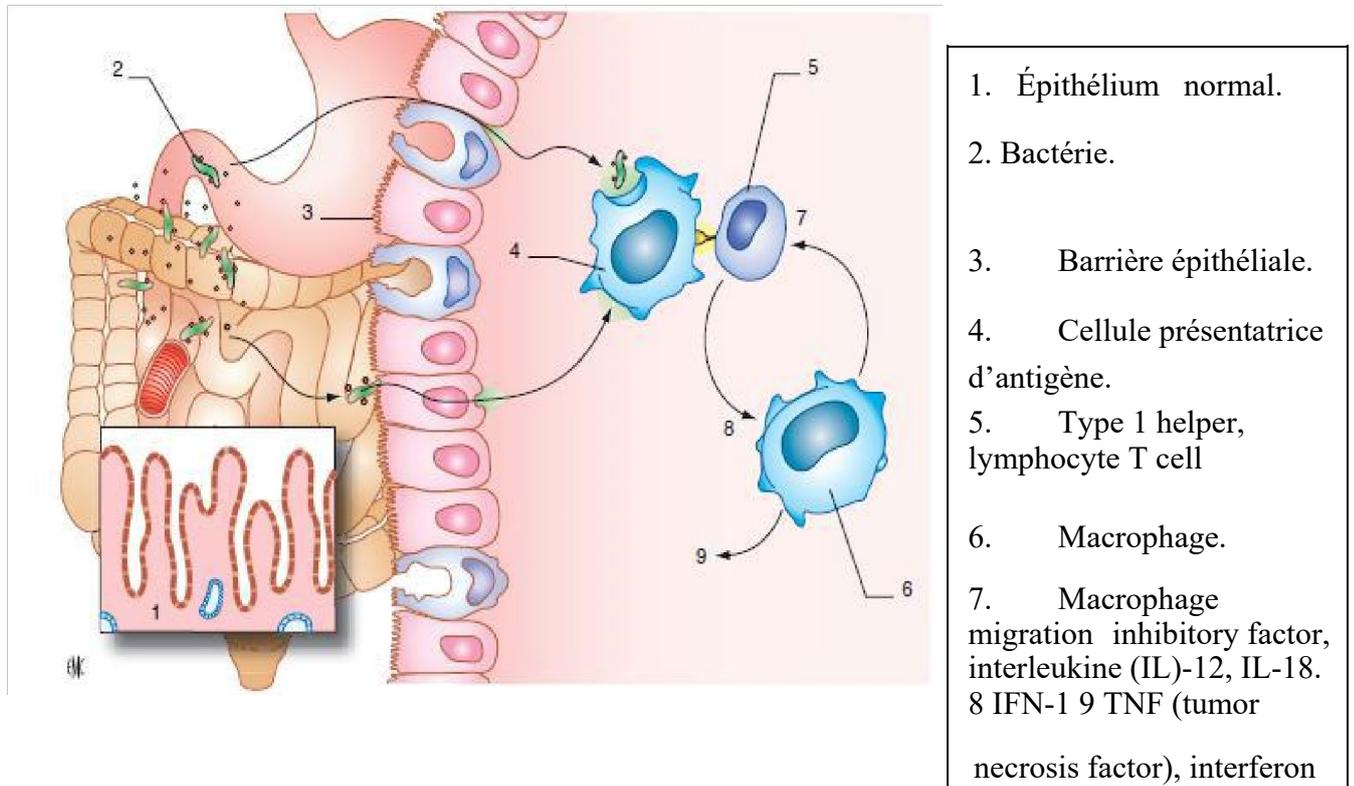


Figure 8 : physiopathologie de la Mc

Sous une influence génétique et environnementale, des bactéries ou des composants bactériens de la flore commensale traversent la barrière épithéliale intestinale et interagissent avec les cellules immunitaires à l'origine d'une réponse immunitaire adaptative ou innée (cellules dendritiques, lymphocytes et cellules de Paneth). Cette interaction aboutit à la production de cytokines et de molécules d'adhésion, qui sont à l'origine des lésions observées. La chronicité de la réaction inflammatoire est facilitée par un défaut d'apoptose (Figure 8) (Benrezkallah et al, 2017).

I.1- Les facteurs influençant l'apparition de la MC :

I.1.1- facteurs exogènes environnementaux :

Les facteurs d'environnement jouent aussi un rôle important dans les MICI comme le suggèrent les constatations suivantes. Tout d'abord, la forte augmentation de l'incidence des MICI depuis 50 ans ne peut s'expliquer par une modification du patrimoine génétique pendant une période aussi brève. Ensuite, les gradients d'incidence observés en Europe et en France et

L'agrégation spatio-temporelle des cas de MICI au sein de collectivités (clusters) suggèrent l'exposition à des facteurs d'environnement communs. La description de rares formes conjugales de MICI va dans le même sens. De plus, il a été montré que L'incidence des MICI chez les migrants originaires d'une zone de faible incidence vers une zone de forte incidence atteint celle du pays d'accueil après une génération.

Enfin, la concordance phénotypique entre les jumeaux monozygotes est seulement de 50 % dans la MC et de 20 % dans la RCH. Ces résultats suggèrent que les facteurs non génétiques (ou facteurs d'environnement) jouent un rôle dans l'étiologie des MICI et en particulier de la RCH (Antoine Rac, 2015).

Facteurs non infectieux**○ Le tabac :**

Le tabac a été identifié comme étant le facteur environnemental le plus important tant au niveau de la prévalence de la MC que de sa sévérité. Il augmente considérablement le risque de développer la MC et il aggrave son évolution. En effet, la consommation régulière de tabac augmente de plus de 50 % le risque de poussée aiguë par rapport aux non-fumeurs. De plus, le tabac peut être déterminant sur la localisation de la maladie, la plupart des études rapporte une prévalence plus élevée de maladie touchant l'iléon et une prévalence plus faible de l'atteinte colique chez les fumeurs.

Par ailleurs, l'effet négatif du tabac est modulé en fonction du sexe au désavantage des femmes qui présentent un risque de poussées plus élevé que les hommes. Tout d'abord, il existe une action immuno-modulatrice locale par le tabac, avec modification des réponses immunes (réponse cellulaire) de la muqueuse intestinale. La production de cytokines, notamment les interleukines IL-8, IL-1 β et TNF α pour les plus importantes, va donc être influencée. Ces dernières vont contribuer à l'orientation vers un profil pro-inflammatoire, déterminant l'expression lésionnelle prédominante (Figure 24) .

Deuxièmement, la nicotine augmente la production de mucine par l'épithélium colique. Une troisième hypothèse est que l'effet pro coagulant du tabac, associé à l'augmentation sanguine de la concentration de monoxyde de carbone, favorise la survenue de micro thromboses des vaisseaux mésentériques de là sous muqueuse. Dans le contexte d'une MC avec présence de

Lésions vasculaires chroniques de la microcirculation intestinale, le tabagisme accroît le phénomène ischémique et donc aggrave les lésions muqueuses ainsi que les risques de complications perforantes et fistulisantes.

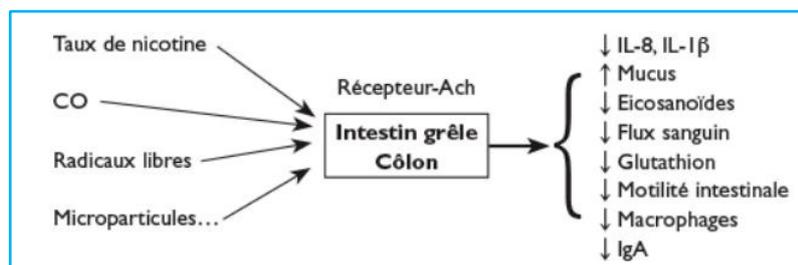


Figure 9 : Mécanisme du tabagisme sur la maladie de Crohn

Le tabac augmente la peroxydation des lipides et génère des radicaux libres. Ce phénomène entretient les lésions inflammatoires muqueuses dans le cadre de la MC qui se caractérise déjà par une diminution du potentiel antioxydant. Finalement, la consommation de tabac provoque une diminution de la motilité intestinale, ainsi qu'une altération de la perméabilité intestinale et un défaut de clairance bactérienne lié à une déficience fonctionnelle des macrophages. Ceci pourrait également jouer un rôle délétère dans la MC (Figure 9) (Driouich,2017).

Parmi les facteurs de risque environnementaux dont le lien de causalité n'était pas établi on trouve :

○ Les habitudes alimentaires :

Malgré les nombreuses études de comportement alimentaire, aucun consensus n'a émergé concernant la MC. Les facteurs le plus souvent incriminés, mais non prouvés, sont l'augmentation de consommation de sucres raffinés, de chocolat, de cola et de graisses mono- et polyinsaturées. En revanche, la consommation de fibres alimentaires, fruits et végétaux pourrait avoir un rôle protecteur Physiopathologie et signes cliniques de la MC. (Benrezkallah et al,2017)

Le stress :

Des études ont montré que le stress et l'anxiété ainsi que les problèmes psychiques n'entrent pas en ligne de compte comme déclencheur unique de la maladie de Crohn. On suppose néanmoins que ces facteurs pourraient favoriser l'apparition des poussées aiguës. Les personnes très stressées, notamment à cause de leur travail, subissent plus fréquemment des poussées de la maladie que celles qui veillent à avoir un style de vie détendu et équilibré. Une première mesure à adopter pour réduire le stress consiste à organiser un emploi du temps structuré et ponctué de pauses en quantité suffisante. Vous pouvez aussi réduire le stress, et donc le risque d'apparitions de poussées, en pratiquant régulièrement des activités de détente. Le yoga ou le training autogène conviennent par exemple parfaitement, mais le vélo (sauf en cas de fistules périanales, la marche ou la natation aident également de nombreuses personnes à se détendre. Les techniques de relaxation ont aussi des effets positifs contre les douleurs abdominales. À l'inverse, la maladie de Crohn, à l'instar de nombreuses autres maladies chroniques, peut représenter une source de stress et vous affecter sur le plan psychique. Dans ce cas, l'anxiété, l'agitation et la dépression sont des anomalies psychiques typiques qu'il convient de reconnaître et de traiter comme maladie concomitante (comorbidité) de la MICI dans la pratique médicale (site 2).

○ Hygiène :

Plusieurs travaux ont suggéré que de bonnes conditions d'hygiène dans l'enfance étaient associées à une augmentation du risque d'apparition de MC, mais cela n'a pas été confirmé dans une étude pédiatrique française récente (Benrezkallah et al, 2017).

I.1.2- Facteurs génétiques :

L'existence d'une composante génétique dans la pathogénie de la MC a été montrée de nombreuses façons. Tout d'abord, plusieurs études épidémiologiques ont permis de rapporter que le risque de développer la MC est augmenté entre 15 et 42 fois pour un individu ayant un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) touché par la MC

Mais ces risques décroissent très vite pour les apparentés au second degré (oncle, neveu) (Lanteri, 2019).

De ce fait les scientifiques ont recherché une altération génétique dans cette maladie. Ils ont découvert une mutation du gène NOD2 (ou CARD 15) ce qui a apporté un nouvel éclairage physiopathologique. Chez l'individu sain, les macrophages sont le site principal d'expression du gène NOD2. Celui-ci code une protéine qui appartient à une grande famille de récepteurs cellulaires. NOD2 permet la reconnaissance d'éléments viraux ou bactériens par les macrophages.

La protéine NOD2 se lie avec une haute affinité aux peptidoglycanes des bactéries. A la suite de cette liaison, la protéine NOD2 se diérèse et participe à une cascade d'activation avec production de facteurs pro inflammatoires dont le TNF- α . Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clef dans la MC.

C'est lui qui va permettre d'entretenir un cercle vicieux en activant toujours plus la production et l'expression d'autres molécules de TNF α , aussi on trouve chez les patients atteints de la MC, le TNF α est décelé en grande quantité au niveau des lésions de l'intestin et dans les selles. Les variantes NOD2 associées à la MC entraînent une perte de fonction de NOD2 et donc une modification de la réponse des macrophages aux bactéries.(figure 10) (Kinani ,2014).

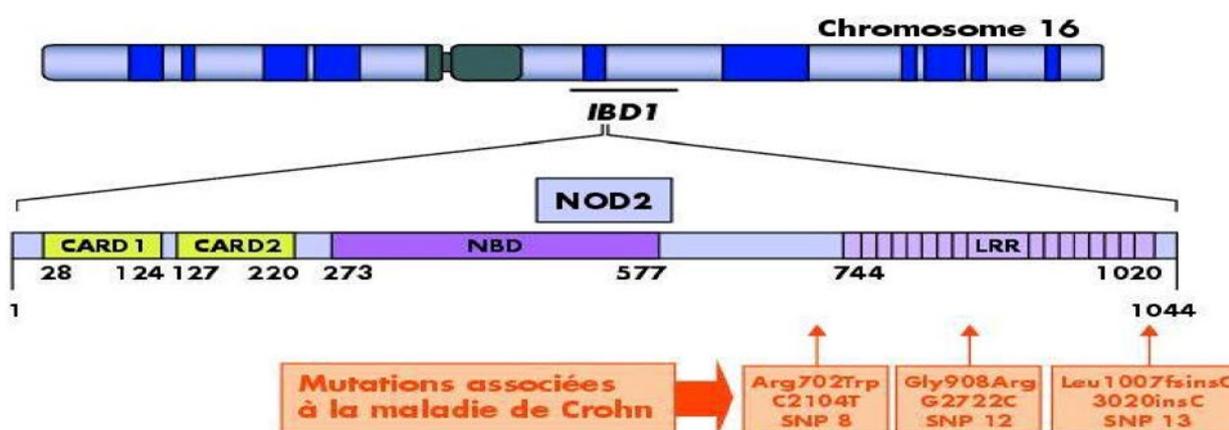


Figure 10 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn

Le gène NOD2 (Figure 25) est également exprimé dans les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, dans les cellules de Paneth des cryptes coliques, ainsi que dans les cellules dendritiques.

La mutation de NOD2 est le facteur de risque le plus important de la maladie de Crohn : le 1/3 des patients sont porteurs de cette mutation. Les mutations du gène NOD2 sont trouvées à l'état hétérozygote dans 30 à 40% des cas (15% dans la population générale) et dans 15 % des cas à l'état homozygote (Kinani, 2014).

✚ Interaction entre facteurs endogènes et exogènes :

En résumé, nous sommes en présence de multiples facteurs de risques génétiques et d'un nombre probablement élevé de facteurs de risques environnementaux. Mais l'exposition à chacun de ces facteurs endogènes ou exogènes augmente le risque de l'apparition de la maladie sans le déterminer complètement car aucun de ces facteurs n'est ni nécessaire ni suffisant. Ils ne définissent donc qu'une propension à devenir malade. Pour que le risque devienne réalité, il faut qu'il se traduise par une anomalie fonctionnelle qui résume l'interaction entre la génétique et l'environnement. Ainsi, l'organisme, sous l'influence conjointe de la génétique et de l'environnement, va développer son propre état fonctionnel pour de multiples modules biologiques. On peut alors comprendre les MICI comme le résultat de la conjonction d'états fonctionnels donnés pour quelques fonctions biologiques clés. Les MICI pourraient par exemple être définies par une activation de la voie de différenciation TH17 des lymphocytes conjointement à un stress du réticulum endoplasmique (RE) ou à de l'autophagie inactive. Selon ce modèle, comprendre les MICI revient à établir quels sont les états d'activité de fonctions biologiques clés pour la maladie (Hugot et Jérôme, 2019).

I.1.3- Facteurs immunologiques :

Il existe un modèle physiopathologique avançant que la maladie de Crohn résulterait d'une réponse immunitaire muqueuse inadaptée contre la flore intestinale perturbée d'un individu génétiquement prédisposé et en présence de certains facteurs environnementaux. On observe donc une rupture de l'homéostasie intestinale (Atamnia et Meramria, 2019). Les bactéries ou plutôt certains composants bactériens peuvent déterminer une réponse inflammatoire de deux façons Ils peuvent :

- pénétrer la muqueuse et interagir directement avec les cellules immunitaires de la sousmuqueuse, cellules dendritiques ou lymphocytes : il s'agit de la réponse immunitaire adaptative (Benrezkallah et al, 2017).

Dans les MICI, les anomalies de la réponse immunitaire innée perturbent la reconnaissance des antigènes et leur présentation aux cellules effectrices. Ainsi, la barrière intestinale est plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire muqueux est dérégulée. Dans les MC,

Les Lymphocytes Th1, à l'origine de la sécrétion d'interféron (IFN) et d'IL-12 et de la cascade inflammatoire avec production de TNF α , IL1 β , IL6. De ces bases est née l'idée de l'utilisation Thérapeutique des anticorps anti-TNF. De plus, les recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de cellules T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance de populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI. Ces lymphocytes Th17 (CD4⁺ CD25⁻) produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17, notamment en réponse à la présence de bactéries extracellulaires. La différenciation de la population Th17 à partir des LT naïfs est induite par la Co-expression d'IL-23 et de TGF β dont le rôle dans la détermination de l'équilibre entre lymphocytes Treg (antiinflammatoires) et Th17 (pro-inflammatoires) est primordial. L'implication du gène du récepteur IL-23R dans les MICI a donc conduit à suspecter cette sous-population effectrice, ayant une forte activité inflammatoire, permet l'activation et l'accumulation locale des neutrophiles sur le site de l'inflammation tissulaire et induit la production de peptides antimicrobiens comme les HBD (Marion, 2019).

- stimuler directement l'épithélium de surface, notamment par le biais de récepteurs apparentés aux récepteurs de reconnaissance de motifs (pattern recognition receptors, PRR) : il s'agit de la réponse immunitaire innée (Benrezkallah et al, 2017).

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse intestinale contribue donc à la perméabilisation de l'épithélium intestinal ; ce qui a pour conséquence l'augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Ici encore dans la MC, ces interactions seraient facilitées par les macrophages dont le processus

de sécrétion des cytokines inflammatoires serait défectueux. L'excès de telles interactions serait à l'origine d'une perte de tolérance à la flore commensale qui activerait les cellules sentinelles de l'immunité innée : les cellules dendritiques (CD) de la muqueuse, qui sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T. Dans les MICI, une activation anormale des CD est observée au niveau des sites inflammatoires et le défaut de lymphocytes Treg participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de bactéries commensales normalement tolérées. Cette rupture de tolérance perpétue alors l'inflammation. Cette activation anormale des CD est la principale conséquence d'anomalies du fonctionnement des récepteurs TLR et NOD qui détectent les composants bactériens (Marion, 2019)

Cependant, une autre anomalie immune commune aux MICI a été récemment identifiée. Il s'agit de l'expression anormale et accrue d'intégrines par l'endothélium Vasculaire intestinal, permettant de recruter les cellules immunes circulantes à tropisme intestinal. Même si l'origine de ces dérégulations n'est pour l'heure pas connue, les traitements par anti intégrines sont déjà utilisés avec succès (figure 11) (Eksteen, 2014).

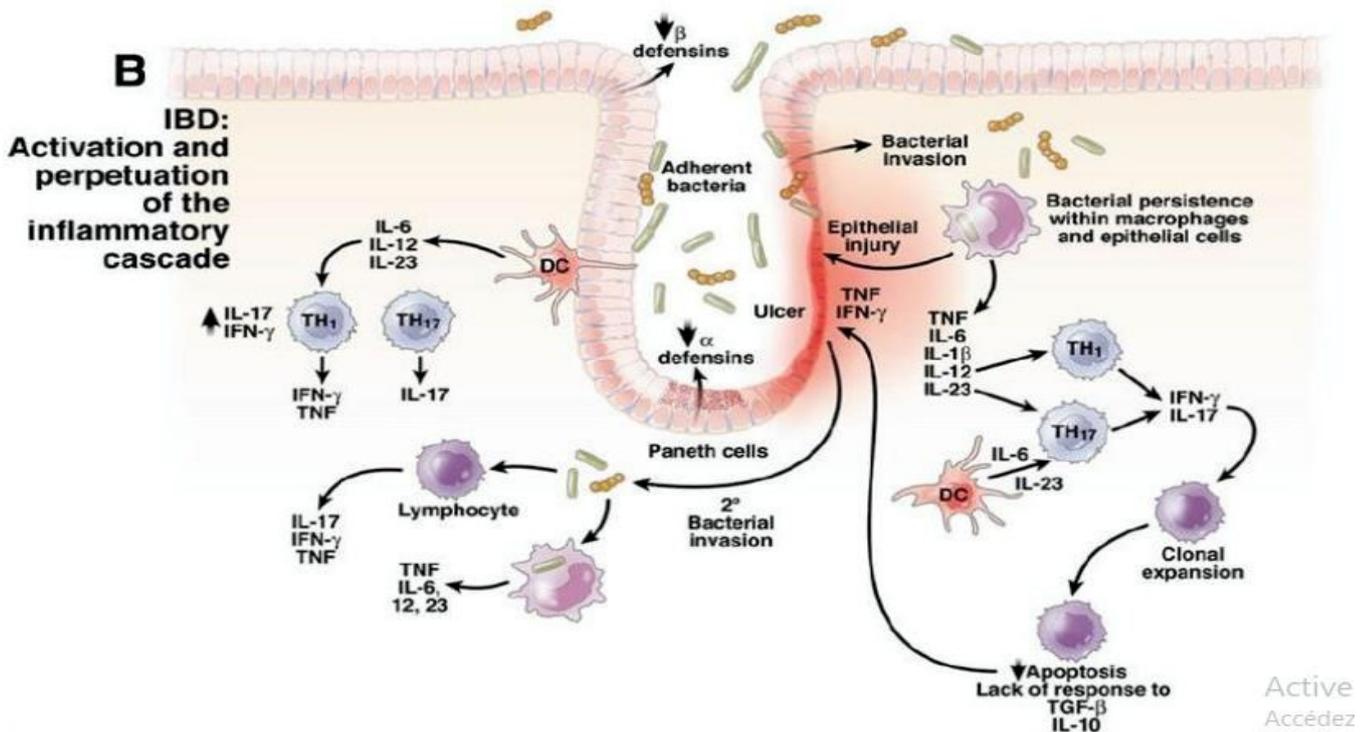


Figure 11 : Schéma récapitulatif sur l'altération de l'immunité dans la MC

Facteur infectieux :

I.1.4- Facteur microbiologique :

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) dits commensaux, non pathogènes pour l'organisme, qui vivent dans un environnement spécifique. Le microbiote intestinal d'un individu est composé de quelques 100.000 milliards de micro-organismes dont 500 à 1000 espèces bactériennes différentes vivant en symbiose avec l'organisme. Les bactéries commensales jouent un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la fermentation colique des nutriments par exemple ils assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides, participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamines K, B12, B8) et Ils régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium, en empêchant la colonisation de l'intestin par des micro-organismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal (Lanteri, 2019) (figure 12).

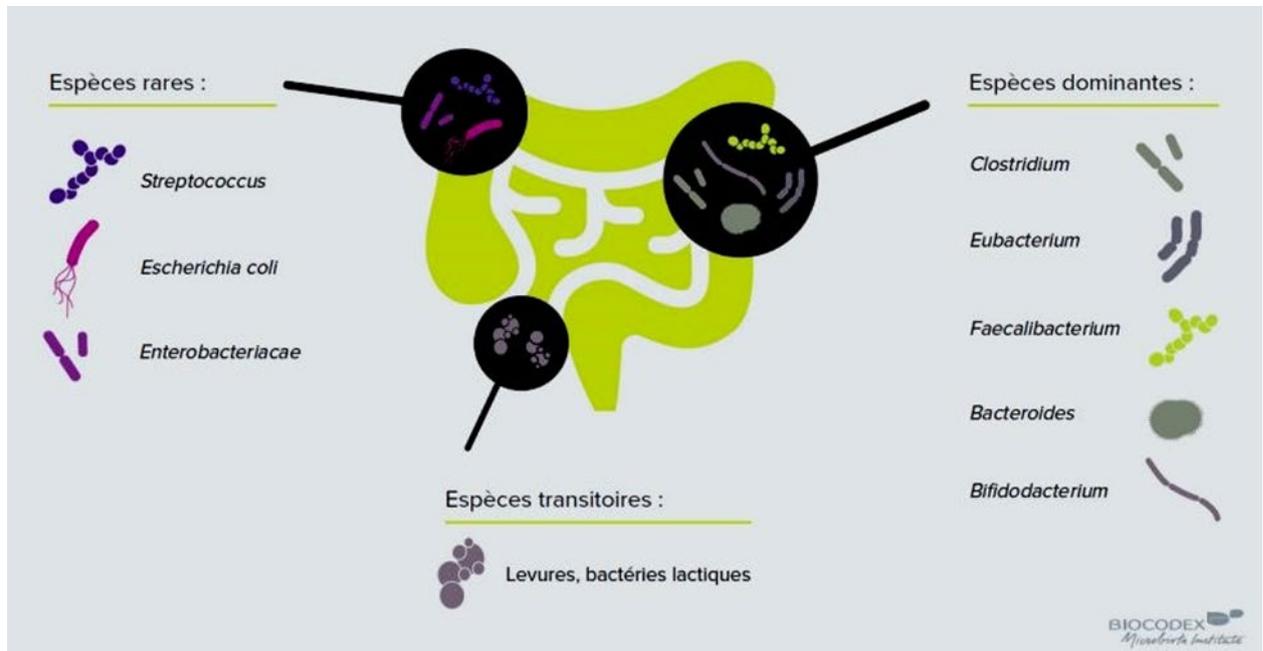


Figure 12 : composition du microbiote intestinal humain.

D'après des observations réalisées sur du microbiote fécal humain, nous pouvons en effet constater que la majorité des espèces dominantes est propre à chaque être humain.

Néanmoins, nous retrouvons des espèces communes à tous les individus en bonne santé (figure 13). En effet, il existe majoritairement trois phylums bactériens dominants qui sont respectivement :

Firmicutes :

Il s'agit d'un phylum composé de bactéries Gram + et celui le plus représenté avec 30 à 53 % des bactéries totales. Les deux grands groupes majoritaires de cette lignée sont Eubacterium rectale – Clostridium coccoides qui représente environ 14 à 31 % des bactéries totales et Clostridium leptum qui correspond à un pourcentage de 16 à 22 % en général.

Bacteroidetes :

Il s'agit de la seconde division la plus importante avec une représentation de 9 à 42 % du total de bactéries. Plusieurs bactéroïdes le représentent tel *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, et *B. caccae*...

Actinobacteria :

Il s'agit d'un phylum plus petit que les deux premiers (0,7 à 10 %) et comprenant les Bifidobactéries.

En plus faible quantité, nous pouvons observer d'autres espèces qui ne sont pas anaérobies strictes mais plutôt facultatives tel les Enterobactéries comme *Escherichia Coli*, les Lactobacilles et les Streptocoques (AOUN, 2019).



Figure 13 : Principales fonctions du microbiote intestinal.

De nombreuses études ont mis en évidence la présence du phénomène de dysbiose dans la MC, La « dysbiose » est un déséquilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères », est une voie de recherche en cours pour la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Des analyses méta-génomiques ont révélé une rupture de l'équilibre entre les bactéries « protectrices » en déficit (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Faecalibacterium prausnitzii*) et les bactéries « délétères » en augmentation (*Bacteroides*, *Escherichia coli* entéro-adhésif, *Enterobacter*) chez les patients atteints de MC (Driouich, 2017) (Figure 14).

La perte de *F. prausnitzii* associée au développement de la MC a suggéré le rôle antiinflammatoire de cette bactérie. Cela a pu être vérifié sur des modèles cellulaires et animaux. De plus, chez les malades pour lesquels une intervention chirurgicale s'était avérée nécessaire, le risque de récurrence précoce est d'autant plus important que le taux de *F. prausnitzii* est bas (Lanteri, 2019).

Une colonisation anormalement importante de la muqueuse iléale des patients atteints de MC par des *Escherichia coli* de type AIEC a été montrée aussi bien par des analyses méta génomiques que par des techniques classiques de cultures cellulaires ou de biologie moléculaire. Ces souches, appelées AIEC, peuvent coloniser la muqueuse intestinale en adhérant et en se répliquant dans les cellules épithéliales intestinales. Elles peuvent également survivre et se répliquer dans les macrophages, induisant alors la sécrétion d'une grande quantité de TNF α (Driouich, 2017).

A l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence des MICI notamment la MC, ni de déterminer si la dysbiose à l'origine de la maladie est innée ou consécutive à un autre facteur environnemental (alimentation, médicament ...).

Cependant une hypothèse reste avancée, la dysbiose apparaît sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, mais jouerait elle-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, engendrant un cercle vicieux (Marion, 2019).

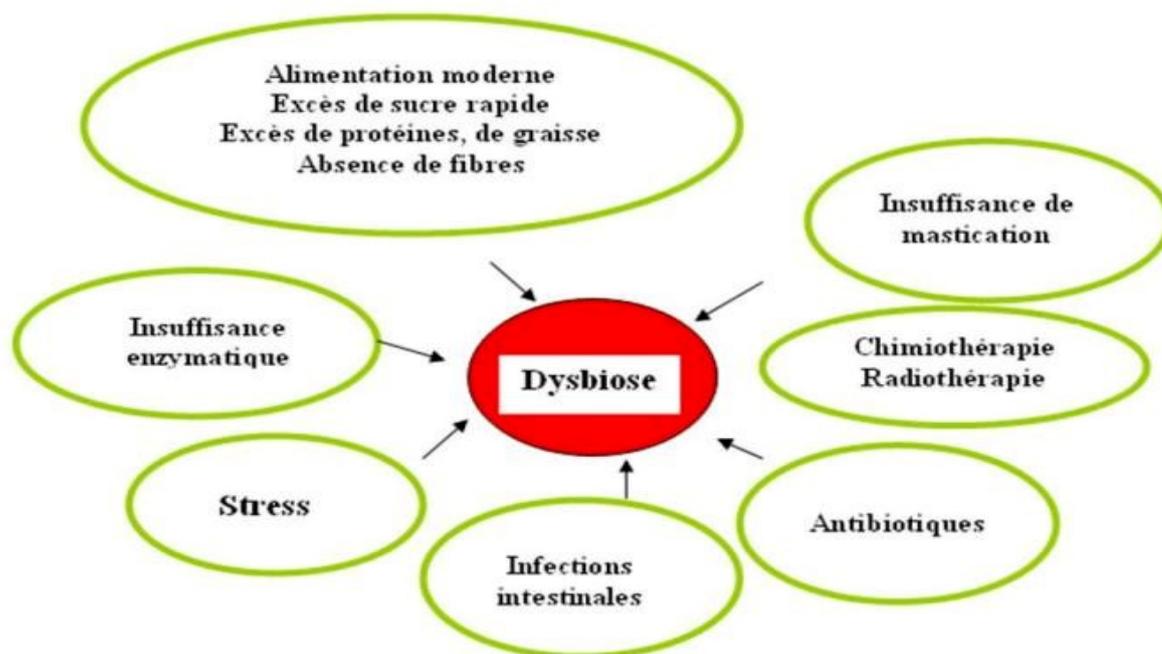


Figure 14 : Schéma de principales causes de Dysbiose.

II. Les signes cliniques de la MC :

Comme la maladie peut toucher tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, les manifestations cliniques peuvent être variables d'une personne à une autre. La maladie se révèle de diverses manières, par l'association de manifestations digestives, générales et extradigestives. Rappelons qu'aucun symptôme n'est spécifique de la MC, d'autres affections peuvent provoquer les mêmes manifestations ; d'où la difficulté diagnostique. (Cartign et Guillaume, 2016).

II.1- Manifestations digestives :

Les symptômes digestifs de la maladie de Crohn sont présents durant les périodes de crises, les plus courants sont des douleurs abdominales importantes et des diarrhées.

II.1.1- La diarrhée :

La diarrhée est présente dans 90 % des cas. Il ne s'agit pas de diarrhées classiques, que l'on peut rencontrer chez des patients atteints de pathologies plus simples. Dans le cas de la maladie de Crohn,

chapitre III

Les diarrhées sont caractérisées par la présence de sang, de pus ou de glaires, ce qui est typique de lésions particulières au niveau de l'intestin grêle et/ou du côlon. Les diarrhées peuvent être de différents types :

- **Une diarrhée chronique** c'est-à-dire pendant plus de 10 jours, caractérisée par 4 à 8 selles par jour et souvent accompagnée de douleurs.
- **Une diarrhée aiguë** avec des émissions glairo-sanglantes et des faux besoins
- **Un stéatorrhée caractérisé** par une quantité de graisse dans les selles anormalement élevée, ce qui traduit une mauvaise absorption au niveau intestinal (Dominique et al, 2012)

II.1.2 - Les douleurs abdominales :

C'est l'un des premiers symptômes avec la diarrhée. Elles sont très fréquentes, au cours des poussées évolutives, d'intensité variable, souvent à type de crampes. Souvent, celles-ci s'accroissent après les repas et sont généralement soulagées après la défécation. Elles siègent le plus souvent à droite, dans la fosse iliaque, pouvant simuler une appendicite aigüe appelé syndrome pseudo-appendiculaire (Lanteri, 2019).

II.1.3 - 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 (Almas et Bounaas, 2017).

II.1.4 - Atteintes Ano-périnéales (Complications) :

Les manifestations Ano-périnéales correspondent à un syndrome rectal, rare du fait de la topographie habituelle des lésions dans la MC. Elles peuvent se voir quel que soit le stade de la maladie ou la forme clinique observée. Les lésions Ano-périnéales sont d'autant plus fréquentes que la MC est plus distale. Elles se répartissent en lésions primaires (fissures, ulcérations) et secondaires (sténoses, abcès et fistules) (Mouaiz et Rahali, 2017).

- **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. (Figure 15).

(Denis et al, 2018).

- **Ulcération** : que nous pouvons considérer comme une sorte de plaie de l'anus. - Les ulcères creusant sont généralement situés à la jonction Ano-rectale. Ils réalisent une perte de substance profonde en érodant les tissus sous-jacents Jusqu'à devenir Trans muraux. Ils sont douloureux au toucher et à la défécation Lors des atteintes sphinctériennes. Les ulcérations marginales, agressives et extensives, présentent une Importante perte de substance débutant classiquement au niveau du canal anal et elles peuvent s'étendre sur une longueur variable au niveau de la fesse et jusqu'au scrotum ou à la vulve. Ulcérations à fond rouge, à bord réguliers, suintants, épaissis et prolongés par des décollements suppurants, elles sont particulièrement invalidantes. (Figure 16). (Dominique et al, 2012).
- **Abcès et fistule** : Ce sont les plus fréquentes des complications. Elles sont la conséquence de l'évolution en profondeur de l'ulcération intestinale qui va ensuite s'étendre à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin. La fistule se caractérise par la formation anormale d'une connexion ou d'un tunnel entre deux organes suite à la constitution d'un abcès qui va finir par s'ouvrir dans les organes voisins. En effet, si l'abcès n'est pas traité rapidement, il va chercher à s'évacuer soit par la peau réalisant une fistule externe ou cutanée soit par les organes dit creux tels que le tube digestif, la vessie ou le vagin constituant ainsi une fistule interne (Lanteri, 2019). (Figure 18)
- **Sténose** : qui est un resserrement de l'intestin occasionnant des complications mécaniques obstructives voire occlusives. Ainsi l'alimentation passe plus lentement, ce qui peut entraîner chez les patients divers symptômes tels l'impossibilité d'aller à la selle, des douleurs abdominales, gaz, nausées, vomissements. (Figure 17). (AOUN, 2019)



Figure 15 : Fissure anale.



Figure 16 : ulcération anale .



Figure 17 : Sténose anale.



Figure18 : Abscess et Fistule anal

II.2- Manifestations extradigestives :

Les manifestations extra-digestives (MED) des MICI sont fréquentes, elles peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations digestives posant alors un problème de diagnostic. Elles sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées, hépatobiliaires et hématologiques. Ils font historiquement référence aux manifestations immunologiques qui touchent les articulations, le rachis, les yeux, la peau et le tractus hépatobiliaire. Le mécanisme responsable des manifestations extradigestives (MED) reste mystérieux. Dans tous les cas elles témoignent que les MICI ne sont pas une maladie purement digestive mais une maladie inflammatoire dans le déclenchement de

Laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux dont la cible essentielle est le tube digestif mais qui touche l'ensemble de l'organisme (Figure 19), (Boumella et Gheraibia, 2020).

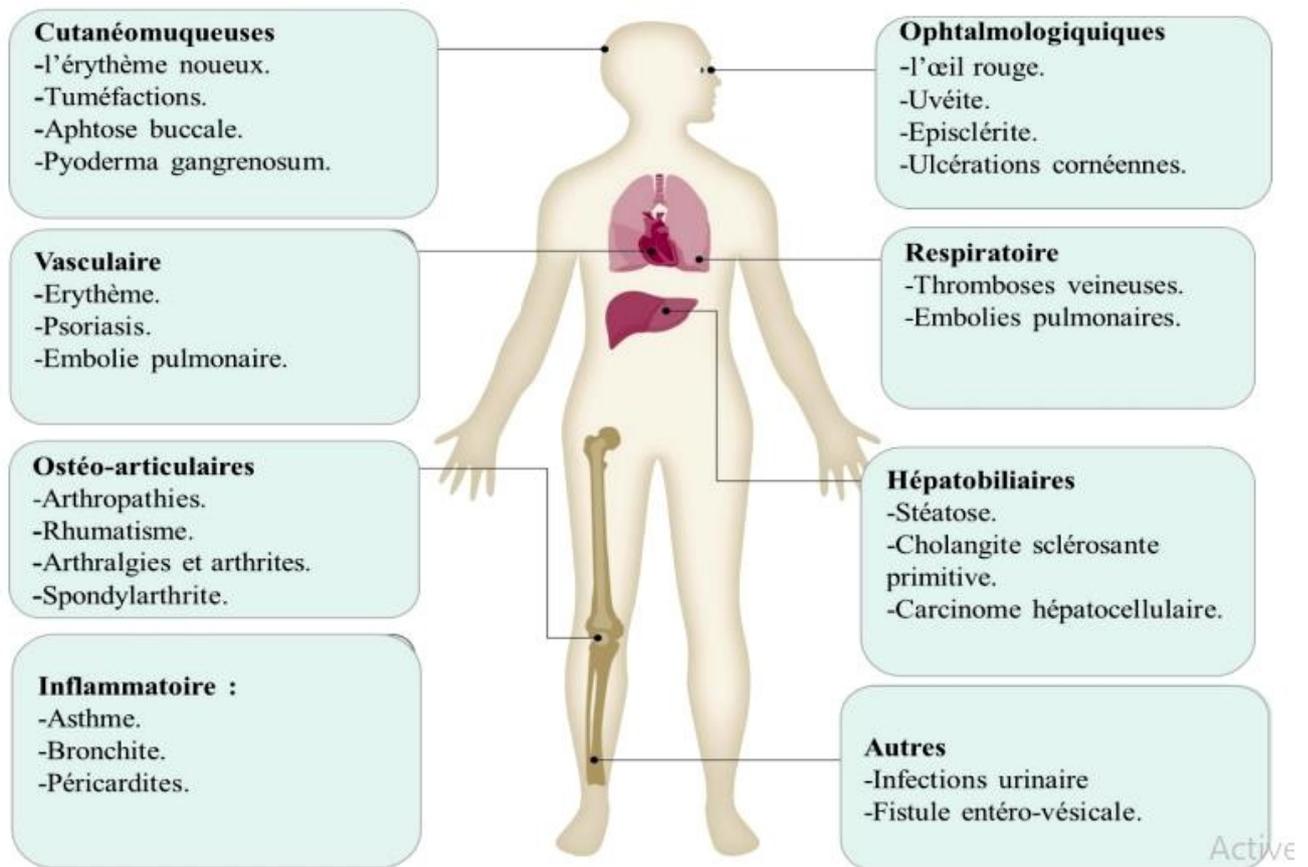


Figure 19 : Manifestations extradiigestives de la maladie de crohn

Chapitre IV :

Diagnostic et

Traitement de la MC

I. Diagnostic positif :

Pour pouvoir poser un diagnostic de MICI il est impératif de procéder à un examen clinique complet et à une anamnèse soigneuse. Divers examens parmi lesquels prises de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie peuvent être utiles pour exclure d'autres origines à la symptomatologie et pour confirmer le diagnostic (Bernstein et al 2009).

Le diagnostic de maladie de Crohn repose sur un faisceau d'arguments, cliniques et paracliniques. Il est habituellement établi en période de poussée et les manifestations cliniques dépendent de la localisation de la maladie : douleurs abdominales, diarrhée et/ou syndrome dysentérique, le plus souvent muco-hémorragique, atteinte de la région Anopérinéale, avec parfois signes généraux ou manifestations systémiques. S'y associent volontiers des anomalies biologiques (syndrome inflammatoire, carences...) (Beuzon et al 2008).

I.1- Les examens biologiques :

Les tests de laboratoire sont utiles pour diagnostiquer la maladie de Crohn, évaluer l'activité de la maladie, identifier les complications et surveiller la réponse au traitement. Les tests initiaux comprennent souvent une numération des globules blancs, une numération plaquettaire, la mesure de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des enzymes hépatiques et de la protéine C-réactive, ainsi que la vitesse de sédimentation des érythrocytes. La culture des selles et la recherche de la toxine de *Clostridium difficile* doivent être envisagées. La présence d'anticorps dirigés contre la porine de la membrane externe d'*Escherichia coli* et contre *Saccharomyces cerevisiae* évoque la maladie de Crohn, tandis que les anticorps anti neutrophiles cytoplasmiques péri nucléaires évoquent plutôt une colite ulcéreuse. Les tests ultérieurs peuvent inclure la mesure du fer, de la ferritine, de la capacité totale de fixation du fer, de la vitamine B12, du folate, de l'albumine, de la pré albumine, du calcium et de la vitamine D pour surveiller les complications courantes. La lactoferrine fécale et la calprotectine sont des marqueurs de substitution de l'inflammation intestinale et peuvent aider à faire la distinction entre les conditions inflammatoires et le syndrome du côlon irritable (THAD et al ,2011).

I.1.1-les Biomarqueurs d'inflammation au cour d'une Mc :

a. La protéine C réactive : (CRP)

La protéine C réactive est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie mais aussi par le tissu adipeux. Elle est une protéine constituée de cinq sous-unités comportant chacune 206 acides aminés et elle fait partie de la famille des pentraxines. Elle joue un rôle important dans. Les réactions inflammatoires, et pouvant se fixer sur les immunoglobulines G et Pouvant activer le système du complément. Sa demi-vie est de 18 h. La CRP est un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire, et proportionnel à son intensité. Elle apparaît dans les six heures suivant l'inflammation aiguë. Son taux augmente et est maximal après deux jours. Il peut baisser en moins de 6 heures lorsque la source de l'inflammation a été éradiquée. En présence de calcium, la CRP se lie spécifiquement aux résidus phosphocholine. On trouve la phosphocholine dans les polysaccharides microbiens. Sa forme monomérique, par dissociation du pentamère par les plaquettes sanguines à l'aide du lysophosphatidylcholine (après activation par la phospholipase) et des liposomes, se dépose dans les plaques d'athérome et aurait un effet pro-inflammatoire. La CRP active par ce biais la voie classique du complément en l'absence d'anticorps, et opsonise les ligands, en vue de leur phagocytose, La phosphocholine étant également présente dans le PAF (facteur d'activation plaquettaire) et les polynucléaires, la CRP atténue la voie de la coagulation et l'activation des cellules inflammatoires. Le gène responsable de sa synthèse est situé sur le chromosome 1 humain (Figure 20) (site 3).

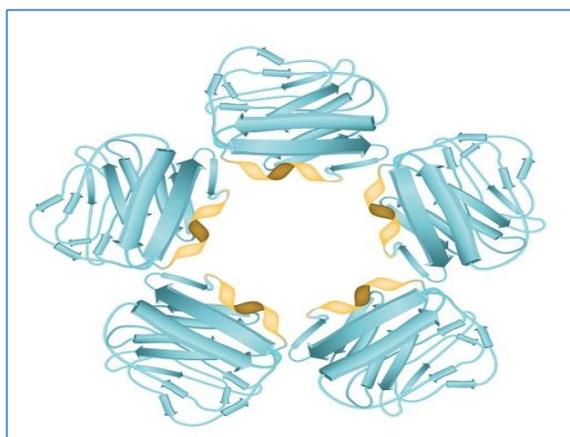


Figure20 : Structure de la protéine C réactive

Le taux de CRP est fortement corrélé à la présence et la sévérité des poussées au cours de la maladie de Crohn. Cependant, des taux bas de CRP peuvent être retrouvés chez des malades en poussée et leur dosage permet de confirmer la présence de l'inflammation de manière fiable. Cependant, il est peu spécifique, c'est-à-dire qu'il ne permet pas de renseigner sur la nature de ce qui cause l'inflammation (site 4).

b. La calprotectine fécale :

Le complexe de S100A8/S100A9 appelé la calprotectine, est une glycoprotéine de liaison qui fixe le calcium et le zinc de la famille S100 de masse moléculaire totale de 36,5 kD, sécrétée principalement par les polynucléaires neutrophiles, est abondante aussi dans les monocytes et les macrophages, ce qui représente 60% de toutes les protéines cytosolique dans les neutrophiles. Ces derniers constituent une partie du système immunitaire inné intestinal et traversent la paroi intestinale

Entraînant une augmentation de la sécrétion de calprotectine qui est excrété dans les fèces intactes (Kinan ,2014).

Parmi ses effets, on lui connaît des propriétés antimicrobiennes, par inhibition de la croissance bactérienne et fongique, immun modulatrices et pré-apoptotiques (Ezri et Nydegger,2011).

La concentration fécale de calprotectine est une mesure indicative de l'infiltration de la muqueuse digestive par les polynucléaires neutrophiles. En effet, elle est présente dans le cytoplasme des polynucléaires et des cellules mononuclées infiltrant la paroi du tube digestif. La technique de référence, simple et peu couteuse, pour doser la calprotectine est une méthode ELISA quantitative. Le test est réalisé dans un échantillon de selles natives, conservées à température ambiante pendant 7 jours maximum (Poullis et al 2002).

Une meta-analyse réalisée a montré qu'une élévation du taux de calprotectine fécale, permet de différencier une MICI de troubles fonctionnels intestinaux (Figure 21) (Van Rheenen et al,2010).

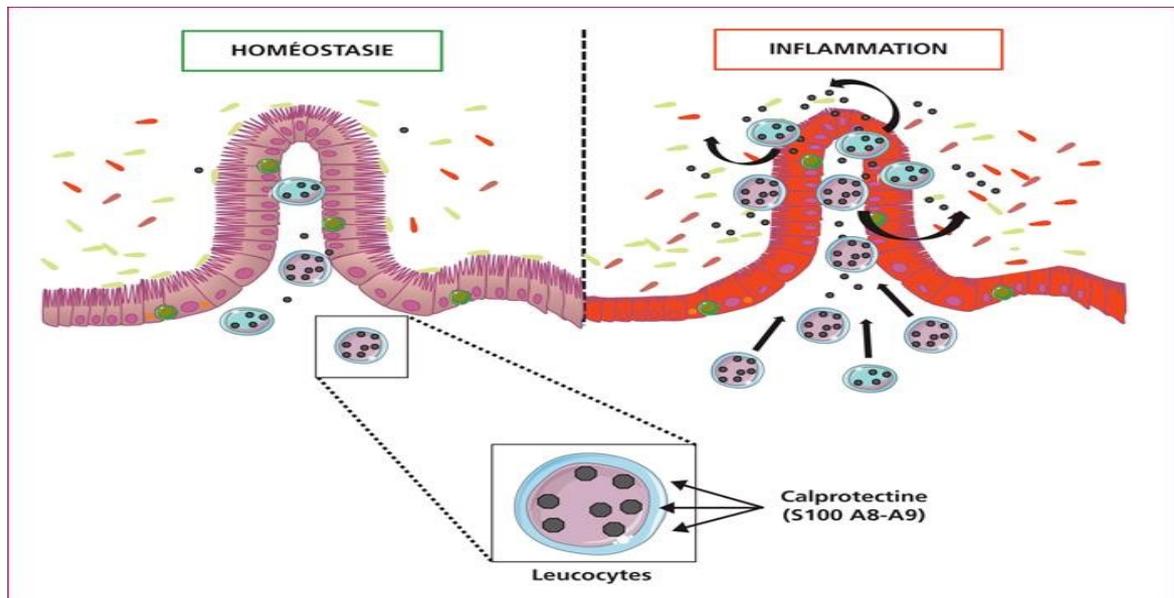


Figure 21 : schéma représentant le taux de la calprotectine fécale dans le cas d'homéostasie intestinale et le cas d'inflammation

c. lactoferrine :

La lactoferrine est une glycoprotéine de liaison au fer de 76 kDa qui se trouve dans de nombreux fluides corporels tels que le lait maternel, les larmes, liquide synovial et sérum. C'est une composante majeure de la Granules secondaires de polynucléaires neutrophiles et est sécrétés par la plupart des membranes muqueuses les granules secondaires sont libérés par les polynucléaires neutrophiles lorsqu'ils dégranulent pendant le processus inflammatoire, puisque la lactoferrine a un rôle important dans l'immunité innée en tant que bactéricide. Au cours de l'inflammation intestinale, les polynucléaires neutrophiles infiltrent la muqueuse, entraînant une augmentation de la concentration de lactoferrine dans les matières fécales, et sa présence est proportionnelle à la translocation des Neutrophiles vers le tractus gastro-intestinal. Son taux est plus élevé dans la maladie de Crohn active (Figure 22) (Gisbert et al, 2009).



Figure 22 : structure de la lactoferrine

d. La ferritine :

La ferritine est une protéine ressemblant à une coquille d'œuf capable de stocker du fer en son sein (jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule de ferritine), ce qui en fait la protéine de stockage du fer par excellence, en particulier au niveau des hépatocytes et du système macrophagique (hépatosplénique). Mais la ferritine est également une protéine de la réaction inflammatoire, sa production augmentant en situation d'activation macrophagique. Ces deux fonctions, stockage tissulaire du fer et expression de l'inflammation, situent les deux domaines physiopathologiques principaux auxquels peut être rapportée une hyperferritinémie. Trois autres mécanismes peuvent expliquer une hyperferritinémie : Une lyse cellulaire hépatique ou musculaire, Une induction de la synthèse de ferritine par l'alcool et Une dérégulation de la synthèse de ferritine du fait de mutations dans le gène de la ferritine (Figure 23)(Brissot et al, 2006).

La ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, elle joue un rôle anti-inflammatoire par la séquestration du fer limitant ainsi le stress oxydant. Sa synthèse

est fortement augmentée sous l'influence d'interleukines et du TNF- α (19). L'augmentation peut être marquée au cours d'un épisode infectieux aigu, comme de façon chronique lors de maladies de systèmes associées ou non à une augmentation de la CRP (Édouard BARDOUJACQUET ,2020).

En effet, en phase aigüe inflammatoire, l'interleukine 6 stimule la synthèse hépatique d'hepcidine aboutissant a une diminution de l'absorption intestinale du fer et a sa séquestration dans les macrophages. C'est la raison pour laquelle des experts ont proposé d'augmenter les seuils de ferritine en cas d'inflammation (Abitbol, 2018).

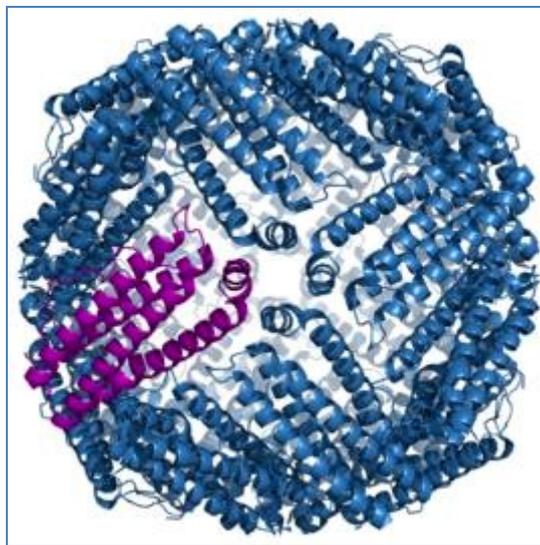


Figure23 : Structure de la ferritine

e. L' α -1-antitrypsine :

L' α -1-antitrypsine est une glycoprotéine synthétisée principalement par le foie, et à un moindre degré, par les cellules épithéliales intestinales et les monocytes. Son poids moléculaire est de 54 kD (proche de celui de l'albumine qui est de 69 kD). Elle est physiologiquement éliminée dans les selles en très faible quantité et n'est pas dégradée par les enzymes pancréatiques. Elle est présente dans le plasma (elle représente 90% des alpha-1-globulines plasmatiques), elle appartient à la famille des serpinés dont l'activité biologique consiste à inhiber l'activité catalytique de différentes sérines protéases,

principalement l'élastase, libérées par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages au cours des poussées inflammatoires .(figure 24) (kinani, 2014).

Donc L'alpha-1-antitrypsine est une « protéine de phase aiguë ». Son taux sera donc augmenté, entre autres, dans des conditions inflammatoires aiguës ou chroniques notamment la MC et RCH, des infections et certains cancers (site 5).

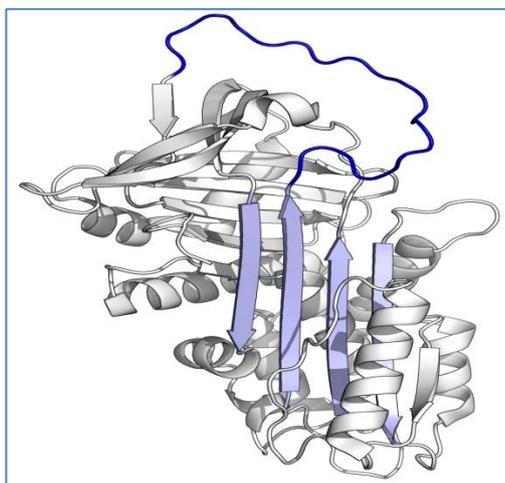


Figure24 : structure de L'alpha-1 antitrypsine

I. 2- les examens sérologiques :

a. ANCA /ASCA/ OmpC/ I2 :

Les ANCA (antineutrophil cytoplasmique antibodies). Il s'agit d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles qui continuent de susciter beaucoup de travaux de recherche dans le cadre des MICI. Des études américaines ont montrés que les malades de crohn avec ANCA (+) présentaient des taux sérique d'IgG1 plus élevé que les MC/ANCA (-). Quant aux anticardiolipines il a été montré selon une étude récente, que leur augmentation n'est pas significative par rapport a la population générale. Inversement les anticorps dirigés contre la levure *saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ont été identifiés

dans près de 50% des patients atteints de la MC, ils sont en effet très spécifiques de la maladie (95%). Ils ne sont par contre rencontrés que chez un tiers des patients, rendant leurs valeurs diagnostiques limitées dans le cadre d'un dépistage (Fahali, 2010).

La présence d'anticorps de type ANCA et ASCA permet donc d'orienter le diagnostic vers une rectocolite hémorragique (ANCA+/ASCA-) ou une maladie de Crohn (ANCA-/ASCA+)

(Boumela et Gheraibia ,2020)

De nouveaux marqueurs ont été récemment caractérisés, et seraient préférentiellement associés à la MC. Il s'agit d'anticorps dirigés contre une protéine de la membrane externe d'E. coli (AC anti-Omp C), des anticorps dirigés contre une séquence bactérienne de *Pseudomonas fluorescens* (AC anti-I2) La sensibilité de la combinaison diagnostique des Quatre marqueurs disponibles (ANCA, ASCA, I2, Omp C) en cas de MC iléale pourrait dépasser 80 %, mais ces données restent à confirmer (Benrezkallah et al,2017)

I.3- Les examens endoscopiques :

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).

Elle débute par un examen de la marge anale, suivie d'une anoscopie et rectoscopie, puis iléo-coloscopie avec biopsies multiples en zones atteinte et saine. La fibroscopie oesogastroduodénale n'est utile que dans le bilan initial d'une maladie de Crohn ou en cas de signes d'appel (Mouaziz et Rahali ,2017) (Figure 25).

L'endoscopie affiche une preuve directe de lésions de la muqueuse. Cependant, cela prend du temps, invasive, coûteuse et une bonne partie des critères d'évaluation endoscopique manquent validation, ce qui rend difficile l'adoption de méthodes endoscopiques pour surveiller régulièrement au cours des MICI. Les techniques d'imagerie sont utiles comme marqueurs de MC, mais ils manquent d'application dans la RCH (Kinani ,2014).

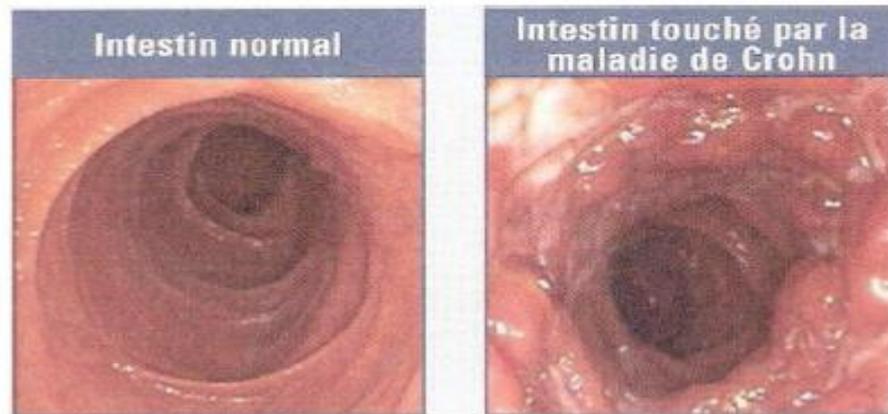


Figure 25 : Aspect endoscopique d'un intestin normal et un intestin atteints par la Mc

I.4-Examens Ana pathologie :

L'anatomo-pathologie est indispensable au diagnostic de la MC, notamment pour la différencier d'une autre MICI. L'étude histologique des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires ainsi que les images endoscopiques permettent de mettre en évidence la nature et la localisation des lésions qui font suite à la dysrégulation du système immunitaire (Dominique et al,2012).

- **L'examen microscopique :** Le critère pathognomonique de la maladie de Crohn est la présence de granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse dont la présence est cependant inconstante. Ceux-ci sont formés de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et de cellules géantes. Les lésions sont souvent Trans-murales touchant toute la paroi intestinale de la muqueuse à la séreuse (Figure 26).

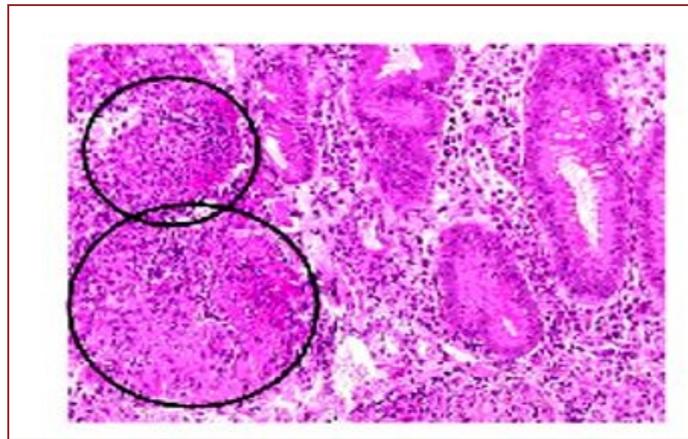


Figure 26 : aspect histologique d'un granulome au cours de la MC

I .5- Examens d'imageries:

Les données cliniques, biologiques et endoscopiques sont incontournables, mais les examens d'imagerie réalisés à la phase initiale du diagnostic peuvent aider à orienter vers le diagnostic de MC (Aufort ,2019) Outre des fins diagnostiques, les modalités d'outils d'imagerie radiologique et transversale (échographie, tomodensitométrie (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).

- **L'échographie** est souvent le premier examen d'imagerie demandé en cas de douleurs abdominales ou de troubles du transit dans les suites de l'examen clinique. Elle a pour objectif de différencier au mieux les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) d'une autre pathologie dont la MC. La découverte d'un épaissement digestif circonférentiel et symétrique en échographie pourra orienter vers une MC

- **Entéro-IRM** peut être utile à la phase diagnostique de la MC. En l'absence d'arguments endoscopiques, la réalisation d'une entéro-IRM recherche des atteintes gréliques évocatrices. Sa négativité n'exclut pas le diagnostic. L'entéro-IRM permettra alors de préciser l'extension précise de la maladie, d'évaluer son phénotype sténosant, pénétrant, ou non.
- **Scanner abdomino-pelvien** le scanner présente l'avantage de son excellente résolution temporelle, permettant une acquisition en moins de 10 secondes pour l'ensemble de la cavité abdominale et pelvienne. Malgré son excellente sensibilité et spécificité dans la recherche de complications, la réalisation d'un scanner dans la maladie de Crohn (MC) doit être limitée, (figure 27,28) (Aufort,2019).

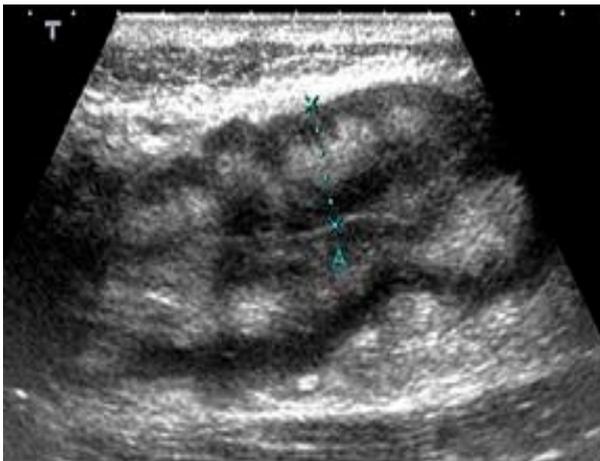


Figure 28 : Atteinte transmurale de la paroi digestive en échographie lors D'une poussée

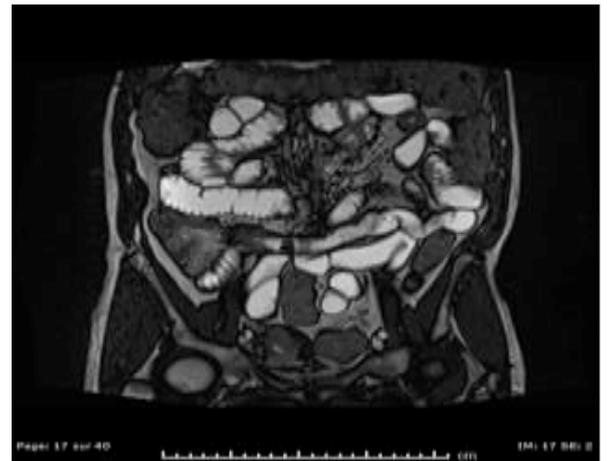


Figure27 : phénotype sténosant de MC en Entéro-IRM

II . Diagnostic différentiel :

Le diagnostic positif de la maladie de crohn est difficile, et cette difficulté est en rapport avec l'existence d'autres pathologies qui peuvent ressembler à cette maladie : la tuberculose intestinal, RCH, autre colites ... d'où l'importance du diagnostic différentiel de la MC (Fahli ,2010).

Le diagnostic différentiel entre une maladie de Crohn et une colite infectieuse est assez facile. En effet, une coproculture est réalisable et si elle se trouve positive, et que l'évolution sous antibiotique est favorable, le diagnostic sera alors en faveur d'une colite infectieuse. L'examen endoscopique ne permet pas de les différencier. La confirmation du diagnostic de maladie de Crohn peut venir de l'histologie initiale et/ou de l'évolution (Levy P, 2009).

Donc des tests médicaux sont nécessaires afin de déterminer si un patient souffre d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et d'écarter les autres causes des symptômes (Boubachiche et Chettouh,2019).

Tableau 4 : tableau comparatif RCH et MC.

	Crohn	RCH
Topographie	Tout le tube digestif de la bouche al anus	Rectum toujours atteint/colon
Macroscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Intervalles de muqueuse saine - Hétérogénéité lésionnelle. - Type : - Erythème en plaque ou en bande. - Ulcérations aphtoides. - Sténose. - Fistule 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'intervalle de muqueuse saine. - Homogénéité des lésions. - type : - Aspect de granite, fragilité : sang en nappe. - Pus, glaire. - Ulcérations
Microscopie	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrat lymphocytaire. • Granulome tuberculoïde. • Conservation de la mucosecretion. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltras de PN : cryptites. • Congestion (puits capillaire). • Diminution de la mucosecretion.
Symptômes	Signes digestifs : <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs +++ - Diarrhées glairo sanglante++ Signes généraux : Fièvre. amaigrissement Manifestations extradigestives : Articulaires .oculaire. cutanée.....	Signes digestifs : <ul style="list-style-type: none"> - Souvent sd rectal. - Douleurs abdominale + - Diarrhées+ Signes généraux : Fièvre. amaigrissement Manifestations extradigestives : Articulaires .oculaire. cutanée.....

Complications	<ul style="list-style-type: none"> • Fistule. • Abscess (anus, abdominal). • Perforation (en péritoine libre). • Hémorragie. • Dénutrition. • Retard staturo pondéral. • Grêle court • cancer 	<ul style="list-style-type: none"> • colectasie. • Perforation. • Hémorragie profuse. • Cancérisation.
---------------	---	--

III. Principes généraux des traitements:

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 récurrences (Bernstein et al, 2009). En cas d'une maladie avancée, on fait appel à la chirurgie (Beuzon et al, 2008). 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).

En effet, l'objectif principal de la prise en charge de cette pathologie reste la diminution des symptômes et l'espacement des crises et La prise en charge du patient fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie et au patient lui-même (Marion, 2019).

IV. Les traitements Médicamenteux :

Quatre catégories de médicaments sont utilisées pour le traitement de base de la MC et tous ont prouvés de manière irréfutable leur efficacité : ✓ Les salicylés ✓ Les corticoïdes ✓

Les immunosuppresseurs ✓ Les biothérapies (Marion, 2019).

1. Les anti inflammatoires :

Le traitement de la MC fait intervenir deux classes d'anti-inflammatoires, les dérivés Amin salicylés et les corticoïdes.

a. Les dérivés Aminosalicyles :

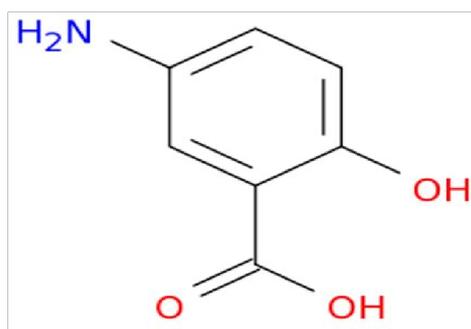


Figure 29 : structure chimique de l'acide 5-aminosalicylique

• Description et mécanisme d'action :

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin aussi bien dans la MC que dans la rectocolite hémorragique. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée. Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. Leur mécanisme d'action est différent de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés dans le traitement de la douleur ou des rhumatismes et ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) car leur activité n'est pas reliée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. En effet, ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxyosome (PPAR- γ). Le PPAR- γ (peroxyosome prolifération activated receptor gamma), fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR- γ serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local (Morel, 2014).

Les autres mécanismes d'action évoqués sont : L'inhibition du TNF, L'inhibition du NO (monoxyde d'azote, médiateur neurotransmetteur), L'inhibition du PAF (Platelet Activating Factor), médiateur de l'hypersensibilité immédiate, La captation des radicaux libres, La réduction de la libération d'IL1 et 2 (Lanteri, 2019).

- **Indications dans la maladie de Crohn** : Les dérivés de l'acide aminosalicylique ont une efficacité modérée dans le traitement des poussées d'intensité faible à

Modérée, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon. D'après le consensus ECCO mis à jour en 2010, la sulfasalazine n'est indiquée en première intention que dans la MC modérément active et localisée au côlon (Morel, 2014).

- **Les effets indésirables** : Le 5-ASA peut induire, des effets indésirables dosedépendants de type céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires. Des tableaux d'hypersensibilités peuvent apparaître avec fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané et nécessitant l'arrêt du traitement définitif (Emmanuelle, Coline,2012).

Tableau 5 : Les différents aminosalicylés utilisés dans la MC

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologie
Mésalazine	Pentasa®	Cp gastro-résistants 500 et 1000mg sachets de granulés 1000 et 2000mg	2 à 4g par jour
	Rowasa®	Cp gastro-résistants 250 et 500mg	
	Fivasa®	Cp gastro-résistants 400 et 800mg	
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Cp gastro-résistants 500mg	4 à 6g par jour

b. Les corticoïdes :

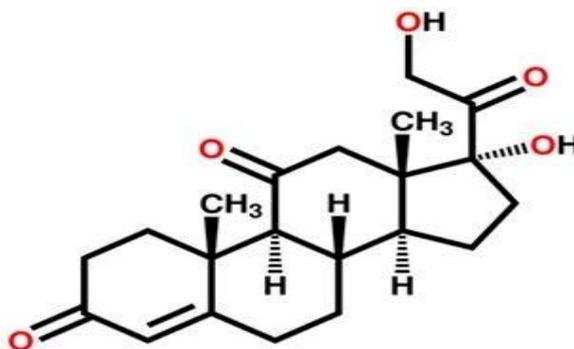


Figure 30 : Structure des corticoïdes

- **Description et mécanisme d'action :** Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone naturellement sécrétée dans l'organisme par les glandes surrénales. La cortisone, découverte en 1935, a transformé l'évolution de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes qui étaient auparavant constamment mortelles. On entend par corticothérapie générale (ou systémique)

L'administration de corticoïdes par voie orale (par la bouche), intramusculaire ou intraveineuse (piqûres) (Figure 30). Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire puissante, c'est pourquoi ils sont prescrits dans le traitement des poussées des MICI. Deux classes de corticoïdes sont utilisées dans ces maladies : les corticoïdes classiques et les corticoïdes qui ont essentiellement une action locale intestinale (Djilali et Khenoussa, 2014).

Les Glucocorticoïdes agissent par fixation sur des récepteurs cytosoliques spécifiques, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Cela provoque la migration du complexe glucocorticoïde-récepteur dans le noyau de la cellule où il va réguler positivement ou négativement l'expression de gènes cibles. La régulation de la concentration cytosolique des récepteurs aux corticoïdes est génétiquement déterminée et module la réponse au traitement. Il existe ainsi d'importantes variations interindividuelles dans la réponse aux corticoïdes expliquant le phénomène de corticorésistance observé chez certains patients. Des facteurs sont capables de moduler l'affinité des récepteurs aux glucocorticoïdes comme les interleukines telles qu'IL2, IL4, IL13, qui sont capables de réduire l'affinité des récepteurs pour les corticoïdes dans les lymphocytes T ou les monocytes. La fixation du corticoïde sur son récepteur GR est suivie par la synthèse d'une ou de plusieurs protéines responsables de l'inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation, dont les prostaglandines et les leucotriènes, par l'intermédiaire de l'inhibition de la phospholipase A2 (Figure 31) (Emmanuelle, Coline, 2012).

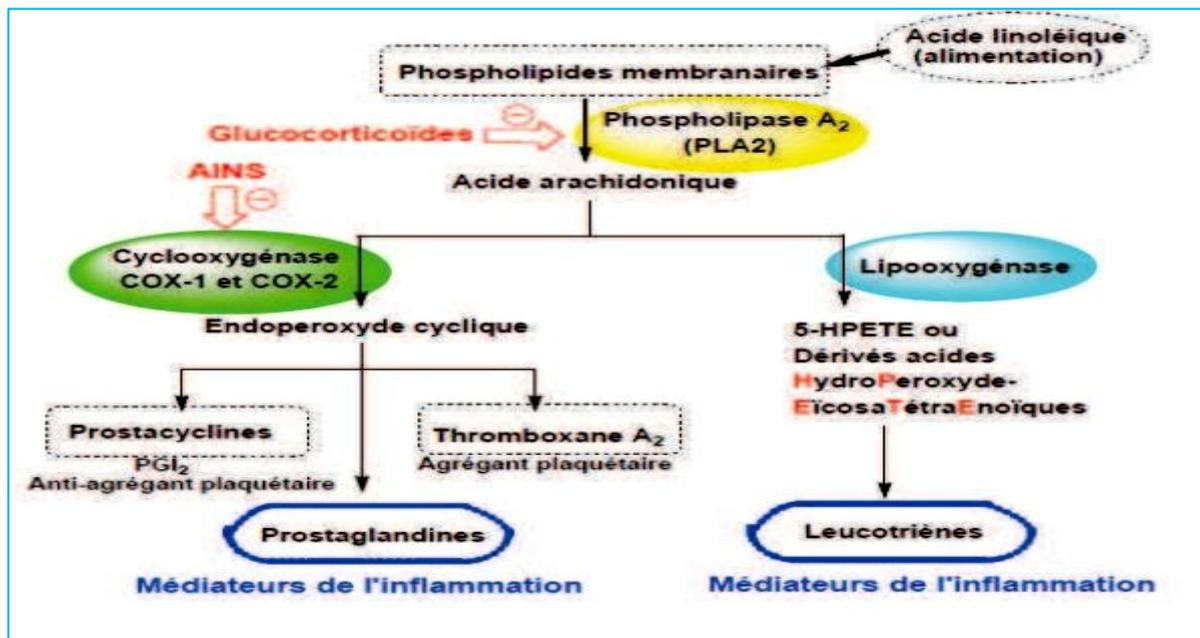


Figure 31: mode d'action de corticoïdes lors de la formation des médiateurs d'inflammation.

En effet, les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire au niveau de différentes cellules cibles :

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TF, IL1 β , IL6, IL8, IL4, IL5, IL12, IL18, GM-CSF) pro inflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur appose. Ce phénomène empêchant la pérennisation de l'inflammation.
- Au niveau des lymphocytes T, les corticoïdes favorisent leur appose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes (Emmanuelle, Coline,2012).

Indications dans la maladie de Crohn : Au cours de la MC, les corticoïdes sont indiqués pour traiter les poussées de sévérité moyenne à forte dans toutes les localisations, à l'exception des lésions Ano périnéales suppuratives complexes (Driouich ,2017).

Les effets indésirables : de la corticothérapie par voie générale sont assez nombreux. En général ils apparaissent à doses importantes ou après un traitement prolongé sur plusieurs mois (Marion,2019).

les principaux corticoïdes indiqués dans le cas de MC sont : - Bétaméthasone (BETNESOL®), - Dexaméthasone (DECTANCYL®), - Methylprednisolone (MEDROL®), - Prednisolone (SOLUPRED ®), - Prednisone oral (CORTANCYL. - Budésotide (ENTOCORT®, MIKICORT®) (Boukazoula et al,2021).

Tableau 6 : Corticoïdes : les effets métaboliques et indésirables

Effet métabolique	Effet indésirable
Effet anabolique sur le foie (néoglucogénèse) : favorise une hyperglycémie	Effet diabétogène Prise de poids
-Effet catabolique sur les muscles avec augmentation du catabolisme protéidique, ce qui entraîne une augmentation de l'urémie. -La masse musculaire diminue.	Faiblesse musculaire
-Effet catabolique sur les tissus adipeux avec augmentation de la lipolyse, augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides, d'où une hyper lipidémie. -Modification de la répartition des graisses	Augmentation de la lipidémie Obésité facio tronculaire

2. Les immunosuppresseurs :

Un traitement immunosuppresseur (IS) est utilisé un jour ou l'autre chez près des 3/4 des patients atteints de maladie de Crohn (MC) et une partie plus faible chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH). Les trois médicaments ou classes les plus utilisés sont les analogues des purines (azathioprine (Imurel ®) ou 6 mercaptopurine (Purinéthol ®)) le méthotrexate et la ciclosporine (Djilali et Khenoussa, 2014).

a. L'azathioprine ou 6-mercaptopurine :



Figure 32 : structure chimique de l'AZA

- **Description et mécanisme d'action :** Les Thiopurines (TP), également appelées anti-purines, regroupent une famille de 3 substances : l'azathioprine (AZA), la 6mercaptopurine (MP) et la thioguanine (TG). (Figure 32) (Dewit,2002).

L'AZA est métabolisé en 6-MP qui est à son tour métabolisé en métabolites inhibant la synthèse de purines, intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules en voie de prolifération. Il va y avoir synthèse d'ADN et d'ARN anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques par des dérivés de la 6-MP. Cette inhibition de la prolifération va notamment s'exercer sur les lymphocytes T activés, à l'origine d'une atténuation de la réponse immunitaire, mais également sur les cellules hématopoïétiques, à l'origine d'effets indésirables (Lanteri,2019).

La 6-mercaptopurine est métabolisée selon trois voies (figure 33)

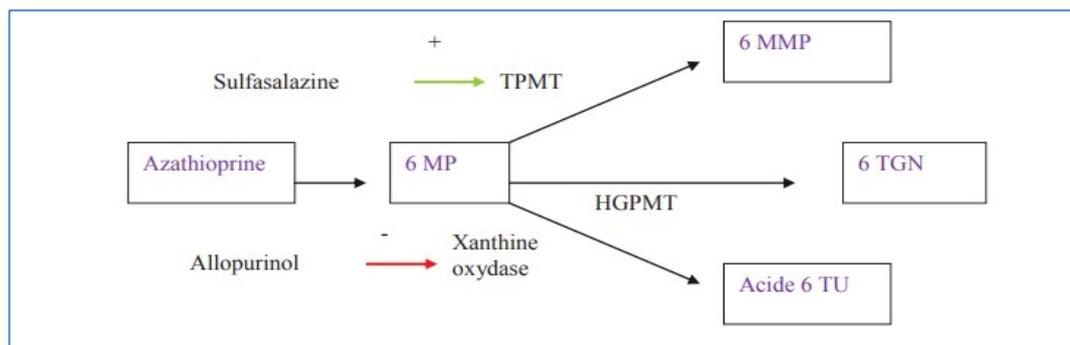


Figure 33 : la métabolisation de l'AZA

-la première voie, sous la dépendance de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), conduit aux métabolites actifs de l'azathioprine, les 6-TGN. - la deuxième voie est celle de la TPMT (thiopurine S-méthyl transférase), transformant la 6-mercaptopurine en un métabolite actif, et toxique a forte dose : la 6-méthylmercaptopurine ;

- la troisième est celle de la xanthine oxydase, l'origine de la formation de la 6-thioxanthine et de l'acide 6-thiourique, tous deux étant des métabolites inactifs. Des mutations sur les enzymes de métabolisation peuvent être retrouvées et la posologie sera adaptée.

Les 6 TGN peuvent être dosées pour vérifier l'observance du patient et les 6 MMP sont également dosées pour vérifier que leur quantité n'est pas trop élevée ce qui serait synonyme de toxicité (Emmanuelle et Coline, 2012).

Indications dans la maladie de Crohn : Les analogues des purines ont prouvé leur efficacité dans les poussées traitées par les corticoïdes pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives et chez les malades en rémission pour éviter les rechutes (Driouich, 2017).

[chapitreIV]

- **Les effets indésirables** : Ces médicaments entraînent très souvent une diminution des leucocytes, plus rarement des plaquettes et des érythrocytes dans le sang (Morel, 2014).

b. Méthotrexate :

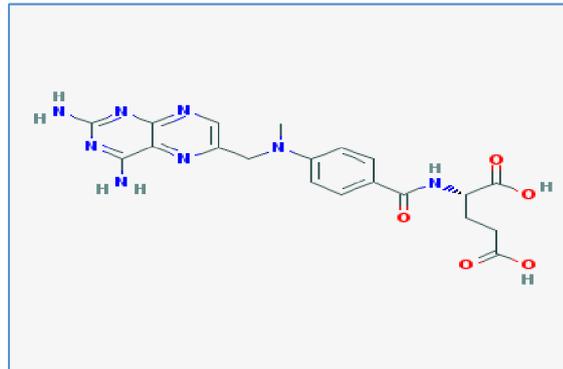


Figure 34 : structure de Méthotrexate

- **Description et mécanisme d'action** : Le méthotrexate (Novatrex®, Ledertrexate®) est un analogue de l'acide folique possédant une activité anti métabolite. C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. L'effet anti-inflammatoire du méthotrexate dans les MICI est probablement plutôt expliqué par une inhibition de la synthèse de cytokines et d'eicosanoïdes pro-inflammatoires, en lien avec une baisse d'adénosine D'action lente et différée comme les Thiopurines, le méthotrexate est efficace en association avec des corticoïdes pour l'induction de la rémission. D'efficacité comparable aux thiopurines (Figure 34) (Chouchana,2014).
- **Indications dans la maladie de Crohn** : Indications et posologies Le méthotrexate peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn, mais n'a pas encore fait ses preuves dans la rectocolite hémorragique. Au cours de la maladie de Crohn, le méthotrexate est réservé aux formes légères À modérées, en impasse thérapeutique, en cas de dépendance aux corticoïdes, de lésions périanales, de rechutes trop fréquentes. Il peut être utilisé seul ou en association Avec un anti-TNF α ou une autre biothérapie (Falcone,2020).

- **Les effets indésirables** : se manifestent chez 10-18% des patients traités et Les toxicités digestives précoces peuvent être minimisées par la Co-prescription d'acide folique (Chouchana ,2014).

c. La ciclosporine :

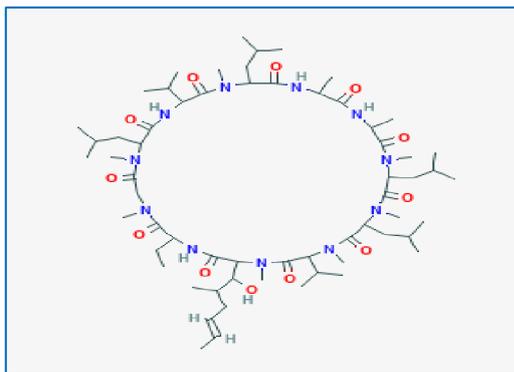


Figure 35 : Structure de la ciclosporine

- **Description et mécanisme d'action** : La ciclosporine est une molécule immunosuppressive utilisée dans la Transplantation d'organes. Cette drogue est aussi utilisée pour le traitement des MII. Depuis les années 1980. La ciclosporine orale est moins efficace dans une thérapie de maintient que la ciclosporine intraveineuse. Elle peut être utilisée dans le traitement des fistules, mais les rechutes sont fréquentes et d'autres stratégies médicales sont plus adéquates pour traiter cette complication (Figure 35) (Geneviève, 2012).

La ciclosporine et le tacrolimus sont des antibiotiques de la classe des macrolides. Ils agissent comme anticalcineurine en inhibant la transcription des lymphocytes T et en diminuant la production des cytokines pro inflammatoires TNF α , IFN γ , IL2. Ils favorisent l'apoptose des lymphocytes T et modifient l'expression des cytokines anti inflammatoires IL 10 et TGF β (Emmanuelle et Coline, 2012).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Dans la littérature, un seul essai randomisé a montré une efficacité de la ciclosporine par rapport au placebo pour induire la rémission dans la maladie de Crohn chez des patients intolérants ou réfractaires aux corticoïdes, tandis qu'elle a été inefficace pour maintenir la rémission dans une autre étude (Chouchana ,2014).
- **Les effets indésirables** l'hypertension artérielle et des paresthésies au niveau des mains et des pieds. Les tremblements, une hypertrichose, un épaissement des gencives et un syndrome œdémateux de la face sont également souvent retrouvés (Driouich, 2017).

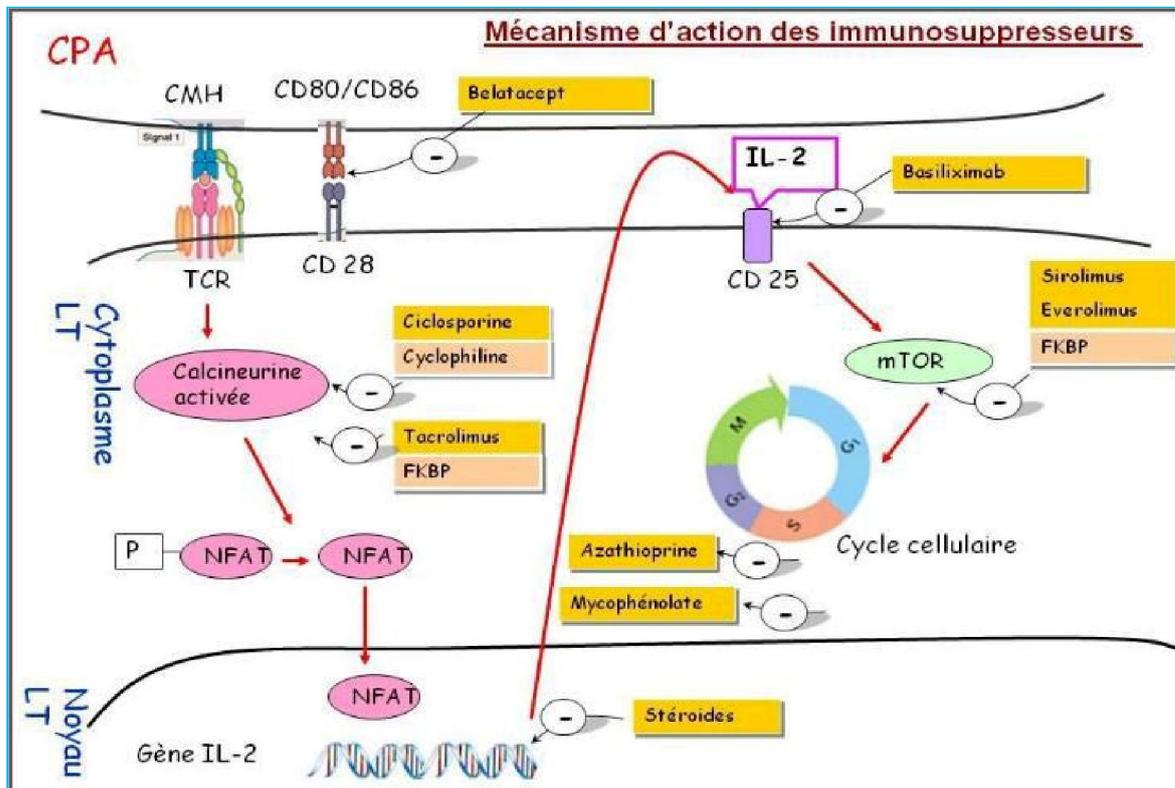


Figure 36 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs

3. Les biothérapies :

Les biothérapies sont un ensemble de thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits. Plus précisément, elles utilisent soit des organismes vivants tels que les levures, les ferments ou encore certains microbes, gènes ; soit des substances (ou mimétiques) prélevées sur des organismes vivants c'est-à-dire les hormones, anticorps, interleukines (Semeraro, 2016).

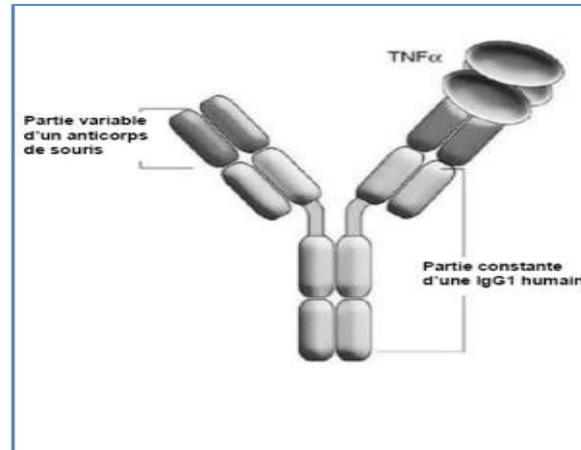
Lors de la maladie de Crohn, une hyper activation du système immunitaire et humoral est induite, ce qui provoque une augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ et TNF-a) et ceci aux dépens des cytokines antiinflammatoires (IL-4, IL10 et TGF- β). Les biothérapies auront donc pour action de diminuer la production de ces cytokines pro-inflammatoires afin de diminuer l'inflammation (Sales-Campos,2015).

3.1- Les anti TNF α :

Le TNF α est une cytokine présente de manière normale dans les processus de défense de l'organisme. En revanche, dans certaines situations pathologiques notamment la Mc, il est retrouvé en quantité trop importante. C'est dans ce contexte qu'ont été produits par biothérapie les anti-TNF α en cultivant des cellules puis leur faire synthétiser un anticorps spécifique dirigé contre une cible bien particulière que l'on suspecte d'être responsable du déclenchement ou de l'entretien d'une maladie. Aussi appelés anticorps monoclonaux ou modificateurs de la réponse biologique, ils sont utilisés pour atténuer les symptômes provoqués par les phases de poussées mais aussi induire une rémission et la maintenir. Leur efficacité a aussi été démontrée dans le traitement des fistules lorsque les antibiotiques, corticoïdes et immunosuppresseurs n'ont pas suffi. De plus, ces anticorps monoclonaux permettent au patient d'obtenir une meilleure qualité de vie (Aoun,2019).

Trois anti-TNF α de structures différentes sont utilisés dans la MC. Le premier à avoir obtenu l'AMM est l'infliximab (Remicade®) suivi par l'adalimumab (Humira®) (Driouich,2017).

a. L'infliximab (Remicade®) :

**Figure 37 : Structure de l'infliximab**

- **Description et mécanisme d'action :** L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain-murin) qui se fixe au TNF α , qu'il soit sous forme soluble ou membranaire et inhibe sa bio activité. Il déclenche aussi une réponse cytotoxique vis-à-vis de cellules exprimant le TNF α membranaire (Grégoire, 2014).

Il se lie avec une très forte affinité et une grande spécificité au TNF α soluble et transmembranaire. Il a été démontré in vivo que l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, mécanisme aboutissant à une perte de l'activité du TNF α . Il bloque l'interaction du TNF α soluble avec ses récepteurs transmembranaires p55 et p75. Neutralisant ainsi son activité biologique (sans neutraliser celle du TNF β , lymphotoxine possédant une homologie de structure de 30% avec le TNF α , se fixant sur ces mêmes récepteurs). Et les cellules exprimant le TNF α transmembranaire, après liaison à l'infliximab, peuvent être détruites par le complément ou par des systèmes cellulaires.

(Figure 37.38) (Marion,2019).

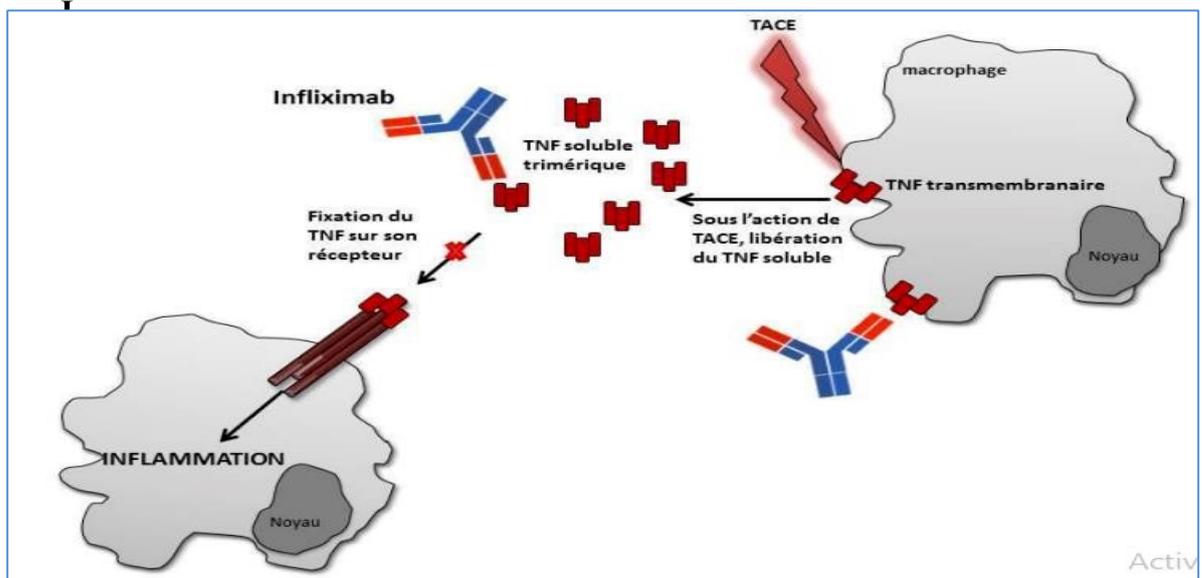


Figure 38 : Mode d'action de l'infliximab.

- **Indications dans la maladie de Crohn** Remicade est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n’ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur (Djilali et Khenoussa, 2014).
- **Effets indésirables :** Il est possible de développer des anticorps spécifiques contre ces anticorps thérapeutiques. Cela peut n’avoir aucune conséquence, mais cette immunisation peut aussi être à l’origine soit de réactions allergiques au produit soit d’une diminution de son efficacité (Morel,2014).

b. Adalimumab (Humira®) :

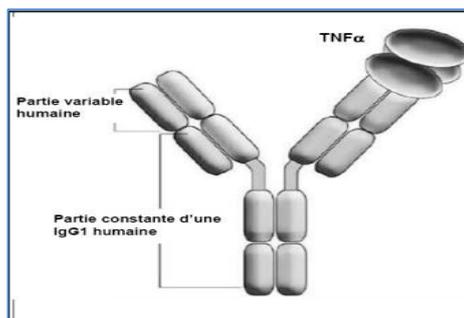


Figure 39 : Structure d'adalimumab

- **Description et mécanisme d'action :** Anticorps monoclonal recombiné entièrement humain produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Humira est le seul traitement biologique dans la maladie de Crohn active sévère se présentant sous forme d'injection sous-cutanée permettant une auto administration à domicile (Figure 39) (Djilali et Khenoussa, 2014).

L'adalimumab agit en se liant au facteur de nécrose tumorale alpha et en bloquant l'effet inflammatoire, ce qui permet de réduire la douleur due à l'inflammation chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn. (Figure 17) (Abbass et al,2019). Se fixe avec une forte affinité et spécificité au TNFa, bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75, et comme l'infliximab, ne se fixe pas à la lymphotoxine (TNFP). In vitro, l'adalimumab lyse également les cellules exprimant à leur surface le TNFa, en présence du complément57 et induit l'apoptose des monocytes (figure 40) (Cécile,2007).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Lors d'une poussée modérée à sévère d'une MC ou d'une rectocolite hémorragique, résistante à une corticothérapie et/ou à l'utilisation d'immunosuppresseurs, ou bien lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés chez les patients (Falcone,2020).

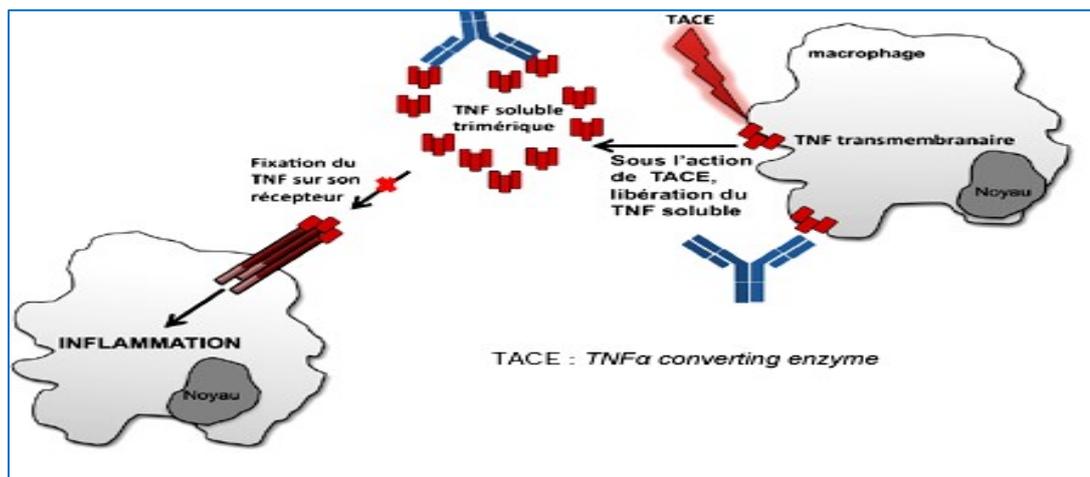


Figure 40 : Le mode d'action l'adalimumab

- **Les effets indésirables** : Certains effets graves ont été rapportés, en effet les anti-TNF tels qu'Humira® affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer (Marion,2019).

3.2- Les anti-interleukines :

a. Vedolizumab (Entyvio®) :

- **Description et mécanisme d'action** Le védolizumab (Entyvio®) est un ACM humanisé de type IgG1 antagoniste spécifique de l'intégrine intestinale $\alpha 4\beta 7$. Cette intégrine $\alpha 4\beta 7$ Permet l'acheminement des lymphocytes au niveau des

tissus inflammatoires du tube digestif. Au cours de la MC le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et maintien l'inflammation intestinale (Lanteri,2019).

Il agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant le passage de cellules de l'immunité – les lymphocytes – des vaisseaux sanguins vers la muqueuse digestive au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. En condition normale, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme (figure 41) (Getaid,2022).

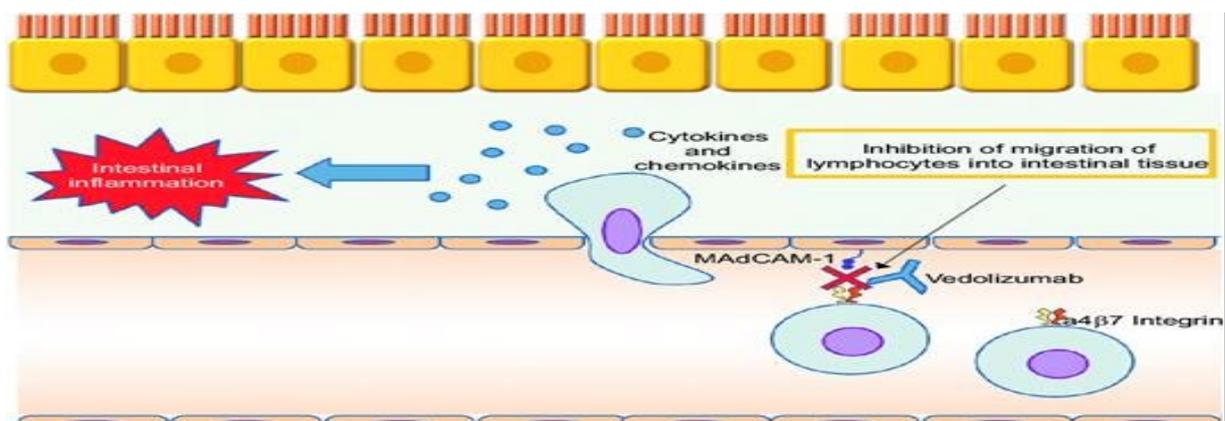


Figure 41 : Mode d'action de Vedolizumab

- **Indications dans la maladie de Crohn** lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn non contrôlée (Getaid,2022).

b. Ustekinumab (Stelara®) :

- **Description et mécanisme d'action** : C'est un anticorps monoclonal bivalent conçu pour se lier à deux cytokines (molécules messagères) du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23). Ces cytokines interviennent dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine des lésions de la maladie de Crohn. En bloquant ces interleukines, l'ustékinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie. L'ustékinumab est produit par la « technique de l'ADN recombinant » c'est-à-dire à partir de cellules dans lesquelles un gène (ADN) a été introduit afin de produire des anticorps anti IL-12 et anti IL-23 par les cellules. Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn dans des Etudes de grande ampleur chez des patients en échec (CERTIFI, UNITI 2), et chez des patients naïfs (UNITI 2) d'anti-TNF. (Figure 42) (Dahak,2022).

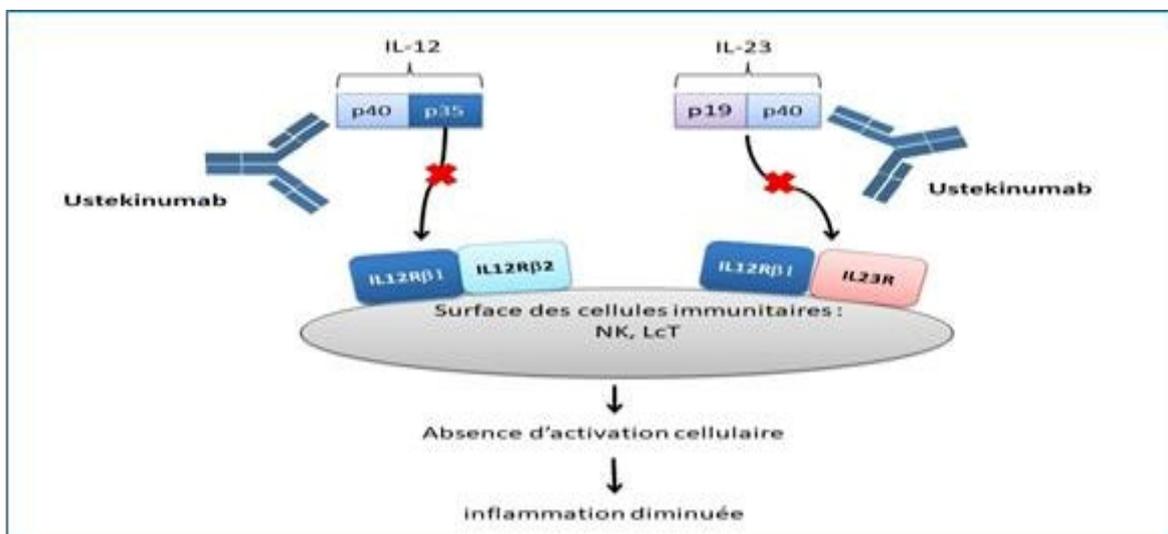


Figure 42 : Mode d'action d'Ustekinumab

- **Indications dans la maladie de Crohn** L'ustékinumab est indiqué depuis novembre 2016 dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab (Dahak,2022).

4- Les antibiotiques :

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne dans le traitement d'une MC fistulisée. Le métronidazole (Flagyl®), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et l'aciprofloxacine, ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées (Khaya,2020).

V. Traitement chirurgical :

Dans certains cas de maladies réfractaires à la médication, la chirurgie est indiquée. En effet, l'ablation du côlon et du rectum, même si elle n'est pas souhaitable, guérit

La RCH. Toutefois, moins de 10% des patients ont recours à ce type d'opération (Parkes ,2007).

Pour la MC, la chirurgie fait partie intégrante du traitement, à la fois pour contrôler les symptômes et pour traiter les complications. Par exemple, la chirurgie est indiquée dans les cas de perforation de l'intestin grêle ou du côlon, mais aussi dans les cas d'inflammation sévère réfractaire aux autres traitements, d'hémorragie sévère. La chirurgie chez les patients atteints de MICI a comme ligne directrice de conserver au maximum les fonctions intestinales et sexuelles. Mais très souvent, la chirurgie a des conséquences fonctionnelles importantes comme la déficience en vitamine B12 ou les diarrhées d'acides biliaires et également, dans le cas de la MC, un taux élevé de rechute. Plusieurs types de chirurgies peuvent être envisagés selon le type et l'étendue de l'inflammation. On note que traditionnellement, les traitements ciblent les symptômes et non les causes des MICI (Ferreiro et Komives,2010).

VI. Autres moyens thérapeutique :

1. Régime alimentaire :

L'apport de l'alimentation dans le déroulement de la MC est encore assez méconnu. Cependant, certains aliments semblent jouer un rôle protecteur, tels que les fibres végétales ou le poisson. A l'inverse, la viande rouge et le sucre sont considérés comme potentiellement responsables de crises plus intenses et plus fréquentes et sont à éviter. Certains médecins essaient de mettre en place un régime adapté avec l'aide du patient pour contrôler et prévenir les crises. Cependant, aucun consensus n'a été établi et il est conseillé à chaque patient d'identifier et établir lui-même les aliments qui semblent jouer un rôle protecteur ou délétère dans son propre cas, afin de trouver le régime qui lui convient le mieux (Andersen et al, 2012).

2. Probiotiques :

A l'instar de la TMF, les probiotiques sont utilisés dans le but de remanier la flore intestinale en lui apportant des micro-organismes non pathogènes et protecteurs (Bifidobacterium lactis, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius). Il en existe un très grand nombre, sous forme de gélules, de sachets ou de suspension et commercialisés par Divers laboratoires (LACTIBIANE IKI®, BIOTIC P10®). Bien que leur efficacité ne soit pas démontrés scientifiquement, ils n'en demeurent pas moins inoffensifs et sont jugés réellement utiles pour un grand nombre de patients, notamment en terme de réduction de fréquence et d'intensité des crises (Grégoire, 2014).

3. Aromathérapie :

Au cours d'une MICI, l'aromathérapie est surtout utilisée à des fins spasmolytique et antalgique intestinale. De nombreuses pistes naturelles se dessinent pour une meilleure prise en charge de ces pathologies inflammatoires digestives. Plusieurs travaux scientifiques et essais cliniques ont montré les effets protecteurs des fines herbes et certaines plantes aromatiques et médicinales, ainsi que le bien-fondé de leur utilisation, en complément des traitements conventionnels (Boukhatem et Belkadi ,2021).

- ✚ **L'huile essentielle de graine de coriandre**, riche en linalol, stimule la fonction digestive et aide à évacuer les gaz intestinaux. Elle peut être utilisée, diluée à 20% dans une huile végétale neutre, en massage sur le bas ventre.
- ✚ **L'huile essentielle de basilic**, riche en estragol ou en linalol a des propriétés antispasmodiques locale, anti-inflammatoire, antiseptique intestinale, antidouleur digestive et sédative. Cependant, cette huile essentielle est hépatotoxique et possiblement cancérogène à long terme, elle ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à une semaine. Elle peut être utilisée diluée à 20% dans une huile végétale, en massage du bas ventre deux fois par jour, ou par voie orale, une goutte sous la langue à la suite de chaque repas.
- ✚ **L'huile essentielle de lavande vraie**, riche en linalol est utilisée en cas de stress, de fatigue mentale ou de difficulté à l'endormissement. Elle peut être prise sur un comprimé neutre par voie orale, ou en massage, diluée à 20% dans une huile végétale.
- ✚ **L'huile essentielle de thym à feuille de sarriette** est utilisée pour son action assainissant du tube digestif. Elle peut être utilisée en massage, diluée à 10% dans une huile végétale, deux fois par jour.

- ✚ **L'huile essentielle d'eucalyptus citronné** possède des propriétés antispasmodiques et sédatives importantes. Elle s'utilise diluée à 20% dans une huile végétale, en massage du bas ventre, 4 à 5 fois par jour (Falcone,2020).

ANNEXE

1- VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC LA MALADIE DE CROHN :

Vivre au quotidien avec une MC n'est pas facile. Dès l'annonce du diagnostic, se pose la question de la qualité de l'existence que les malades vont mener. Par la suite, les symptômes et les répercussions de la MC ont un impact considérable sur leur vie sociale et émotionnelle, avec souvent une détérioration de l'image qu'ils ont d'eux-mêmes. Ce phénomène est accentué dans la MC car elle touche en majorité de jeunes adultes, des étudiants, des jeunes actifs, à la différence d'autres pathologies chroniques qui surviennent à des âges plus avancés chez des personnes qui ont déjà construit leur vie professionnelle ou personnelle. Cette dimension de la MC est très importante à intégrer dans sa prise en charge. Le dialogue avec les malades est primordial pour qu'ils comprennent la maladie et ses conséquences et pour qu'ils puissent éventuellement mettre en place des aménagements utiles afin de préserver et d'assurer une qualité de vie acceptable. Heureusement, les moyens thérapeutiques actuels sont de plus en plus efficaces. Ils permettent désormais d'endiguer les poussées, de prévenir les récidives et de maintenir la stabilité des rémissions. Ces progrès permettent aux malades de mieux vivre avec la MC, au plus près du quotidien, la priorité étant de lutter contre un isolement délétère (Dominique,2012).

2- Aspect social :

La plupart du temps, la maladie de Crohn n'empêche pas de poursuivre une scolarité et une vie professionnelle normales, et aucun métier n'est contre indiqué lorsqu'on a cette maladie. Mais il arrive parfois que les études et le travail soient perturbés par les poussées de la maladie (Stéphane et al, 2008).

3- Santé psychosociale et la MC :

La dépression est un facteur de risque indépendant d'une mauvaise qualité de vie liée à la santé et est associée à des résultats indésirables chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Une étude a révélé que l'incidence de la dépression était plus élevée dans une cohorte atteinte de maladies inflammatoires de l'intestin que dans une population témoin. La peur de l'incontinence et son impact semblent inhiber l'interaction sociale et peuvent conduire à manquer des événements de la vie. Les médecins doivent être attentifs au fardeau psychosocial de la maladie de Crohn et apporter un soutien aux les patients. Les groupes de patients peuvent être une source utile de soutien (Rahul et al, 2014).

4- Prévention de MC :

Régime et nutrition (John et al,2021).

- La maladie de Crohn varie d'une personne à l'autre et change même au sein d'une même personne au fil du temps. Une fois que la maladie s'est développée, faire attention à votre alimentation peut vous aider à réduire les symptômes, à remplacer les nutriments perdus et à favoriser la guérison.
- Tenir un journal alimentaire peut être d'une grande aide. Il vous permet de voir le lien entre ce que vous mangez et les symptômes qui peuvent suivre. Si certains aliments causent des problèmes digestifs, essayez de les éviter. Certains régimes peuvent être recommandés à différents moments par votre médecin, notamment :
- • **Régime pauvre en sel utilisé** pendant la corticothérapie pour réduire la rétention d'eau.
- • **Régime pauvre en fibres** : utilisé pour éviter les blocages chez les patients atteints de la maladie de Crohn présentant des sténoses et pour éviter de stimuler les selles chez les CD.
- • **Régime pauvre en graisses** : généralement recommandé lors d'une poussée de la maladie de Crohn, lorsque l'absorption des graisses peut devenir un problème.
- • **Régime sans lactose** Pour ceux qui ont une intolérance aux produits laitiers.
- • **Régime hypercalorique** Pour ceux qui subissent une perte de poids ou un retard de croissance.

Suivre le traitement à la lettre (Dominique ,2022).

- Le traitement, s'il est adapté et bien suivi, permet de réduire la fréquence des crises et de prévenir l'aggravation des lésions.
- Éviter les médicaments anti-inflammatoires en vente libre ou sur ordonnance.

Ne pas fumer (Dominique ,2022).

- Le tabagisme, même léger, augmente l'intensité des symptômes, le nombre de récurrences et d'interventions chirurgicales liées à la maladie.

Renforcer votre système immunitaire (Daniel, 2021).

- Mangez le plus sainement possible. Privilégiez les fruits, les légumes et les produits à base de céréales complètes plutôt que les graisses, les fast-foods et les douceurs.

- Buvez au moins 2 litres de liquide par jour, de préférence des boissons non sucrées telles que l'eau ou le thé.
- Bougez régulièrement et, idéalement, faites du sport pendant au moins 30 minutes, 2 à 3 fois par semaine.
- Évitez les infections. Lavez-vous souvent les mains et respectez les recommandations actuelles en matière d'hygiène et de comportement.
- Dormez bien et suffisamment et évitez le stress et le surmenage.
- Gardez un poids corporel sain.
- Rappelez-vous : surtout en hiver, votre corps a besoin de lumière solaire et de vitamine D.

5- Actualités et Avenir de la MC :

- La transplantation de la flore intestinale de personnes en bonne santé à des patients atteints de la maladie de Crohn est effectuée par des médecins de l'hôpital Saint-Antoine, à Paris pour but de Soigner le mal par le mal, et surtout d'enrichir les intestins infectés par la MC en bactérie « Faecalibacterium prausnitzii », qu'elle a un rôle anti-inflammatoire. Le principe est simple : une
- Personne en bonne santé fait don de ses selles, où grouillent des milliards de bactéries issues du microbiote intestinal. L'échantillon est ensuite grossièrement homogénéisé tandis que le malade reçoit une purge du côlon avant de se voir administrer le remède (Cécile,2017).

L'empagliflozine (EMPA) est un médicament utilisé dans le traitement du diabète pour aider à réduire les taux de glucose sanguin. Cependant, des essais cliniques de grande envergure ont montré qu'il avait aussi des effets bénéfiques sur le cœur et les reins en réduisant l'inflammation. Un groupe de chercheurs ont testé la capacité de l'EMPA à réduire l'inflammation dans un modèle animal de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) et ont constaté qu'il était très efficace pour guérir l'inflammation intestinale. Ils examinent maintenant les effets de l'EMPA sur les cellules immunitaires de patients atteints de MII. Les résultats de cette étude pourraient apporter des preuves appuyant l'emploi de l'EMPA comme nouvel agent thérapeutique pour traiter les patients atteints de MII (Karen, 2021-2024)

- Des chercheurs cherchent à améliorer un nouveau traitement potentiel pour la maladie de Crohn en utilisant des lymphocytes régulateurs de type 1 (Tr1), des cellules qui jouent un rôle particulier dans la suppression de l'inflammation. Ils ont découvert que ces cellules ont des effets particuliers sur l'intestin qui pourraient être bénéfiques aux personnes atteintes de la maladie de Crohn (Theodore ,2020-2021).

- Certains suppléments actuellement à l'étude pourraient apporter des avantages supplémentaires aux patients atteints de MICI :
 - Les acides gras oméga-3 (présents dans l'huile de poisson) sont connus pour avoir des propriétés anti-inflammatoires et plusieurs autres bienfaits pour la santé.
 - La curcumine (curcuma) peut aider à réduire l'inflammation et est à l'étude dans le traitement de la colite ulcéreuse lorsqu'elle est utilisée avec un traitement à la mésalamine (Irwin et Suzanne,2020).

- Mycobactérie avium paratuberculosis (MAP) est une bactérie en cours d'étude et pourrait avoir un lien avec la maladie de Crohn. Les bactéries MAP sont plus fréquemment retrouvées dans les intestins des patients atteints de la maladie de Crohn par rapport à la colite ulcéreuse ou aux individus en bonne santé. Des études multicentriques traitant des patients atteints de la maladie de Crohn avec une combinaison d'antibiotiques anti-MAP sont en cours. De nombreux chercheurs ne tiennent pas compte de la PAM comme cause de la maladie de Crohn ; cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires (Irwin et Suzanne,2020).

- Un nouveau **protocole innovant** : la greffe de cellule souches pour réparer les fistules anales des patients atteints de la maladie de Crohn réfractaires aux traitements médicamenteux habituels.

Le principe est d'injecter tout le long du chemin des fistules drainées des cellules souches qui, en colonisant le tissu lésé, le répareront de manière définitive. Ces cellules proviennent toutes de la culture de cellules souches adipocytaires extraites d'une liposuction d'un donneur sain (Isabelle,2021).

ANNEXE

- Le boswellia (*Boswellia serrata*) appartient aux pharmacopées officielles de Chine et d'Inde. En médecine ayurvédique (Inde), on lui attribue des propriétés anti-inflammatoires considérablement efficaces dans le traitement des inflammations du système digestif. Les études montrent d'ailleurs que cette plante est aussi efficace qu'un médicament classique utilisé contre la maladie de Crohn : la mésalazine. Et ce, en évitant les effets indésirables de ce médicament aux patients (Naturaforce ,2021).
- L'harpagophytum aussi appelée « griffe du diable », se montre d'un grand intérêt pour soigner naturellement la maladie de Crohn. En effet, la plante possède d'incroyables vertus anti-inflammatoires, dont l'efficacité se compare notamment à celle de l'ibuprofène. Ses effets anti-inflammatoires et analgésiques peuvent aider les patients à retrouver un plus grand confort de vie au quotidien (Naturaforce, 2021).
- La poudre d'absinthe (*Artemisia absinthium*) est l'un des produits naturels que l'on peut utiliser comme traitement adjuvant face à la maladie de Crohn. Grâce à un traitement à l'absinthe, on a déjà observé des rémissions quasi complètes des symptômes de la maladie. Dans la plupart des cas, les symptômes s'exacerbent après la réduction de la dose de corticostéroïdes. D'autres études doivent venir certifier cette efficacité de la plante sur les symptômes de la maladie de Crohn. Mais les résultats actuels sont déjà très encourageants. Les chercheurs pensent que l'absinthe contribue à réduire le taux d'un marqueur de l'inflammation (le TNF-alpha) chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn (Naturaforce ,2021).
- **-L'extrait d'ananas ou la bromélaïne** : peut être capable de combattre l'inflammation. Les scientifiques pensent qu'il pourrait aider à soulager les symptômes de la maladie de Crohn, mais il n'a été testé qu'en laboratoire jusqu'à présent (Gilde,2021).

ANNEXE

- **-Le Mastic de Chios** : la résine produite par l'arbre à Mastic de Chios sur l'île grecque de Chios possède un grand nombre de substances antioxydants, qui peuvent réduire l'inflammation (Gilda,2021)
- **- Le jus d'aloë vera** : ses effets calmants pourraient faciliter la digestion et améliorer l'immunité. Commencez lentement car l'aloë vera peut provoquer des diarrhées (Gilda,2021).



CONCLUSION

Conclusion

La maladie de crhon est une affection inflammatoire chronique faisant partie des MICI, récidivante et complexes, qui n'est pas encore totalement élucidée. Elle compromet gravement la vie socio-économique, professionnelle, et familiale du patient, en raison de son évolution imprévisible souvent prolongée. A l'heure actuelle les causes de la MC sont encore inconnues, même si certains facteurs de types génétiques, environnementaux et immunologiques sont intervenus.

Les traitements développés jusqu'à aujourd'hui permettent uniquement de contrôler la maladie et soulager au maximum les malades. Cependant, les chercheurs ont mis au point un groupe de médicaments qui soulagent les symptômes et réduisent l'inflammation, dont les corticoïdes, l'antibiothérapie, les anti-TNF α , les immunosuppresseurs et d'autres médicaments, mais ces derniers sont synthétiques et non naturels. Au fil du temps, il a été révélé que ces composés peuvent entraîner d'autres maladies, telles qu'un défaut du foie, des reins et d'autres organes. Donc ils pensent à l'introduction des nouvelles thérapeutiques tels l'aromathérapie, les probiotiques, des régimes alimentaires et la phytothérapie, en raison de leurs vertus et efficacité dans les traitements des maladies et qui peut être moins nocif pour la santé.

A ce jour, il n'y a pas une étude statistique fiable pour le territoire national Algérien, mais un chiffre qui semble être en augmentation.

Pour conclure, la maladie de Crohn reste l'une des maladies chroniques les plus dangereuses pouvant affecter l'homme.

Références

Bibliographique

A

Abbass. M, Cepek .J, Parker .C-E, Nguyen .T-M et al : Adalimumab pour le traitement de la maladie de Crohn active, année 19 November 2019.

Abitbol .V : La carence martiale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hepato-Gastro et Oncologie digestive .Vol. 25 n8 5, année mai 2018 , doi: 10.1684/hpg.2018.1605.

Adami.L, Atzori.M, Cerro.P, Cortese.A et al : Imaging. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach. Springer-Verlag Italia, année 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.

Andreoli. A, Meddi. P, Pantanella. P, Tesi.A: Diagnostic and Therapeutic Role of Endoscopy in San Camillo-Forlanini Hospital Crohn's Disease, A Multidisciplinary Approach. Crohn's Disease. Roberto Tersigni, Cosimo Prantera Springer-Verlag Italia , année 2010.

Andersen. V, Olsen. A, Carbonnel .F, Tjounneland.A et al Diet and risk of inflammatory bowel disease. Dig and Liver dis, année 2012 ; 44: 185-194.

Antoine. R : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude Epidémiologique .Université Paris –Saclay , NNT : 2015SACLS006 02 , année Octobre 2015 .

Aoun. N : Maladie de Crohn : Compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine .U.F.R. Des Sciences Pharmaceutiques. Université de Bordeaux ,Thèse n°12, année 2019.

Atamnia.N , Meramria.N-E : Etude théorique d'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : la maladie de Crohn. Université 8 Mai 1945 Guelma, année 2019.

Atenodoro. R et Ruiz .Jr : The Medical City, Pasig City, Philippines :Présentation de l'appareil digestif , année oct 2019.

Aufort .S :Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn (hors périnée). Service d'imagerie médicale diagnostique et interventionnelle , année 2019.

B

Bahadj.A , Boumediene.S , Gourine .H : La maladie de crohn. Université Aboubaker Belkaid Tlemcen Algérie, année 2018 – 2019.

Benladghem.S : La maladie de Crohn et les Antis TNF Alfa. Université Abou Baker Belkaid, année 2014 – 2015.

Benrezkallah .Y , Merine. D-E , Hadjadj Aoul .MA : Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) .Université Aboubekr Belkaid Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji Service de Gastro-Hépto-Entérologie, année 21 juin 2017.

Références Bibliographique

Bernstein. C- N, Michael .F , Krabshuis. J-H , Henry. C et al : Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale .World Gastroenterology Organisation Global Guidelines IBD ,année juin 2009.

Beuzon .S, André .M, Beaugerie .L, Berdah.S 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, année 2008 .

Boubachich.A , Chettouh.I : Traitement Des Maladies Inflammatoires Chroniques de L'intestin (MICI) par les Anti Tnf α . Université de Blida 1, Faculté de Medecine, année 2019.

Boukazoula .S ,Guessoum .N , Bouhali .M : L'implication Des Polyphenols Dans la maladie de Crohn. Université des Frères Mentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, année 2020-2021.

Boukhatem .M-N , Belkadi .A : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Quelle place pour la phyto-aromathérapie ?. Algerian Journal Of Health Sciences.VOL. 03 NUM. 03 , année 2021 ; 59-72.

Boumela.H , Gheraibia.CH : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : physiopathologie, traitement, épidémiologie et facteurs de risque. Université 8 Mai 1945 Guelma. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre et de L'univers, année 2020.

Bernstein. C-N, Fried. M, Krabshuis. J-H et al : Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. In : World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, année 2009 .

Brissot.P, Lelan .C, Troadec. M-B, Guillygomarc'h. A et al : Que faire devant une hyperferritinémie ?.Service des Maladies du Foie, Hôpital Pontchaillou - 35033 Rennes, année 2006.

Buyck. J-F, Lelièvre .F, Goupil .M-C , Tallec .A : ORS Pays de la Loire, La santé observée .Maladies de l'appareil digestif , année 17 mars 2015.

C

Carting.L , Guillaume.V : Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux maladies inflammatoires chronique intestinales, Enquete de pratique et actions de formation .Faculté de pharmacie ,année 2016.

Cécile. L: Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance et une perte d'effet thérapeutique au cours d'un traitement d'entretien par infliximab. Université Henripoincri Nancy 1, année 2007.

Références Bibliographique

Cécile.T : Maladie de Crohn : quand nos excréments viennent au secours des malades ,année 19/05/2017.

Chantal .K : L'appareil digestif .Université Médicale Virtuelle Francophone -Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), année 2010-2011.

Chouchana. L : Optimisation de la réponse aux thiopurines par la pharmacogénétique : approches in vitro et cliniques. Université Paris Descartes, Ecole doctorale Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries,année 2014.

D

Dahak . Y: Intérêt de la Calprotectine fécale dans la prise en charge de la maladie de Crohn : une revue systématique de la littérature. Université d'Aix-Marseille , Faculté de Pharmacie ,année 25 Mars 2022.

Daniel .K : Maladie de corhn-Causes et prévention- MSD suisse-causes de la maladie de Crohn, année 20 février 2021.

Denis. J, Genansia. R, Puy- Montbrun. T : Lésions anales et périnatales de la maladie de Crohn, Proktos.com, année mai 2018 .

Dewit .O : L'azathioprine dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : impact de son métabolisme sur l'efficacité et la sécurité thérapeutique. Université Catholique de Louvain ,Faculté de Médecine Service de gastro-entérologie, année 2002.

Djilali. I, Khenoussa. A : Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : Etude rétrospective et prospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab et adalimumab (efficacité et tolérance) au CHU de Tlemcen. Université Abou Beker Belkaid ,Faculé de Médecine Tlemcen , année 2014.

Dominic .L : La maladie de Crohn : quelle prévention possible. Par Passeport Santé, année 03/03/2022.

Dominique.N : Dysbiose Intestinal-la santé 2014. Disponible sur : https://www.dominiquenizzola.ch/html/_Eco_Systeme_Digestif/DysbioseIntestinale.html

Dominique. P-L : Maladie de Crohn Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. Université de Limoges. Faculté de Pharmacie, année 2012.

Driouich. I : Les traitements Médicamenteux de Mc. Université Mohamed V-Rabat, Faculté de Médecine et Pharmacie, thèse N 145, année 2017.

Références Bibliographique

E

Édouard Bardou-Jacquet : Hyperferritinémie non hémochromatosique : diagnostic et prise en charge. Service des Maladies du Foie, Centre de référence des hémochromatoses et autres maladies du métabolisme du fer, CHU Rennes. 2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, année 2020.

Eksteen. B : Targeting of gut specific leucocyte recruitment in IBD by vedolizumab. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& BSG) Under licence, Gut 64 :8–10, année 2014.

Emmanuelle. D-M, Coline. M : Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge. Université Joseph Fourier ,Faculté de Pharmacie ,année 2012.

Ezri .J , Nydegger.A : Pédiatrie 4. La calprotectine fécale en pédiatrie: utilisation et interprétation. Unité de gastroentérologie et nutrition pédiatriques Revue Médicale Suisse, année 12 janvier 2011.

F

Fahli. S : La place de la chirurgie dans le traitement de la maladie de crohn chez l'enfant .Université Mohammed V ,Thèse N°: 200, année 2010.

Falcone .M : Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation. Université d'Aix-Marseille , Faculté de Pharmacie , année17 Décembre 2020.

Ferreiro .D-U , Komives. E-A : Molecular mechanisms of system control of NF kappaB signaling by IkappaBalpha.Biochemistry, année 2010; 1560-1567.

G

Geneviève. D : Le locus 1q32 : Susceptibilité aux maladies inflammatoires de l'intestin et rôles biologiques de C1orf106 et KIF21B. Université de Montréal, année Avril, 2012.

Getaid: Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif, année 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org>.

Gilda.T: Quelles sont les remèdes Naturels qui peuvent vous aider à mieux vivre avec la Maladie de Crohn ?,année 9 janvier 2021.

Gisbert. J-P, McNicholl .A-G, Gomollon. F : Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, année 2009 ;15(11):1746-54.

Références Bibliographique

Grégoire. B : Physiopathologie de la maladie de crohn, rôle du microbiote. Université lorraine-Faculté de pharmacie, année 2014.

H

Himri. A , Belkadi .S : La Maladie de crohn, thèse de doctorat en médecine. Université Abou Beker Belkaid de Tlemcen Algérie.

Hugot.J-P, Jérôme.V : Physiopathologie de la maladie de crohn : l'indispensable pour le clinicien. Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant. Hôpital Robert-Debré , 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, année 2015.

I

Isabelle. E : Cheffe de Service de Proctologie Maladie de Crohn : Un Nouveau Protocole Innovant, année Avr 1, 2021.

Irwin .M, Suzanne .R : Rosenthal IBD Resource Center (IBD Help Center) complementary medicine , crohn's & colitis foundation , année 2020 ; 888-694-8872 .

J

John .H , Mark .M , Gaylyn. H , Jennifer .S : Living with Crohn's Disease crohn's and colitis foundation , année Jan 18, 2021.

K

Kahia. E : Les Maladies du système digestif haut : Physiopathologie, Diagnostic IPP dans la Prise en charge thérapeutique.Université de Bordeaux College Sciences de la nature U.F.R des Sciences Pharmaceutique, Thèse N° 54 , année 2015.

Kapel .N : La Calprotectine fécale: Apport au diagnostic et au suivi clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. GH Pitié-Salpêtrière, Paris Faculté de Pharmacie Paris Descartes , année 15 Mai 2019.

Karen. M : L'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Université de l'Alberta, année 2021-2024.

Références Bibliographique

Khaya. H :Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Faculté de médecine et pharmacie Marrakech , année 2020.

Kinani .M : L'intérêt de la Calprotectine et de l'Alpha-1-Antitrypsine Dans le Diagnostic des Maladies inflammatoires Chroniques intestinales. Université Mohammed V Souisi Faculté de Médecine et de Pharmacie- Rabat Tanne, Thèse N°:37, année 2014.

L

Lamoril. J, Deybach. J-C, Bouizegaréne. P : Maladie de Crohn et Génétique : Connaissances actuel Immuno-analyse et biologie spécialisée 22, année 2007 137–150.

Lanteri. L : La maladie de Crohn et le conseil a l'officine. La faculté de pharmacie de Marseille, année 6 septembre 2019.

Levy. P : Item 118 - Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Hépatogastroentérologie. Issy-Les-Moulineaux. Elsevier Masson, année 2009 ; 77-87.

M

Manouni. E : La Maladie de Crohn, année Octobre 2019. Disponible sur : https://facmed-univoran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3862.pdf.

Marion.M : La Micro nutrition et les Probiotiques ont-ils leur place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn ? . Université d'Aix-Marseille. Faculté de Pharmacie, année 18 Novembre 2019.

Morel. A : La maladie de crohn , épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble, année 10 septembre 2014.

Mouaziz. Y, Rahali. O : Place de la Chirurgie dans le Traitement des Complication de la Maladie de Crohn (A propos de 55 cas). Université Aboubekr Belkaid Tlemcen, Algérie pour l'obtention du Doctorat en Médecine, année 2017.

M'rabet.S : Etude d'une maladie immunitaire :la maladie de crohn mémoire de master. Université de 8 mai 1945 Guelma, année 2013.

N

Naturaforce : Soigner Naturellement la Maladie de Crohn, année 2021, disponible sur : <https://www.naturaforce.com/complements-alimentaires-pour-les-problemesdigestifs/probiotiques/soigner-maladie-de-crohn>

Références Bibliographique

P

Parkes .M, Barrett. J-C, Prescott. N-J, Tremelling. M et al: Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. Nature genetics, année 2007; 830-832.

Poullis. A, Foster. R, Northfield .T-C, Mendall .M-A: Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, année 2002;16(4):675-81.

Prantera C, Scribano .M-L : Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease why, when, and how. Curr Opin Gastroenterol, année 2009; 25:329–333.

R

Rahul .K, Nicholas .T-V, Jack .S, Iandr .A : Crohn's disease Clinical Review Gastrointestinal Unit, Centre for Molecular Medicine, Institute of Genetics and Molecular Medicine, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, UK doi: 10.1136/bmj.g6670 , année 19 November 2014.

Robertson. Sally B.SC, Susha .Ch : History of crohn's disease , année feb 26,2019.

S

Sales-Campos. H, Basso .P-J, Alves V-BF, Fonseca M-TC et Al : Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. J Med Biol Res ,année 2015 ;48(2):96-107.

Satsangi. J, Silverberg. M-S, Vermeire. S, Colombel. J-F : The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications, année 2006.

Saxena .A, Kaur. K, Hegde. S , Kalekhan. F-M et al : Dietary agents and phytochemicals in the prevention and treatment of experimental ulcerative colitis. J Tradit Complement Med, année 2014; 4(4):203-17.

Semeraro. M :Principe de biothérapies: Classification & mécanismes d'action , Recherche Clinique Paris centre, année 04 Mar2016.

Shaban.A , Bounaas.O : Étude épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn dans l'Est Algérien. Université des Frères Mentouri Constantine .Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, année 2017.

Société gastro-intestinale : Maladie de Crohn, www.mauxdeventre.org, année 2020, disponible sur : <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/maladie-de-crohn/?lang=fr>

Références Bibliographique

Stéphane. B, Marc.A , Laurent.S , Jacques .B et al : Guide Affection de Langue Durée, Maladie de crohn validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé ,année Mai 2008 .

T

Theodore. S : Explorer le potentiel thérapeutique des lymphocytes T régulateurs de type 1 dans l'iléite de Crohn . Université de la Colombie-Britannique, année 2020-2021.

Thad.W , JARVIS. K , JIGNESHKUMAR . P : Diagnosis and Management of Crohn's Disease . American Family Physician Volume 84, Number 12 , année December 15, 2011

Tunay .K , Franck .H-F , Hasan .M , Laurent.P-B : Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) Hegel Vol. 6 N° , année 2-2016.

V

Van Rheenen. OF, Van de Vijver. E, Fidler .V : Faecal calprotectin for screening of Patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ, année 2010 ; 341:c3369.

WEBOGRAPHIE :

Site 1 : <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-systeme-digestif-et-son-anatomie-s1258>

Site 2 : <https://ma-vie-avec-mici.ch/apercu-de-la-mici/maladie-de-crohn#gref>

Site 3 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_C_r%C3%A9active

Site 4:<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=proteinereactive-haute-basse-quand-inquiete>

Site 5 : [https://www.biron.com/fr/glossaire/alpha-1globuline/#:~:text=La%20fraction%20des%20alpha%2D1,intestin%2C%20etc.\)](https://www.biron.com/fr/glossaire/alpha-1globuline/#:~:text=La%20fraction%20des%20alpha%2D1,intestin%2C%20etc.))

RESUME
ABSTRACT
ملخص

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Berkat Radja
Mokhtari Safa

**Etude d'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
La maladie de Crohn**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé :

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes Représentées par la maladie de Crohn, la RCH. Notre travail est focalisé sur la MC afin d'établir une meilleure compréhension de celle-ci.

La maladie de crohn se caractérise par une alternance de phases de poussées et de rémission. Elle est multifactorielle et sa physiopathologie est complexe, influencée principalement par une susceptibilité génétique du gène NOD2/CARD15, un dysfonctionnement du système immunitaire innée et adaptative, une flore intestinal altérée la « dysbiose » et des multiples facteurs environnementaux. Tous les cause qui provoquent cette maladie ne sont pas encore tous élucidés. Son diagnostic repose sur un ensemble d'examens biologique, endoscopiques, radiologiques et histologiques. Sa prise en charge fait intervenir, en premier lieu, des traitements médicamenteux (anti-inflammatoires : Amin salicylés et corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α), potentiellement à l'origine d'effets indésirables, mais qui permettent le plus souvent de maintenir une qualité de vie satisfaisante. Mais les soins médicaux restent primordiaux. Si le traitement médicamenteux se révèle insuffisant, l'intervention chirurgicale est parfois nécessaire. En parallèle, la prise en charge diététique et nutritionnelle, les probiotiques aussi l'aromathérapie. Récemment ils ont très développé et utilisé comme une alternative des traitements médicamenteux.

Les symptômes de cette maladie ont un impact important sur la qualité de vie social, professionnel et quotidienne des patients pour cela les principales notions de prévention ont donné pour plus d'aide surtout pour les gentes atteintes par la MC .

Enfin, La recherche sur cette maladie est toujours en cours et se développe de jour en jour.

Mots-clefs : les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la maladie de crohn, système Immunitaire, flore intestinal, anti-inflammatoires.

Encadreur : **Mme DJEMAI ZOUGHLACHE Soumia** (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 : **Mr NECIB Youcef** (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : **Mme BAH I Ahlem** (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Academic year: 2021-2022

Presented by : **Berkat Radja Mokhtari
Safa**

Study of one of the chronic inflammatory bowel diseases : Crohn's disease

Thesis for obtaining the Master's degree in Applied Biochemistry

Abstract :

IBD are chronic, frequent, serious and disabling digestive pathologies represented by Crohn's disease, UC. Our work is focused on CD in order to establish a better understanding of it.

Crohn's disease is characterized by alternating phases of relapse and remission. It is multifactorial and its pathophysiology is complex, mainly influenced by a genetic susceptibility of the NOD2/CARD15 gene, a dysfunction of the innate and adaptive immune system, an altered intestinal flora "dysbiosis" and multiple environmental factors. All the causes that cause this disease have not yet been fully elucidated. Its diagnosis is based on a set of biological, endoscopic, radiological and histological examinations. Its management involves, first of all, drug treatments (anti-inflammatories : aminosalicylates and corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF α), potentially at the origin of undesirable effects, but which most often make it possible to maintain a quality satisfying life. But medical care remains paramount. If drug treatment proves insufficient, surgery is sometimes necessary. In parallel, dietary and nutritional care, probiotics and aromatherapy. Recently they have been highly developed and used as an alternative to drug treatments.

The symptoms of this disease have a significant impact on the quality of social, professional and daily life of patients, for this the main notions of prevention have given more help, especially for people affected by CD

Finally, research on this disease is still ongoing and growing day by day.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, immune system, intestinal flora, anti-inflammatories.

Encadreur : **Mme DJEMAI ZOUGHLACHE Soumia**(MAA- Université Frères Mentouri, Constantine1).
Examinateur 1 : **Mr NECIB Youcef** (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1)
Examinateur 2 : **Mme BAHI Ahlem** (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : **Berkat Radja Sanaa**
Mokhtari Safa

دراسة لوحيد من أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة: مرض كرون

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

ملخص :

أمراض الأمعاء الالتهابية هي أمراض مزمنة ومتكررة وخطيرة ومسببة للإعاقة يمثلها مرض كرون، التهاب القولون التقرح ي. ويركز عملنا هذا على داء كرون من أجل فهم أفضل لآلية هادا الأخير.

يتميز داء كرون بمراحل متناوبة من الانتكاس والتحسن. إنه متعدد العوامل وعلمه الفسيولوجي معقد ، ويتأثر بشكل أساسي بالحساسية الجينية ، وخلل في الجهاز المناعي الفطري والتكيفي ، وبكتيريا الأمعاء المتغيرة وعوامل بيئية متعددة. لم يتم بعد توضيح جميع الأسباب التي تسبب هذا المرض بشكل كامل. يعتمد تشخيصه على مجموعة من الفحوصات البيولوجية والتنظيرية والإشعاعية والنسجية. تتضمن إدارته، أولاً وقبل كل شيء، العلاجات الدوائية (الأدوية المضادة للالتهابات: أمينوساليسيلات والكورتيكوستيرويدات، مثبطات المناعة)، مما قد يتسبب في آثار غير مرغوب فيها، ولكن غالباً ما يجعل من الممكن الحفاظ على نوعية حياة مرضية. لكن الرعاية الطبية تظل ذات أهمية قصوى. إذا ثبت أن العلاج الدوائي غير كافٍ ، تكون الجراحة ضرورية في بعض الأحيان. في موازاة ذلك، الرعاية الغذائية والبروبيوتيك والعلاج بالنباتات العطرية. تم تطويرها مؤخراً بشكل كبير واستخدامها كبديل للعلاجات الدوائية.

لأعراض هذا المرض تأثير كبير على نوعية الحياة الاجتماعية والمهنية واليومية للمرضى، ولهذا فإن المفاهيم الرئيسية للوقاية أعطت مزيداً من المساعدة، خاصة للأشخاص المصابين بداء كرون.

أخيراً ، لا يزال البحث حول هذا المرض مستمراً ويزداد يوماً بعد يوم .

الكلمات المفتاحية: أمراض الأمعاء الالتهابية ، داء كرون ، جهاز المناعة ، الفلورا المعوية ، مضادات الالتهاب.

Encadreur : **Mme DJEMAI ZOUGHLACHE Soumia** (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : **Mr NECIB Youcef** (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : **Mme BAHI Ahlem** (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1)