

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur Et recherche scientifique

قالمة 8 ماي 1945 جامعة

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des sciences de la nature et de la vie et science de la terre et de l'univers



Mémoire En vue l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité / Option : Immunologie appliquée

Département : Biologie

Thème

*Contribution à l'étude épidémiologique de la maladie
de Crohn sur l'Est Algérien*

Présenté par :

Bekkouche Amal

Bouguerra Sara

Devant le jury composé de :

Président :	Dr. BENREBIHA R	(MAA)	Université de Guelma
Examineur :	Dr. DRIF F	(MCA)	Université de Guelma
Encadreur :	Dr. YOUNSI M	(MCB)	Université de Guelma

Juin 2023

Remerciement

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

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

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

*À Mme **BEN REBAIHA**, parce qu'il m'a fait l'honneur de présider le jury de ma mémoire. Merci pour votre gentillesse et votre réactivité.*

*À Mme **DRIF**, pour avoir accepté de participer au jury et d'avoir évalué ma mémoire. Je vous adresse donc mes sincères remerciements.*

*À Mr **YOUNSI MOURAD**, pour m'avoir l'honneur d'accepter l'encadrement de ma mémoire. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et corrections tout au long de son élaboration. Enfin, merci beaucoup. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon respect.*



Dédicaces

À mes très chers parents Aucun mot , aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect , ma considération et ma gratitude , pour leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apporté durant mes années d'études , pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné et leurs sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien – être ... Que Dieu , le tout puissant , les préserve , les accorde santé , bonheur , quiétude de l'esprit et les protège de tout mal .

Papa, maman, vous êtes les meilleurs parents.

A mes chères frères : ABD EL NASER, WAEL, et mes chères sœurs AYA, DOUAA, je vois la vie et l'espoir en vous, que Dieu vous protège, je vous souhaite de réussir dans votre vie.

À mes amis AMAL, je vous remercie de m'avoir soutenu à tout moment, MERYAM, KAWTHER, je vous remercie pour tous les moments que nous avons passés ensemble, que Dieu vous protège et vous accorde le succès dans votre voyage, je vous souhaite du bonheur dans votre vie.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à rendre ce projet possible, je dis merci.

SARA



Dédicaces

À ma chère famille,

À mon père, celui qui m'a appris à donner sans attendre en retour, qui m'a toujours comblé de tout son amour. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

À ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle. Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. Que Dieu te garde et l'accorde une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la bougie de ma vie.

*À mes frères **HAMZA** et **ISLAM**, merci d'être toujours à mes côtés, merci pour le soutien moral et les encouragements que vous m'avez apportés, je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.*

*À mes meilleures amies et sœurs, **IMEN** et **AMANI** qui me donnent amour et vitalité.*

*À mes amis durant ces années d'études, **MERYAM** et **KAWTHER**, je suis fier de vous connaître, surtout mon cher binôme **SARA**, Merci beaucoup pour votre soutien moral, votre patience et votre compréhension tout au long de cette affaire. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, santé, joie et succès.*

À tous ceux que j'aime

AMAL

Table des mastères

Remercîment

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviationsHHH

I.INTRODUCTION 4

II-CHAPITRE01:GENERALITESSURLETUBEDIGESTIF

1.Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 3

2.Les organes du tube digestif 3

2.1.La bouche ou la cavité buccale 4

2.2.Le pharynx 4

2.3.L'estomac 4

2.4.L'intestin 5

2.4.1.L'intestin grêle 5

a)Le duodénum 5

b)Cryptes de Lieberkuhn 5

c)Glandes de Bruner 6

d)Le jéjuno-iléon 6

2.4.2. Le gros intestin 6

a) Le caecum 6

b)L'appendice 6

c)Le colon ascendant, transversal et descendant 7

d)Le Rectum 7

e)L'anūs	7
2.Les deux grosses glandes annexes du tube digestif.....	7
2.1.Foie	7
2.2.Pancréas	8
3.L'anatomie de la paroi du tube digestif.....	9
3.1.Les couches de la paroi du tube digestif	9
3.1.1.muqueuse	9
3.1.2.sous-muqueuse.....	10
3.1.3.séreuse	10
3.2. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle	10
3.3. La structure de la muqueuse colique.....	11
4.Système immunitaire de la paroi intestinale.....	12
5.Les fonctions du tube digestif	13

III-CHAPITRE02:GÉNÉRALITÉSURLAMALADIEDECROHN

1.Définition de la maladie de Crohn.....	14
2.Histoire de la maladie	15
3.Les signes cliniques de la Maladie de Crohn	16
3.1.Symptômes cliniques.....	16
3.2.Complications	17
3.2.1.Complications intestinales	17
3.2.2.Les complications extra-intestinales	18
3.4.Les facteurs de gravité	19
3.5.Mortalité	19
4.L'évaluation de la maladie de Crohn.....	20
5.Phyiopathologie	21
5.1.Prédisposition génétique	21
5.1.1.Rôle de la protéine NOD2	23

5.1.2.Gènes d'autophagie	25
5.2.Facteurs environnementaux.....	25
5.2.1.Le facteur le mieux identifié est le tabac	25
5.2.2.Les facteurs alimentaires n'ont pas été clairement identifiés	26
5.2.3.Facteurs psychologiques.....	26
5.2.4.Les contraceptifs oraux.....	27
5.2.5.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	27
5.3.Facteurs immunologiques.....	28
5.3.1.Dysfonctionnement du système immunitaire.....	28
5.4.Le rôle du microbiote intestinal	29
6.La relation entre l'agent pathogène et l'immunité.....	30
6.1.Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale	30
6.2.Dérégulation de la réponse immunitaire innée	31
6.3.Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative.....	33
7.Le diagnostic et le bilan initial de maladie de crhon	36
7.1.L'histoire médicale.....	36
7.2.Bilan médical	36
7.3Études microbiennes.....	37
7.4.Examen ana pathologique.....	37
7.5.Radiologie et endoscopie.....	38
8.Traitement de la maladie de Crohn.....	39
8.1.Prise en charge générale.....	39
8.2.Médicaments antidiarrhéiques	41
8.3.Aminosalicylés	41
8.4.Corticoïdes.....	41
8.5.Médicaments immunosuppresseurs.....	42

8.6.Agents biologiques	44
8.7.Antibiotiques et probiotiques à large spectre	45
8.8.Régimes alimentaires.....	46
8.9.Chirurgie	46

IV-CHAPITRE03:MATÉRIELET MÉTHODES

1. Objet d'étude	49
2. Paramètres épidémiologiques.....	49
3.Période l'étude.....	49
4.Épidémiologie de la maladie de Crohn	50
4.1.Épidémiologie mondiale.....	50
4.1.1.Répartition géographique	50
4.2.En Algérie.....	50

V-CHAPITRE04: RÉSULTATSET DISCUSSIONS

1.Évolution de la maladie de Crhon de 2019 a 2023	51
1.1.Distribution des cas par communes de la wilaya de Guelma.....	51
1.2.Distribution des cas par an.....	54
1.3. Distribution des cas par mois	55
1.4.Distribution des cas par sexe.....	55
1.5.Répartition de MC à partir de groupe d'âge.....	56
2-Évolution de la maladie de Crhon de 2020 à 2023	57
2.1.Distribution des cas par les deux wilayas Guelma et Annaba.....	57
2.2.Distribution des cas dans l'année 2022.....	58
2.3.Distribution des cas par sexe dans l'année 2022	58
2.4.Distribution des cas pas âge sur l'année 2022	59
2.5.Distribution des cas par mois	60
Discussion	61

Conclusion	62
Les références bibliographiques	64
Résumés	72

Liste Des tableaux

1 : Localisation de la maladie et ses symptômes apparentés.....	16
2 : Différentes Options thérapeutiques de la maladie de Crohn (Knutson et al.2003.)	40

Liste des figures

Figure 01 : Système digestif et les glandes exocrines associées	04
Figure 02 : le pancréas	09
Figure 03 : Anatomie de la paroi du tube digestif	10
Figure 04 : Structure de la paroi de l'intestin grêle	12
Figure 05 : Intestins affectés par la maladie de Crohn	14
Figure 06 : principales manifestations extra-intestinales de MC	19
Figure 07 : Schéma montrant l'interaction entre génétique, immunologie, Environnement et micro biome dans la physiopathologie de la MC	21
Figure 08 : le chromosome 16 et le locus IBD-1	22
Figure 09 : Représentation schématique du gène et de la protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes	23
Figure 10 : Signalisation pro-inflammatoire Médie par NOD1 et NOD2. NOD1 et NOD2 détectent leurs ligands de peptidoglycane (GM-triDAP) et le MDP respectivement, pour déclencher l'inflammation par le recrutement de RIP-2 et le déclenchement des voies NF-kB et MAPK pour stimuler la production de cytokines inflammatoires	24
Figure 11 : Le tabac	26
Figure 12 : Les modèles possibles de l'inflammation dans la MC	29
Figure 13 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B)	35
Figure 14 : Des ulcérations aphtoides dans la MC	37
Figure 15 : A-position de la coloscopie dans le colon, B-vue endoscopique,	

e- l'extrémité de la coloscopie	38
Figure 16 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde	50
Figure 17 : Répartition des cas par communes de 2019	51
Figure 18 : Répartition des cas par communes de 2020	51
Figure 19 : Répartition des cas par communes de 2021	52
Figure 20 : Répartition des cas par communes de 2022	52
Figure 21 : Répartition des cas par communes de 2023	53
Figure 22 : distribution des cas de maladie de Crohn déclarée à Guelma de 2019 à 2023. (Hôpital HAKIM_OKBI, Polycliniques OUMDOURE et MDJALDI AHMED).....	54
Figure 23 : répartition des cas par mois (hôpital HAKIM-OKBI et les polycliniques)	55
Figure 24 : cercle de la relativité représente le nombre des cas selon le sexe (Hôpital HAKIM-OKBI et les deux polycliniques)	55
Figure 25 : Répartition des cas par tranche d'âge	56
Figure 26 : Répartition des cas par les deux wilayas Guelma et Annaba de 2020 à 2023.....	57
Figure 27 : Distribution des cas de la maladie de Crohn déclarée à Guelma (Hôpital HAKIM –OKBI et les deux polycliniques) et Annaba (IBN-SINA) de 2022	58
Figure 28 : Répartition des cas par sexe de 2022	58
Figure 29 : Répartition des cas par âge de 2022.....	59
Figure 30 : Répartition des cas par mois déclarée à Guelma	

(Hôpital HAKIM –OKBI et les deux polycliniques) et Annaba (IBN-SINA) de 2022
..... 60

Liste d'abréviation

AINS : Anti-inflammatoire non Stéroïdien

AIEC : Adhérent Invasive Escherichia-Coli

ASCA : Anti saccharomyces cerevisiae

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATG16L1 : Auto-phagy Related 16 Like 1

CEI : Chirurgie extra-intestinal

CEACAM6 : Carcino-EmbryonicAntigen-relatedCellAdhesionMolecule 6

CD : Cellule dendritique

CMH : Complexe Mangeur d'histocompatibilité

CDAI :Crohn's Disease Activity Indx

CDRD15 : Caspase Recuitment Domain containg protein 15

CXCR : Chemokine Receptor

DIU : Dispositif Intra-utérin

ENA-78 : épithélial neutrophil activating protein 78

GALT :Gut associated Lymphoid tissue

GCP : Granulocyte Chimiotactique protéine

GM Tri DAP : Glc NAc-L-Ala-gamma-D G-mes-Diaminopinelic Acid

GI: Gastro-intestinal

GWAS: Genome Wide Association studies

GRO: Growth Regulated protein

IBD: InflammatoryBoweDisease

IL: Interleukine

INF gamma: Interferon gamma

Ig: Immunoglobulin

IRGM: Immunity-relatedGTPas family M protein

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MDP : Muramyl Di-Peptide

MII : Maladie inflammatoire de l'intestin

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'intestin

NOD: Nucleotide-building Oligomerization Domain

NF-kB: NucléaireFactor kappa B

NK: Natural killer

OR: Oddi Ratio

PANCA: Anticorppéri-Nucléaire Anti -neutrophile

PNN: PolynucléaireNeutrophile

RCH: Recto-ColiteHémorragique

RCUH: Recto-ColiteUlcéro-Hémorragique

RIP: Receptor-Interacting Protein

RR: RisqueRelatif

TGF: TransformingGrowth factor

TNF-alpha: Tumor Necrosis Factor-alpha

TH: T Helper

T rég : T régulateur

TLR : Toll-likeReceptor

INTRODUCTION

Introduction

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

La maladie de Crohn (MC) reste à nos jours l'un des défis majeurs en gastro-entérologie. Cette maladie est caractérisée par un processus inflammatoire chronique et transmurale qui peut affecter n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal (GI), avec une évolution récurrente et rémittente (Hume et Radford-Smith, 2002 ; Economou *et al.*, 2009). Cette maladie survient chez les personnes de tout âge avec un pic d'apparition chez le jeune adulte entre 15 et 30 ans, et dure toute la vie (Beaugerie, 2005).

La maladie de Crohn est caractérisée par l'évolution par poussées, entrecoupées de périodes de tranquillité de durée variable, dites des phases de rémission. Elle s'accompagne avec les symptômes cliniques tels que la diarrhée chronique, parfois avec une rectorragie, les douleurs

abdominal dû à une inflammation transmurale, la fièvre inexplicée, la perte de poids et les complications intestinales telles que les fissures anales, les fistules, les abcès Ano-périnéaux et les sténoses anales. Les manifestations extra- intestinales liées à l'activité de la maladie de Crohn peuvent apparaître au niveau de la peau, de la cavité buccale, des yeux, du foie et des articulations (Orchard *et al.*, 1998)

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans la démystification de certains aspects de sa pathogenèse moléculaire, de son diagnostic et de son traitement, ses origines étiologiques n'ont pas encore été définies avec précision, mais l'hypothèse actuellement privilégiée décrit un individu génétiquement sensible qui rencontre un seul ou une série de déclencheurs environnementaux et immun-régulateurs, pour manifester la maladie (Hume et Radford-Smith, 2002 ; Economou *et al.*, 2009).

L'incidence et la prévalence de la MC sont connues d'être élevées dans les pays industrialisés et faible dans les pays en développement. Cependant, les dernières décennies

ont été caractérisées par plusieurs changements importants dans l'épidémiologie de cette maladie, en particulier une augmentation des taux de prévalence et d'incidence dans certains pays d'Afrique et d'Asie qui connaissent une occidentalisation du mode de vie (Behzadi *et al.*, 2015 ; Ananthakrishanan, 2020).

Notre travail consiste à l'étude de l'évolution de l'incidence de la maladie de Crohn dans les régions de Guelma et Annaba. Le présent travail est organisé en deux grandes parties : La partie théorique, contient deux chapitres, le 1 chapitre, consiste à décrire l'appareil digestif, son anatomie et ses composants. Le 2ème chapitre consiste à décrire les MICI et la maladie de Crohn, son origine, sa physiopathologie, le diagnostic et le traitement. La partie expérimentale est réservée à la présentation du matériel utilisé, les méthodes suivies et les résultats obtenus de cette étude avec leur discussion.

CHAPITRE 01

GENERALITES SUR LE

TUBE DIGESTI

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

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est une appellation générale désignant un ensemble de lésions inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif. Ces affections sont récidivantes, atteignent certains segments du tube digestif avec des manifestations cliniques variées et souvent une évolution chronique peu prévisible, ce terme recouvre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Les lésions inflammatoires sont secondaires à une activation du système immunitaire intestinal en amont duquel des facteurs environnementaux (mode de vie, germes intestinaux, virus) et génétique (prédisposition) commencent à être mieux connus (3)

2. Les organes du tube digestif

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

L'appareil digestif est composé de Tractus gastro-intestinal (la bouche, l'œsophage, l'estomac, L'intestin grêle et l'intestin gros), et les organes associés (les glandes salivaires, le pancréas et le Foie) (Fig1).

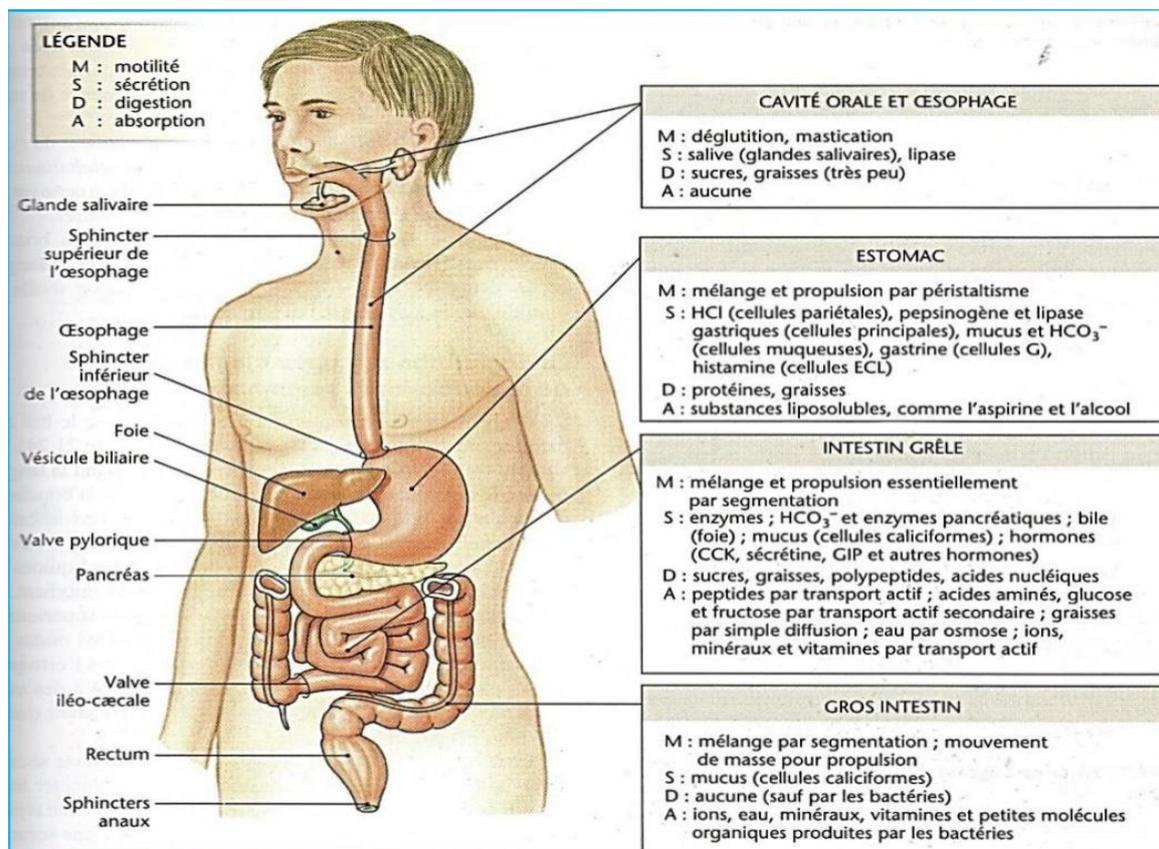


Figure 1 : Système digestif et les glandes exocrines associées (Smith et Morton, 2010)

2.1. La bouche ou la cavité buccale

C'est le premier lieu de la digestion physique et chimique. La digestion physique se fait par voie buccale, ou les dents qui effectuent la mâchent par les muscles de la mâchoire (Rogers, 2011).

Durant la mastication, les aliments sont broyés, fragmentés et mélangés à la salive (Sherwood, 2006).

La salive sécrétée par trois paires de glandes salivaires (les parotides, les sous-maxillaires et sublinguales) intervient dans la digestion chimique (Rogers, 2011).

2.2. Le pharynx

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

2.3. L'estomac

Après, les aliments passent à l'estomac où la mixture avec le suc gastrique a lieu sous ses contractions qui assurent la digestion des glucides et des protéines (Rogers, 2011).

L'estomac est un organe en forme de sac qui peut contenir jusqu'à deux litres de liquides au remplissage (Silverthorn, 2007). Les parties formant l'estomac sont ; le cardia (jonction de l'estomac avec l'œsophage), le fundus, le corps (partie la plus grande), l'antrum et enfin le pylore qui est la jonction avec l'intestin grêle (Schaffler et Menche, 2004).

2.4. L'intestin

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

2.4.1. L'intestin grêle

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

a) Le duodénum

C'est le segment le plus court de l'intestin grêle. Son rôle principal est de mélanger le chyme avec la bile provenant du foie et le suc du pancréas. Le conduit pancréatique et le conduit cholédoque s'unissent à la hauteur de duodénum pour constituer l'ampoule hépato pancréatique contrôlé avec le sphincter d'Oddi.

Le passage de chyme est contrôlé par le sphincter pylorique. (Marieb, 2008).

Le duodénum présente deux types de glandes :

i. Cryptes de Lieberkuhn

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

ii. Glandes de Bruner

On les trouve uniquement dans le duodénum. Elles sont situées en profondeur dans la paroi intestinale, dans la sous-muqueuse.

Elles sont riches en cellules muqueuses caliciformes et elles fabriquent, avec les autres cellules productrices du mucus qui est une couche de protection de surface (Schaffler et Menche, 2004).

b) Le jéjuno-iléon

De structure similaire à celle de duodénum avec moins de diamètre est entourée avec une membrane mince. Il présente des villosités moins nombreuses, plus petites et ressemblantes aux doigts et beaucoup de plaques de Peyer.

Il est lié avec le gros intestin par la jonction iléo-caecale (Widmaier *et al.*, 2013).

2.4.2. Le gros intestin

Le dernier segment du tube digestif qui commence de la valve îlot caecale à l'anus. Il absorbe encore de l'eau et du liquide résiduel en formant des résidus indigestibles qui sont éliminés par l'anus sous la forme de selles semi-solides (Schaffler et Menche, 2004).

Le colon comprend plusieurs portions distinctes :

a) Le cæcum

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

b) L'appendice

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

c) Le colon ascendant, transversal et descendant

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

d) Le Rectum

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

e) L'anus

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

2-Les 2 grosses glandes annexes du tube digestif

2.1.Foie

Le foie est la plus volumineuse der glandes annexes de the digestif son poids est en effet de 1500 grammes. Il est situé dans l'étage le plus élevé de la partie droite de l'abdomen (hypocondre droit) et déborde dans la région épigastrique.

Il possède trois principales fonctions :

- **Stockage** : Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il est capable de stocker les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Il participe au métabolisme des glucides et des lipides. Il peut donc transformer les glucides en glycogène et le stocker, pour finalement libérer progressivement du glucose dans le sang, en fonction des besoins de l'organisme. Il est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant.

- **Épuration** : Le foie est également l'usine de recyclage de l'organisme : il est en charge de détoxifier le corps, en métabolisant l'alcool, les drogues, les médicaments...
- **Synthèse** : Le foie synthétise la bile. Celle-ci est transportée via des canaux biliaires vers la vésicule biliaire, où elle est stockée. La couleur jaune de la bile provient de la bilirubine, produit de dégradation des globules rouges. C'est son relargage dans les selles qui leur donne leur couleur. Le foie synthétise aussi de nombreuses protéines impliquées notamment dans la coagulation du sang (fibrinogène). (1)

2.2.Pancréas

C'est une glande allongée de droite à gauche, de coloration rosée, de consistance ferme. Elle pèse 70g environ, mesure 15 cm de long. Le pancréas est une glande mixte, car elle est à la fois exocrine et endocrine. Ses principales fonctions sont de synthétiser des enzymes digestives dans le tube digestif et de réguler la glycémie sanguine. (2)

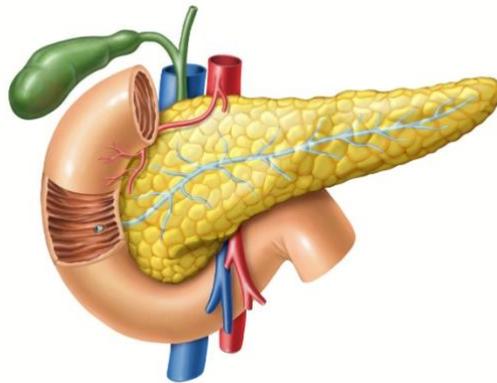


Figure 2 :le pancréas (13)

3.L'anatomie de la paroi du tube digestif

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

3.1.Les couches de la paroi du tube digestif

Sur une coupe transversale du tube digestif, on distingue plusieurs couches ; de l'intérieur à l'extérieur, la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. (Fig3)

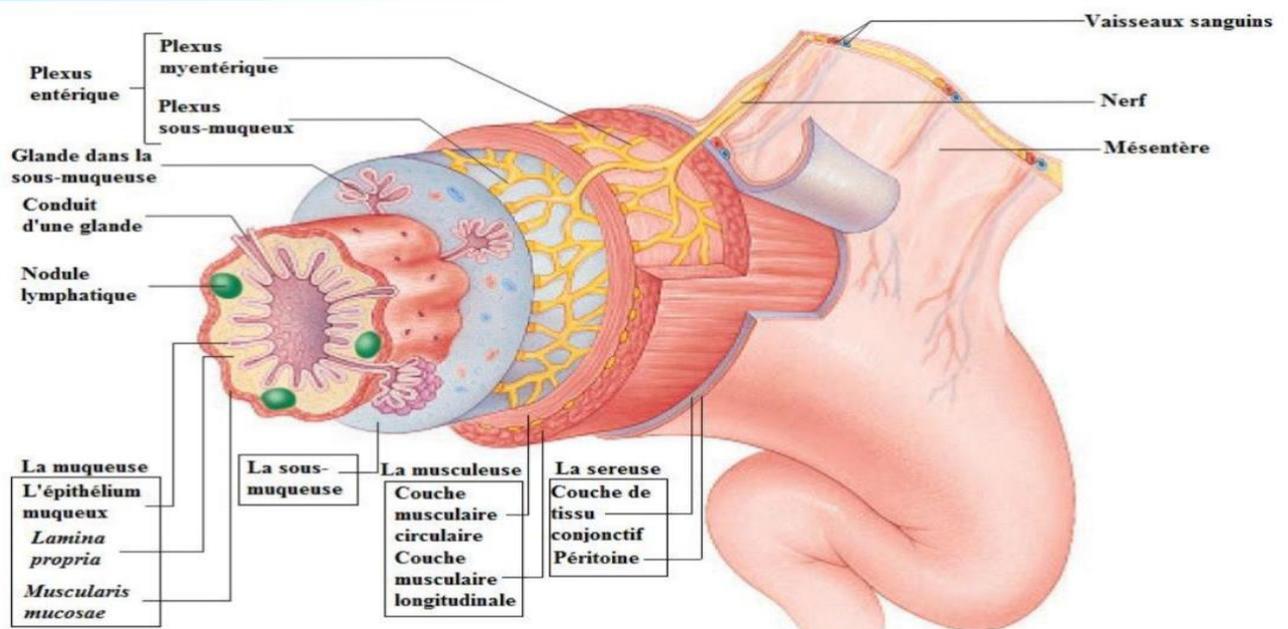


Figure 3 : Anatomie de la paroi du tube digestif (Tate, 2004)

3.1.1.Muqueuse

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

3.1.2.Sous-muqueuse

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et elle envoie des branches collatérales en dedans vers la musculature.

On y trouve aussi un réseau de neurones qui forme le plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) qui contrôle l'activité locale de chaque région (Silverthorn, 2007).

3.1.3.Séreuse

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

3.2. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle

La muqueuse de l'intestin grêle présente une énorme amplification de surface, permettant d'atteindre un total de 200 m², qui est obtenue par les hauts plis de la muqueuse, les valvules conniventes où se trouvent les villosités ainsi que des cryptes. Les cellules elles-mêmes développent à leurs surfaces des petits appendices de cytoplasme, appelés microvillosités (Schaffler et Menche, 2004).

Les plis, villosités et microvillosités, rendent l'intestin grêle 600 fois plus absorbant qu'un intestin serait s'il avait une doublure lisse (Bender *et al.*, 2005) (Fig4).

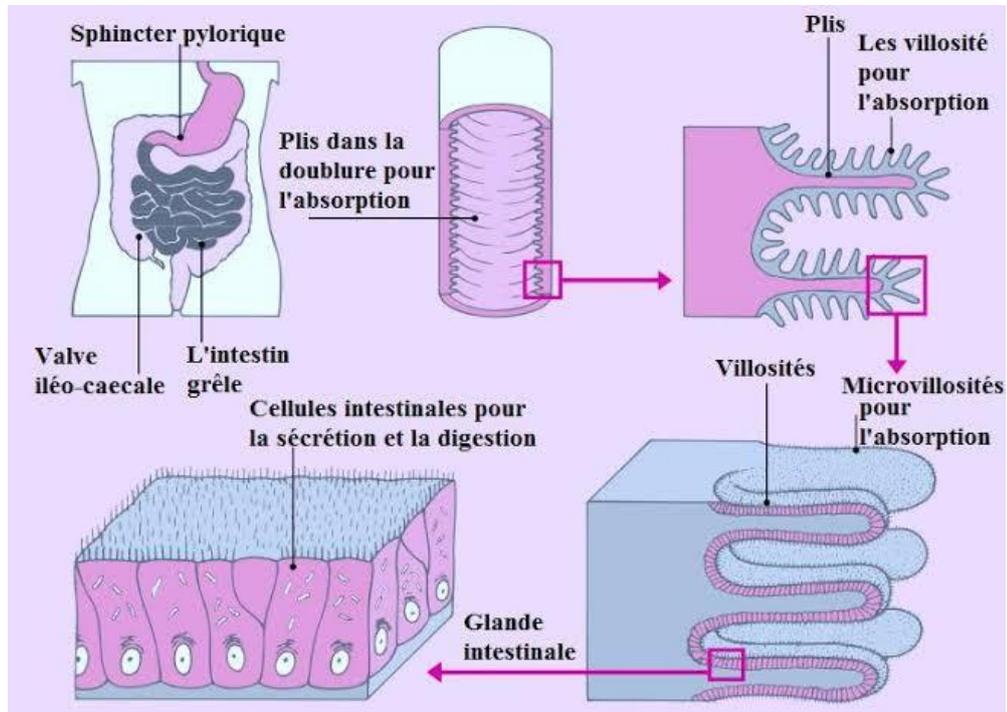


Figure 4 : Structure de la paroi de l'intestin grêle a muqueuse colique

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

4.Système immunitaire de la paroi intestinale

Normalement, la muqueuse intestinale est protégée par une défense immunitaire innée importante, fortifiée par des systèmes de barrières. L'ensemble joue des rôles importants dans la préservation de l'intégrité de la muqueuse et la limitation de l'invasion bactérienne. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue) qui existent sous forme diffuse dans le chorion et d'autres dans les sites organisés dans les plaques de Peyer (Mowat, 2003) ont une fonction principale de différencier entre les antigènes commensaux (micro biote naturel, antigènes alimentaires etc.) et les antigènes pathogènes, afin d'assurer une réponse immunitaire rapide et efficace (Hamada *et al.*, 2002). Les cellules de l'immunité innée (les CD, les monocytes/macrophages et les PNNs) sont également présentes en abondance dans la muqueuse intestinale pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne en identifiant les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée.

Les cellules caliciformes ou en gobelet sécrètent le mucus qui forme à la fois une barrière physique et chimique contre les agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) (McGuckin *et al.*, 2009 ; Roda *et al.*, 2010).

Les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) synthétisent des peptides antimicrobiens (α -défensines, lectines, etc.) dans le mucus. Ces dernières, grâce à leurs propriétés aphipathiques, ont une tendance à lyser les membranes des bactéries séquestrées dans le mucus. (Roda *et al.*, 2010).

Les jonctions serrées intercellulaires (E-cadhérine, N-cadhérine, Occludine, Claudine, ...) existant entre les cellules épithéliales rendent la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses (Roda *et al.*, 2010).

En plus, la paroi intestinale est potentiellement capable de régénérer et rapidement remplacer des cellules endommagées, servant à contrôler et à résoudre en fin de compte la réponse inflammatoire aux blessures.

5. Les fonctions du tube digestif

Les quatre mécanismes fondamentaux du système digestif sont la digestion, l'absorption, la motilité et la sécrétion :

- La digestion est la dégradation mécanique et chimique de macromolécules en unités plus petites absorbables.
- L'absorption est le transfert de substances depuis la lumière du tube digestif vers le liquide interstitiel.
- La motilité est le mouvement de substances dans le tube digestif.
- La sécrétion concerne le transfert de liquide (enzymes, électrolytes, etc.) vers la lumière du tube digestif ou le rejet de substances par des cellules (Silverthorn, 2007).

CHAPITER 02

**LA MALADIE DE
CROHN**

1. Définition de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) qui est chronique et qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche jusqu'à l'anus, soit en sections contiguës ou soit en sections isolées.

L'inflammation peut toucher la muqueuse interne et même traverser l'épaisseur entière de la paroi intestinale; elle se manifeste par l'œdème, une dilatation des vaisseaux sanguins et une perte de fluide dans les tissus. Elle est souvent présente dans l'extrémité inférieure de l'intestin grêle (iléon terminal) qui se joint au gros intestin (colon).

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 ile colite, utilisés de façon interchangeable.(4)

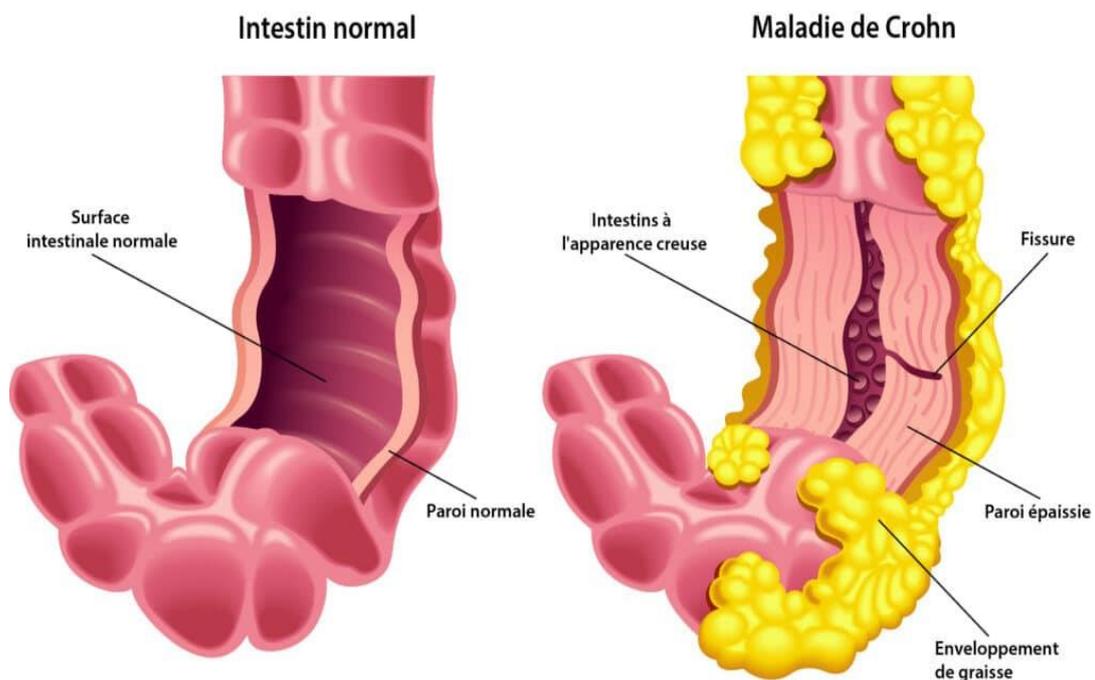


Figure5 : Intestins affectés par la maladie de Crohn (14)

2.Histoire de la maladie

L'histoire de la maladie de Crohn commença depuis le début du 19^e siècle, avec un marquage de série d'évènements en voie de développement d'une compréhension sur cette pathologie.

En 1761, Giovanni Batista Morgagni (1682-1771) décrit le cas clinique d'un jeune homme est décédé d'une perforation de l'iléon terminal. La présentation clinique de ce patient comprend les ulcérations iléales et la lymphadénite mésentérique avec splénomégalie. Ce fut aussi la première description de MC. (Tersigni et Prantera 2010).

En 1913, le chirurgien écossais, Dalziel a donné le premier compte sur la maladie de Crohn lorsqu'il a publié un rapport dans un journal médical écossais. Décrivant pour la première fois cette maladie. Malheureusement, la revue n'était pas bien connue dans la communauté médicale, donc il n'a pas pu créer une prise de conscience considérable pour la communauté (Kirsner, 1988). Par conséquent, cette entité pathologique a été retrouvée en 1932 par Burrill Bernard Crohn (1884- 1983), un chirurgien à l'hôpital Mount Sinai, à New York, avec ses collègues, Ginzberg et Oppenheimer, lorsqu'ils ont décrit pour la première fois la présentation de cette maladie au niveau d'iléon terminal (Day *et al.*, 2003 : Dominique, 2012). Il a alors nommé cette nouvelle pathologie d'après lui-même.

On croyait que la maladie de Crohn affectait exclusivement l'intestin grêle jusqu'en 1960, lorsque Lockhart-Mummery et Basil Morson (pathologiste à l'Hôpital Saint-Marc, à Londres), ont décrit L'atteinte du gros intestin par la maladie de Crohn (Day *et al.*, 2003). Dès lors, il a été important de Différencier la maladie de Crohn colorectale de la RCH au cours du diagnostic, ce qui reste une Partie importante de la tâche des pathologistes gastro-intestinales.

C'est aussi dans les années 1950 que la manifestation anale et Ano-rectale a été complètement décrite (Morson et Lockhart-Mummery, 1959).

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

3. Les signes cliniques de la Maladie de Crohn

Les manifestations initiales de la maladie de Crohn sont souvent insidieuses et vagues, rendant la description rétrospective du cours initial de cette maladie difficile, surtout en présence de symptômes intestinaux non spécifiques. La présentation des symptômes cliniques dépend de la localisation anatomique (tab.1), l'étendue de la maladie. L'apparition de complications et l'implication extra-intestinale (Kohn *et al.*, 2010).

Tableau 1 : Localisation de la maladie et ses symptômes apparentés.

Localisation	Symptômes associées	Références
Jéjunale	Douleurs, amaigrissement, hypo protéinémie due à la perte de protéines intestinales et une perte occulte de sang avec anémie	(De Singly et camus, 2010) (Chrispin et Tempany, 1967)
Grêlique	Possible syndrome occlusif avec syndrome de koening, douleurs d'intensité croissante soulagées par émissions de bruits hydroaériques	(De Singly et camus, 2010)
Iléocolique Droite	Diarrhée plutôt hydrique, douleurs de la fosse iliaque droite parfois pseudo-syndrome appendiculaire ou palpation d'une masse droite	(De Singly et camus, 2010)
Colique	Diarrhée sanglante accompagnée de douleur de type colique précédant l'émission de selles	(De Singly et camus, 2010)
Anopérinéale	Douleurs anales, ulcérations, fistules, ou abcès de l'anus	(De Singly et camus, 2010)

3.1. Symptômes cliniques

Les symptômes de la maladie de Crohn comprennent généralement la diarrhée pendant plus de 6 semaines, les douleurs abdominales, la fièvre inexplicée, le malaise. L'anorexie et/ou la perte de poids. La dysphagie, les vomissements et les douleurs épigastriques liées aux lésions gastro-intestinales supérieures sont moins typiques et représentent des manifestations initiales rares (Kohn *et al.*, 2010).

La diarrhée chronique est le signe le plus fréquent et multifactoriel. Elle peut survenir comme parmi des séquelles de résection intestinale, malabsorption des acides biliaires, pullulation microbienne chronique et après des formations des fistules grêlo-grêlique ou grêlo-colique. Les douleurs abdominales sont peu intenses et caractérisées par une évolution par crise. Elle indique l'existence d'une sténose incomplète sur un segment digestif.

La 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 (Balianet *al.*, 2008)

Le mégacôlon toxique est une complication rare qui peut survenir lorsque la maladie de Crohn affecte le gros intestin (côlon). Le gros intestin arrête ses contractions normales et se dilate, entraînant parfois une péritonite. La chirurgie est parfois actions extra-intestinales (CEI) sont communes aux MICI et doivent être systématiquement recherchées. Elles surviennent chez 20 à 25% des patients. Souvent plus symptomatiques que la maladie elle-même, elles sont plus liées au traitement qu'à la pathologie (Rowe et Lichtenstein, 2012), à l'instar de l'ostéoporose survenant après une corticothérapie au long cours. Cependant, certaines de ces manifestations sont d'origine immune et les MICI sont fréquemment associés à des atteintes auto-immunes à proprement parler (Danese *et al.*, 2005).

Les CEI concernent le plus souvent la peau, les yeux, les articulations, les voies biliaires et les poumons. La grande concordance de CEI entre parents au premier degré et frères et sœurs suggère une contribution génétique dans leur apparition (Rothfuss *et al.*, 2006).

3.2.Complications

3.2.1.Complications intestinales

Les sténoses (rétrécissement d'une partie du tube digestif) sont fréquentes. Elles peuvent entraîner une occlusion intestinale. Quand elles sont inflammatoires, elles rétrocedent sous traitement médical. Si la lésion est cicatricielle, l'obstacle peut être levé sous endoscopie ou par la chirurgie.

Les fistules (communication anormale entre diverses cavités de l'organisme à travers les muqueuses) peuvent être entérovésicales, entéroentériques, entéromésentériques,

entérocutnées, recto vaginal et péri-anales. Ces dernières sont observées chez 90% des patients. La présence d'une masse inflammatoire de l'hypochondre droit peut entraîner une compression urétérale avec Hydronéphrose.

Les colites infectieuses sont une complication fréquente avec, au premier rang. Celles à *Clostridium difficile*. Les fistules entéromésentériques sont sources de péritonites.

Le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est considéré comme plus élevé chez les patients atteints de MC avec un risque relatif (RR) de 31,2 comparés à la population générale.

Cependant, le risque réel reste faible, du fait de la rareté de ces cancers qui représentent moins de 5% des cancers gastro-intestinaux. Par ailleurs, aucun moyen de surveillance n'est disponible (Boirivant et Cossu, 2012).

Chez un patient atteint d'une MC touchant l'intégralité du colon, le risque de cancer du colon est le même que celui d'un patient avec une RCH et il augmente avec la durée de la maladie (Rowe et Lichtenstein, 2012). Sa prévention nécessite au minimum une coloscopie tous les deux ans, à partir des 8 ans suivant le diagnostic :

3.2.2. Les complications extra-intestinales

Elles peuvent être directement liées à la maladie atteintes articulaires (spondylarthropathies, arthrites périphériques...), oculaires (épisclérites, iridocyclite), cutanées (érythème noueux, Pyoderma gangrenosum...), aphtes, cholangite sclérosante primitive, lithiase biliaire, anémie Les traitements corticoïdes prolongés sont responsables d'ostéoporose et favorisent les infections.

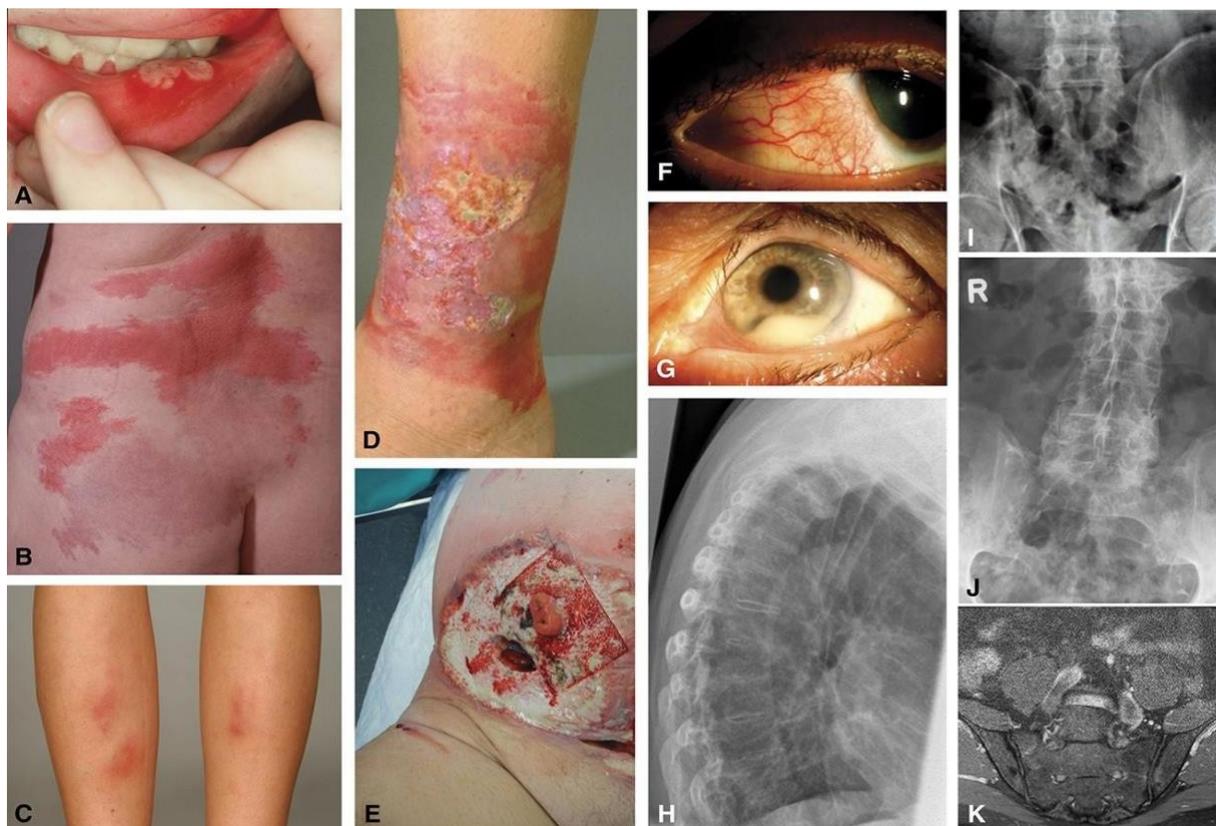


Figure 6 : Principales manifestations extra-intestinales de la MC (Vavricka *et al.*, 2015).

3.3. Les facteurs de gravité

Plus la maladie s'est déclarée tôt et plus son évolution est péjorative. En phase d'état les facteurs de gravité sont la présence de lésions anales, la nécessité de recourir aux corticoïdes, la consommation de tabac et l'extension des lésions. Par contre la notion de maladie familiale et les CEI n'influent pas sur le cours de la maladie.

3.4. Mortalité

La mortalité est plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale avec un OR (Odds Ratio) entre 1,52 et 5. Du fait des progrès dans la prise en charge des patients, cette Mortalité a nettement diminué ces 30 dernières années (Cosnes *et al.*, 2011)

La majorité des décès sont directement imputables aux complications de la MC (malnutrition, complications postopératoires, cancers intestinaux). La consommation de

tabac entraîne des risques de décès plus élevés par complication respiratoire ou cancer des voies aériennes, mais ils ne sont pas directement liés à la maladie (Jess *et al.*, 2002).

4.L'évaluation de la maladie de Crohn

Le plus souvent, la maladie de Crohn évolue par poussées plus ou moins rapprochées et plus ou moins intenses, entrecoupées de périodes de rémission durant lesquelles la personne n'a plus de symptômes. L'évolution de cette maladie diffère d'une personne à l'autre. Certains malades éprouvent des difficultés au quotidien durant les poussées et leur qualité de vie est altérée.

Divers problèmes peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie de Crohn :

- une occlusion intestinale (arrêt de la progression des selles dans l'intestin), le plus souvent liée à une sténose .
- une péritonite (infection du péritoine) par perforation de la paroi intestinale .
- une hémorragie digestive .
- un abcès dans la zone de l'anus et du périnée.

D'autres maladies peuvent s'associer à l'atteinte digestive de la maladie de Crohn :

- des atteintes articulaires (douleurs articulaires avec une atteinte fréquente de la colonne vertébrale ou spondylarthrite) .
 - une uvéite (inflammation de certaines structures de l'œil : iris, choroïde) : œil rouge, douloureux et larmoyant, avec des troubles de la vue .
 - un érythème noueux (boursoufflures de la taille d'une noix, dures, rouges et douloureuses, sur les jambes et les avant-bras) .
 - des aphtes buccaux, fréquentes dans la maladie de Crohn .
 - des problèmes vasculaires favorisés par l'inflammation...
-
- Par ailleurs, chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn, on peut observer un retard de croissance et/ou de puberté, ainsi que des difficultés scolaires en raison de l'impact de la maladie de Crohn sur la vie quotidienne.

Chez l'adulte, la vie de tous les jours peut aussi être affectée, avec notamment des répercussions psychologiques et un impact socioprofessionnel.

- Enfin, à long terme, le risque de cancer du côlon ou de l'intestin augmente chez les malades atteints par la maladie de Crohn (surtout s'ils présentent des lésions étendues). Des iléo coloscopies sont réalisées régulièrement pour détecter au plus tôt une lésion suspecte. (7)

5. Physiopathologie

On ne connaît pas la cause exacte de la maladie de Crohn, mais il est certain que cette maladie comporte une composante auto-immune il y a, cependant, une association de facteurs qui s'avèrent associé avec la Maladie de Crohn.

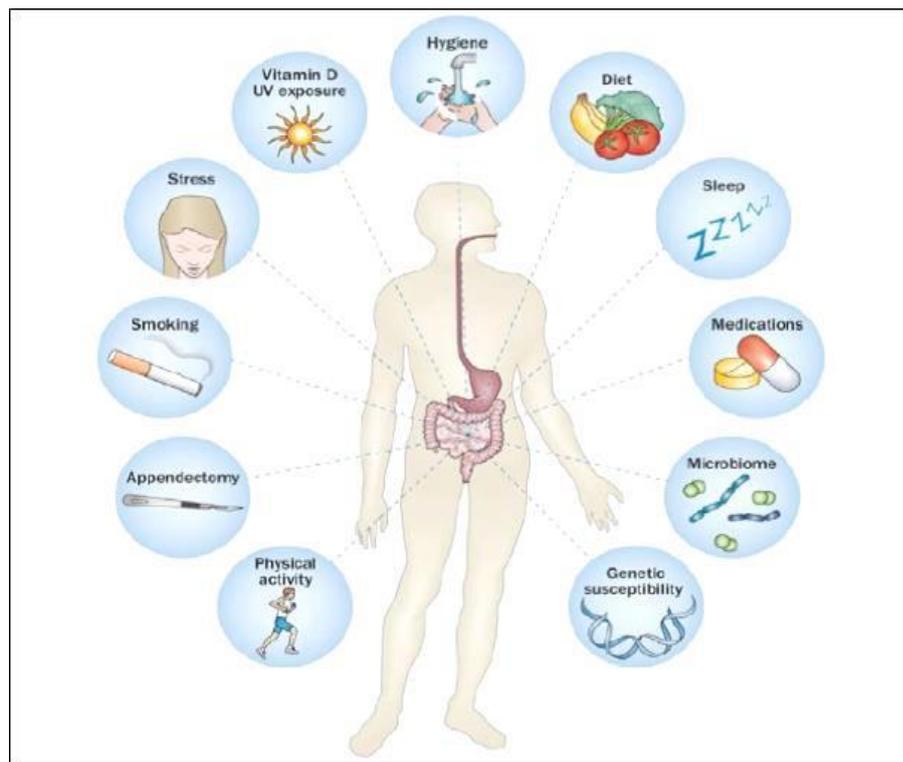


Figure 7 : Schéma montrant l'interaction entre génétique, immunologie, environnement et micro biome dans la physiopathologie de la MC (Ananthkrishnan, 2015).

5.1.Prédisposition génétique

La fréquence des formes familiales, la susceptibilité ethnique, l'association à des syndromes génétiques sont en faveur d'une composante génétique à la MC.

Une histoire familiale est le premier facteur de risque relatif d'être atteint d'une MC pour un parent au premier degré de sujet atteint se situe entre 10 et 15. Le taux de concordance pour la MC chez des jumeaux monozygotes est de 58% versus moins de 4% chez les jumeaux dizygotes.

Des différences d'incidence ont permis de démontrer l'existence de facteurs étlinique prédisposant aux MICI. Les juifs ont un risque élevé de MICL Parmi eux les juifs ashkénazes d'Europe centrale ont le risque le plus élevé.

Plusieurs gènes de susceptibilité à la maladie de Crohn ont été identifiés chromosomes en particulier les chromosomes 12 et 16 (gène NOD2 ou CARD15) (William, 2006). Le premier gène de susceptibilité à la MC a été découvert en 2001 dans le locus IBD-1, sur le chromosome 16 et nommé NOD2. Il code pour une protéine intracellulaire (CARD 15) qui joue un rôle dans l'immunité innée, car elle est capable de reconnaître des composants bactériens et de réguler des voies inflammatoires dépendantes de NF-kB.

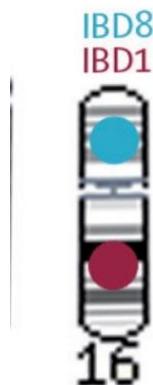


Figure 8: le chromosome 16 et le locus IBD-1 (15)

La protéine CARDIS est exprimée notamment dans les cellules épithéliales intestinales et dans les cellules de Paneth, particulièrement nombreuses dans l'iléon terminal, siège électif de la MC (Laurent *et al.*, 2006).

Une étude d'association pangénomique (GWAS) et méta-analyses, on identifie et confirme 71 loci de susceptibilité pour la maladie de Crohn sur 17 chromosomes jusqu'à présent. L'identification de loci de susceptibilité a amélioré la compréhension des causes de la maladie en fournissant des indices importants sur les voies cruciales et perturbées du système immunitaire intestinal (Daniel et William, 2012).

Trois principales variantes ou polymorphismes du gène NOD2 ont été fortement associés à la MC : une mutation par décalage du cadre de lecture en position 1007 (1007fs). Une conversion de la glycine en arginine au niveau du résidu d'acide aminé 908 (G908R) et une conversion de l'arginine en tryptophane au niveau du résidu d'acide aminé 702 (R702W) (Ogura *et al.*, 2001 ; Hugot *et al.*, 2001 ; Lesage *et al.*, 2002) (Fig9).

CARD15/NOD-2

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

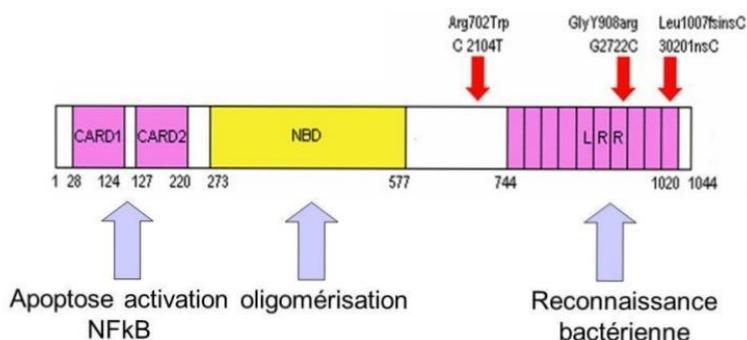


Figure 9 : Représentation schématique du gène et de la protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes (Mennecier, 2011).

5.1.1. Rôle de la protéine NOD2

La protéine NOD2 codé par le gène NOD2/CARD15, est un capteur intracellulaire de peptidoglycane appelé MDP, dans les parois cellulaires bactériennes (Inohara *et al.*, 2003) tandis que NOD1 (variant de la protéine NOD2) détecte une structure spécifique, conservée

de peptidoglycane appelée GM-TriDAP (Girardin *et al.*, 2003). La variété de signaux inflammatoires comme le LPS, le facteur TNF et l'IFN- γ peuvent induire l'expression de NOD2 (Hisamatsu *et al.*, 2003 ; Rosenstiel *et al.*, 2003).

En revanche, les protéines NOD2 et NOD1, régulent la production de cytokines en réponse à tous les types de bactéries pathogènes (Werts *et al.*, 2011) par déclenchement des voies mitogènes (voies MAPK), qui induit la production de cytokines (TNF et IL-16) et de peptides antimicrobiens (Abraham et Cho, 2006) afin de maintenir l'homeostasie intestinal (Fig10).

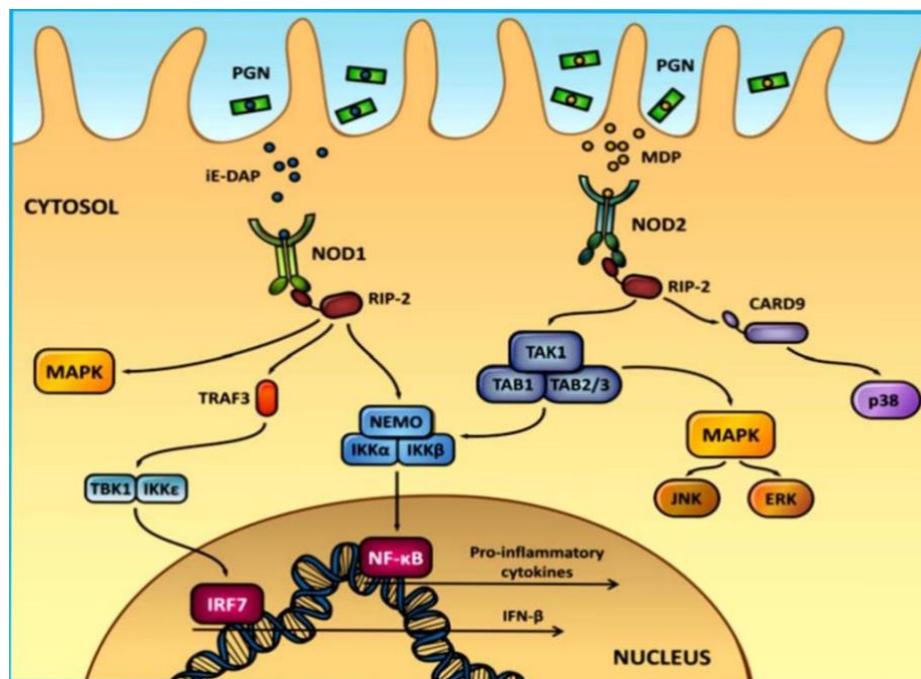


Figure 10 : Signalisation pro-inflammatoire médiée par NOD1 et NOD2. NOD1 et NOD2 détectent leurs ligands de peptidoglycane (GM-triDAP) et le MDP respectivement, pour déclencher l'inflammation par le recrutement de RIP-2 et le déclenchement des voies NF- κ B et MAPK pour stimuler la production de cytokines inflammatoires (Kaparakis-Liaskos et Philpott, 2013).

5.1.2.Gènes d'autophagie

Deux gènes impliqués dans l'autophagie hautement associés à la maladie de Crohn sont ATG16LI et le gène IRGM (McCarroll *et al.*, 2008). L'autophagie est un mécanisme permettant d'éliminer les composants intracellulaires, y compris les organites, les corps apoptotiques et les microbes, par une auto-dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes en voie d'élimination des micro-organismes pathogènes (Zijlstra *et al.*, 1994).

En outre, une interaction fonctionnelle entre les gènes susceptibles à la maladie de Crohn (exemple ATG16L1 et NOD2), semble induire une stimulation microbienne significative. Par exemple, l'expression de l'allèle du gène ATG16L1 associé à la maladie de Crohn (ATG16LI T300A) entraîne une altération de l'autophagie et de la présentation d'antigène (Travassos *et al.*, 2009). Cette interaction suggère que l'autophagie peut fonctionner comme un point clé d'intersection parmi plusieurs gènes susceptibles. La voie de l'autophagie contribue également à la tolérance des cellules T à plusieurs niveaux, ce qui suggère que les polymorphismes des gènes d'autophagie associés à la maladie de Crohn pourraient augmenter la susceptibilité d'un patient à l'inflammation intestinale par les défauts de la tolérance des cellules T (Levine et Deretic, 2007).

5.2.Facteurs environnementaux

La répartition des MICI dans le monde est très inégale. Elles sont plus fréquentes dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. En Europe, le nord de la France se caractérise par une incidence plus élevée de MC (William, 2006), et des rapports d'une augmentation de l'incidence dans les régions périurbaines, et rurales (Daniel et William 2012).

5.2.1.Le facteur le mieux identifié est le tabac

Le tabac favorise le développement de la maladie de Crohn et aggrave son développement, la maladie de Crohn survient plus fréquemment chez les fumeurs dont le risque relatif de développer cette affection est 2 fois plus élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé sans

relation avec la quantité de cigarettes consommée. Une fois déclarée, la maladie de Crohn a une évolution plus sévère chez les fumeurs même chez ceux dont la consommation est faible (moins de 10 cigarettes par jour). Le nombre de poussées chez le patient ayant une maladie de Crohn est augmenté de 50 % et associé avec une prescription plus fréquente d'une corticothérapie ou d'immunosuppresseurs. Un patient ayant une maladie de Crohn et qui continue de fumer perd 50% de chance de pouvoir stabiliser la maladie.



Figure 11: Le tabac(16)

5.2.2. Les facteurs alimentaires n'ont pas été clairement identifiés

L'existence d'un gradient nord/sud pour la maladie de Crohn et l'apparition d'une maladie de Crohn chez un seul des jumeaux habitant dans un pays différents que son frère a inévitablement suggéré l'alimentation comme facteur favorisant

Il a été retrouvé, mais de façon non certaine, qu'une consommation importante de saccharose (confiseries, pâtisseries, boissons sucrées) et/ou une diminution de la consommation de fibres alimentaires pouvaient favoriser l'apparition d'une maladie de Crohn.

5.2.3. Facteurs psychologiques

Aucune relation claire n'a été établie avec certitudes entre des facteurs psychologiques ou des événements de la vie et l'apparition de la maladie de Crohn. En revanche, il semble attendu que des jeunes adultes, se sachant porteurs d'une maladie chronique et dont les poussées sont imprévisibles, présente un retentissement psychologique.

5.2.4.Les contraceptifs oraux

Chez la femme, les études suggèrent que la contraception orale peut augmenter le risque de 1,3 dans la survenue de maladie de Crohn. Mais cela reste à confirmer.

5.2.5.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Différentes études ont suggéré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pouvaient révéler et déclencher des poussées de maladie de Crohn. Ils sont le plus souvent déconseillés chez un patient porteur d'une maladie de Crohn.

Rôle des germes infectieux spécifiques : La maladie de Crohn résulte de l'association de facteurs génétiques et environnementaux qui vont entraîner une activation de système immunitaire de l'intestin. Cette activation pourrait faire intervenir des agents infectieux spécifiques comme le virus de la rougeole, mais aussi des virus ou des bactéries qui touchent préférentiellement le tube digestif. L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn en Suède dans les années 1950 de façon concomitante à une épidémie de rougeole a fait évoquer un lien entre ces deux phénomènes. Mais il n'existe actuellement aucun lien démontré entre le virus de la rougeole et/ou un antécédent de vaccination contre la rougeole dans la survenue d'une maladie de Crohn. Il a été montré que les lésions de la maladie de Crohn se situent essentiellement au niveau des zones riches en tissus lymphoïde au niveau de l'iléon qui sont aussi atteintes lors des affections intestinales virales (rota virus, astrovirus) ou bactériennes (salmonella, shigella). D'autres bactéries semblent être plus présentes dans le tube digestif chez les patients ayant une maladie de Crohn comme le Myco-bacterium-para-tuberculosis et la listeria monocytogene. Mais les arguments en faveur de l'intervention d'un agent infectieux spécifique à l'origine de la maladie de Crohn sont actuellement non confirmés (5).

5.3.Facteurs immunologiques

Les lésions de la maladie de Crohn consistent en régions d'inflammation qui traversent toute la paroi intestinale depuis la lumière. Trois modèles possibles de l'inflammation dans la maladie de Crohn :

1. la perte de l'intégrité intestinale peut mener à une accrue des bactéries et à une augmentation du recrutement et l'activation des cellules inflammatoires.
2. une autre possibilité serait que les cellules dendritiques qui sondent la population Bactérienne dans la lumière au moyen de leurs ramifications intra épithéliales, ou à la baside cellules M, stimulent l'activation des cellules T effectrices ou qu'elles inhibent l'activité des cellules Treg, peut être en produisant de l'IL-6.
3. enfin, l'activation des macrophages en réponse aux produits d'origine bactérienne Peut stimuler la surproduction d'IL-12 et de IL-23, ce qui amplifierait les fonctions TH1 et TH17, avec une augmentation de la libération d'IFN- γ et la formation de TNF membranaire des variantes de NOD2 associés à la prédisposition à la maladie de Crohn peuvent mettre en péril l'intégrité de la barrière épithéliale en diminuant la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth et/ou ils peuvent modifier la quantité ou les types de cytokines inflammatoires produites par les cellules dendritiques et/ou les macrophages. Des variantes d'une chaîne de l'IL-23R ont aussi été associées au risque de développer la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, ce qui refléterait le rôle important de l'IL-23 dans les réponses cellulaires TH17 (Anthony, 2009).

5.3.1.Dysfonctionnement du système immunitaire

Celle-ci se caractérise par un défaut de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique : la réponse immunitaire innée est la première ligne de défense immédiate et non spécifique de l'organisme. Toute une cascade de mécanismes se déclenche, en lien avec l'augmentation de la perméabilité intestinale, notamment vis-à-vis des bactéries du tube digestif, qui sont alors capables d'induire une inflammation et d'attirer les cellules immunitaires vers la paroi.

Ces cellules immunitaires spécialisées vont déclencher une réponse spécifique contre les composants de la flore intestinale du patient, provoquant une inflammation persistante de l'intestin grêle ou du côlon.

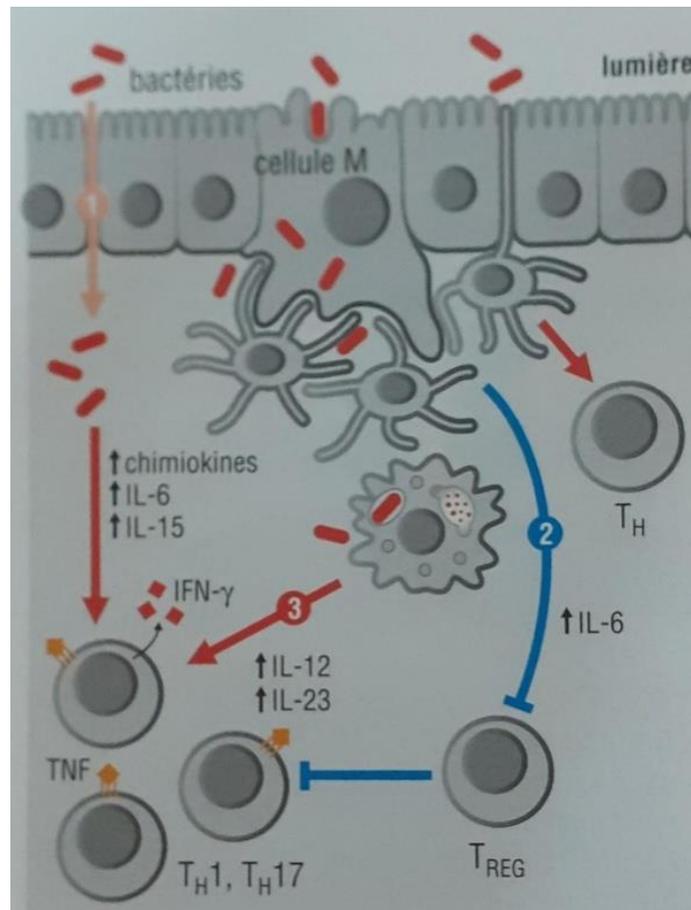


Figure 12 : Les modèles possibles de l'inflammation dans la MC (Anthony, 2009)

5.4. Le rôle du micro-biote intestinal

Le micro-biote intestinal joue un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la synthèse de vitamines D et K et la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal (Sasaki et Klapproth, 2012). Plusieurs expériences menées sur au moins 11 modèles animaux différents ont conclu que ni la colite ni l'activation immunitaire ne pouvaient se développer en absence

de ces bactéries commensales, (Sartor, 2004). Cette proposition suppose le fait que l'iléon terminal et le côlon, les deux sites contenant la plus grande densité de micro-biote, sont les sites fréquemment touchés par les lésions de la maladie de Crohn.

L'implication de plusieurs organismes commensaux, tels que *E.coli* ainsi que *Bacteroides*, *Enterococcus* et *Klebsiella* dans la maladie de Crohn a été démontrée. D'autres espèces telles que certains *Lactobacillus* et *Bifido-bacterium* semblent avoir un effet protecteur (Sasaki et Klaproth, 2012). Certains microorganismes sont hautement suspectés de jouer le rôle déclencheur de la maladie de Crohn, qui sont, *Mycobactérie Aviumssppara-tuberculosis* et *Escherichia coli* adhérents invasifs (AIEC) (Darfeuille-Michaud *et al.*, 2004).

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

6.La relation entre l'agent pathogène et l'immunité

6.1.Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale

Le nombre de cellules caliciformes sécrétant les mucines qui constituent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal est diminué dans les MICI. De plus, l'utilisation de puces à ADN

a révélé une diminution de l'expression des gènes codant les mucines dans l'iléon et le côlon des patients.

La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin. Or, dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes (Occludines, cadhérines et caténines) sont en quantité réduite. Les cellules épithéliales constituent également la première ligne de défense contre l'invasion par des organismes pathogènes. En communication constante avec la flore liminale, elles sont capables d'identifier les composants bactériens pathogènes par leurs récepteurs aux peptides bactériens extracellulaires TLR (tollé-like receptor) et intracellulaires NOD2(ouNOD2/CARD15 pournucléotide-building oligomerization Domain/capasse-activating recruitment Domain 15). Elles s'activent alors pour produire des peptides antimicrobiens (β -défensines HBD) et expriment des molécules du CMH afin d'amorcer la réponse immunitaire adaptative de la muqueuse. Dans les MICI, il existe un défaut fonctionnel de la barrière constituée par les peptides antimicrobiens. Si la RCH est associée à une très forte production d'HBD2, 3 et 4, l'induction de ces HBD est en revanche faible dans la MC. Ce déficit de HBD2 chez les malades souffrant de MC à localisation colique pourrait s'expliquer par un nombre réduit de copies du gène HBD. Les cellules de Paneth, localisées à la base des cryptes intestinales, sécrètent elles aussi des peptides antimicrobiens (α -défensines ou HD) en réponse à la détection de composants bactériens pathogènes par les récepteurs TLR et NOD. Dans la RCH, la production des HD5 et 6 est fortement augmentée, alors qu'elle est basse dans la MC iléale. Le défaut de synthèse de HD5 associé au développement d'une MC iléale résulterait d'un défaut du fonctionnement des cellules de Paneth causé par des mutations de NOD2. Globalement, les données actuelles suggèrent que, dans la RCH, les changements d'expression des défensines sont secondaires à l'inflammation alors que dans la MC iléale, ils pourraient être la cause de l'altération de l'immunité innée muqueuse (6).

6.2.Dérégulation de la réponse immunitaire innée

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse contribue à la perméabilisations de l'épithélium intestinal. Celle-ci a pour conséquence l'augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Dans la MC, ces

interactions seraient encore facilitées par un défaut de la clairance bactérienne 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, ce qui activerait les cellules sentinelles de l'immunité innée : les cellules dendritiques (CD) de la muqueuse.

Les cellules dendritiques sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T. Elles présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ naïfs (Th0) dont elles favorisent la différenciation en lymphocytes T régulateurs (Trég), garantissant ainsi la tolérance à la flore commensale. En cas d'infection, les CD activées par leurs récepteurs TLR et NOD2 produisent des cytokines pro-inflammatoires et favorisent la différenciation des lymphocytes T effecteurs Th1, Th2 et Th17, ce qui amorce une inflammation locale persistante. La balance des cytokines sécrétées déterminera l'équilibre entre les différents types de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs. Dans les MICI, une activation excessive des cellules dendritiques est observée au niveau des sites inflammatoires. Il en résulte une très forte différenciation des lymphocytes effecteurs de type CD4⁺ et CD8⁺ et des autres cellules effectrices telles que les Natural killer (NK et NKT) et une abolition de la production de cellules Trég. Le défaut de lymphocytes Trég participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de bactéries commensales qui normalement sont tolérées par le système immunitaire muqueux (tolérance périphérique). Cette rupture de tolérance périphérique perpétue alors l'inflammation. L'excès d'activation des CD est principalement la conséquence d'anomalies du fonctionnement des récepteurs TLR et NOD qui détectent les composants bactériens. En effet, dans les MICI, les altérations des mécanismes épithéliaux de l'immunité innée auraient pour origine une modification des patrons d'expression des TLR. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire vis-à-vis des bactéries de la lumière intestinale engendré par les TLR est confortée par la description de polymorphismes des gènes TLR1, 2, 4 et 6 associés au développement des MICI. L'existence de polymorphismes pathogéniques du gène NOD2 est en faveur d'un mécanisme défectueux de la prise en charge antigénique par les récepteurs TLR et NOD2. Les trois mutations majeures de NOD2 (Gly908Arg, Arg702Trp et Leu1007fsinsC) sont retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez 10 à 15 % des patients atteints de MC. L'utilisation de souris Knock-in a permis d'évaluer les fonctions de variant de NOD2 et de montrer que les souris possédant une mutation NOD2 Leu1007fsinsC ont une susceptibilité plus grande que les souris sauvages à l'induction d'une

colite par le sodium d'extra sulfate. La colite est accompagnée d'une sur activation de la voie du nucléaire factor kappa B (NF- κ B) et d'une augmentation de la sécrétion d'IL (interleukine)-1 β . Ces résultats, en désaccord avec les données cliniques qui associent les mutations de NOD2 à une diminution d'activité de NF- κ B, pourraient s'expliquer par l'existence d'une régulation négative exercée par la protéine NOD2 sur la voie de signalisation des récepteurs TLR2. Dans le cas où NOD2 est mutée (Leu1007fsinsC), celle-ci n'inhiberait pas la voie TLR-NF- κ B, conduisant à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires en présence de bactéries commensales et/ou pathogènes. Le dérèglement de la voie de signalisation TLR2 et la mise en place d'une réponse immunitaire de type Th1 avec production excessive de cytokines pro-inflammatoires chez les souris Leu1007fsinsC vont dans ce sens. Ainsi, chez les porteurs de ces variant, la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation par les composants bactériens et l'élimination des microbes intracellulaires sont altérées (6).

6.3.Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

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. Quand la MICI est active, il y a un déséquilibre entre le nombre de lymphocytes T effecteurs (Th) et de lymphocytes T régulateurs (Trég). Dans les MC, ce sont les lymphocytes Th1, caractérisés par une production élevée d'IL-2 et d'IFN γ (interféron), qui prédominent. À l'inverse, dans la RCH, la muqueuse des patients est infiltrée majoritairement par des lymphocytes Th2 atypiques que caractérise la production d'IL-5, d'IL-13 et de TGF β (transforming growth factor). De plus, les recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de cellules T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance des populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI. Les 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 lymphocytes T 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 Trég (anti-inflammatoires) et Th17 (pro-

inflammatoires) est primordial. Les associations génétiques impliquant le gène du récepteur IL-23R dans les MICI ont donc conduit naturellement à suspecter cette sous-population effectrice qui a une forte activité inflammatoire, promeut 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. L'hypothèse avancée est celle d'une contribution de la voie de signalisation de l'IL-23R à l'inflammation qui provoquerait une altération de la synthèse des peptides antimicrobiens et favoriserait l'état pro-inflammatoire Th17. L'IL-23 favorise en effet le développement et l'expansion de cellules T mémoire pathogènes et en particulier la survie et l'expansion clonale des Th17.

Outre le rôle de cytokines telles que l'IL-23, la modification du patron d'expression des chimio kinés (ou cytokines chimio-attractives) peut également provoquer l'afflux anormal de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale. L'expression de très nombreuses chimio kinés (en particulier : IL-8, granulocyte chimiotactique-protéine-2 GCP2, growth-regulated-protéine α et β GRO α et GRO β , épithélial neutrophil activating protéine 78 ENA-78, etc.) et de leurs récepteurs (CXCR1, CXCR2, etc.) est augmentée pendant la phase active des MICI. Dans les MICI, un défaut de la production des chimio kinés ou un défaut de la régulation des voies de transduction de leurs récepteurs pourrait contribuer à la perte d'intégrité épithéliale en induisant la production locale de radicaux libres et l'afflux des leucocytes dans la muqueuse grâce à une forte angiogenèse

Enfin, la RCH et la MC sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de lymphocytes B plasmatiques. Dans la muqueuse, les taux d'immunoglobulines G1 (IgG1), IgG2, IgM et IgE sont augmentés tandis que la concentration d'IgA sécrétoires est diminuée. De plus, la activation des cellules B dans les MICI entraîne une forte production d'auto-anticorps muqueux de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale. Ces observations suggèrent un déséquilibre en défaveur des anticorps de sous-type protecteur (IgA) et en faveur des anticorps de sous-type agressif (IgG) entretenant l'inflammation de la muqueuse (6).

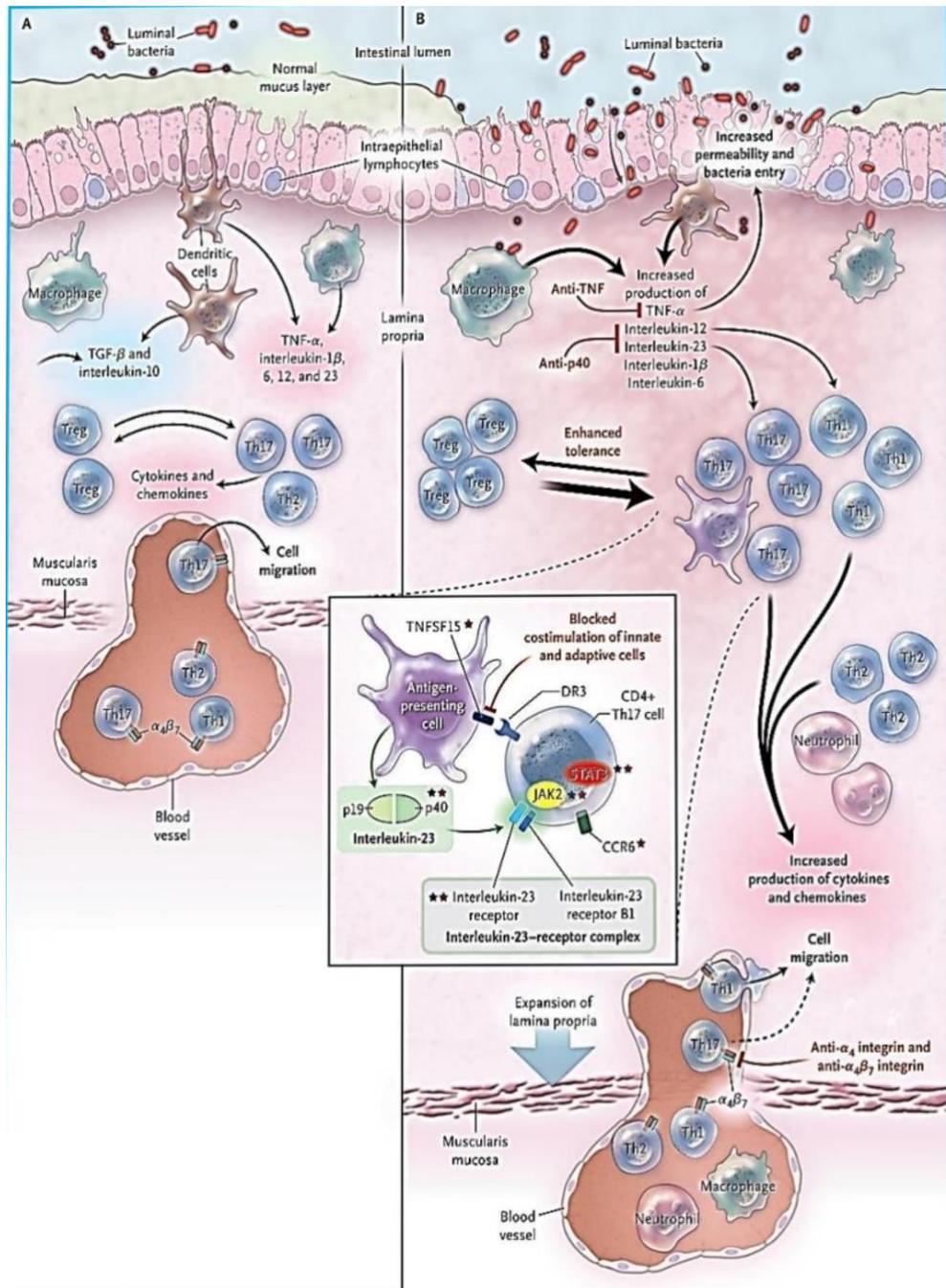


Figure 13 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B) (Abraham et Cho, 2009).

7. Lediagnostic et le bilan initial de maladie de Crohn

Aucun test biologique ou radiologique n'est spécifique du diagnostic de la maladie de Crohn. Le diagnostic de la Maladie de Crohn s'effectue sur l'accumulation de plusieurs éléments L'interrogatoire et l'historique de la maladie, l'examen clinique, les tests. Sanguins, les examens radiologiques et anapathologiques (10).

7.1.L'histoire médicale

Début des symptômes : sang ou mucus , ou les deux dans les selles , L'incontinence crampes , diarrhée nocturne , voyages et l'histoire alimentaire , récente infections intestinale , Utilisation des drogues non - stéroïdiens anti - inflammatoire , statul appendicectomie ; tabagisme actif ou passif , des antécédents familiaux de maladie de Crohn ou la maladie inflammatoire de l'intestin : gastro - entérite récente . Dépister les symptômes extra intestinaux [Daniel et William, 2012].

7.2.Bilanmédicale

Peut être utilisé pour rechercher une anémie causée par des saignements. Des tests. sanguins peuvent également découvrir un grand nombre de globules blancs , ce qui est un signe d'inflammation ou d'une infection quelque part dans le corps (vitesse de sédimentation ...) de carence en vitamine témoignant d'une malabsorption , des tests de la fonction hépatique , In bilirubine , la transferrine , la ferritine . Le sang est prélevé au bureau d'un professionnel de la santé ou de l'établissement commercial et envoyé à un laboratoire pour analyse [Daniel et William, 2012].

Un dosage des anticorps sériques peut être effectué afin d'orienter le diagnostic. En effet, les patients atteints de MC présentent plus fréquemment des anticorps péri nucléaire anti - neutrophile (pANCA) et anti - *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) par rapport à la population générale, alors que dans la RCUH ce sont uniquement le pANCA qui sont présents. Les statuts sérologiques ANCA + / ASCA- pour la RCUH et ANCA- / ASCA + pour la MC peuvent apporter une aide à la classification des patients entre ces deux sous groupes,

cependant ces tests restent peu sensibles. Une évaluation du stade clinique de la maladie peut être effectuée selon différents critères. Un des index utilisé est l'index d'activité CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Basé sur des données cliniques et biologiques.

7.3. Études microbiennes

Les coprocultures pour la recherche du *Clostridium difficile*.

7.4. Examenana pathologique

Au moins deux échantillons de biopsie provenant d'au moins cinq segments y compris l'iléon (Daniel et William, 2012) A l'examen macroscopique, les lésions intestinales des maladies de Crohn sont segmentaires, avec intervalles de muqueuse saine. Il existe différents types de lésion :

- ulcérations aphtoides (Fig. 14).
- ulcérations pro-profondes serpigneuses étendues.
- sténoses dues à l'épaississement de la paroi.

Ces différentes lésions peuvent être le point de départ d'abcès ou de fistules dans les organes de voisinage.

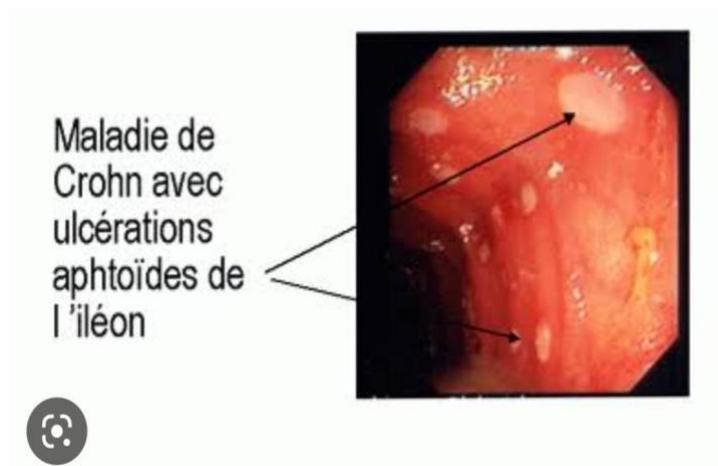


Figure 14 : Des ulcérations aphtoides dans la MC (8) .

A l'examen microscopique, les lésions sont polymorphes souvent focales avec alternance de plages lésées et de plages saines. Cette hétérogénéité justifie des biopsies multiples et étagées. 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 transmuraux touchant toute la paroi intestinale de la muqueuse à la séreuse (11).

7.5. Radiologie et endoscopie

Les examens morphologiques permettent de mettre en évidence les lésions spécifiques de la Maladie de Crohn et d'en repérer l'étendue et la gravité des lésions.

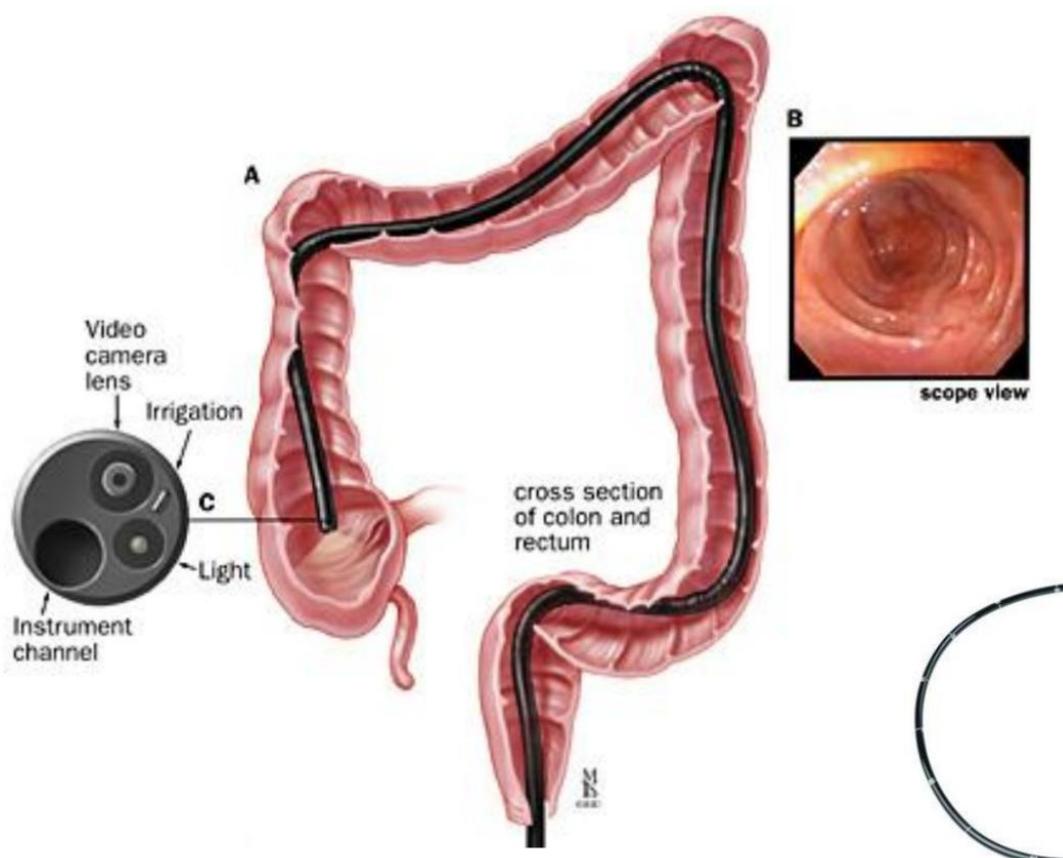


Figure 15 : A-position de la coloscopie dans le colon, B-vue endoscopique, e- l'extrémité de la coloscopie (9).

La confirmation du diagnostic de maladie de Crohn s'effectue à l'aide d'une endoscopie cœso-gastro-duodénale et d'une coloscopie. Elle permet l'examen la muqueuse du colon et de la partie terminale de l'intestin grêle. Des biopsies sont effectuées au cours de la coloscopie (10)(Fig15).

8.Traitement de la maladie de Crohn

- Médicaments anti diarrhéiques
- Aminosalicylés
- Corticoïdes
- Médicaments immunosuppresseurs
- Agents biologiques
- Antibiotiques
- Régimes alimentaires
- Parfois, chirurgie

De nombreux traitements de la maladie de Crohn contribuent à réduire l'inflammation et à soulager les symptômes.

8.1.Prise en charge générale

Les crampes et les diarrhées peuvent être soulagées par la prise de l'opéramide ou de médicaments qui stoppent les contractures abdominales (idéalement, avant le repas). La méthyl-cellulose ou les préparations de psyllium permettent parfois de prévenir les irritations anales en rendant les selles plus dures. Pendant les poussées ou en cas d'occlusion intestinale, il faut éviter de manger des fibres.

Les mesures de routine de préservation de la santé, particulièrement les vaccins et les dépistages du cancer, sont importantes.

Tableau 02 : Différentes Options thérapeutiques de la maladie de Crohn (Knutson *et al.* ,2003.)

Traitement	Exemples	Résultats	Problèmes d'utilisation
Salicylés	Mesaamine(Rowa) Sulfasalazine (Azulfidine).	Bénéfique en cas de maladie active légère à modérée, proctosigmoïdite.	Maintien non consultant de la rémission, risqué d'hémorragie ou de troubles GI.
Corticoïdes	Prednisone orale Budénoside(Entocort)préparation IV.	Bénéfique pour les maladies actives modérées à sévères, thérapie Généralement acceptée.	Effet secondaires de l'utilisation à long terme, Budénoside non approuvé pour États-Unis.
Antibiotiques	Métronidazole (FLAGYL) Ciprofloxacine (Cipro).	Bénéfique dans le traitement de la maladie légère à modérée «maintien rémission.	Comprennent un gout métallique dans la bouche, des effets du disulfirame, des troubles gastro-intestinaux, une neuropathie périphérique.
Immunosuppresseurs	Azathioprin(MURAN);6 Mercaptopue (Purinethol) Méthotrexate (heumatrex) Cyclosporine (Sandimmune) autres.	Bénéfique dans le traitement et le maintien de la rémission, bénéfique pour Diminuer Stéroïdes.	Risquesdiscutablesde néoplasie,leucopénie(nécessiteunesurveillancesanguine).

Anticorps contre le facteur de nécrose tumorale humain alpha (TNF- α)	Infliximab (Remicade).	Amélioration significative par Rapport au place bo.	Couteux, administratin IV, de légères Réactions à la perfusion peuvent être observées.
---	------------------------	---	--

8.2.Médicaments antidiarrhéiques

Ces médicaments, qui peuvent soulager les crampes et la diarrhée, comprennent notamment le diphénoxylate, le loperamide, la teinture d'opium désodorisée et la codéine. Ils sont pris par voie orale, de préférence avant les repas

8.3.Aminosalicylés

Les Aminosalicylés sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation provoquée par la maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La Sulfasalazine et les médicaments apparentés comme la mésalamine, l'olsalazine et la balsalazide sont des types d'aminosalicylés. Ces médicaments peuvent contrôler les symptômes et réduire l'inflammation, en particulier au niveau du côlon. Ces médicaments sont en général absorbés par voie orale. La mésalamine est également disponible sous forme de suppositoires ou de lavement. Les aminosalicylés ne sont pas aussi efficaces pour soulager les poussées sévères.

8.4.Corticoïdes

Les corticoïdes, comme la méthyl-prednisolone, administrés par voie intraveineuse peuvent être particulièrement efficaces contre la fièvre et la diarrhée, peuvent soulager les douleurs et les sensibilités abdominales et améliorer l'appétit et le bien-être des personnes

hospitalisées. Une prise prolongée de corticoïdes entraîne cependant de nombreux effets secondaires (Corticoïdes : Utilisations et effets secondaires).

Habituellement, on commence par administrer de fortes doses pour soulager l'inflammation majeure et les principaux symptômes provoqués par des poussées soudaines. La dose est alors réduite et le médicament est arrêté dans les meilleurs délais.

Un nouveau corticoïde, le budésonide, produit moins d'effets secondaires que la prednisone, mais son efficacité peut être plus tardive et il ne semble pas prévenir les récurrences au-delà de 6 mois. Le budésonide peut être administré par voie orale ou sous forme de lavement.

Comme avec les corticoïdes par voie orale, la dose de corticoïdes prise sous forme de lavement ou de mousse (comme l'hydrocortisone) est réduite et progressivement stoppée.

En cas de poussée sévère de la maladie, les corticoïdes sont administrés par voie intraveineuse en hospitalisation.

Les médecins administrent de la vitamine D et des suppléments de calcium à toutes les personnes prenant des corticoïdes.

8.5.Médicaments immunosuppresseurs

L'azathioprine et la mercaptopurine sont des médicaments qui diminuent les actions du système immunitaire. Ils sont efficaces chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn non contrôlée par d'autres médicaments, et sont particulièrement efficaces pour maintenir des périodes de rémission prolongées (périodes sans symptômes).

Ils améliorent l'état général des personnes, permettent de diminuer les corticoïdes et favorisent souvent la guérison des fistules. Cependant, ces médicaments ne sont en général efficaces qu'au bout de 1 à 3 mois et peuvent entraîner des effets secondaires potentiellement graves.

Les effets secondaires les plus fréquents de l'azathioprine et de la mercaptopurine sont les nausées, les vomissements et une sensation générale de malaise. Le médecin doit surveiller

étroitement d'autres effets secondaires tels que les allergies, la suppression de la moelle osseuse (surveillée en mesurant régulièrement le nombre de globules blancs), l'inflammation du pancréas (pancréatite) et parfois les problèmes hépatiques. Les personnes qui prennent ces médicaments présentent un risque accru de développer un lymphome, un cancer des globules blancs, et certains types de cancer de la peau (surveillés par des examens de la peau de routine).

Les analyses de sang qui détectent les variations dans l'une des enzymes qui métabolisent l'azathioprine et la mercaptopurine et qui mesurent directement les taux de métabolites peuvent parfois aider le médecin à sélectionner une posologie sûre et efficace.

En cas d'intolérance ou de non-réponse aux corticoïdes, à l'azathioprine ou à la mercaptopurine, le méthotrexate en injection ou par voie orale une fois par semaine constitue une solution thérapeutique souvent bénéfique. Les effets secondaires incluent les nausées, les vomissements, la perte des cheveux, les problèmes hépatiques, l'insuffisance rénale et, dans de rares cas, les problèmes pulmonaires.

Le nombre de globules blancs peut également diminuer, ce qui rend les personnes prenant du méthotrexate sensibles aux infections.

Le méthotrexate est tératogène (dangereux pour le fœtus) et n'est donc pas utilisé en cas de grossesse. Les femmes et les hommes qui prennent du méthotrexate doivent s'assurer que leurs partenaires de sexe féminin utilisent une méthode de contraception efficace, telle qu'un dispositif intra-utérin (DIU), un implant contraceptif ou une contraception orale.

Les méthodes de contraception moins efficaces, telles que préservatifs, spermicides, diaphragmes, capes cervicales et abstinence périodique, sont déconseillées. Les médecins prescrivent de l'acide folique pour réduire les effets secondaires du méthotrexate.

La ciclosporine est administrée par injection à fortes doses. Ce médicament peut aider à soulager les fistules provoquées par la maladie de Crohn, mais il ne peut pas être utilisé à long terme en toute sécurité en raison des effets secondaires tels que problèmes rénaux, infections et crises convulsives.

Le tacrolimus est administré par voie orale. Ce médicament peut aider à soulager les fistules provoquées par la maladie de Crohn. Les effets secondaires sont similaires à ceux de la ciclosporine.

8.6. Agents biologiques

L'infliximab : un dérivé d'anticorps monoclonaux contre le facteur de nécrose tumorale (appelé inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ou inhibiteur du TNF), est un autre agent modificateur des actions du système immunitaire.

L'infliximab est administré par perfusions en série dans une veine. Ce médicament peut être administré pour traiter la maladie de Crohn modérée à sévère n'ayant pas répondu aux autres médicaments, pour traiter les personnes présentant des fistules et pour maintenir une réponse lorsque la maladie est difficile à contrôler.

Les effets secondaires pouvant survenir avec l'infliximab incluent l'aggravation d'une infection bactérienne non contrôlée existante, la réactivation de la tuberculose ou de l'hépatite B, et une augmentation du risque de certains types de cancer. Certaines personnes développent des réactions comme une fièvre, des frissons, des nausées, des maux de tête, des démangeaisons ou une éruption cutanée pendant la perfusion (réactions à la perfusion). Avant de commencer un traitement par infliximab (ou d'autres inhibiteurs du TNF comme l'adalimumab et le certolizumab), il faut tester la personne pour détecter une tuberculose ou une infection par l'hépatite B.

L'adalimumab : est un médicament apparenté à l'infliximab, qui vise également à réguler le système immunitaire. L'adalimumab est administré par une série d'injections sous la peau (injections sous-cutanées) et il ne provoque donc pas les réactions de perfusion possibles d'un médicament administré dans une veine comme l'infliximab. L'adalimumab est particulièrement utile chez les personnes intolérantes ou ne répondant plus à l'infliximab. Les personnes peuvent présenter une douleur et des démangeaisons au point d'injection.

Certolizumab: administré sous forme d'injections sous-cutanées mensuelles. Ce médicament fonctionne de la même manière et provoque des effets secondaires similaires à ceux de l'infliximab et de l'adalimumab.

Le védolizumab et le natalizumab: sont des médicaments pour les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée à sévère qui n'ont pas répondu aux inhibiteurs du TNF ou à d'autres médicaments immunomodulateurs ou qui sont incapables de tolérer ces médicaments.

L'effet secondaire le plus grave qu'ils provoquent est une infection. Le natalizumab est actuellement disponible uniquement dans le cadre d'un programme à usage restreint parce qu'il augmente le risque d'une infection du cerveau fatale appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Le védolizumab comporte un risque théorique de LEMP parce qu'il appartient à la même classe de médicaments que le natalizumab.

L'ustékinumab : est un autre type d'agent biologique. La première dose est administrée par voie intraveineuse, et les suivantes par injections sous-cutanées toutes les 8 semaines. Les effets secondaires incluent des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement), des symptômes semblables à ceux du rhume, des frissons et des maux de tête.

8.7. Antibiotiques et probiotiques à large spectre

Les antibiotiques actifs sur un grand nombre de bactéries sont souvent prescrits. Le métronidazole est l'antibiotique de choix pour traiter les abcès et les fistules péri-anales. Le métronidazole peut également diminuer les symptômes non infectieux de la maladie de Crohn, comme la diarrhée et les crampes abdominales. Cependant, en utilisation prolongée, le métronidazole peut léser les fibres nerveuses et provoquer des fourmillements au niveau des quatre membres. Cet effet secondaire disparaît généralement à l'arrêt du traitement, qui augmente néanmoins le risque de rechute de la maladie de Crohn.

Les personnes doivent éviter de consommer des boissons ou des produits alcoolisés contenant du propylène glycol pendant la prise de métronidazole et doivent continuer à éviter ces substances pendant au moins 3 jours, après la fin du traitement par métronidazole.

D'autres antibiotiques, comme la ciprofloxacine ou la lévofloxacine, peuvent être utilisés seuls ou en association avec le métronidazole. Parfois, la rifaximine, antibiotique non absorbable, est également utilisée pour traiter une maladie de Crohn active.

Certaines bactéries sont naturellement présentes dans l'organisme et favorisent la croissance des bonnes bactéries (probiotiques). La prise quotidienne de probiotiques, notamment de lactobacilles (que l'on trouve généralement dans le yaourt) peut être efficace pour prévenir la pochite (inflammation d'un réservoir créé pendant le retrait chirurgical du gros intestin et du rectum).

8.8.Régimesalimentaires

Bien que certaines personnes affirment que certains régimes alimentaires les ont aidées à améliorer leur MICI, ceux-ci n'ont pas montré leur efficacité dans des essais cliniques. Une thérapie nutritionnelle peut également aider les enfants à grandir plus que sans la thérapie, notamment lorsqu'elle est administrée par sonde au moment du coucher. Une nutrition parentérale (par voie intraveineuse) est parfois nécessaire en cas de malabsorption des aliments observée dans la maladie de Crohn.

8.9.Chirurgie

La plupart des personnes qui ont la maladie de Crohn devront être opérées à un moment ou à un autre de leur maladie. Le recours à la chirurgie est nécessaire en cas d'occlusion intestinale, d'abcès ou de fistules persistantes. L'ablation chirurgicale des parties malades de l'intestin peut durablement améliorer la symptomatologie, mais ne guérit pas la maladie. La maladie de Crohn peut récidiver au niveau des zones de raccordement chirurgical, en dépit du maintien d'un traitement médical.

Une deuxième intervention est alors nécessaire chez environ la moitié des personnes. Aussi, la chirurgie n'est réalisée que si elle devient nécessaire en cas de complications spécifiques ou d'échec du traitement médical. Toutefois, la plupart des personnes opérées considèrent que leur qualité de vie est meilleure après la chirurgie.

Étant donné que le tabagisme augmente le risque de récurrence, notamment chez la femme, les médecins incitent les personnes à arrêter de fumer (12).

CHAPITRE 03
MATÉRIEL ET
MÉTHODES

1. Objet d'étude

Sujet d'étude : Dans cette partie de notre travail, nous avons l'intention de collecter des données épidémiologiques de 122 cas. Cette étude a été menée rétrospectivement à partir des sources suivantes :

- L'orientation de la population dans l'Etat de Guelma.
- La prévention de l'Hôpital AL-HAKIM OKBI et Les polycliniques des Frères Oumdoum et de Medjaldi Ahmed pour l'Etat de Guelma.
- La prévention de l'Hôpital IBN SINA dans l'état d'Annaba
- Description du tableau épidémiologique de la maladie de Crohn dans l'Est algérien.
- Obtenir des statistiques sur les cas infectés.

2. Paramètres épidémiologiques

- a. Sexe
- b. Âge
- c. l'année
- d. Régions géographiques (wilaya , commune)

3.Période l'étude

Il s'agit d'une enquête rétrospective basée sur la collecte et l'analyse des données des archives des différents départements de la wilaya de Guelma et de la wilaya d'Annaba sur une période d'un mois et 15 jour. La période d'étude s'étend sur cinq ans de 2019 à 2023. Nous obtenons des statistiques sur les cas de maladie de Crohn par estimation de l'année, de l'âge et du sexe.

4.Épidémiologie de la maladie de Crohn

4.1.Épidémiologie mondiale

4.1.1.Répartition géographique

La répartition de la maladie est ubiquitaire, mais inégale ; prédominant dans les pays Occidentaux, à niveau de vie élevé (USA, Pays Nordiques), moins fréquente en Europe du Sud et dans les pays en voie de développement. L'incidence et in prévalence de la MC sont de 1 à 6 et de 10 à 100/100 000, respectivement au sein dépopulations de race blanche de l'Europe du Nord et l'Amérique du Nord. Les taux sont inférieurs en Europe du Sud et Centrale. En Amérique du Sud, l'Asie, et en Afrique, elle reste peu fréquente ; mais, en augmentation [Alaoui-Slimani *etal.*, 2011],[Bernstein *etal.*, 2009].

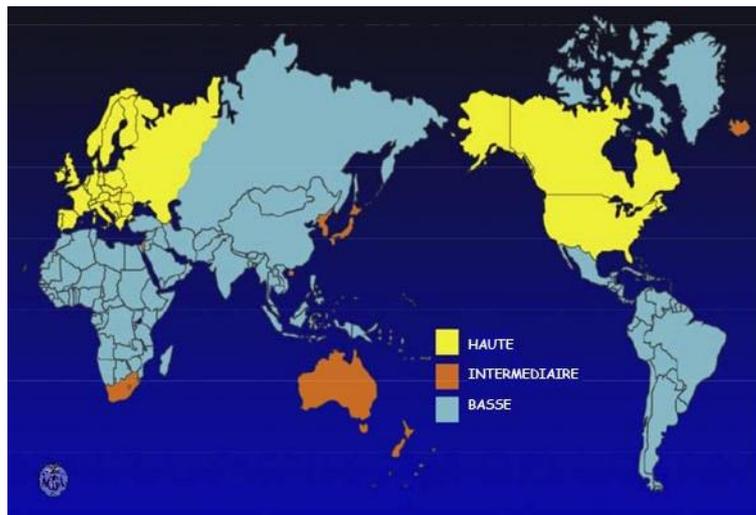


Figure 16 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde.(17)

4.2.En Algérie

En Algérie, une incidence évaluée sur la période 2003-2006, a été estimée, en moyenne de 1,49 nouveaux cas/an/100 000 habitants (Damouche *et al.*, 2016).

CHAPITRE 04
RÉSULTATS ET
DISCUSSION

5-Évolution de la maladie de Crohn de 2019 a 2023

5-1-Distribution des cas par communes de la wilaya de Guelma

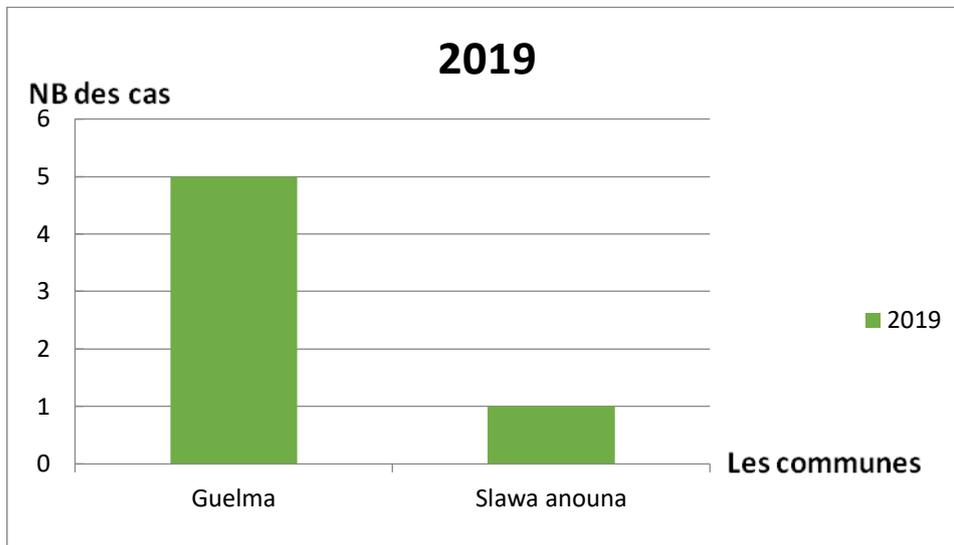


Figure 17 : Répartition des cas par communes de 2019

En 2019, on note dans l'état de Guelma 06 cas. Où 05 cas ont été enregistrés dans la commune de Guelma et un cas dans la commune de Slawa Anouna.(Fig.17)

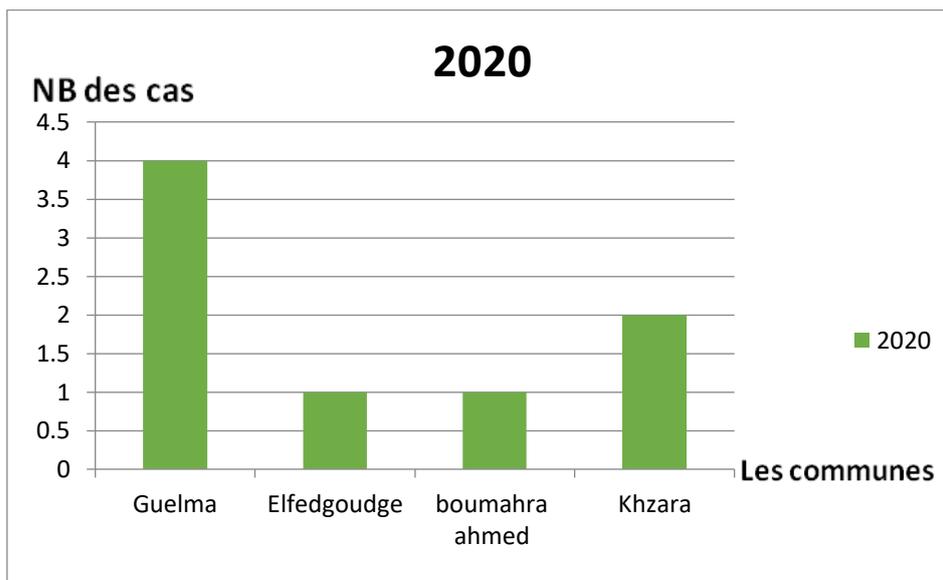


Figure 18 : Répartition des cas par communes de 2020

En l'an 2020, on a constaté 8 cas à l'hôpital HAKIM OKBI dans l'état de Guelma. Où l'on remarque le taux le plus élevé dans la commune de Guelma, qui est estimée à 04 cas, et dans la commune de Khzara, deux cas et le taux le plus bas a été enregistré dans les communes d'Elfdjoudj et Boumahra, avec un cas.(Fig.18)

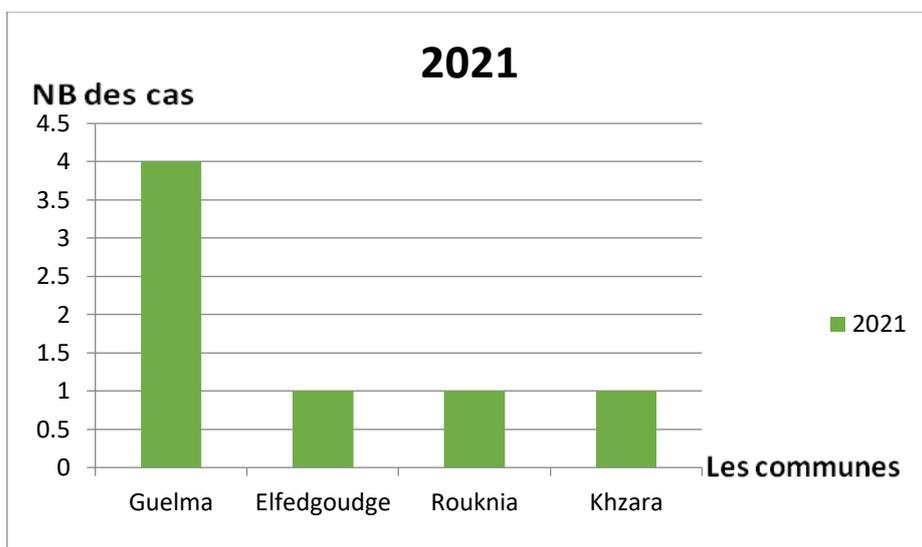


Figure 19 : Répartition des cas par communes de 2021

On note en l'an 2021. A l'hôpital HAKIM OKBI de l'état de Guelma, 7 cas. Où l'on note le taux le plus élevé dans la commune de Guelma, qui est estimé à 4 cas, et le taux le plus faible dans les communes d'Elfdjoudj, Khzara et Rouknia, estimé à un cas. (Fig.19)

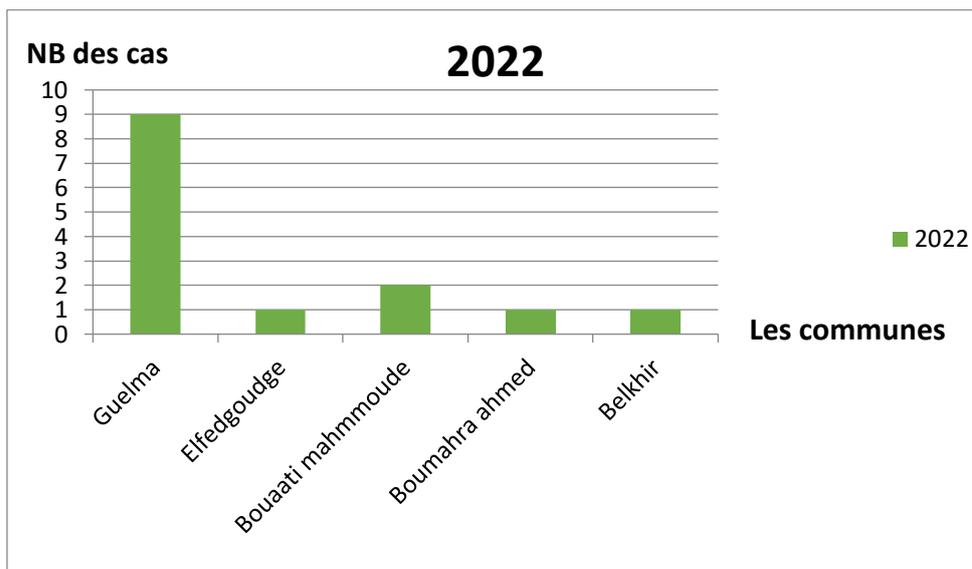


Figure 20 : Répartition des cas par communes de 2022

En l'an 2022, on note 14 cas à l'hôpital HAKIM OKBI dans l'état de Guelma, où l'on note le taux le plus élevé dans la commune de Guelma, estimé à 9 cas, et seulement deux cas dans la commune de Bouaati Mahmoud, et on enregistre le taux le plus bas dans les communes de Boumahra, Elfdjoudj et Rouknia, estimé à un cas.(Fig.20)

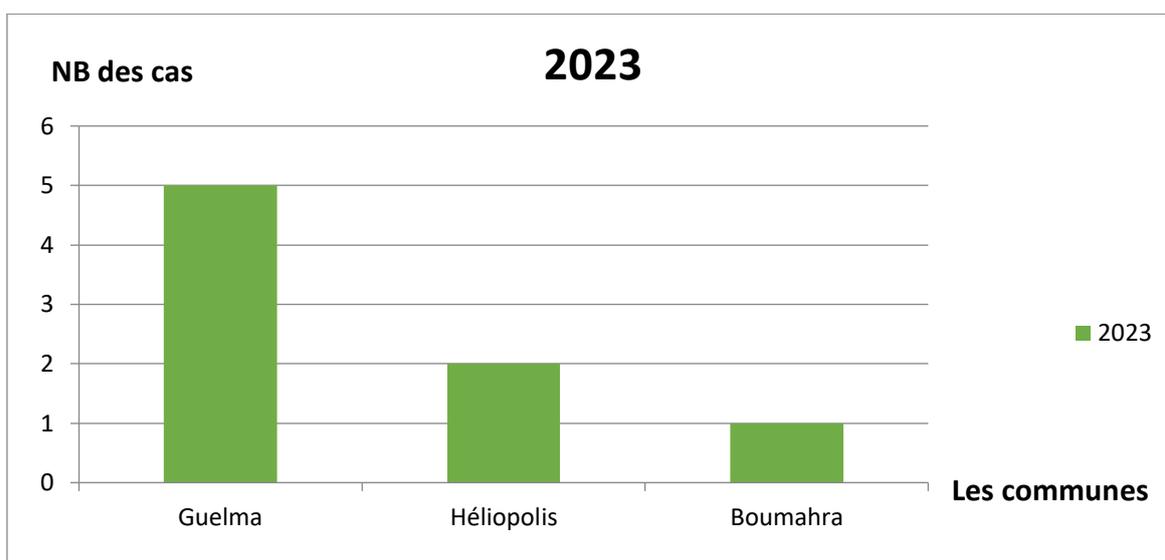


Figure 21 : Répartition des cas par communes de 2023

En 2023, nous avons enregistré 8 cas à l'hôpital HAKIM OKBI dans l'Etat de Guelma, où nous notons le taux le plus élevé dans la commune de Guelma, estimé à 5 cas, et seulement deux cas dans la commune d'Héliopolis, et nous avons enregistré le taux le plus bas dans la commune de Boumahra, estimée à un cas.

Nous notons qu'il y a eu un écart dans le nombre des cas au cours des dernières 5 ans (2019_2023) et dans différentes régions, le nombre des cas de MC était constaté en 2022 (14 cas) c'était l'année la plus élevée, suivi les années 2020 et 2023 par (8 cas), ensuite l'année 2021 par (7 cas) l'année ayant le nombre le plus bas c'était en 2019 par (6 cas).(Fig.21)

5-2_Distribution des cas par an

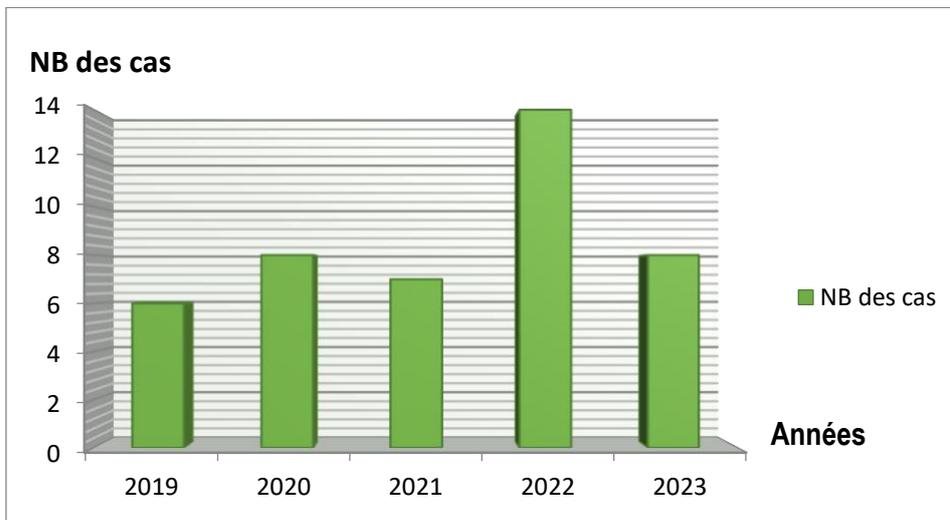


Figure 22 : distribution des cas de maladie de Crohn déclarée à Guelma de 2019 à 2023. (Hôpital HAKIM_OKBI, Polycliniques OUMDOURE et MDJALDI AHMED)

D'après le tableau ci-dessus ; chaque année des cas de maladie de Crohn sont déclarés, les cliniques ont vu l'enregistrement d'un nombre variable. Au cours de la période de 2019 à 2023.

Nous notons qu'en 2022, ce qui représente le taux le plus élevé enregistré par l'établissement de santé HAKIM-OKBI et les deux polycliniques, avec 7 cas durant l'année 2021 et 8 cas durant les années 2020_2023, alors que le nombre le plus faible était durant l'année 2019.(Fig.22)

5-3- Distribution des cas par mois

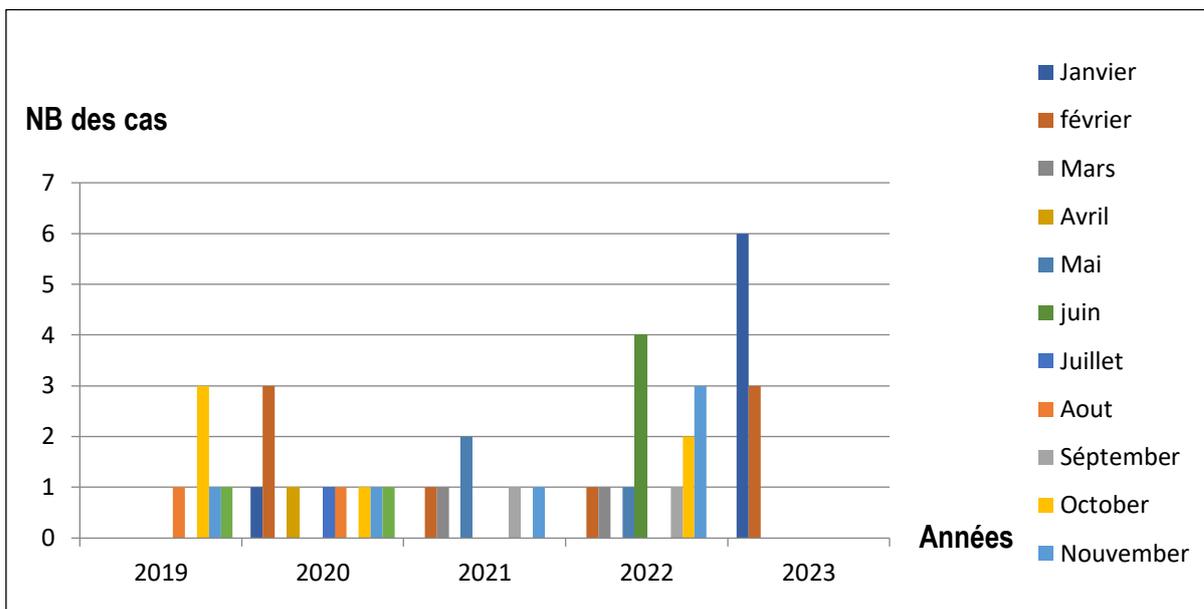


Figure 23 : répartition des cas par mois (hôpital HAKIM-OKBI et les polycliniques)

À noter une diminution globale du nombre de maladie de Crohn au cours les premières années. Là où l'on note que les taux les plus élevés ont été enregistrés en 2022 dans le mois de juin, quant à 2023, il s'agit de la plus forte augmentation inscrite au cours du mois janvier par rapport aux années précédentes. (Fig.23)

5-4-Distribution des cas par sexe

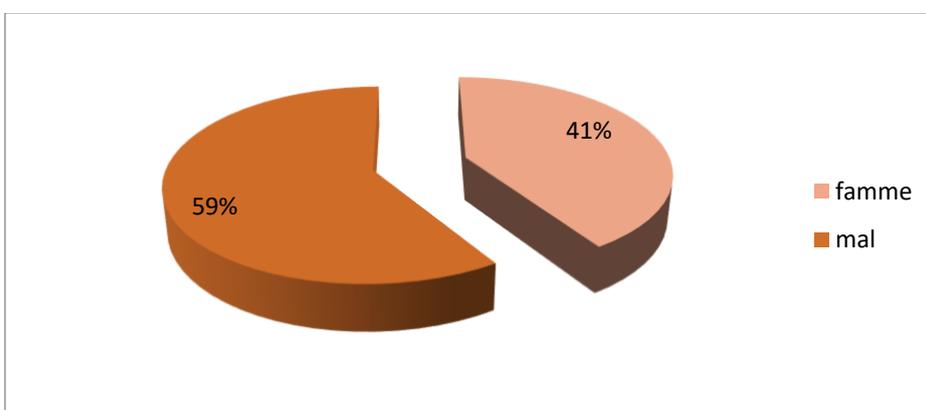


Figure 24 : cercle de la relativité représente le nombre des cas selon le sexe(hôpital HAKIM-OKBI et les deux polycliniques).

On observe que cette maladie n'est pas spécifique à certain sexe. Mais touche les femmes et les hommes. Nous trouvons que le sexe masculin est plus touché par cette maladie par rapport au sexe féminin, la fréquence relative des cas de MC par sexe montre la prédominance du sexe masculin 59% et celle-ci est pratiquement présente par rapport à la femme 41%.(Fig.24)

5-5-Répartition de MC à partir de groupe d'âge

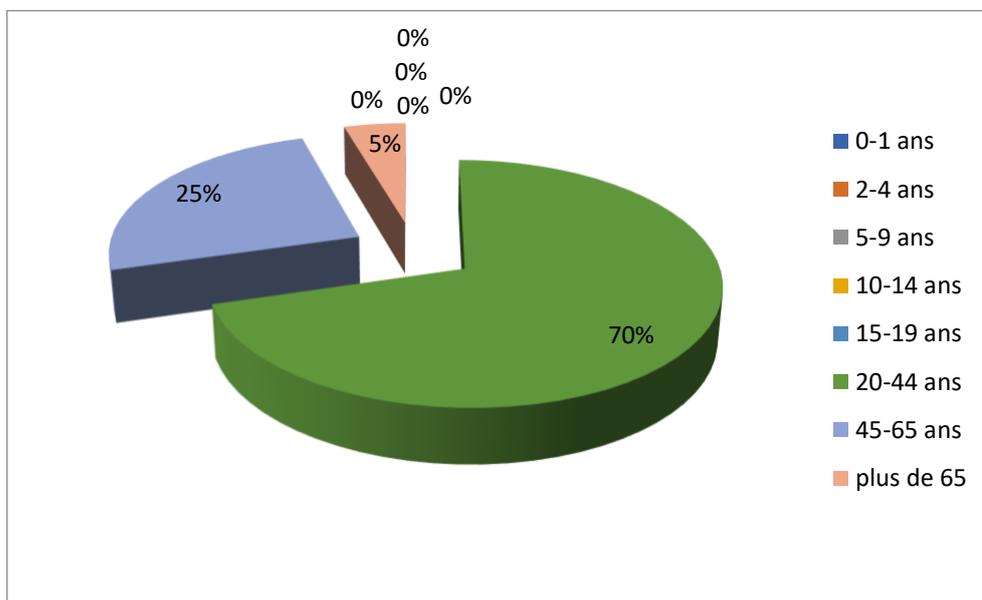


Figure 25 : Répartition des cas par tranche d'âge.

Les adultes sont les plus touchés par la MC.

On observe que la tranche la plus touchée est la tranche des adultes de 20 à 44 ans à raison de 70%, suivie par de 45 à 65 ans, à raison de 25%.(Fig.25)

6-Evolution de la maladie de Crohn de 2020 à 2023

6-1-Distribution des cas par les deux wilayas Guelma et Annaba

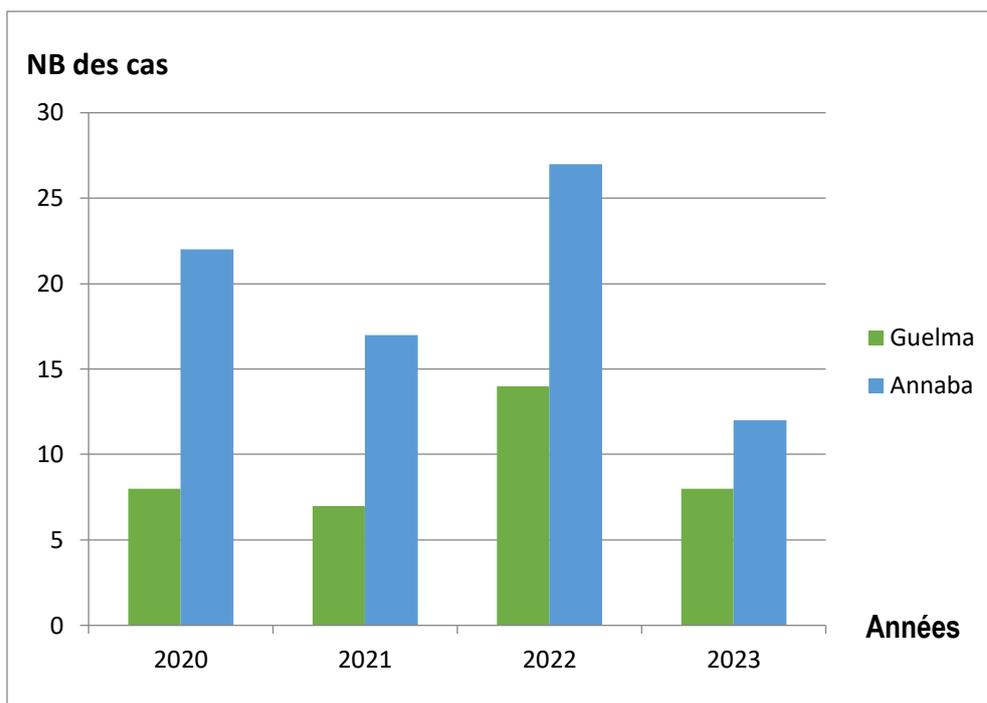


Figure 26 : Répartition des cas par les deux wilayas Guelma et Annaba de 2020 à 2023

Nous notons qu'il existe un écart dans le nombre de patients dans les deux états au cours des quatre années, car nous constatons que les taux les plus élevés sont enregistrés dans l'Etat d'Annaba par rapport à l'Etat de Guelma.(Fig.26)

6-2-Distribution des cas dans l'année 2022

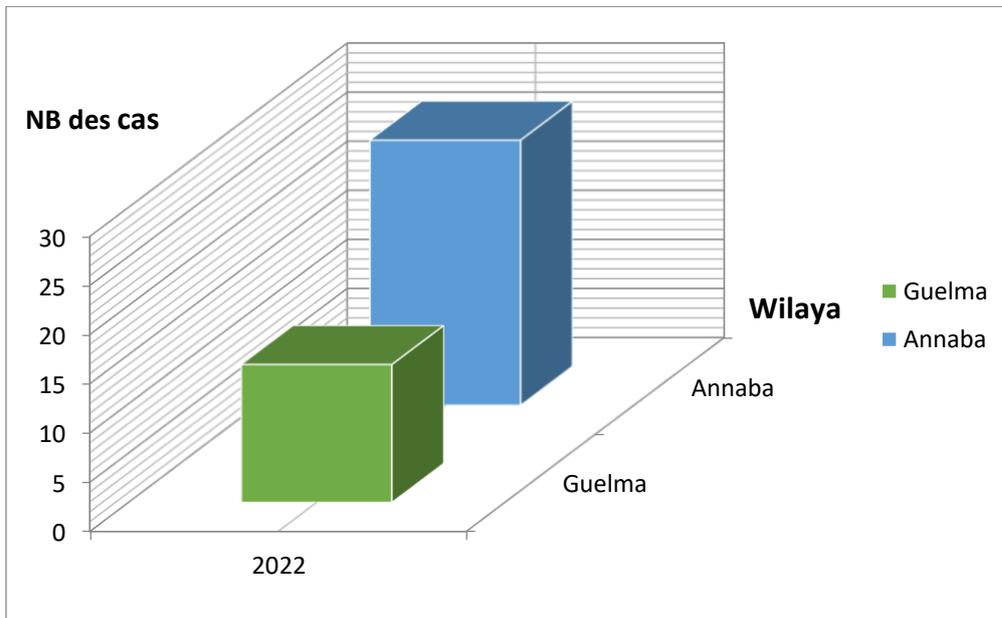


Figure 27 : Distribution des cas de la maladie de Crohn déclarée à Guelma (hôpital HAKIM –OKBI et les deux polycliniques) et Annaba (IBN-SINA) de 2022.

Nous notons qu'il existe un écart dans le nombre de patients dans les deux états au cours de l'année 2022, car nous constatons que les taux les plus élevés sont enregistrés dans l'Etat d'Annaba.(Fig.27)

6-3-Distribution des cas par sexe dans l'année 2022

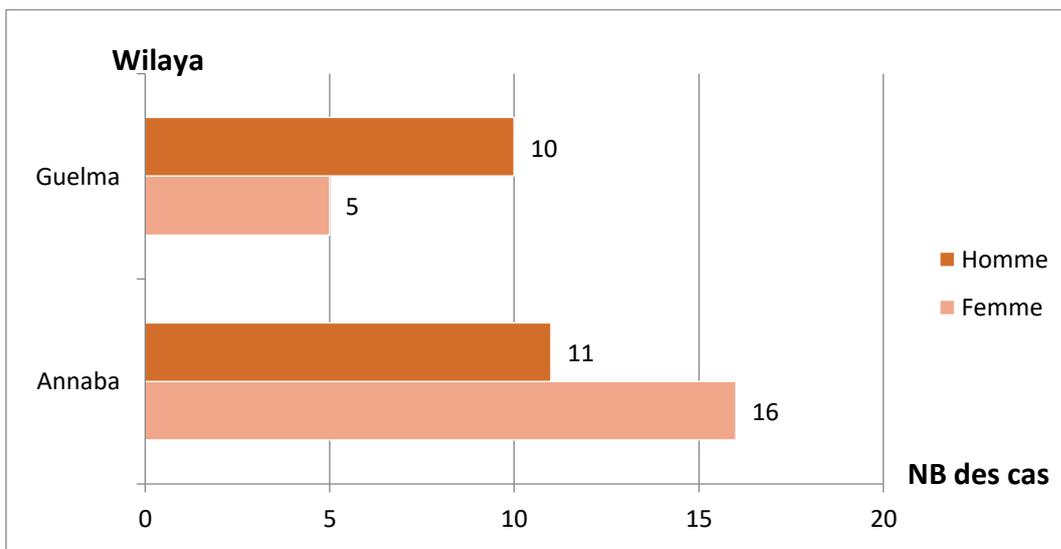


Figure 28 : Répartition des cas par sexe de 2022

Dans l'état d'Annaba, on constate que le sexe féminin est plus touché (16 Femmes) par rapport au sexe masculin (11 Hommes), contrairement à l'état de Guelma, dans lequel le sexe masculin (10 Hommes) est plus touché que le sexe féminin (5 Femmes).(Fig.28)

6-4-Distribution des cas pas âge sur l'année 2022

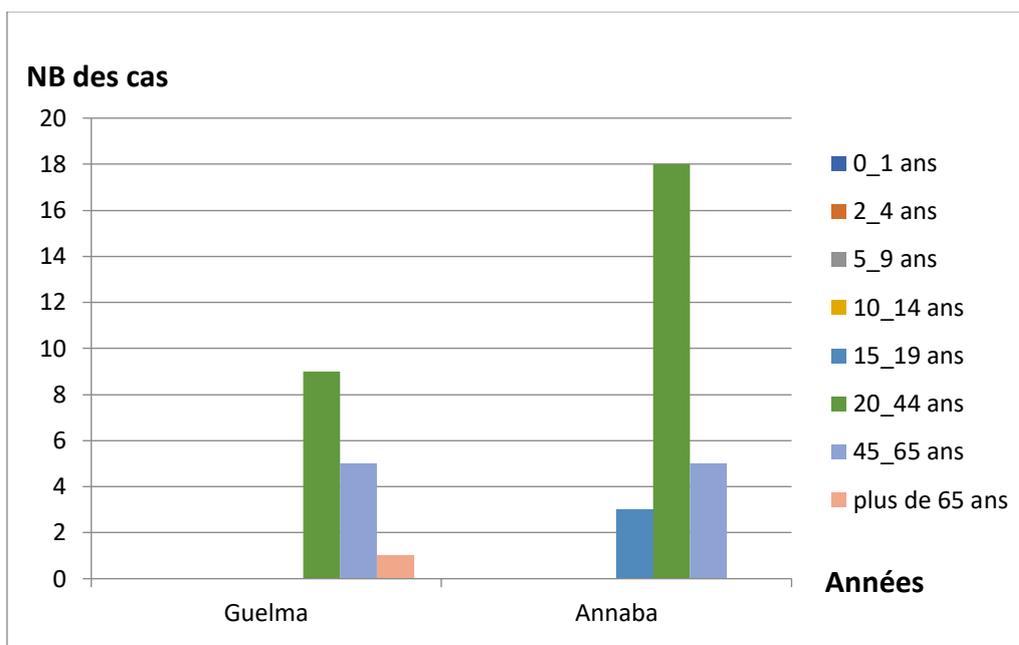


Figure 29 : Répartition des cas par âge de 2022

Tous les groupes d'âge ne sont pas touchés et il y a une prédominance de cas entre adultes.

Pour la wilaya d'Annaba les groupes les plus touchés sont les groupes des adultes dont l'âge varie de 15 à 65 ans. Pour la wilaya de Guelma, les groupes les plus touchés sont la catégorie des adultes dans l'âge varie de 20 à plus de 65 ans.(Fig.29)

6-5-Distribution des cas par mois

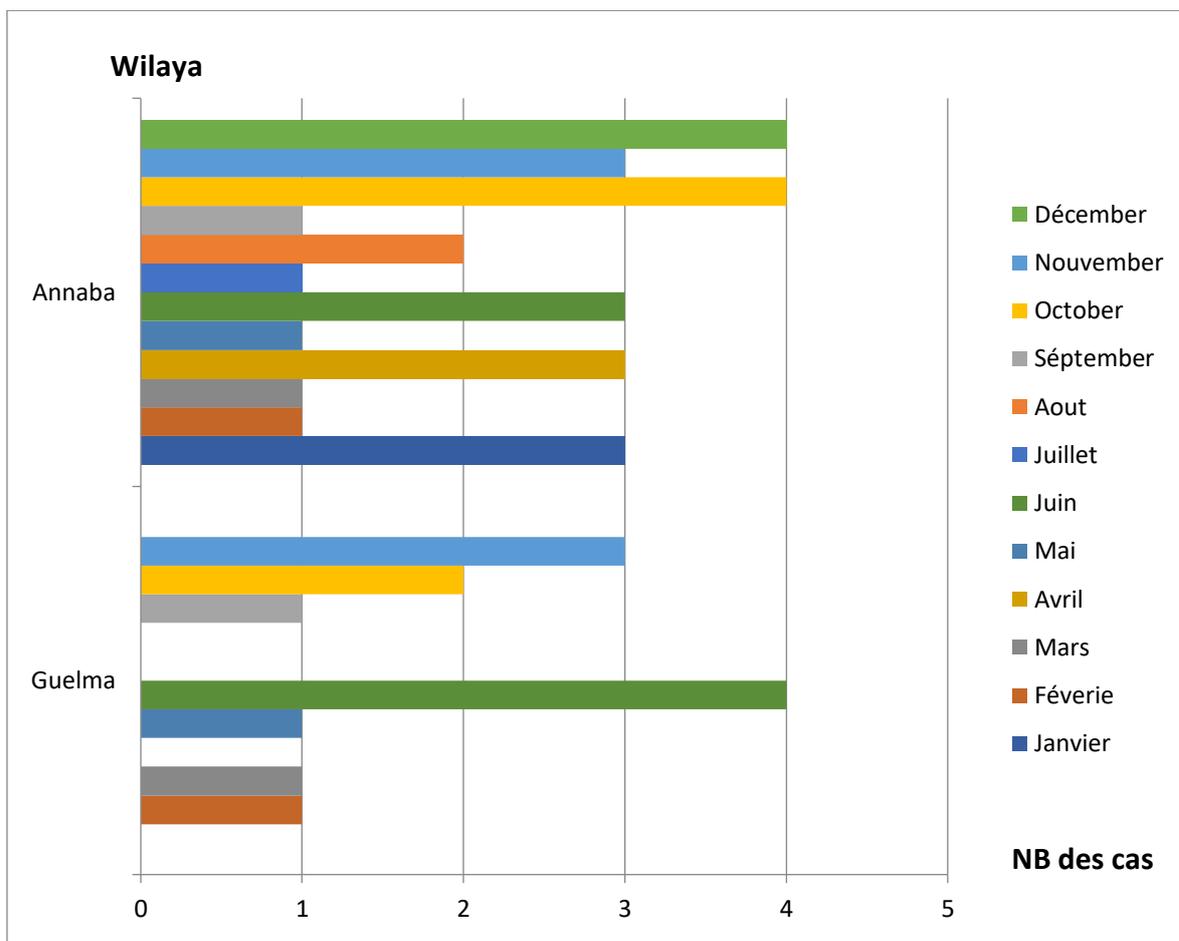


Figure 30 : Répartition des cas par mois déclarée à Guelma (hôpital HAKIM –OKBI et les deux polycliniques) et Annaba (IBN-SINA) de 2022.

Le tableau présente l’incidence de la maladie de Crohn en 2022. 27cas ont été enregistrés, et nous avons vu qu’il était élevé, surtout au mois d’octobre et décembre, avec 4 cas chacun. quant à l’état de Guelma, il a enregistré 13 cas, et il était élevé, surtout au mois de juin, avec 4cas.(Fig.30)

Discussion

La maladie de Crohn est une maladie mal connue dans le monde et l'Algérie n'est pas une exception. Dans notre étude, nous avons tenté de mieux caractériser cette maladie en Algérie précisément dans les wilayas de Guelma et Annaba. Les data recueilli à partir de cette étude montrent que l'incidence de cette maladie est en nette progression durant ces dernières années ce qui corrèlent avec l'industrialisation et l'occidentalisation de la vie. Cette maladie peut survenir à toute âge mais la maladie de Crohn touche en majorité les personnes âgées de 15 à 45 ans. Nos résultats montrent une prédominance partielle du sexe masculin avec une valeur avoisinant les 51 % contre 49 % de femmes. Ce qui corrèle avec la tendance masculine de la prévalence de la maladie dans les pays d'Afrique du nord et moyen orient. Ce qui est différents des études réalisées en Europe, en Amérique et en Asie qui montre des beaucoup plus fortes chez les femmes. De manière intéressante, nous avons observé l'existence d'un décalage au niveau de l'âge chez les femmes comparativement aux hommes. Ce retard des atteintes des femmes peut être expliquer par l'utilisation des produits de contraception et / ou la possible existence d'un effet des facteurs hormonaux sur la survenue de la maladie. L'influence d'un nombre de facteurs de risque sur la survenue de la maladie est majeure, tels que les facteurs environnementaux, l'alimentation, les antécédents familiaux et les facteurs génétiques semblent également jouer un rôle important dans la persistance de la maladie dans la population étudiée. L'implication d'un nombre de ces facteurs a été mise en évidence dans la présente étude (antécédents familiaux, tabagisme, alcool, appendicectomie). L'accord entre certaines de nos résultats et celles d'autres chercheurs soutiennent l'extrapolation des facteurs de risque impliqués dans la maladie de Crohn dans le monde. Cependant, la force de ces facteurs semble être influencée par des facteurs socio - économiques tels que l'industrialisation et l'hygiène. Le microbiote intestinal a récemment acquis une importance qui s'est traduite par plusieurs hypothèses qui ont été émises quant à son implication dans l'apparition de la MC. Beaucoup de projets de recherche sont en cours de réalisation explorant cet axe d'étude pour le développement de nouvelles thérapies de la MC.

Conclusion

Notre rétrospective réalisée sur 122 cas nous a permis un certain nombre d'observations et de conclusions.

La maladie de Crohn est une maladie mal comprise dans le monde et l'Algérie n'est pas une exception. Les données épidémiologiques sur cette maladie sont très limitées en Algérie. Dans notre étude, nous avons tenté d'élargir notre compréhension sur cette maladie dans la population de l'Est algérien. Les résultats de notre étude indiquent que la maladie de Crohn est plus fréquente chez les personnes entre 20 et 65 ans. Les facteurs de risques mondialement connus tels que les facteurs environnementaux, habitudes alimentaires et les antécédents familiaux semblent jouer un rôle essentiel dans la perpétuation de cette maladie en Algérie aussi plusieurs manifestations cliniques telles que la diarrhée chronique parfois avec une rectorragie, les douleurs abdominales dû à une inflammation transmurale, la fièvre inexplicée, la perte de poids et les complications intestinales telles que les fissures anales, les fistules, les abcès ano-périnéaux et les sténoses anales. Les manifestations extra-intestinales liées à l'activité de la maladie de Crohn peuvent apparaître au niveau de la peau, de la cavité buccale, des yeux, du foie et des articulations [Orchard *et al.*, 1998].

L'objectif principal de ce travail est de fournir les informations essentielles à la communauté scientifique biologique basant sur les résultats obtenus dans notre travail, afin d'établir une meilleure compréhension de la maladie de Crohn travail traite l'étude des aspects épidémiologiques chez des sujets atteints de la maladie de Crohn sur la population de l'Est de l'Algérie.

**Les références
Bibliographiques**

A:

- Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflammatory Bowel Disease*. 2006; 12:641-50.
- Anthony L.F, Miranda R, Richard M, immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses, de boeck, 313-314, 2009.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews gastroenterology and hepatology*, vol. 12, n° 4.
- Ananthakrishnan, A. N., Kalpan, G. G., Ng, S. C. (2020). Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases : Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol* ; 18(6).
- Alaoui-Slimani S., Bendahmane A., Ahmadi I., Badre W., Nadir S. (2011) La maladie de Crohn. In : *Espérance Médicale*. Tome 18. N°176. P. 144. [En ligne]. (Consulté le 22). Disponible sur : http://pharmacies.ma/mail/EM_maladie%20de%20Crohn.pdf

B:

- Balian A. Assi F, Boufarah R et al. *Hepato-Gastro-Entérologie Médicale et Chirurgicale* 7ème édition. Vernazobres-Gregory 99, bd de l'hôpital 75013 Paris, 2008; 246p.
- Basu MK, Asquith P, Thompson RA et al. Proceedings: Oral lesions in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1974; 15:346.
- Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent invasive E. coli, Supporting ilea mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007 ; 117 :1566-74.
- Beaugerie, L. (2005). Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? *Rev Prat* ; 55 : 9436-8.
- Behzadi, P., Behzadi, E., Ranjbar, R. (2015). The Incidence and Prevalence of Crohn's Disease in Global Scale. *SOJ Immunol* ; 3(2)
- Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires Chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. P. 2. [En ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-Disease.html>

- Bender L, Harding D, Kennedy D et al. The facts on file illustrated guide to the human body: Digestive system. The diagram Group. New York, America, 2005: 112p.
- Boirivant M., Cossu A. (2012). Inflammatory Bowel Diseases. Oral Dis, 18: 1-15.

C:

- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology, 140: 1785-1794.

D:

- Danses S., Semerare S., Papa A., Roberto I., Scaldaferrì F., Fedeli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 11: 7227-7236.
- -Daniel C.B , William J.B , Crohn's disease , the lancet , 1590-1605 , 2012.
- Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004 ; 127(2) : 412-21.
- Day DW, Jass JR, Price AB et al. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology, 4th edition. Blackwell Publishing, Inc., 350 Main Street, Malden, Massachusetts 02148-5018, USA. 2003; p295-6.
- Denis H, comment faire la différence entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Société française d'endoscopie digestive, 2008
- Dominique PL. Maladie de Crohn, Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. Faculté de Pharmacie. Université de Limoges, Limoges, France, 2012 [en ligne]. Consulté le 16 avril, 2017. Disponible sur <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/ab454248-8c0c-44ab-9053c019e5691730/blobholder:0/P20123357.pdf>

E:

- Economou, M., Zambeli, E., Michopoulos, S. (2009). Incidence and prevalence of Crohn's Disease and its etiological influences ; 22(3).

G :

- Girardin SE, Travassos LH, Herve M et al. Peptidoglycan Molecular Requirements Allowing Detection by Nod1 and Nod2. The

American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. The Journal of Biological Chemistry. 2003 ; 278(43) : 41702–8

H:

- Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y et al. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2002 ; 168 :57-64.
- Hounnou G, Destricux C, Desmé J. Et al. Anatomical study of the length of the human intestine. *Surgradiol anat.* 2002; 24: 290-294.
- Huchzermeyer H, Paul F, Seifert E et al. Endoscopic results in five patients with Crohn's disease of the esophagus. *Endoscopy.* 1977; 8: 75.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J. P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C. A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J. F., Sahbatou, M., Thomas, G. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 411(6837).
- Hume, G., & Radford-Smith, G. L. (2002). The pathogenesis of Crohn's disease in the 21st Century. *Pathology ;* 34(6).

J:

- Jess T., Winther K.V., Munkholm P. (2002). Mortality and causes of death in Crohn's disease follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*, 122: 1808-1814,

K:

- Knutson, D., Greenberg, G., Gronau, H. (2003). Management of Crohn's disease : a practical approach. *Am Fam Physician ;* 68(4).
- Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel Disease, *J. Clin. Gastroenterol.* 1988; 10(3): 286-97.
- Kohn A, Camastra CM, Monterubbianesi R et al. Clinical Presentation. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach.* Springer-Verlag Italia, 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.

L:

- Laurent S, Yves P, Marc André B, traité des maladies de l'anus et du rectum, Elsevier Masson, 46-47, 2006.
- Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 :767-77.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J. P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C. A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J. F., Sahbatou, M., Thomas, G. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 411(6837).
- Lesage, S., Zouali, H., Cézard, J. P., Colombel, J. F., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Modigliani, R., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Merlin, F., Chamaillard, M., Jannot, A. S., Thomas, G., Hugot, J. P ; EPWG-IBD Group ; GETAID Group. (2002). CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* ; 70(4) : 845-857.

M:

- Marieb EN. Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie. Traduction Michel Boyer et Françoise Boudreault. 8 édition : Pearson education. Paris, France. 2008: p495-541.
- Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M et al. Molecular diversity of Escherichia coli in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive E. coli (AIEC) in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 ; 15 : 872-882.
- Menecier D. maladie de Crohn. Hepatoweb, 2011 (en ligne]. Dernière mise à jour le 12 Mai 2013. Consulté le 2 mai 2017. Disponible sur <http://hepatoweb.com/Crohn-Physiopathologic.php>
- Morson BC, Lockhart-Mummery HE. Anal lesions in Crohn's Disease. *Lancet*. 1959; ii: 1122
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:331-41.

- McGuckin MA, Eri R, Simms LA et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009; 15:100-13

O :

- Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., Britton, H., Moran, T., Karaliuskas, R., Duerr, R. H., Achkar, J. P., Brant, S. R., Bayless, T. M., Kirschner, B. S., Hanauer, S. B., Nunez, G., Cho, J. H. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's Disease. *Nature* (411)
- Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., Jewell, D. P. (1998). Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease : their articular distribution and natural history. *Gut* ; 42(3) : 387-91.

R:

- Rogers K. The human body the digestive system. America: Britannica education publishing, New York. 2011; 1-258.
- Roda G, Sartini A, Zambon E et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16:4264-71.
- Rothfuss K.S., Stange E.F, Herrlinger KR. (2006), Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 12: 4819-4813.
- Rowe WA, Lichtenstein G.R. (2012). Inflammatory bowel diseases. Fair webographie.

S:

- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease : role in pathogenesis and clinical implications. In : Sartor RB and Sandborn WJ (eds.). *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. Elsevier, Philadelphia. 2004 ; pp 138-162.
- Sasaki M, Klapproth J-MA. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Signal Transduct*. 2012 ; doi :10.1155/2012/704953.
- Schaffler A. Menche N. Anatomie physiologie biologie. 2 edition traduit de la 4" édition allemande, Traduction Ch. Prudhomme. (Collection « Diplômes et étude infirmiers » dirigée par J, F d'Ivernois). Paris, France. 2004; p320-350.
- Sherwood L. Physiologie humaine. Traduction de la 3e édition américaine par Alain Lockhart. 2e édition, 2e édition. Bruxelles, France : Groupe de Boeck s.a. 2006 ; p465-509.

- Silverthorn DU. Physiologie humaine une approche intégrée, 4e édition. Traduction française dirigée par Jean-Frédéric Brun, HDR Physiologie. Paris, France: Pearson education. 2007; p645-681.
- Smith ME, Morton DG. Systems of the body the digestive system Basic science and clinical conditions, Second edition. China: Timothy Horne, 2010 ; 217p.

T:

- Tate SS. Anatomy and physiology, Sixth edition. The McGraw-Hill Companies. 2004; p863
- Tersigniet Prantera, C.(2010).Crohn's Disease: A multidisciplinaire Approach. Springer-Verlag. Milan, Italie.Kirsner JB. Historical aspects of inflammatoryboweldisease, J. Clin. Gastroenterol. 1988; 10(3): 286- 97
- Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1to the plasma membrane at the site of bacterial entry. Nat Immunol. 2010 ; 11(1) :55–62.

V :

- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., Rogler, G.(2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis ; 21: 1982-1992.

W:

- Werts C, Rubino S, Ling A et al. Nod-like receptors in intestinal homeostasis, inflammation, and cancer. J LeukocBiol. 2011 ; 90(3) :471–482
- Widmaier EP, Raff H. Strang KT. Physiologie humaine les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Traduit de la 12 édition américaine. 6 édition. Edition. Paris, France: Edition Maloine, 2013, p516-549.
- William B, hépato gastro-entérologie, de boeck, 38-48, 2006.

Z :

- Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M et al. Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. Gut. 1994 ; 35 :247-51.

- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008 ; 57 :1605–1615.

Les liens internats:

- (1)http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/biologie-4/d/foie_6966/
- (2)http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/biologie-4/d/pancreas_6962/
- (3)<http://www-santeujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathidbas/118/lecon118.htm#>.
- (4)<https://badgut.org/wp-content/uploads/GIS-PIH-MC.pdf>
- (5)<http://www.hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>
- (6)https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/05/medsci2010264p405/medsci2010264p405.html
- (7)<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution#:~:text=Le%20diagnostic%20et%20le%20bilan,anales%20ou%20d'un%20abc%C3%A8s.>
- (8)<https://images.app.goo.gl/EMcffA9CfHkumW8s8>
- (9)<https://images.app.goo.gl/vjJSejLuHtRJwd2d6>
- (10)<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2512009-maladie-de-crohn-causes-symptome-hereditaire/>
- (11)http://www.has-sante.fi/portail/upload/docs/application/pdf/2008_06_guide_medicincrohn_web.pdf
- (12)<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn>
- (13)<https://www.nouvelles-du-monde.com/pancreas-fonctions-principales-conditions-symptomes-de-la-maladie-regime-alimentaire-pour-un-pancreas-sain/>
- (14)<https://www.informationhospitaliere.com/maladie-de-crohn-causes-symptomes-et-diagnostics>
- (15)<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2807%2960750-8/fulltext>
- (16) <https://www.emro.who.int/fr/noncommunicable-diseases/causes/tobacco-use.html>
- (17)<https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>

Résumé

La maladie de Crohn a été découverte pour la première fois en 1932. C'est une maladie qui peut affecter n'importe quelle partie du système digestif, de la bouche au anus, avec un risque élevé de développer des manifestations extra-intestinales.

Notre objectif principal est d'apporter une meilleure compréhension de la maladie de Crohn à la communauté bio-scientifique de notre région.

Notre travail comprend une analyse rétrospective de 122 cas de maladie de Crohn, 62 hommes et 60 femmes, recueillis à la Clinique du Département de médecine interne Hôpital HAKIM OKBI à Guelma et certaines polycliniques, (frères Oumhour, Medjaldi Ahmed) et dans le service de gastro-entérologie à l'hôpital universitaire IBN SINA à Annaba, entre les années 2019 et 2023. Le but de notre étude est de collecter des données épidémiologiques et aspects cliniques et évolutifs de cette maladie présents dans notre contexte.

Nos résultats ont montré une prédominance de 51% d'hommes sur 49% de femmes. La tranche d'âge la plus touchée va de (Entre 20-65 ans) Où l'on retrouve la diarrhée, la perte de poids et la douleur abdominale est le symptôme prédominant de cette affection, qui se manifeste par des crises explosives et de rémission, et le diagnostic est difficile à établir.

Ces résultats sont conformes aux données en fait, de nombreuses séries renvoient à des données épidémiologiques comparables à celles de notre série. Cependant, les signaux d'avertissement changent de fréquence de série en série. Il dépend, le diagnostic repose toujours sur les données endoscopiques, radiologiques et histologiques. Il existe de nombreux médicaments pour traiter la maladie de Crohn, mais ils ont leurs limites. Le traitement classique de la maladie de Crohn repose sur les anti-inflammatoires stéroïdiens, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et anticorps anti-TNF- α sous leur forme la plus sévère. Le schéma thérapeutique peut varier en fonction du phénotype et de la gravité de la maladie. Les nouvelles thérapies biologiques sont efficaces, mais leur coût élevé et leurs effets secondaires peuvent limiter leur utilisation.

Mots clés : maladie de Crohn, épidémiologie.

Abstract

Crohn's disease was first discovered in 1932. It is a disease that can affect any part of the digestive system, from the mouth to the anus, with a high risk of developing extra-intestinal manifestations.

Our main objective is to bring a better understanding of Crohn's disease to the bio scientific community in our region.

Our work includes a retrospective analysis of 122 cases of Crohn's disease, 62 men and 60 women, collected at the Clinic of the Department of Internal Medicine HAKIM OKBI Hospital in Guelma and some polyclinics, (Oumdayour Brothers, Medjaldi Ahmed) and in the gastro enterology department at the IBN SINA University Hospital in Annaba between 2019 and 2023. The purpose of our study is to collect epidemiological data and aspects the clinical and evolutionary aspects of this disease are present in our context.

Our results showed a predominance of 51% men over 49% women. The age group most affected is (Between 20-65 years) Where diarrhea, weight loss and abdominal pain occur is the predominant symptom of this condition, which manifests itself in explosive attacks and remission, and whose diagnosis is difficult to establish.

These results are consistent with the data in fact, many series refer to epidemiological data comparable to those of our series. However, the warning signals change from serial to serial. It depends, the diagnosis always relies on doscopic, radiological and histological data. There are many drugs available to treat Crohn's disease, but they have their limits. Conventional treatment for Crohn's disease is based on topical anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF- α antibodies in their most severe form. The treatment regimen may vary depending on the phenotype and severity of the disease. New biological therapies are effective, but their high cost and side effects can limit their use.

Keywords: Crohn's disease, epidemiology.

ملخص

تم اكتشاف داء كرون لأول مرة في عام 1932. وهو مرض يمكن أن يؤثر على أي جزء من الجهاز الهضمي ، من الفم إلى فتحة الشرج ، مع ارتفاع مخاطر الإصابة بمظاهر خارج الأمعاء.

هدفنا الرئيسي هو تقديم فهم أفضل لمرض كرون للمجتمع العلمي الحيوي في منطقتنا.

يشمل عملنا تحليلاً بأثر رجعي لـ 122 حالة من مرض كرون ، 62 رجلاً و 60 امرأة ، تم جمعها في عيادة قسم الطب الباطني بمستشفى الحكيم العقبي في قالمة وبعض العيادات الشاملة (إخوان أمدر ، مجدالي أحمد) وفي الخدمة طب الجهاز الهضمي في مستشفى ابن سينا الجامعي في عنابة ، بين عامي 2019 و 2023. الهدف من دراستنا هو جمع البيانات الوبائية والجوانب السريرية والتطورية لهذا المرض الموجودة في سياقنا.

أظهرت نتائجنا غلبة 51% من الرجال على 49% من النساء. تتراوح الفئة العمرية الأكثر تضرراً من (بين 20-65 سنة) حيث نجد الإسهال وفقدان الوزن وآلام البطن هي الأعراض السائدة لهذه الحالة والتي تتجلى في النوبات الانفجارية والهدوء ، والتي يصعب تحديد تشخيصها.

هذه النتائج تتفق مع البيانات الواقعية ، تشير العديد من السلاسل إلى بيانات وبائية قابلة للمقارنة مع تلك الموجودة في سلسلتنا. ومع ذلك ، تتغير إشارات التحذير في التردد من سلسلة إلى سلسلة. يعتمد التشخيص دائماً على البيانات التنظيرية والإشعاعية والنسجية. هناك العديد من الأدوية المتاحة لعلاج داء كرون ، لكن لها حدودها. يعتمد العلاج الكلاسيكي لمرض كرون على مضادات الالتهاب الموضعية والكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة والأجسام المضادة لعامل نخر الورم ألفا في أشد أشكالها. قد يختلف نظام العلاج اعتماداً على النمط الظاهري وشدة المرض. العلاجات البيولوجية الجديدة فعالة ، لكن تكلفتها العالية وآثارها الجانبية قد تحد من استخدامها.

الكلمات المفتاحية: مرض كرون ، علم الأوبئة.