N° d'ordre…

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Département de Biologie

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

M^elle^ BENAISSA Zahira

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*
Filière : *Science Biologique*
Spécialité : *Biochimie-Immunologie*

Intitulé

Etude physiopathologique et immunogénétique de la maladie de Crohn dans l'Ouest Algérien

Soutenue le : 17/06/2023

Devant l'honorable jury composé de :

Président de jury :	Pr. ZAHZEH Touria	**(Professeur, Université Djillali Liabes)**
Examinateur :	Pr. SAHRAOUI Tewfik	**(Professeur, Université Oran 1)**
	Dr. BACHIRBOUAIDJRA Chahrazed	**(MCA, Université Djillali Liabes)**
	Dr. ZEMRI Khalida	**(MCA, Université Djillali Liabes)**
Invité d'honneur :	Pr. BELHANDOUZ Lahcen	**(CHU, Sidi Bel Abbes)**
Promoteur :	Pr. HARIR Noria	**(Professeur, Université Djillali Liabes)**
Co-Promoteur :	Dr. DRICI Amine El-mokhtar	**(MCB, Université Djillali Liabes)**

Année universitaire 2022 - 2023

Remerciement

Je tiens d'abord à remercier Allah de m'avoir donné la force et le courage à la consécration de ce modeste travail.

Mes vifs remerciements vont tout d'abord au ***Pr. Harir Noria*** *ma directrice de thèse.*

Je la remercie de la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant ce travail,

, pour sa disponibilité, ses conseils, ses encouragements pendant toutes ces longues années et son aide qui m'ont permis d'achever ce travail. Vous avez toujours fait preuve de volonté à nous enseigner tout votre savoir-faire scientifique. Je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse et votre implication dans la réalisation de ma thèse.

Mes remerciements vont également au ***Docteur Drici Amine El-Mokhtar****, co-directeur de thèse, de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité d'exploiter le plateau technique. Sa disponibilité et ses conseils durant toutes ces années ont été pour moi très bénéfiques. J'ai beaucoup appris de son expérience pratique.*

Je remercie aussi chaleureusement ***Pr. Belhandouz Lahcen*** *chirurgien gastro-entérologie pour son énergie, sa bonne humeur et son soutien. Je le remercie également pour sa gentillesse, ses encouragements et sa sympathie pour m'avoir accueilli dans le service de gastro-entérologie. Je vous suis reconnaissant pour votre soutien et vos conseils.*

Mes remerciements vont aussi aux ***Pr. Elaib Mustapha*** *chef service de chirugie de l' EPH d'Oran » et* ***Pr. Korti Nazim*** *du CHU d'Oran de m'avoir accueilli et bénéficier d'un stage au sein de leur service. Par la même occasion je remercie* ***Dr. Habbar Aicha*** *et* ***Dr. Amar Malika*** *pour leurs gentillesses, leurs encouragements et leurs sympathie et à tout le staff hospitalier qui à contribuer à la réalisation de cette étude. Qu'ils trouvent dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

J'adresse également mes sincères remerciements à Madame ***ZAHZEH Touria****, Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et d'examiner mon travail. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.*

Je témoigne ma gratitude au ***Dr. BACHIRBOUAIDJRA Chahrazed*** *pour sa grande attention et ses bons conseils durant l'élaboration de cette thèse et de m'avoir fait l'honneur d'examiner mon travail de thèse. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.*

J'adresse mes sincères remerciements ***à*** *Monsieur* ***SAHRAOUI Tewfik****, Professeur de l'université Oran 1, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger et examiner ce travail.*

Je remercie infiniment ***Dr. ZEMRI Khalida*** *pour sa grande attention et ses bons conseils durant l'élaboration de cette thèse, pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme Examinatrice.*

Un merci tout particulier à mes mon Pére, ma Mére, mon frére Zahreddine et à ma petite famille, pour leur soutien constant et toute l'aide que vous m'avez pu m'apporter.

Résumé

Contexte : La maladie de Crohn (MC) est une affection inflammatoire chronique multifactorielle, caractérisée par des lésions discontinues qui affectent l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus. Elles surviennent généralement chez les enfants et les jeunes adultes. Elles sont peu fréquentes chez les personnes âgées. Les risques de la maladie de Crohn semblent être liés à des modifications du microbiote intestinal ou à des perturbations de la muqueuse et de la génétique intestinale. Ce projet de thèse avait pour but de déterminer d'une part les données épidémiologiques, les aspects cliniques, para-cliniques et thérapeutiques de la maladie de Crohn et d'autre part l'association de deux polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) (IL23R rs11805303 et rs10889677) avec la susceptibilité à la MC ainsi que la sévérité et l'évolution de la MC dans la population de l'Ouest Algérien.

Méthodes : Une étude épidémiologique rétrospective et descriptive a été réalisée au niveau des services de chirurgie générale et de gastro-enterologie de l'Ouest Algérien, durant une période de quatre ans. Nous avons également effectués une étude sur le génotypage de l'Il23R des SNP (rs10889677 ; rs11805303) par la technique de PCR-RFLP.

Résultats : Durant la période de notre étude, 437 patients atteints de la MC ont été inclus, dont l'âge moyen était de 51.06±11.43 ans, allant de 19 à 80 ans, avec une prédominance masculine. La tranche d'âge la plus touchée était celle des (20-40 ans). La localisation iléo-caecale était la plus dominante dont 64,4% étaient associés à une pathologie inflammatoire (PI). Nous avons constaté une relation significative entre la localisation colique, la localisation iléo-caecale et le groupe < 40 ans (P=0,007, p=0,005 respectivement). L'analyse statistique a également montré une association probante entre la localisation colique, la localisation iléo-caecale et le sexe (P =0.005 ; P=0.017). La localisation la plus marquée était colique chez les personnes âgées. Le phénotype le plus fréquent était le type inflammatoire (47%).

La majorité des patients, se plaignaient de douleurs abdominales, d'arrêt des matières, de gaz, de vomissements, de perte de poids, et de diarrhée. En effet, chez certains patients âgés, les symptômes étaient similaires à ceux des jeunes, alors que chez d'autres le diagnostic peut être difficile car la présentation clinique peut différer de celle des patients plus jeunes. Pendant la période de suivi, le traitement médical a été le même pour les deux groupes (groupe jeunes/groupe âgées). Néanmoins, la chirurgie reste nécessaire chez la plupart des patients. En outre, la rechute précoce de la MC a également été observée chez les patients appendicectomisés avec un P = 0,035. Les principaux facteurs de risque étaient : l'appendicectomie, le tabagisme avec une association hautement significative, et l'alcoolisme.

En ce qui concerne la partie expérimentale, nous avons note une prédominance féminine de 64.7 % avec un sex-ratio homme/femme d'environ 0.5. L'âge moyen au moment du diagnostic était de (35.48±14.93) chez les patients atteint de la MC et de (46.52±16.79) chez les témoins avec une association de 0.02. En effet, il n'y avait pas de différences significatives dans la distribution globale des deux génotypes SNP IL23R entre les patients atteints de la MC et les témoins (P > 0,05). En revanche, le risque d'atteinte iléale était plus élevé chez les patients masculins que chez les femmes (P=0.013). La corrélation entre les caractéristiques démographiques et cliniques selon les génotypes IL23R a révélé une association positive entre la localisation iléo-caecale de la MC et le polymorphisme IL23R (rs11805303 ; rs10889677) avec (P = 0,02 ; P=0.05) ainsi qu'avec la localisation colique d'un (P= 0.008). Les résultats observés chez les patients souffrant de phénotype périanal ont montré que le phénotype clinique de la MC a une augmentation significative de 0.028 avec le variant rs11805303. Selon le génotype d'IL23R, le test du chi-deux de Pearson a montré une association positive d'une activité réduite de la MC entre les manifestations cutanéo-muqueuse et le polymorphisme IL23R (rs10889677) (P=0.002), ainsi qu'un risque significativement réduit de l'activité de la MC chez les patients fumeurs (rs11805303) (P= 0.028).

Conclusion : D'après nos résultats, la maladie de Crohn est une pathologie fréquente, sa prise en charge reste multidisciplinaire. Malgré un traitement médical bien conduit des cas compliqués sont fréquemment observés. La sanction thérapeutique reste chirurgicale ce qui ne protège pas le patient de la survenue de récidive. Le tabagisme, l'alcoolisme et l'appendicectomie se sont avérés être des facteurs de risque chez les patients atteints de la MC. Il semblerait aussi que le risque de la maladie puisse être associé à une appendicectomie antérieure qui se manifeste principalement par une localisation iléo-caecale et une constipation. Nous avons également constaté que selon l'âge et le moment du diagnostic, la résection intestinale était sigmoïdienne et pouvait développer une maladie plus agressive avec une atteinte de la fistule anale. Nous avons conclus qu'il n'y avait aucune association entre le génotype d'il23R et les cas/témoins. En outre la corrélation entre les caractéristiques démographiques et cliniques selon les génotypes IL23R a révélé une association positive avec une localisation iléo-caecale, colique et un phénotype anopérianale. Néanmoins, d'autres études approfondies restent nécessaires afin de mieux comprendre l'implication et l'association de la susceptibilité ainsi que la sévérité des polymorphismes d'IL23R et de valider nos résultats.

Mots-clés : Maladie de Crohn ; Epidémiologie ; Facteur de risque ; Aspect clinique ; Traitement ; Evolution ; génotypage d'IL23R (Rs11805303 et Rs10889677).

Abstract

Background:

Crohn's disease (CD) is a chronic multifactorial inflammatory disorder, characterized by discontinuous lesions that affect the entire gastrointestinal tract from the mouth to the anus. They usually affect children and young adults. They are less frequent in the elderly.The risks of Crohn's disease seem to be related to changes in the gut microbiota or to alterations in the mucosa and gut genetics. The aim of this thesis project was to determine, firstly the epidemiological data, the clinical, para-clinical and therapeutic aspects of Crohn's disease and secondly the association of two single nucleotide polymorphisms (SNPs) (IL23R rs11805303 and rs10889677) with the susceptibility to Crohn's disease as well as the severity of Crohn's disease in Western Algeria population.

Purpose and Methods:

A retrospective study was carried out at the level of the general surgery department (western Algeria), during the period of four years. We also carried out a study on the genotyping of Il23R SNPs (rs10889677; rs11805303) by Restriction Fragment length Polymorphism (RFLP) technique.

Results:

During the period of our study, we collected 437 patients of Crohn's disease, with a mean age 51.06±11.43 ans years, ranging from 19 to 80 years, with a male predominance. The ileocaecal location was the most dominant of which 64.4 % were associated with an inflammatory pathology (IP). We found a significant relationship between colonic location, ileo-caecal location, and group <40 years of age (P=0.007, p=0.005 respectively). Statistical analysis also showed an association between colonic location, ileo-caecal location, and gender (P =0.005; P=0.017). The most noted localization was colonic in Elderly. According to the phenotype the most frequent was the inflammatory type (47%).

The majority of patients complained of abdominal pain, cessation of matter and gas, vomiting, weight loss, and diarrhea. Indeed, CD is often evoked in the elderly by symptoms similar to those of the young, while in others the diagnosis may be difficult because the clinical presentation may differ from that of younger patients.

During the follow-up period, the medical treatment was the same for both groups (young group/old group). Nevertheless, surgery remains necessary in most patients. Furthermore, early relapse of CD was also observed in appendectomized patients with P = 0.035.

As major risk factors, we noted appendectomy, smoking with a highly significant association and alcoholism.

About the molecular profile, we noted a female predominance of 64.7% with a male/female sex ratio of about 0.5. The mean age at diagnosis was (35.48±14.93) in patients with CD and (46.52±16.79) in controls with an association of 0.01. Indeed, there were no significant differences in the global distribution of the two IL23R SNP genotypes between CD patients and controls (P > 0.05). In contrast, the risk of ileal involvement was higher in male patients than in female patients (P=0.013). Correlation between demographic and clinical characteristics according to IL23R genotypes showed a positive association between ileal location of CD and IL23R polymorphism (rs11805303; rs10889677) with (P=0.02; P=0.05), as well as with the colonic location (P=0.008).

The results observed in patients with perianal phenotype showed that the clinical phenotype of CD has a significant increase of 0.028 with the variant rs11808303.

Pearson's chi-square test showed a positive association of reduced CD activity between cutaneous-mucosal manifestations and IL23R polymorphism (rs10889677) (P=0.002), as well as a significantly reduced risk with CD activity in smoking patients (rs11805303) (P=0.028).

Conclusion:

According to our results Crohn's disease is a frequent pathology, its care remains multidisciplinary despite a well-conducted medical treatment and complicated cases are frequently observed. The therapeutic sanction remains surgical which does not protect the patient from the occurrence of recurrence. Smoking, alcoholism, and appendectomy have been shown to be risk factors in patients with CD. It would appear that the risk of Crohn's disease can be associated with a previous appendectomy and mainly manifested by ileocecal localization and constipation. We also found that according to age and moment of diagnosis, the intestinal resection was sigmoid and could develop a more aggressive disease with anal fistula involvement. We concluded that there was no association between il23R genotype and case/control. Moreover, correlation between demographic and clinical characteristics according to IL23R genotypes revealed a positive association with ileal, colic localization and perianal phenotype.

Nevertheless, the more studies remain necessary to better understand the involvement and association of susceptibility and severity with IL23R polymorphisms and to validate our results.

Keywords: Crohn's disease; Epidemiology; Risk factor; clinical appearance; Treatment; Evolution; IL23R genotyping (Rs10885303 and Rs11809677).

ملخص

الخلفية:
إن مرض كرون هو مرض إلتهابي مزمن متعدد العوامل، يُصيب الجهاز الهضمي عامّةً من الفم حتّى الفتحة الشرجيّة. هذا الالتهاب يتفشى في جميع طبقات الجدار المعويّ بشكل غير متتابع. ذروة ظهور مرض كرون تكون عادةً عند الأطفال و الشباب. ولكن هي أقل عرضة بين كبار السن. ويبدو أن خطر الإصابة بمرض كرون يرتبط بتغيرات الميكروبيوم المعوي أو اضطرابات الغشاء المخاطي للأمعاء وعلم وراثة الأمعاء. الهدف من هذا البحث أولا، تحديد البيانات الوبائية و الخصائص السريرية و شبه السريرية والعلاجية لداء كرون و ثانيا، تقييم العلاقة ما بين تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة LI23 -R (sr10889677 وsr11805303) مع القابلية و شدة التأثر بالمرض في الغرب الجزائري.

الهدف والوسائل:
وفي هذا السياق، قد أجرينا دراسة تحليلية عن الوبائيات بأثر رجعي على مستوى خدمات الجراحة العامة و خدمات أمراض الجهاز الهضمي في الغرب الجزائر لمدة أربع سنوات. كما قمنا أيضا بدراسة التنميط الجيني لLI23R من تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (sr10889677 وsr11805303) من خلال تقنية تعدد الأشكال أطوال الشدفة الحصرية CPR-PLFR.

النتائج:
خلال فترة هذه الدراسة، تم شمل 437 مريضا مصابون بمرض كرون، وكان متوسط أعمارهم ما بين 51.06 سنة تقريبا، تتراوح بين 19 و 80 سنة مع هيمنة الذكور. كانت الفئة العمرية الأكثر تضررا هي (20-40 سنة). كان الموقع اللفائفي الأكثر إنتشارا، حيث إرتبط 64.4% منه بأمراض إلتهابية. لقد وجدنا أن هناك إرتباط بين موقع القولون، موقع اللفائفي و المجموعة 40>. و قد أظهر التحليل الإحصائي أيضا وجود إرتباط قوية بين موقع القولون، موقع اللفائفي والجنسين (P=0.005 , P= 0 .017). كان موقع القولون الأكثر وضوحا بين كبار السن. وكان النمط الظاهري الأكثر شيوعا هو النمط الالتهابي (47 في المائة).
قد يُعاني المصابون بمرض كرون من ألام في البطن، القيء، فقدان الوزن، والإسهال. وفي الواقع، بعض المرضى المسنين، كانت الأعراض والعلامات متشابهة لتلك عند الشباب، بينما في حالات أخرى يمكن أن يكون التشخيص صعبا وقد يختلف عن المرضى الأصغر سنا. خلال فترة المتابعة، كان العلاج الطبي هو نفسه لكلا المجموعتين (الشباب / كبار السن). ومع ذلك ، لا تزال الجراحة ضرورية عند معظم المرضى. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ أن وجود تكرار المبكر لمرض الكرون في المرضى الذين تم استئصال الزائدة الدودية مع(P=0.035).
أهم الأسباب الرئيسية لعوامل الخطر بإصابة بالمرض كرون: استئصال الزائدة الدودية ، التدخين ، وإدمان الكحول.

وفيما يتعلق بالجزء التجريبي، لاحظنا أن أغلبيتهم إناث بنسبة 64.7٪ مع نسبة جنس ذكر / أنثى تبلغ حوالي 0.5. كان متوسط العمر عند التشخيص المرضى الذين يعانون من مرض كرون (35.50± 16.67) وعند المتطوعين كشواهد (49.19±18.57) بإرتباط (P= 0.01). في الواقع، لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في التوزيع للنمطيين الجينيين من تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة بين مرضى الكرون والمتطوعين (P< 0.005).
من الناحية الأخرى، كان خطر الإصابة في الموقع اللفائفي أعلى عند المرضى الذكورعن الإناث ب P=0.013. العلاقة بين الخصائص الديمغرافية و السريرية حسب الأنماط الجينيى R23LI كشفت عن وجود إرتباط إيجابي بين موقع اللفائفي وتعدد أشكال النوكليوتيدات LI23 (sr10889677 وsr11805303) مع (P= 0.0 2;P=0.05).
أظهرت النتائج في المرضى الذين يعانون من النمط الظاهري حول الشرج أن لديه إرتباط كبير ب 0.028مع sr11805303.
حسب النمط الجيني LI23 R، أظهر الإختبار nosraeP rauqS ihC إرتباطا إيجابيا لإنخفاض نشاط المرض مع مشاكل في الجلد و تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (sr10889677) (P=0.002) . بالإضافة إلى إنخفاض كبيرفي نشاط المرض لدى مرضى المدخنين (P=28sr (0.011805303).

الخاتمة :
وفقا لنتائجنا، فإن مرض كرون هو مرض شائع، ولا يزال التكفل به متعدد التخصصات. على الرغم من العلاج الطبي الجيد ، فهناك حالات المعقدة بشكل متكرر وحتى الجراحة ، فهي لا تحمي المريض من حدوث تكرار. وقد بينا أن التدخين وإدمان الكحول واستئصال الزائدة الدودية هي عوامل خطر على المرضى الكرون. يبدو أيضا أن خطر الإصابة بالمرض قد يترافق مع استئصال سابق لزائدة الدودية ، الذي يتجلى بشكل أساسي من خلال الموقع اللفائفي والإمساك. وجدنا أيضا أنه إعتمادا على العمر ووقت التشخيص ، فان استئصال الأمعاء كان في القولون السيني ويمكنه أن يتطور إلى مرض أكثر عدوانية مع تورط الناسورالشرجي.
وكشفت دراسة أيضا أنه لا يوجد ارتباط بين النمط الجيني و المرضى/ المتطوعين.
بالإضافة إلى ذلك، كشفت العلاقة بين الخصائص الديموغرافية والسريرية وفقا للأنماط الجينية عن وجود ارتباط إيجابي مع الموقع اللفائفي، النمط الظاهري الشرجي.
ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المتعمقة لفهم الآثار و العلاقة المترتبة على قابلية وشدة تعدد الأشكال النيكليوتيدية LI3R2 والتحقق من صحة نتائجنا.

الكلمات المفتاحية: مرض الكرون، علم الأوبئة، العمر، الخصائص السريرية، العلاج، تطور المرض، التنميط الجيني LI32R (sR11805303 و sR 10809677).

Sommaire

Table des matières

Remerciement

Résumé

Abstract

ملخص

Sommaire

Abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux13

Introduction Générale

Revue Bibliographique

Chapitre 1 : Généralité

I. La maladie de Crohn 18

II. Epidémiologie 2

II.1 Répartition mondiale de la maladie de Crohn 2

II.2 Incidence et Prévalence de la maladie de Crohn en Algérie 5

II.3 Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques 5

II.3.4 Le gradient Nord-Sud 7

III. Etiologie 8

Chapitre 2 : Aspects cliniques et diagnostics

I. Signes cliniques 14

I.1 Classification 14

II. Manifestations intestinales et extra- intestinales 17

II.1 Manifestations intestinale (MI) 17

II.2 Manifestations Extra intestinale (MEI) 20

III. Complications 21

IV. Evolution 23

V. Diagnostic 25

V.1 Tests de laboratoire 25

V.2 Examens endoscopiques et radiologiques 27

VI. Diagnostic différentiel 35

Chapitre 3 : Physiopathologie

I.**Système immunitaire intestinal** 38
I.2 Système immunitaire de la muqueuse de l'intestin grêle et du colon 39
- **Immunité Innée** 41
- **Immunité adaptative** 45

II. Immuno-pathologie et la maladie de Crohn 51
III. Rôle de l'IL23 dans la maladie de Crohn 59
IV. Association du polymorphisme de l'IL23R avec la susceptibilité à la MC 62

Chapitre 4 : Traitements

I. Traitement de la maladie de Crohn 69
I.1 Traitement médical 69
I.2 Traitement chirurgical 77

Partie épidémiologique et expérimentale

Objectifs

Objectif du travail 79

Chapitre 1 : Etude épidémiologique et expérimentale

Patients et méthodes 81
I. Etude épidémiologique 81
II. Etude expérimentale 81
II. Génotypage du polymorphisme 84

Chapitre 2 : Résultats

I. Résultats épidémiologique 92
Présentation de l'Article 01 92
Résumé de l'article 01 102
Présentation de l'Article 02 104
Résumé de l'article 02 112
Présentation de l'Article 03 115
Résumé de l'Article 03 124
Présentation de l'article 04 127
Résumé de l'Article 04 132
II. Résultats partie moléculaire 134
I.1 Age et sexe 134
I.2 Corrélations génétiques 135

I.3 Corrélations entre le génotype IL23R et les Caractéristiques cliniques 138

Chapitre 3 : Discussion

Etude épidémiologique.....156

Etude moléculaire.....163

Chapitre 4 : Conclusion et perspectives

Références

Annexe 1

Annexe 2

Annexe 3

Abréviation

5-ASA : *5-AminoSAlicylique*

ADN : *acide désoxyribonucléique*

Ag : *Antigène*

AGPI *: Acides Gras Poly-Insaturés*

AMPs : *Peptides Anti-Microbiens*

ARNm : *ARN messager*

ASCA : *Anti-Saccharomyces Cerevisiae*

AZA : *AZAthioprine*

Batf : *Facteur de Transcription à fermeture éclair leucine Basique*

CAM : *Molécules d'Adhésion Cellulaire*

CARD : *domain-containing protein 15*

CD : *Cellule Dendritique*

CDAI : *Indice d'Activité de la maladie de Crohn*

CDEIs : *Crohn's Disease Endoscopic Index score*

Cellule M : *Cellule microfold*

CHU : *Centre Hospitalier Universitaire*

CNV : *Copy Number Variation*

CPA : *Cellule Présentatrice d'Antigène*

CRDCP : *Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15*

CRP : *Protéine C Réactive*

CU : *Colite Ulcéreuse*

dNTP : *DesoxyriboNucleotides Triphosphates*

ECCO : *European Crohn's and Colitis Organization*

EPH : *Etablissement Publics Hospitalier*

EPIMAD : *Etude Prospective d'Incidence des Maladies de l'Appareil Digestifs*

FaB : *Fragment d'anticorps*

FDA : *Food and Drug Administration*

GATA3 : *GATA-binding protein-3*

GLS : *Laboratoire Gène Life Science*

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

H/F *: Homme/Femme*

HBI : *Indice de Harvey-Bradshaw*

HLA-II : *Human Leukocyte Antigen II*

holoTC : *holotranscobalamine*

HWE : *Hardy-Weinberg*

IBSEN : *Inflammatory Bowel South Eastern Norway*

IEC : *Cellules Epithéliales Intestinales*

IFNγ : *Interféron Gamma*

IgA : *Immunoglobuline A*

IL : *Interleukin*

IL23R : *Interleukin 23 Recepteur*

ILC : *Cellules Lymphoïde Innée*

IMC *: Indice de Masse Corporelle*

IRF : *facteur de Régulation de l'Interféron*

IRGM : *Immunity-related GTPase family M protein*

IRM : *Imagerie par Résonance Magnétique*

Jak : *Janus Kinase*

L : *Localisation de la maladie*

LEMP : *Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive*

LIE : *Lymphocytes Intra Epithéliaux*

LP : *Lamina Propria*

LPS : *Lipopolysaccharide*

LRRK2 : *Leucine Rich Repeat Kinase 2*

LT naïf : *Lymphocytes T naïf*

MAdCAM : *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule*

MALT : *Mucosal Asociated Lymphoid Tissue*

MAMPs : *Microbial Associated Molecular Patterns*

MaRIA : *Magnetic Resonance Index of Activity*

Mc : *Maladie de Crohn*

MI : *Manifestation Intestinale*

mi-ARN : *Micro ARN*

MICI : *Maladie Inflammatoire Chronique Intestinal*

MEI : *Manifestation Extra-intestinale*

MII : *Maladie Inflammatoire de l'Intestin*

MMA : *Acide Méthylmalonique*

MP : *Mécaptopurine*

MTX : *Methotrexate*

MUC 1 : *Mucine 1*

NOD2 : *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*

OR : *Odd Ration*

PAMP : *pathogen Associated Molecular Pattern*

Pb : *Paire de Base*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PI : *Pathologie Inflammatoire*

PRR : *Pattern Recognition Receptor*

RCH : *Rectocolite Hémorragique*

RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RORα : *Retinoic acid Receptor Related Orphan Receptor-α*

RR : *Risque Relatif*

SA : *spondylarthrite ankylosante*

SEM : *Standard Error of the Mean*

Sd: *Syndrome*

SNP : *Polymorphismes Nucléotidique Simple*

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*

Stat : *Signal Transducer And Activator of Transcription*

TAE : *Tris Acétate EDTA*

TDM : *Tomodensitométrie*

Teff : *T effectrices*

Tfh : *Cellules T auxiliaires folliculaires*

Th : *T helper*

TNFa : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TPMT : *Thiopurine Methyltransferase*

Treg : *Trégulatrices*

TBC : *Tuberculose*

Vs : *Vitesse de sédimentation des érythrocytes*

Liste des figures

Figure 1. Différence entre la MC et la RCH**.** 1
Figure 2. Etat normal d'une personne saine et d'une personne malade 1
Figure 3. La prévalence mondiale des MICI en 2015 3
Figure 4. Interaction entre génétique, immunologie, environnement et microbiome dans l'étiologie de la MC. 12
Figure 5. Localisation de la maladie de Crohn au moment du diagnostic 14
Figure 6. Les manifestations extra-intestinales 21
Figure 7. Association d'une fistule et d'un abcès perianale lors d'une MC (MC avec lesions péri-anales) 23
Figure 8. Granulome (Flèches) dans la maladie de crohn 28
Figure 9. Muqueuse colique, maladie de Crohn active : cryptite et granulome épithélioide et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse**.** 34
Figure 10. Système immunitaire de la muqueuse de l'intestin grêle 40
Figure 11. Système immunitaire de la muqueuse du côlon 41
Figure 12. Immunité innée intestinale 42
Figure 13. Immunité adaptatrice intestinale**.** 46
Figure 14. L'ensemble du homing intestinal des l'ymphocytes T 49
Figure 15. La différenciation des lymphocytes TCD4 51
Figure 16. Systéme immunitaire intestinal chez le sujet sain ainsi que chez les patients atteint de la MC 52
Figure 17. Schéma simplifié L'immunité innée dans la MC**.** 54
Figure 18. Les cellules Th17 dans le modéle de physiopathologie des maladies inflammatoire 58
Figure 19. Structure et signalisation d'IL12 et IL23 via leur recepteurs 59
Figure 20. Voies de signalisations d'Il23 60
Figure 21. Le développement d'il23 et l'activation des cellules Th17 61
Figure 22. Traitement médical de la maladie de Crohn. 69
Figure 23. Colectomie totale avec iléostomie 77
Figure 24. Etapes de l'extraction d'ADN (Annexe 02). 84
Figure 25. Principe d'un cycle PCR 85
Figure 26. Résultats de la digestion (rs10889677) 135
Figure 27.Résultats de la digestion avec MnlI. (rs11805303). 136

Liste des tableaux

Tableau 1. Incidence et prévalence de la MC dans le monde 4
Tableau 2. Localisation de Vienne et Montréal pour la maladie de crohn. 15
Tableau 3. Phénotype de Vienne et Montréal**.** 17
Tableau 4. Classement des symptômes selon leur gravité 19
Tableau 5. Spécialités et DCI utilisées lors du traitement de la maladie de Crohn en France en 2014 75
Tableau 6. Répartition selon le sexe 82
Tableau 7. Préparation du milieu réactionnel de la PCR 86
Tableau 8. Condition d'amplification de la réalisation de la PCR 87
Tableau 9. Séquences d'amorces (rs10889677 / rs11805303) et fragments résultants après PCR et digestion avec MnlI. 87
Tableau 10. Mélange réactionnel pour la digestion par MnlI 89
Tableau 11. Enzymes de restriction, sites de reconnaissance et résultats des tailles obtenus de digestion enzymatique 89
Tableau 12. Caractéristiques démographiques de la population de l'étude sur les MC 134
Tableau 13. Distribution des génotypes et des allèles du SNP rs10889677 chez les patients atteints de MC et les témoins sains 137
Tableau 14. Distribution des génotypes et des allèles du SNP rs11805303 chez les patients atteints de MC et les témoins sains 137

Introduction

Introduction Générale

La maladie de Crohn (MC) est une maladie auto-immune chronique incurable, sa cause n'est toujours pas claire, cependant des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux contribuent au risque d'apparition et de progression de la maladie **(Borecki *et al.*, 2019; de Souza and Fiocchi, 2016; Torres *et al.*, 2017).**

La maladie de Crohn se caractérise par des lésions discontinues en forme de sauts (c'est-à-dire de zones d'inflammation intercalées entre une muqueuse d'apparence normale) affectant toute partie du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus. L'inflammation est classiquement transmurale et récurrente qui peut entraîner des douleurs abdominales chroniques, une diarrhée, une obstruction et/ou des lésions périanales **(Roda *et al.*, 2020; Torres *et al.*, 2017).**

La MC peut se manifester à tout âge et les caractéristiques épidémiologiques peuvent différer selon les groupes d'âge. L'âge d'apparition a une distribution bimodale avec un premier pic de fréquence chez les adultes jeunes entre 20 et 40 ans et un second pic entre 50 et 60 ans **(Ballester Ferré *et al.*, 2018).**

En Algérie le taux d'incidence annuel moyen des Maladie Inflammatoire Chronique Intestinal « MICI » connait une recrudescence plaçant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire et ce depuis des années **(Damouche *et al.*, 2016)**. En effet, les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC par rapport à la colite ulcéreuse « CU ».

Les symptômes les plus courants sont : les douleurs abdominales, les diarrhées durant plus de 3 semaines, une altération de l'état général avec une perte de poids et une asthénie importante. Ces symptômes varient en fonction de la localisation de la maladie, de la sévérité de l'inflammation, de la forme de la maladie et de l'âge du patient. Il existe plusieurs phénotypes différents de la maladie qui sont hétérogènes et s'aggravent avec l'évolution de la maladie **(Proud'Hon-Clerc, 2019).**

En outre, la moitié des patients atteints de la MC peuvent développer des complications intestinales, telles que des sténoses ou des fistules dans les dix ans suivant le diagnostic. La maladie varie et évolue dans le temps sous forme de poussées **(Torres *et al.*, 2017).**

Les patients atteints de la MC présentent également des manifestations extra-intestinales (MEI), qui peuvent être présentes avant même l'apparition des symptômes gastro-intestinaux, et affecter plusieurs systèmes corporels **(Roda *et al.*, 2020; Vavricka *et al.*, 2011).**

La MC ne peut pas être guérie totalement. La cicatrisation des muqueuses est la cible privilégiée du traitement. En effet, son traitement dépend de sa gravité, de sa localisation et du sous-type de la maladie (inflammatoire, stricture ou pénétrante) **(Boirivant and Cossu, 2012; Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

Néanmoins, une prise en charge multidisciplinaire permet au patient de vivre aisément. Pour cela, des mesures hygiéno-diététiques, médicamenteuses et même chirurgicales sont possibles.

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans les MICI avec les cellules lymphoïdes, inflammatoires et hématopoïétiques **(Karimkhani *et al.*, 2018; Welte *et al.*, 2003).** Les relations entre ces cellules sont médiées par les cytokines. Les cytokines agissent en se liant à des récepteurs spécifiques sur les surfaces des cellules cibles pour activer les voies de signalisation et finalement modifier l'expression génétique dans ces cellules **(Dmowska-Chalaba and Kontny, 2016; Karimkhani *et al.*, 2018).** Les interleukines sont une classe de cytokines sécrétées par certains globules blancs qui affectent d'autres globules blancs **(Karimkhani *et al.*, 2018).**

La voie interleukine 23 (IL23)/T helper (Th) 17 est considérée comme un mécanisme immunologique important induisant des réponses inflammatoires chroniques dans les maladies auto-immunes ainsi que dans les MICI **(Hong *et al.*, 2019).**

Les polymorphismes du gène du récepteur de l'interleukine 23 sont associés à la susceptibilité de la maladie de Crohn. L'interleukine 23 est un régulateur clé des voies des cellules T-helper-17 (Th17) et des cellules lymphoïdes innées de type 3 (ILC3) qui contribuent à la production de cytokines inflammatoires et à l'inflammation des tissus **(Campa *et al.*, 2016; Feagan *et al.*, 2017).**

Ces dernières années, il a été démontré qu'un certain nombre de polymorphismes de l'IL-23R étaient corrélés à la susceptibilité de la MC. Parmi les polymorphismes les plus étudiés, on cite le rs11209026, le rs7517847, le rs1209032, le rs2201841, le rs1343151, le rs10889677, le rs11805303, le rs1495965 et le rs1004819 **(Sarlos, 2014; Zhu *et al.*, 2020).**

Les études d'association à l'échelle du génome ont révélées que les polymorphismes de l'IL-23R et des composants de ses voies de signalisation, telles que le Janus Kinase2 « Jak2 » et le signal transducer and activator of transcription3 « Stat3 », sont considérés comme des facteurs de sensibilité et de susceptibilité pour les MICI **(Can *et al.*, 2016).** De plus, le SNP rs10889677 dans la région non traduite en 3' (3' UTR) du gène IL-23R (IL-23R), situé dans le site de liaison du micro-ARN « miARN » let-7f, peut influencer le risque des MICI **(Karimkhani *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2013).**

Pour ce projet de thèse, nous avons étudié deux grands volets. Le premier a fait l'objet d'une étude rétrospective et descriptive sur le profil épidémiologique, clinique et para-clinique ainsi que sur le risque de la maladie de Crohn chez les patients atteints d'une appendicectomie antérieure et l'influence de l'âge sur la maladie. Le second volet était consacré à l'évaluation de l'association de deux polymorphismes à savoir le rs10889677 et le rs11805303 avec la susceptibilité ainsi que l'activité de la MC dans l'Ouest Algérien.

Chapitre 1 :
Généralité

Revue Bibliographique

I. La maladie de Crohn

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des maladies inflammatoires intestinales chroniques et récidivantes **(Wang and Picco, 2017).** On en distingue principalement deux grandes catégories de troubles intestinaux inflammatoires chroniques récidivantes :

- ✓ la colite ulcéreuse (CU),
- ✓ et la maladie de Crohn (MC).

La CU ne touche qu'un segment du tube digestif (segment délimité du rectum et du colon), par contre la MC peut atteindre d'autres parties du tube digestif, de la bouche aux intestins **(Figure 1).**

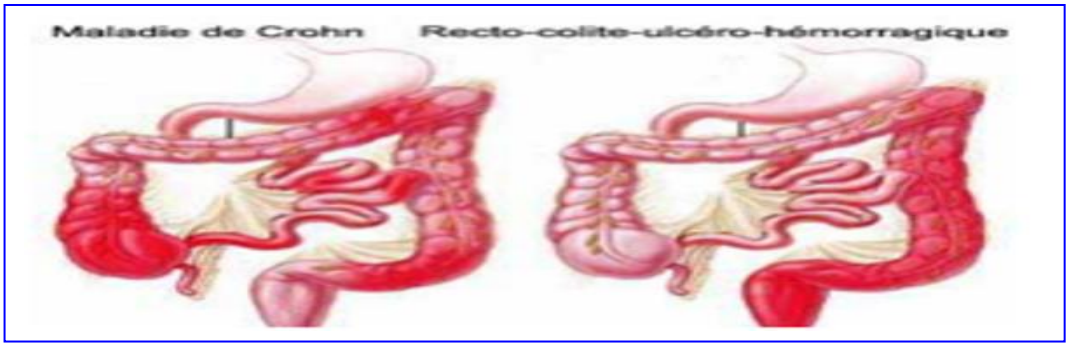


Figure 1. Différence entre la MC et la RCH **(Wang and Picco, 2017).**

La maladie de Crohn (MC) doit son nom au chirurgien américain le Dr Burrill B. Crohn qui l'a décrit pour la première fois en 1932. C'est une affection chronique, d'une étiologie inconnue associée à une réponse immunitaire altérée qui se manifeste le plus souvent de manière insidieuse, mais peut se présenter comme une maladie toxique aiguë **(Ballester Ferré et al., 2018; Veauthier and Hornecker, 2018)**

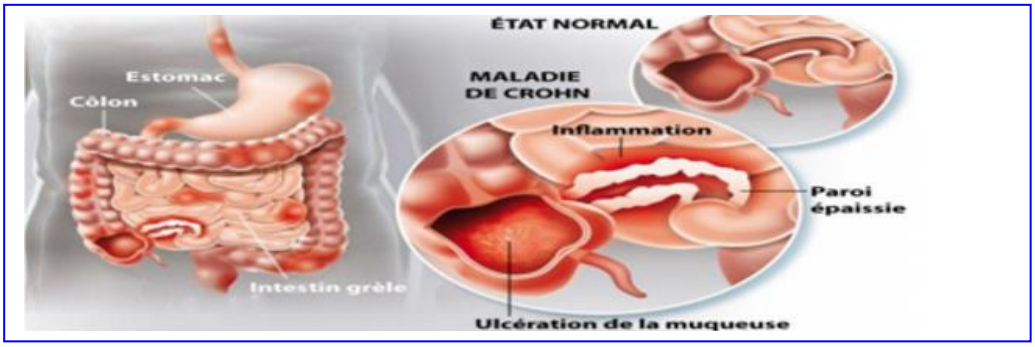


Figure 2. Etat normal d'une personne saine et d'une personne malade **(Veauthier and Hornecker, 2018)**

Elle peut survenir à tout âge et touche le plus souvent des sujets de moins de 30 ans, bien que l'incidence augmente chez les plus âgées **(Park *et al.*, 2019; Roda *et al.*, 2020).** Dans certains cas, la MC peut entraîner une morbidité et un handicap important **(Aniwan *et al.*, 2017).**

La MC est due à une inflammation persistante des parois et des couches profondes du tube digestif. Cette inflammation peut se produire à n'importe quel endroit de la bouche à l'anus, mais le plus souvent s'installe dans l'extrémité inférieure de l'intestin grêle (iléon terminal), qui se joint au gros intestin (côlon) entraînant fréquemment des complications extra-intestinales. Elle peut éventuellement toucher la muqueuse interne et même traverser l'épaisseur entière de la paroi intestinale **(Figure 2**) **(Cheifetz, 2013; Feuerstein and Cheifetz, 2017; Satsangi, 2006; Veauthier and Hornecker, 2018).**

La pathogenèse exacte de la MC est inconnue, toutefois les recherches récentes ont permis de saisir les facteurs qui pourraient favoriser sa survenue. Parmi ces facteurs, on trouve les facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

La maladie de Crohn se caractérise par des symptômes variés principalement des crises de douleurs abdominales, d'atteinte de la région anale (fissure, fistules, abcès) et de diarrhées avec ou sans émissions sanglantes qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Elle comporte également des périodes d'activité (ou poussées) alternant avec des périodes de rémission affectant gravement la qualité de vie des patients, tant sur le plan physique que mental, social et professionnel **(Park *et al.*, 2019; Roda *et al.*, 2020).**

Un diagnostic précoce suivi d'une stratégie thérapeutique appropriée est donc essentiel afin d'éviter l'apparition de complications. Le diagnostic repose sur un ensemble d'indices cliniques et d'examens complémentaires (voir chapitre 2).

La MC ne peut pas être guérie totalement. Cependant une prise en charge multidisciplinaire permet au patient de vivre aisément. Pour cela, des mesures hygiéno-diététiques, médicamenteuses et même chirurgicales sont possibles (voir chapitre 4).

II. Epidémiologie

II.1 Répartition mondiale de la maladie de Crohn

Depuis 1932, l'incidence de la MC n'a cessé d'augmenter dans le monde occidental avec une incidence allant de 10 à 30 cas pour 100 000 personnes-années et une prévalence

touchant jusqu'à 0,5 % de la population générale **(Crohn, 1932; Molodecky *et al.*, 2012) (Figure 3).** Cependant, pour les pays industrialisés comme l'Amérique du Nord et l'Europe, l'incidence était respectivement de 0 à 20,2 cas pour 100 000 personnes-années avec une prévalence (319 cas pour 100 000 personnes au Canada) (2018) et de 0,3 à 12,7 cas pour 100 000 personnes-années avec une prévalence plus élevée (322 cas pour 100 000 personnes en Allemagne**) (Ng *et al.*, 2017).**

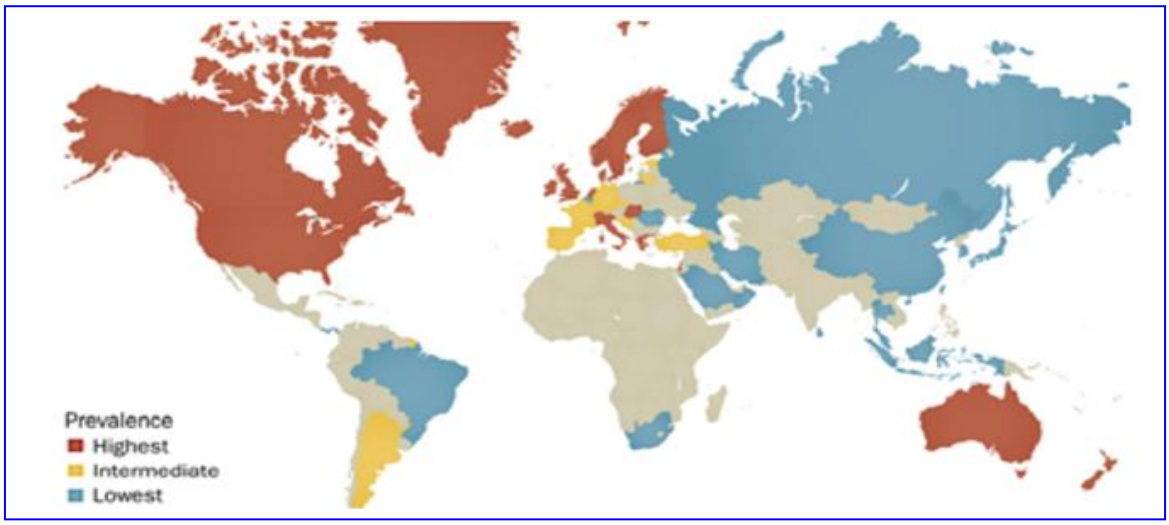


Figure 3. La prévalence mondiale des MICI en 2015 **(Kaplan, 2015)**

Toutefois, la MC parait peu fréquente dans les pays émergents et en développement mais se manifeste au fur et à mesure de l'industrialisation de ces pays. En effet au cours des 50 dernières années du XXe siècle **(Kaplan *et al.*, 2016),** l'incidence de la MC s'est accentuée avec la civilisation humaine et la croissance démographique avec une incidence moyenne inférieure à 1/100 000 au début du XXe siècle **(Molodecky *et al.*, 2012)(Tableau 2).** De plus des études sur les migrants ont montré que les personnes qui se déplacent de régions à faible prévalence vers des régions à forte prévalence ont un risque accru de développer une MC. Ce risque est encore plus prononcé chez leurs enfants **(Ng *et al.*, 2017; Roda *et al.*, 2020).**

Les changements rapides dans l'épidémiologie de la MC constituent un défi mondial pour le diagnostic de la maladie, la prestation des soins de santé et la prévention. Dans les pays nouvellement industrialisés (comme l'Asie), la croissance de l'incidence de la MC reflète l'influence du mode de vie occidental, en particulier le régime alimentaire, l'urbanisation et l'industrialisation, sur le risqué **(Roda *et al.*, 2020).**

Tableau 1. Incidence et prévalence de la MC dans le monde

	Incidence	prévalence
Amérique du Nord	0 à 20,2 cas pour 100 000 personnes-années	319 cas pour 100 000 personnes au Canada) (2018).
Europe du Nord	0,3 à 12,7 cas pour 100 000 personnes-années	322 cas pour 100 000 personnes en Allemagne
La région occidentale	de 10 à 30 cas pour 100 000 personnes-années.3	la plus élevée dans la région occidentale, touchant jusqu'à 0,5 % de la population générale.
Etats Unis	5,64 pour 100 000 personnes-années.(Kappelman et al., 2013)	58 pour 100 000 enfants et à 119 à 241 pour 100 000 adultes, et elle est en augmentation dans les deux groupes3
Corée du Sud	0,05 cas pour 100 000 personnes-années entre 1986 et 1990, et a augmenté jusqu'à 1,34 pour 100 000 entre 2001 et 2005	La prévalence de la MC était de 11,2 cas pour 100 000 habitants en 2005, ce qui était faible par rapport aux pays occidentaux, mais en augmentation rapide10 .
Chine	1 cas pour 100 000 personnes-années	//
Canada	13,6 pour 100 000 personnes-années	369 ,8 pour 100 000 personnes-années.
Japan	1.2 pour 100 000 personnes-années.	21,2 pour 100 000 personnes-années.
France	8.2 pour 100 000 habitants	//

II.2 Incidence et Prévalence de la maladie de Crohn en Algérie

L'incidence des MICI plus marquée en Europe et en Amérique du Nord, semble en nette augmentation dans les pays en voie de développement. Globalement en Algérie le taux d'incidence annuel moyen des MICI connait une recrudescence plaçant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire et ce depuis des années **(Damouche *et al.*, 2016)**. En effet, les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC par rapport à la colite ulcéreuse. Les périodes 2003 -2006 ont montré une incidence annuelle de 1.49 nouveaux cas/an/10^5 habitants et une prévalence de 22.35.10^5 dans la région d'Alger avec un (pic 20-30ans) chez le sujet jeune **(Damouche *et al.*, 2016; Piront *et al.*, 2003)**. Par contre elle a été estimé de 2 à 3/ 10^5 habitants avec une prévalence à 20 à 25/10^5 habitants durant les périodes 2003 et 2012 **(Damouche *et al.*, 2016).**

Les services d'hépato-gastro-entérologie des centres hospitalo-universitaire de la wilaya d'Oran ont révélés durant les années 2010-2015 un sex-ratio de 1,1 chez des patients dont l'âge moyen est de 31,2±3,4ans. Ces données ont été souvent lors d'une urgence chirurgicale avec 46.1%, plus fréquemment une iléo caecale (42.1%) **(Damouche *et al.*, 2016).**

II.3 Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques

II.3.1 Age

La MC peut se manifester à tout âge et les caractéristiques épidémiologiques peuvent différer selon les groupes d'âge. L'âge d'apparition a une distribution bimodale avec un premier pic de fréquence chez les adultes jeunes entre 20 et 40 ans et un second pic entre 50 et 60 ans **(Ballester Ferré *et al.*, 2018).** Il reste plus élevé dans les zones développées et urbaines. Toutefois, on note également l'apparition de la MC chez les enfants et les adolescents puisqu'on estime que chez 20 à 30 % des patients, le diagnostic est posé avant l'âge de 20 ans, et que le pic d'incidence de la MC se situe vers l'âge de 20 ans **(Anamorphik, 2019).**

Les provinces du nord du Canada et la Scandinavie connaissent l'incidence pédiatrique la plus élevée, jusqu' à plus de 13 nouveaux cas par an pour 100 000 enfants **(Morel., 2014).**

Entre 2000 et 2002, l'incidence pédiatrique de la MC aux Etats-Unis a été estimée à 4,56/10^5**.** En effet, 4% des diagnostics de la MC sont établis avant l'âge de 5 ans **(Markowitz *et al.*, 2004).**

D'autres enquêtes ont signalées une recrudescence des formes pédiatriques avec 10 à 15 % des MC diagnostiquées avant l'âge adulte. Néanmoins, Il n'est pas aussi exclu de voir les sujets âgés voire très âgés touchés par cette maladie **(Molodecky *et al.*, 2012; Piront *et al.*, 2003).**

II.3.2 Sexe

La MC touche aussi bien les hommes que les **femmes (Ballester Ferré *et al.*, 2018; Benaissa *et al.*, 2020).** De nombreuses études n'ont pas trouvé de différence d'incidence entre les sexes dans les pays occidentaux. Toutefois, l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans les populations asiatiques **(Ananthakrishnan *et al.*, 2018; H. J. Kim *et al.*, 2015; Park *et al.*, 2019),** alors que la prédominance est légèrement plus élevée chez les femmes et plus fréquente chez les individus d'origine juive ashkénaze que chez les non-juifs **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

La MC semble avoir une prédominance féminine, surtout dans les zones à forte incidence **(Piront *et al.*, 2003).** Le sex-ratio homme/femme « H/F » est égal à 0,8 en France **(Pariente and Bouhnik, 2011).**

En afrique, selon une étude en population algéroise, elle varie de 0.3 à 2.6/1000000 habitants et le sexe ration H/F= 0.94.

Au sein de la population pédiatrique le rapport sexe féminin/masculin est inversé par rapport à la population adulte. De nombreuses études ont rapporté que les garçons sont plus touchés par la MC que les filles. Au Royaume-Uni par exemple, 1,6 garçon est atteint par la MC pour une fille **(Gourdonneau., 2014)**.

II.3.3 Conditions socio-économiques :

Les conditions socio-économiques sont considérées comme un déterminant de santé puisqu'elles jouent un rôle dans le pronostic de morbi-mortalité des populations. C'est en tout cas un constat qui résulte des recherches les plus récentes **(Berger *et al.*,2019).**

Les habitudes hygiéno-diététiques sont souvent moins bonnes dans les populations les moins favorisées économiquement ce qui pourrait avoir une influence propre sur l'état de santé des personnes (mortalité, pathologies, bio-marqueurs). Le degré d'inflammation chronique d'un adulte, mesurable via le taux sanguin de protéine C réactive (CRP), serait d'autant plus élevé

que le niveau socio-économique dans lequel il a évolué ou évolue est faible **(Berger *et al.*, 2019).**

Selon d'autres études, la prévalence de la MC parait plus dominante dans les classes socio-économiques les plus privilégiées et d'un niveau socio-éducatif élevé ainsi que dans les secteurs urbains par rapport aux zones rurales. Outre, il a été constaté un risque de développer une MC augmenté chez les immigrés venant de zones de faible incidence vers des zones de forte incidence. Néanmoins, la MC a tendance à toucher toutes les tranches de la population **(Bernstein *et al*., 2012).**

II.3.4 Le gradient Nord-Sud

La MC est répartie selon un gradient Nord-Sud au niveau mondial **(Roda *et al*., 2020).** Ce gradient s'inscrit également dans un contexte plus local. Au sein même d'un pays, le gradient Nord Sud est présent. Au Royaume-Uni, par exemple, les valeurs d'incidence sont plus élevées en Ecosse qu'en Angleterre. Il est également plus élevé sur le territoire français, avec une incidence plus dominante dans la région Nord- Pas de Calais **(Economou *et al*., 2009).** La carte montre le Risque Relatif (RR), d'avoir une maladie de Crohn par rapport à la localisation géographique. Ce risque est supérieur à 1 dans le nord de la France **(Morel., 2014; Nerich *et al*., 2006)**.

D'autres études ont rapportées qu'il avait une augmentation plus rapide de l'incidence de la MC que de la Rectocolite hémorragique RCH **(H. J. Kim *et al*., 2015; Siew C. Ng *et al*., 2013; Zhao *et al*., 2013),** en Asie bien que la prévalence des MICI soit plus faible que dans les pays occidentaux. En effet, en Taïwan la prévalence de la MC est passée de 0,6 cas pour 100 000 personnes en 2001 à 3,9 cas pour 100 000 personnes en 2015, en Hong Kong a 18,6 cas pour 100 000 personnes en 2014 et de 1,68 cas pour 100 000 personnes-années en 2005, après quoi elle a atteint un plateau 8,9 en Corée **(H. J. Kim *et al*., 2015; Siew C Ng *et al*., 2013; Park *et al*., 2019; Yen *et al*., 2019).**

Cependant, peu d'études ont été rapportées sur les données épidémiologiques de la MC en Amérique latine et en Afrique si ce n'est que l'incidence et la prévalence étaient faibles, bien que quelques études aient rapporté une incidence élevée de la MC au Brésil **(Roda *et al*., 2020).**

III. Etiologie

L'étiologie de la MC est inconnue et sa pathogénie n'est pas entièrement établie **(Ballester Ferré *et al.*, 2018**). Les données actuelles suggèrent que la maladie résulte d'une altération de l'homéostasie du système immunitaire de la muqueuse intestinale sous l'influence de certains facteurs chez les individus génétiquement prédisposes **(Ballester Ferré *et al.*, 2018).**

D'après des données épidémiologiques, génétiques et immunologiques, la MC est considérée comme un trouble hétérogène à étiologie multifactorielle dans lequel la génétique et l'environnement interagissent pour manifester la maladie **(Ananthakrishnan, 2015).**

- ***Immunologique***

Deux facteurs sont principalement impliqués dans la perturbation de l'homéostasie du système immunitaire de la muqueuse intestinale :

- une fonction barrière défectueuse de l'épithélium ;
- et une apoptose défectueuse des lymphocytes T.

Les cellules épithéliales ayant la fonction de réaliser le processus d'autophagie au cours duquel elles éliminent les contenus cytoplasmiques inutiles, empêchant ainsi la dissémination bactérienne. Suite à des défauts dans les gènes liés à l'autophagie (ATG16L1 et IRGM), le risque de développer une MC augmente **(Benjamin *et al.*, 2013).**

D'autre part, le récepteur nucleotide-binding oligomerization domain 2 « NOD-2 » est une protéine de reconnaissance moléculaire microbienne cytosolique appartenant à la famille des récepteurs liés à la réponse immunitaire innée et exprimée par les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, lymphocytes, cellules de Paneth et cellules épithéliales). Les variants de NOD-2 liés à la MC contribuent à la perturbation de l'homéostasie intestinale en induisant une hypo réactivité dans certaines réponses innées et en forçant une réponse excessive dans d'autres voies **(Ballester Ferré *et al.*, 2018; Geremia *et al.*, 2011).**

- ***Environnement***

Les facteurs environnementaux associés au tabagisme, l'utilisation de contraceptifs oraux, d'antibiotiques, l'utilisation régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'environnement urbain ont un risque accru sur la maladie **(Ananthakrishnan, 2015; Veauthier and Hornecker, 2018).** Toutefois, l'exposition aux animaux de compagnie et de ferme, un apport élevé en fibres, la consommation de fruits et l'activité physique ont un risque

réduit **(Ananthakrishnan, 2015; Cholapranee and Ananthakrishnan, 2016).** Les vaccins n'ont pas été associés au développement de la maladie de Crohn **(Pineton de Chambrun *et al., 2015)* (Figure 4).**

Le tabagisme est le facteur le plus associé à la MC, multipliant jusqu'à deux fois le risque de développer la maladie **(Ballester Ferré *et al.,* 2018; Mahid *et al.,* 2006).** Ce risque est accru chez les fumeurs et les anciens fumeurs **(Higuchi *et al.,* 2012).** Le tabagisme pourrait contribuer au développement de la MC en affectant le microbiote intestinal, car les patients atteints présentent une dysbiose intestinale **(Aniwan *et al.,* 2017; Roda *et al.,* 2020**) **(Figure 4)**. Le tabagisme est également associé à un début précoce de la maladie. Plusieurs méta-analyses ont décrit une différence dans l'effet du tabagisme sur le risque de la MC entre les différentes ethnies **(Piovani *et al.,* 2019).** Il est intéressant de noter qu'au Japon le tabagisme passif est également associé à un risque accru de développer une MC **(Kondo *et al.,* 2019; Ng *et al.,* 2015; Piovani *et al.,* 2019).**

- ***Appendicectomie***

Des études ont également suggéré que l'appendicectomie peut augmenter le risque de la MC, cela pourrait être dû à une classification inexacte de l'appendicite qui, en réalité n'était qu'une MC **(Feuerstein and Cheifetz, 2017) (Figure 4)**.

- ***Contraceptifs oraux***

L'exposition aux antibiotiques au début de la vie contribue également à un risque accru de développer une MC **(Kronman *et al.,* 2012)**. Chez les femmes, l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs oraux peuvent augmenter le risque de la MCI **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Khalili *et al.,* 2012).** L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent aussi augmenter le risque de la MC, par contre les statines le diminuent **(Ananthakrishnan *et al.,* 2012; Ballester Ferré *et al.,* 2018; Ungaro *et al.,* 2016) (Figure 4).** D'autres facteurs tels que l'allaitement se révélé protecteur **(Ananthakrishnan, 2015)**. Cependant, il n'existe pas de relation de cause à effet entre l'un ou l'autre de ces facteurs environnementaux et le développement de la MC.

- ***Alimentation***

Le rôle de l'alimentation dans le développement de la MC n'est pas clair. Certaines études ont révélées que les régimes riches en sucre, en acides gras oméga-6, en acides gras

polyinsaturés, en polyinsaturés, en graisses totales, ou en huile et en viande augmentent le risque de la MC, alors qu'un régime riche en fibres et en fruits le diminue **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Hou *et al*., 2011).** Une surconsommation d' Acides gras poly-insaturés AGPI n-6 ou une sous-consommation ont montrées un risque accru de la MC et la RCH ***(Costea et al*., 2014)** chez une population pédiatrique (ou un rapport n-6:n-3 élevé). Il en est de même pour les faibles niveaux en vitamine D puisque dans les études sur la santé des infirmières, on a découvert que les femmes présentant les taux de vitamine D les plus élevés ont un risque significativement plus faible de MC **(Ananthakrishnan *et al.*, 2012).** Toutefois, l'effet complexe de la variation individuelle de la susceptibilité génétique et du microbiote intestinal peut être à l'origine de l'hétérogénéité de la réponse aux facteurs alimentaires dans la pathogenèse des MICI **(Aniwan *et al*., 2017).**

Il va de soi, pour clarifier le rôle de l'alimentation, le modèle alimentaire a adapté et le risque de développer une MC, d'autres études sont encore nécessaires.

- ***Microbiote***

Le microbiote intestinal plus connu sous le terme de flore intestinal est un ensemble de micro-organismes qui cohabitent dans notre tube digestif. Les études ont montré que les patients atteints des maladies inflammatoires de l'intestin ont un microbiote intestinal très apprauvi **(Aniwan *et al.*, 2017; Benjamin *et al.*, 2012) (Figure 4)**.

La dysbiose intestinale est une caractéristique de la MC, et l'alimentation est le facteur environnemental le plus susceptible d'affecter le microbiote intestinal **(Roda *et al*., 2020)**.

La relation hôte-microbiote intestinal a été altérée par les changements dans la composition des aliments et par le passage d'aliments riches en fibres et pauvres en graisses à des aliments transformés contenant des additifs alimentaires entraînent une réduction de la diversité du microbiote intestinal et qui peuvent avoir des effets sur les modifications épigénétiques et produire ainsi des changements phénotypiques durables **(Levine *et al*., 2018).**

De plus en plus d'études montrent l'implication du microbiote dans la pathogenèse des maladies. La présence accrue d'anticorps contre les composants microbiens en est un exemple : (anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae, anticorps contre la porine C de la membrane externe d'Escherichia coli, anticorps contre anticorps anti-flagelline ou antiglucane) **(Ballester Ferré *et al*., 2018).**

D'autre part, les patients atteints de la MC présentent une diminution des groupes de bactéroïdes et de firmicutes (Faecalibacterium prausnitzii, bactéries commensales aux

propriétés anti-inflammatoires) et un nombre plus élevé de bactéries associées aux muqueuses (Escherichia coli adhérent et invasif) **(Lapaquette *et al*., 2010; Quévrain *et al*., 2016).**

- ***Génétique***

Bien que les antécédents familiaux laissent présager un risque accru, seuls 10 à 25 % des patients atteints de MICI ont un parent au premier degré atteint de la maladie **(Siew C Ng *et al*., 2013) (Figure 4)**.

Les études faites sur les jumeaux monozygotes ont montrées des taux de concordance plus élevés pour la MC (~50 %) que pour la RCH (~15 %), par contre ils sont de 10 % pour les dizygotes **(Halfvarson *et al.*, 2003; Torres *et al.*, 2017).**

La maladie de Crohn est plus fréquente chez les patients d'origine juive ashkénaze que chez les non-Juifs et moins fréquente chez les américains ou hispaniques **(Siew C Ng *et al*., 2013).**

Après la découverte en 2001, d'une variation codante dans le gène du récepteur intracellulaire de reconnaissance des formes NOD2 (également connu sous le nom de caspase recruitment domain-containing protein 15 « CARD15 »), a permis d'identifier plus de 200 gènes comme facteurs de risque génétiques au développement des MICI **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium *et al*., 2017).**

Le premier gène découvert est le locus NOD2 sur le chromosome 16. En effet, les changements homozygotes au niveau de NOD2 ont un risque 20 à 40 fois plus élevé de développer une MC, toutefois le risque est de 2 à à 4 fois dans le cas de l'hétérozygote **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Philpott and Viala, 2004).**

Les études d'association pangénomique ont montrées que le NOD2 est l'un des facteurs génétiques les plus importants associés au risque de la MC iléale **(Ogura, 2003; Roda *et al*., 2020)**, puisqu'il a été constaté, à travers les cellules épithéliales intestinales (IEC) de souris déficientes en NOD2, une réduction de la capacité à tuer les bactéries, ce qui se manifeste par des interactions perturbées entre le microbiote iléal et l'immunité muqueuse **(Sidiq *et al*., 2016).**

D'autre part, des études d'association à l'échelle du génome ont révélé que plus de 30 allèles spécifiques du MC sont liés à la fonction de reconnaissance microbienne par le système immunitaire inné et autophagie (NOD2, IL23R, HLA-II, STAT3, JAK2, ATG16L1, IRGM, LRRK2, etc.) **(McGovern *et al*., 2009).** Il est aussi important de noter qu'une fraction substantielle du risque héréditaire global est expliquée par la variance de quelques LOCUS, dont le NOD2, le gène d'autophagie ATG16L1 (tous deux spécifiques de la MC), et le gène du récepteur de IL23R (qui augmente le risque de MC et de RCH)**(International**

Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium *et al.*, 2017; Roda *et al.*, 2020). Cependant, une prédisposition génétique n'est pas suffisante pour le développement de la maladie, son évaluation n'est donc pas recommandée dans la pratique clinique de routine.
Seul 13,1 % de l'héritabilité de la maladie est expliquée par des facteurs génétiques ***(Torres et al.*, 2017; Uniken Venema *et al.*, 2017).** Les facteurs environnementaux non génétiques et les facteurs épigénétiques ont également des effets importants sur le risque de la MC. De plus, la variation génétique seule n'explique pas la variance de la maladie et les phénotypes, notamment l'âge au moment du diagnostic, la localisation et les complications **(Cleynen *et al.*, 2016)**. Cependant, les données génotype-phénotype chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) ont montré une distinction possible entre la MC iléale, la MC colique et la RCH sur la base de facteurs de risque génétiques **(Cleynen *et al.*, 2016).**

Un certain nombre d'autres foyers génétiques impliquant plusieurs voies différentes (par exemple, l'autophagie, l'immunité adaptative et la fonction épithéliale) ont également été associés à la MC **(Ventham *et al.*, 2013; Wang and Achkar, 2015).**

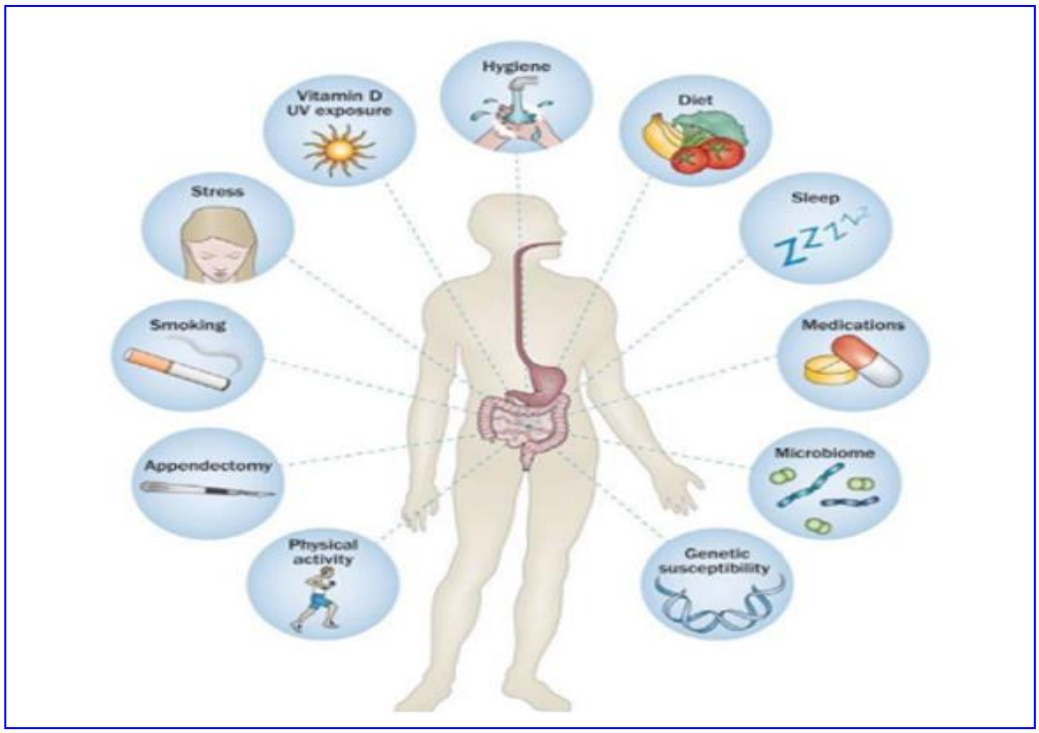


Figure 4. Interaction entre génétique, immunologie, environnement et microbiome dans l'étiologie de la MC. **(Ananthakrishnan, 2015)**

Chapitre 2 : Aspects cliniques et diagnostics

I. Signes cliniques

I.1 Classification

La première classification internationale des MICI a été proposée à Rome en 1991 par un groupe de travail international sur la base de la distribution anatomique des antécédents opératoires et du comportement clinique (inflammatoire, fistulisant ou sténotique) ***(*Gajendran *et al*., 2018).**

La classification de Vienne a été mise au point en 1998 pour classer la MC en fonction de l'âge au moment du diagnostic, de la localisation de la maladie et du comportement de la maladie **(Beaugerie and Itzkowitz, 2015).** En 2005, elle a été modifiée, ce qui a donné naissance à la classification de Montréal, où quelques changements ont été effectués sur chacune des trois catégories. La classification de Montréal est largement utilisée dans la recherche et la pratique clinique mais, très peu de données sont disponibles sur sa fiabilité **(Spekhorst, 2014).**

Vu la nature dynamique des maladies inflammatoires de l'intestin, le principal inconvénient du système de classification actuel a été clairement identifié par l'instabilité de l'étendue/comportement de la maladie **(Gajendran *et al*., 2018).**

I.1.1 Localisation

La localisation de la maladie reste généralement stable au fil du temps. Toutefois, on peut estimer que la distribution de la localisation iléale, colique et iléocolique sont dans la même proportion **(Aniwan *et al*., 2017) (Figure 5).**

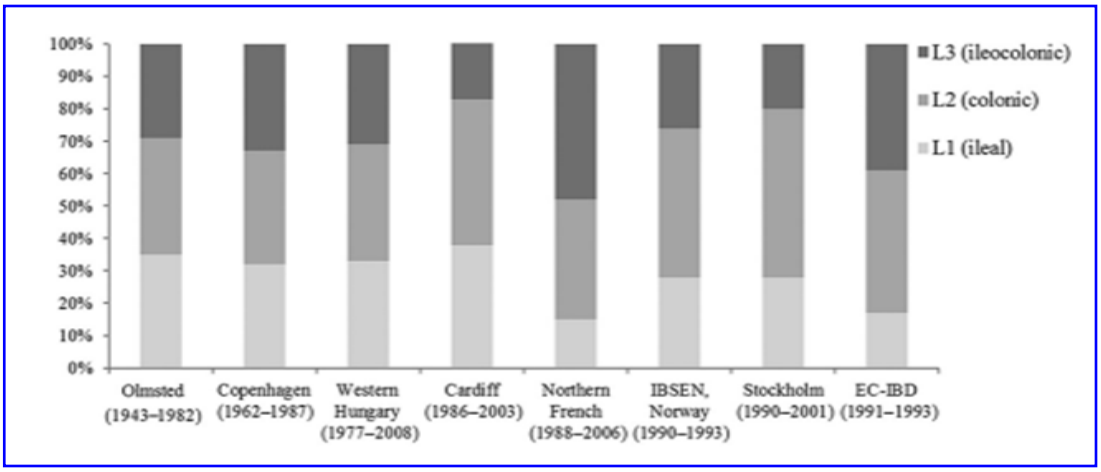


Figure 5. Localisation de la maladie de Crohn au moment du diagnostic ***(*Aniwan *et al*., 2017*).***

La prévalence de l'atteinte du tube digestif supérieur dans la MC varie considérablement d'une étude à l'autre **(Roda *et al*., 2020).** En effet, elle était initialement considérée comme faible (0,3-5 %), puis elle est devenue plus élevée (30-75 %) au cours des deux dernières décennies **(Kuriyama *et al.*, 2008; Sawczenko, 2003).** L'atteinte du tube digestif supérieur " fait référence à l'atteinte de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum et du jéjunum, soit de manière isolée ou avec d'autres localisations **(Kuriyama *et al*., 2008; Sawczenko, 2003).**

Cette variation est due d'une part à l'âge précoce au moment du diagnostic qui est de 16 ans d'autre part à la localisation proximale de la maladie (L1-3, L4) et la séparation de la maladie périanale du comportement de la maladie pénétrante **(Aniwan *et al*., 2017) (Tableau 2).**

Tableau 2. Localisation de Vienne et Montréal pour la maladie de crohn. **(Aniwan *et al.*, 2017)**

Variable	**Classification de vienne**	**Classification de monreal**
Localisation de la maladie (L)	L1 : Iléal L2 : Colique L3 : Iléocolique L4 : Haut de tube digestif	L1 : Iléal L2 : Colique L3 : Iléocolique L4 : Isolation du tractus gastro-intestinal supérieur (modificateur de maladie supérieure ou maladie supérieure isolée).

En outre, les personnes qui présentaient une maladie à déclenchement tardif (âge > 40 ans au moment du diagnostic) étaient plus susceptibles de souffrir d'une maladie colique. En effet, il a été noté sur un registre français que la maladie colique est apparue chez 40 % des personnes dont l'âge était de 40 à 59 ans au moment du diagnostic et chez 65 % des personnes dont l'âge est > 60 ans au moment du diagnostic, contre seulement 20 % des personnes atteintes d'une maladie à déclenchement pédiatrique (âge de moins de 17 ans au moment du diagnostic) **(Gower-Rousseau, 2012).**

Il est important de noter que la localisation de la MC est moins susceptible de changer avec le temps, comme le rapporte l'étude Inflammatory Bowel South Eastern Norway (IBSEN). Après un

suivi de 5 ans sur 200 patients atteints de la MC, des changements dans la localisation de la maladie, de L1 ou L2 à L3, ne sont survenus que dans 13 % des cas **(Gower-Rousseau, 2012; Veauthier and Hornecker, 2018).**

I.1.2 Phènotype

Alors que la localisation reste stable après le diagnostic, le motif change avec le temps évoluant **(Tableau 3)** généralement d'un motif inflammatoire à un autre puisque la MC peut se présenter sous différents phénotypes à savoir :

- La maladie de striction due à une fibrose ;
- La maladie de pénétration due à des fistules entre l'intestin et d'autres structures ;
- La maladie dépourvue de ces caractéristiques, que l'on appelle maladie inflammatoire ;
- La maladie de striction et de pénétration.

La probabilité cumulée de passer d'un comportement inflammatoire à un comportement strict ou pénétrant de la maladie est de 20 % au cours de la première année suivant le diagnostic **(Ng *et al.*, 2016).**

Les prédicteurs significatifs du changement de comportement de la maladie (de B1 à B2/B3) est du à la présence soit à une atteinte iléale, iléo colique ou le haut du tube digestif (par rapport à une atteinte colique) **(Aniwan *et al.*, 2017).** Le comportement de la maladie le plus courant au moment du diagnostic est les cycles d'inflammation répétés qui peuvent entraîner des lésions intestinales. En effet, sur une étude de cohortes de population de différents pays, il a été remarqué que le comportement inflammatoire était majoritaire puisque 56 % à 81 % des patients présentaient ce motif, alors que 5 % à 24 % avaient une maladie stricture et 4 % à 23 % un comportement pénétrant **(Aniwan *et al.*, 2017; Gower-Rousseau, 2012).** Il a été également observé une tendance à l'augmentation du comportement inflammatoire au moment du diagnostic dans 3 cohortes de l'Ouest de la Hongrie avec 42 % de 1977 à 1988, 53 % de 1989 à 1998 et 65 % de 1999 à 2008 **(Lakatos *et al.*, 2012).**

Tableau 3. Phénotype de Vienne et Montréal**. (Aniwan *et al.*, 2017)**

Variable	Classification de Vienne	Classification de Montréal
Phénotype	B1: non-stricturing, non-penetrating B2: stricturing B3: penetrating	B1: non-stricturing, non-penetrating B2: stricturing B3: penetrating P: perianal disease

II. Manifestations intestinales et extra- intestinales

II.1 Manifestations intestinale (MI)

Les symptômes peuvent être hétérogènes et insidieux, non spécifiques et dépendre de la localisation et de la gravité de la maladie. Certains patients peuvent présenter des symptômes pendant des années avant que le diagnostic de la MC ne soit déclaré **(Danese *et al.*, 2015).**

Les symptômes actuels sont très variables et peuvent être en corrélation avec le phénotype de la maladie et la localisation **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

Lorsque la maladie est bien installée, les symptômes généraux se manifestent souvent par des poussées de type : fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre, pâleur, dyspnée (anémie), Chez l'enfant et l'adolescent : cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire.

II.1.1 Les symptômes principaux

- **Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale)**

Elles sont de deux types : obstructives ou inflammatoires.

- **Douleurs obstructives**

Les douleurs obstructives sont liées à une sténose de l'intestin. Elles sont généralement de type crampe, localisées dans le quadrant abdominal inférieur droit (syndrome pseudo- appendiculaire**) (Wang and Picco, 2017).**

- **Douleurs inflammatoires**

Les douleurs inflammatoires sont des douleurs plus ou moins continues et non liées au transit **(Gajendran *et al.*, 2018).**

L'inflammation pariétale résulte d'une masse abdominale palpable souvent sous la forme du classique « boudin » sensible en fosse iliaque droite et peut provoquer une douleur permanente **(Torres *et al.*, 2017).**

- **Diarrhée**

La diarrhée est le symptôme le plus courant de la MC active en raison d'une diminution de l'absorption d'eau et d'une augmentation de la sécrétion d'électrolytes. Parmi d'autres causes de diarrhée, la prolifération bactérienne de l'intestin grêle, principalement en cas de maladie obstructive et la diarrhée due aux acides biliaires en cas de maladie ou de résection de l'intestin **(Gajendran *et al.*, 2018).**

D'autres mécanismes peuvent éventuellement provoquer une diarrhée à savoir **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Wang and Picco, 2017):**

- Après une résection iléale courte, diarrhée cholérique;
- Après une résection étendue du grêle (avec stéatorrhée franche) ou en rapport avec une colonisation bactérienne chronique de la grêle en amont d'une sténose, diarrhée par malabsorption ;
- En cas d'atteinte iléale inflammatoire,
- En cas de lésions coliques étendues, diarrhée glairosanglante d'allure sécrétoire ;
- Et en cas de rectite ou de colite distale, d'exsudations mucopurulentes, voire syndrome rectal isolé.

Les diarrhées évoluent dans un contexte fébrile et souvent prolongé. L'aspect des selles est liquide et parfois glairosanglante associé de douleurs abdominale.

- **Rectorragie**

Les réctorragies massives sont peu fréquentes. Elles sont secondaires à l'existence d'ulcérations creusantes venant éroder la paroi des vaisseaux sous muqueux. Le plus souvent, elles se traduisent par l'émission de glaires, de pus ou de sang. Ces évacuations anormales sont le reflet d'une atteinte organique souvent distale du colon **(Lamoril *et al.*, 2007).**

- **Atteinte ano-périnéale**

Les divers classifications des lésions ano-périnéal à la maladie de Crohn permettent d'évaluer la sévérité initiale de l'atteinte ano-périnéale, de suivre la réponse au traitement et de guider la thérapeutique. Chacune d'elles a une visée soit pathogénique, anatomique ou symptomatique **(Gomollón *et al.*, 2017)**. Elles se répartissent en lésions primaires (fissures, ulcérations) et secondaires (sténoses, abcès et fistules).

- **Altération de l'état général**

La maladie de Crohn peut être la cause de fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre, pâleur. (**Tableau 4).**

Tableau 4. Classement des symptômes selon leur gravité **(Wang and Picco, 2017)**

Légère à modérée	Modérée à grave	Très sévère
Diarrhée fréquente Douleur abdominale Aucun signe de: Déshydration Forte fièvre Douleurs abdominales Obstruction intestinale Perte de plus de 10% en poids	Diarrhée fréquente Douleur ou sensibilité abdominale Fièvre Perte de poids significative Anémie	Forte fièvre Vomissements persistants Preuve de l'obstruction intestinale ou un abcès (infection ou pus localisé) perte de poids plus sévère

- **Atteintes iléo-coliques**
  - **Au niveau du grêle**

Dans la localisation iléale, la maladie débute en général par des douleurs abdominales situées dans la fosse iliaque droite. Il s'y associe une diarrhée en général modérée, pouvant même alterner avec des périodes de constipation **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Wang and Picco, 2017).** Les selles sont aqueuses en général non hémorragiques.

Les signes généraux sont discrets : amaigrissement, fébricule, retard staturo-pondérale chez l'enfant.

La palpation de la fosse iliaque droite est douloureuse. Il est possible de percevoir une anse intestinale boudinée.

- **Au niveau du colon**

L'expression clinique de l'atteinte du colon ne diffère pas de celle du grêle en dehors de symptômes parfois plus marqués et de rectorragies **(Wang and Picco, 2017).** Par ailleurs, si le rectum est atteint, il existe un ténesme et des épreintes. L'atteinte anale ne se manifeste ni de fissures, ni d'ulcérations profondes, ni d'indolentes ou de fistules multiples secondaires ni d'abcès de la région anale **(Can *et al*., 2016; Gajendran *et al*., 2018).**

Les lésions gastroduodénales sont beaucoup plus rares, elles se traduisent par des érosions ou d'ulcérations **(Roda *et al*., 2020).** La cavité buccale et l'œsophage peuvent également être le siège d'ulcérations de la muqueuse.

II.2 Manifestations Extra intestinale (MEI*)*

Dans l'ensemble, les MEI sont présentes chez 43 % des patients atteints de la MC. Elles peuvent être présentes avant même l'apparition des symptômes gastro-intestinaux, et affecter plusieurs systèmes corporels **(Roda *et al.*, 2020; Vavricka *et al*., 2011) (Figure 06).** La présence et/ou la persistance de certaines MEI tel que :

- les systèmes musculo-squelettique (arthropathie axiale et périphérique, arthrite et spondylarthrite ankylosante),
- buccal (stomatite aphteuse),
- oculaire (uvéite, sclérite et épisclérite),
- dermatologique (pyoderma gangrenosum, psoriasis et érythème noueux) et hépatobiliaire (cholangite sclérosante primitive) sont liées à l'activité de la maladie intestinale.

L'arthropathie axiale (y compris la spondylarthrite ankylosante et la sacroiliite) et l'érythème noueux suivent l'activité de la maladie intestinale **(Ott and Schölmerich, 2013)** et disparaissent généralement lorsque l'inflammation luminale est traitée avec succès. A l'inverse, l'arthropathie périphérique (polyarticulaire de type 2), dont les symptômes sont souvent migratoires, et le pyoderma gangrenosum sont généralement indépendants de l'activité de la maladie (sauf pour

l'arthropathie pauciarticulaire de type 1) après le traitement de l'inflammation luminale ***(*Jang *et al.*, 2019).***

D'autres complications extra-intestinales peuvent survenir notamment la cirrhose, l'hypertension portale, le cholangiocarcinome, le cancer du côlon, les maladies osseuses métaboliques et les maladies thromboemboliques dont le risque est trois fois plus élevé que la maladie veineuse profonde et l'embolie pulmonaire **(Jang *et al.*, 2019; Ott and Schölmerich, 2013).**

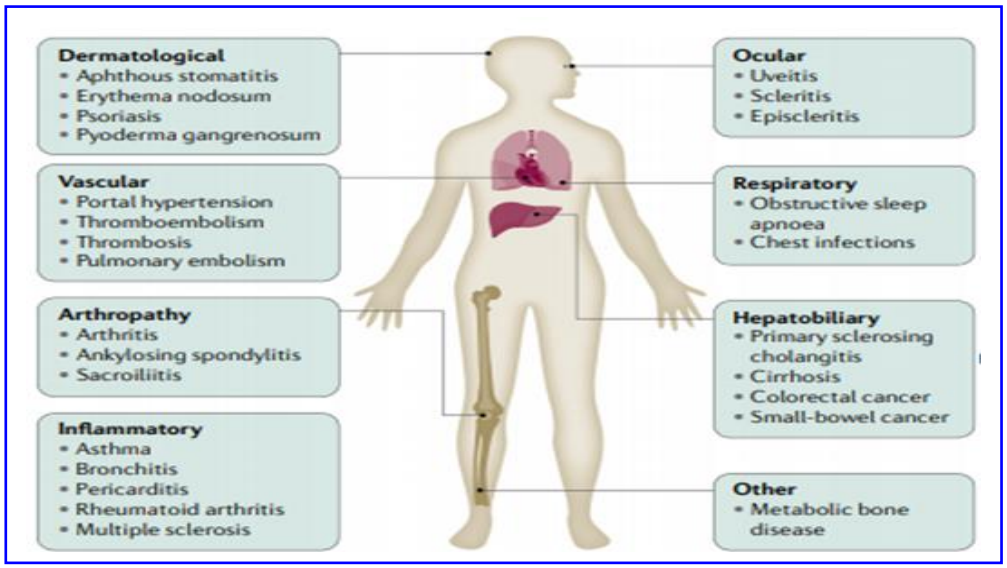


Figure 6. Les manifestations extra-intestinales **(Tominaga *et al.*, 2020)**

III. Complications

Les signes de complications intestinales strictes ou pénétrantes sont présents chez un tiers des patients au moment du diagnostic. Ils peuvent également se déclarer dans les 20 ans qui suivent le diagnostic chez pratiquement la moitié de tous les patients **(Peyrin-Biroulet *et al.*, 2010; Roda *et al.*, 2020) (Figure 7).**

Les effets inflammatoires de la maladie de Crohn peuvent s'étendre au-delà de la lumière (lumen) intestinale, provoquant des abcès, des fissures et/ou des fistules, et peuvent affecter des organes extérieurs au tractus intestinal **(Veauthier and Hornecker, 2018).**

La présence de lésions intestinales au moment du diagnostic relate à de mauvais résultats, à savoir les taux élevés de chirurgie et d'hospitalisation **(Fiorino *et al.*, 2016)**. L'inflammation

transmurale continue peut également entraîner le développement d'un sinus ou d'un tractus fistuleux caractéristique de la MC fistulisante **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).** Les fistules peuvent être une manifestation de la maladie pénétrante et se développer entre l'intestin et tout organe adjacent (y compris le vagin, la vessie et d'autres zones de l'intestin). Si la voie sinusale n'est pas complète entre l'intestin et l'organe adjacent, un abcès intra-abdominal peut se développer **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Ott and Schölmerich, 2013).**

Outre cela, les patients peuvent également développer des complications périanales. La maladie périanale n'est pas considérée comme un phénotype à part entière, mais plutôt comme une complication qui peut se développer indépendamment du phénotype de la maladie luminale sous-jacente **(Cheifetz, 2013).** Elle peut se présenter sous forme de lésions cutanées (ulcérations et étiquettes cutanées), de lésions du canal anal (sténose, fissures et ulcères) et de fistules avec ou sans abcès **(Wang and Picco, 2017).**

Le risque cumulé de développer une maladie périanale au cours de la MC est de 30 % à un an après le diagnostic **(Peyrin-Biroulet *et al.*, 2012).** Le sexe féminin et les MEI sont associés à un risque accru de lésions périanales autres que les fistules. Cependant, un âge plus avancé au moment du diagnostic est associé à une légère diminution du risque **(Ott and Schölmerich, 2013).**

Certaines complications comme l'occlusion intestinale, les fistules intestinales, les perforations intestinales, les fistules à la peau ou aux organes intra-abdominaux et les complications ano-rectales (fissurations, abcès**) (Figure 7)** peuvent nécessiter de multiples interventions chirurgicales **(Ghislain et Portal., 2019).** Les formes perforantes ou fistulisantes sont à l'origine de péritonites localisées ou généralisées, d'abcès intra-abdominaux, anopérinéaux, de fistules anopérinéales, entéro-entérales, entérovésicales, entérocutanées.

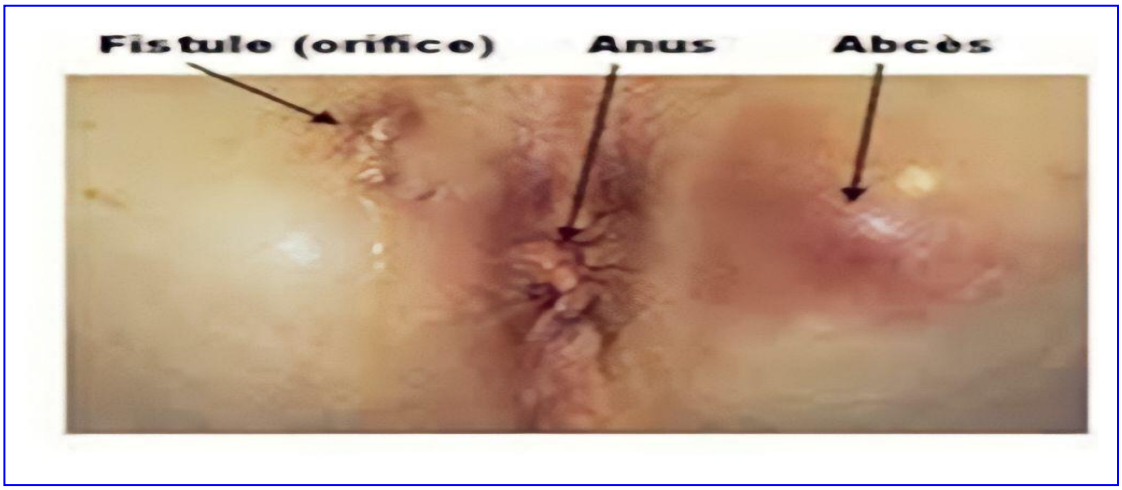


Figure 7. Association d'une fistule et d'un abcès perianale lors d'une MC (MC avec lesions péri-anales) **(Ghislain et Portal., 2019).**

IV. Evolution

IV.1 Indice d'Activité de la Maladie de Crohn (CDAI)

L'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) est un indice d'activité clinique mis au point en 1976. Il est utilisé pour quantifier les symptômes des patients atteints de la MC en attribuant un score pondéré à huit variables cliniques ou de laboratoire, notamment le bien-être général, les selles molles, les douleurs abdominales, la présence d'une masse abdominale, la variation de poids, le faible taux d'hématocrite et l'utilisation d'opiacés pour la diarrhée **(Roda *et al.*, 2020).**

IV.1.1 Maladie active

L'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) ont classé la maladie active en trois catégories : légère, modérée et sévère **(Van Assche *et al.*, 2010)**. Ces termes couramment utilisés reflètent des décisions cliniques comme l'introduction de nouveaux médicaments.

- Légère (CDAI 150-220)

  Signifie qu'il n'y a pas de caractéristiques d'obstruction, de fièvre, de déshydratation, de masse abdominale ou de sensibilité. La CRP est généralement élevée au-dessus de la limite supérieure de la normale. Le patient est généralement ambulatoire, mange et boit avec une perte de poids de 10 % ou moins **(Gajendran *et al.*, 2018).**

- Modérée (CDAI 220-450)

  Généralement caractérisée par des vomissements intermittents, une perte de poids de 4 à 10 %, une sensibilité abdominale, et une présence d'une masse abdominale sans obstruction **(Gajendran *et al*., 2018).**

- Sévère (CDAI >450)

  Dans ce cas, les patients présentent des symptômes persistants malgré un traitement intensif. Ils sont amaigris *(*indice de masse corporelle « IMC » supérieur à 18) et peuvent présenter des signes d'obstruction ou d'abcès **(Gajendran *et al*., 2018).**

➢ ***Réponse***

La mesure standard de la réponse dans les essais cliniques est une réduction du CDAI de 100 points par rapport à la ligne de base (CDAI 100) **(Van Assche *et al*., 2010)**. D'autres utilisent souvent un critère moins rigoureux de réduction de 70 points par rapport à la ligne de base (CDAI-70).

➢ ***Rémission***

La rémission est définie comme un CDAI ≤ 150. L'ECCO (**E**uropean **C**rohn's and **C**olitis **O**rganization) recommande que les études évaluant le maintien de la rémission dans la MC, devraient durer au moins 12 mois **(Stange, 2006) .**

➢ ***Rechute***

La rechute est définie comme une recrudescence des symptômes chez un patient atteint de la MC en rémission clinique. Cliniquement, la rechute est confirmée par des paramètres de laboratoire, l'imagerie ou l'endoscopie. Certains essais cliniques, ont proposé un CDAI > 150 avec une augmentation de plus de 70 points **(Stange, 2006)**.

Si le patient rechute dans les 3 mois suivant la rémission sous un traitement particulier, elle est considérée comme une rechute précoce. Le schéma de rechute est classé en trois catégories : peu fréquentes (0,1/an), fréquentes (42/an) ou continues (MC active persistante sans période de rémission) **(Gajendran *et al*., 2018).**

IV.1.2 Indice de Harvey-Bradshaw (HBI)

L'indice de Harvey-Bradshaw (HBI) est un indice simplifié de l'activité de la maladie de Crohn mis au point en 1980 **(Roda *et al*., 2020).** Il ne comprend que des paramètres cliniques et

ne nécessite pas d'analyses de laboratoire. Ni le CDAI, ni le HBI ne connaissent d'évaluation endoscopique et radiologique, ils sont uniquement utilisés pour surveiller l'activité Clinique **(Ballester Ferré *et al.*, 2018; Roda *et al.*, 2020).** L'intégration de marqueurs inflammatoires dans l'HBI ou le CDAI à l'avenir pourrait ajouter une valeur pronostique à ces deux indices. L'HBI peut être plus approprié que le CDAI dans certains essais cliniques et même dans la pratique de routine car il est plus facile à le calculer et moins assujetti au rappel **(Cosnes *et al.*, 2011).**

En revanche, dans certaines études l'activité de la maladie est mesurée en fonction de la réponse clinique et thérapeutique, d'autres par le modèle de Markov. En effet, une étude basée sur la population du comté d'Olmsted, dans le Minnesota, a modélisé l'évolution de la MC au cours de la vie dans différents états pathologiques à l'aide du modèle de Markov **(Aniwan *et al.*, 2017).**
Ce modèle mesure les probabilités de transition entre les états pathologiques de chaque patient.

V. Diagnostic

Le diagnostic de la MC est un diagnostic clinique qui peut être assez difficile à établir étant donné que les symptômes peuvent être insidieux et non spécifiques **(Cheifetz, 2013).** Les cas de découvertes histologiques non spécifiques, la présence de résultats cliniques, endoscopiques et radiologique d'imagerie permettent de poser un diagnostic provisoire de MC **(Roda *et al.*, 2020).**

V.1 Tests de laboratoire

Les tests de laboratoire ont de multiples objectifs pour l'évaluation de la maladie, notamment le diagnostic, la surveillance de l'activité, le suivi des effets indésirables et de l'efficacité des médicaments.
Bien qu'il n'existe aucun test de laboratoire permettant d'exclure définitivement la MC ou de la diagnostiquer, les résultats des analyses de sérum et de selles peuvent aider à établir un diagnostic. Les analyses de selles doivent être réalisées pour exclure d'autres causes de symptômes gastro-intestinaux et de diarrhée **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

- **Examens des selles**

La présence de bio-marqueurs fécaux dérivés des neutrophiles (calprotectine et lactoferrine) est un excellent moyen de détecter des informations intestinales. Ils sont en étroite corrélation avec l'activité endoscopique dans la MC et permettent un suivi en série de l'activité de la maladie et de la réussite du traitement. Ils peuvent même servir à prédire la rechute clinique ou la rémission durable **(Gajendran *et al*., 2018).**

En cas de diarrhée, les selles doivent être analysées pour la recherche de pathogènes entériques, d'ovules, de parasites et la toxine de Clostridium difficile **(Ananthakrishnan *et al*., 2010)**.

La calprotectine fécale est un test judicieux pour exclure la maladie de Crohn chez les adultes (sensibilité de 83 % à 100 % ; spécificité de 60 % à 100 %) et les enfants (sensibilité de 95 % à 100 % ; spécificité de 44 % à 93 %) présentant des symptômes équivoques, pour leur éviter des tests plus invasifs **(Lichtenstein *et al.*, 2018; Waugh *et al*., 2013).** En revanche, la présence de la calprotectine fécale et de la lactoferrine dans les selles peut aider à évaluer l'activité de la maladie et potentiellement limiter le besoin d'endoscopie pour la prise en charge de la maladie ***(*Mosli *et al*., 2015).**

- **Examens sanguins**

Lorsque le diagnostic de la maladie de Crohn est prononcé, il sera utile de procéder à un ensemble d'examens à savoir : un hémogramme complet, un panel métabolique complet, un test de grossesse, un test des marqueurs inflammatoires CRP (taux de protéine C-réactive) et VS (vitesse de sédimentation des érythrocytes), des tests de la fonction hépatique, du fer, des taux de vitamine B12 et de la vitamine D **(Gajendran *et al*., 2018; Veauthier and Hornecker, 2018).**

L'holotranscobalamine (holoTC) associée à l'acide méthylmalonique (MMA) permet d'identifier avec exactitude le déficit en vitamine B12 **(Ward *et al*., 2015)** .La CRP est un indice très sensible, similaire à la VS, utilisée pour surveiller la réponse au traitement, prédire l'évolution de la maladie et classer les sous-groupes des patients. Il est à noter qu'en aucun cas une CRP normale et une VS normale exclue l'activité de la MC **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Vermeire, 2006).**

Les patients ayant subi une résection intestinale étendue présentent un risque accru de carence en vitamine B12 et doivent être dépistés **(Abegunde *et al*., 2016)**. Le dépistage de la tuberculose doit être envisagé avant d'utiliser des agents biologiques. Un hémogramme complet et des tests

des fonctions rénale et hépatique doivent être effectués périodiquement lorsque le méthotrexate, les thiopurines et/ou les agents biologiques sont utilisés pour le traitement **(Abegunde *et al*., 2016; Veauthier and Hornecker., 2018).**

V.2 Examens endoscopiques et radiologiques

Le diagnostic de la maladie de Crohn est établi d'une part au moyen de prises de sang confirmant une inflammation ou une anémie et d'autre part, par la réalisation d'examens complémentaires qui peuvent être soit **(Shergill et al., 2015; Veauthier and Hornecker, 2018):**

- Des examens endoscopiques pour visualiser l'inflammation de la muqueuse intestinale typiquement des ulcérations superficielles ou profondes et préciser l'aspect et l'étendue des lésions,
- Des examens radiographiques : échographique, scanner, ou IRM abdominal permettent de mieux visualiser l'intestin grêle et peuvent révéler une complication (abcès, perforation, sténose)

Les examens endoscopiques et radiologiques cartographient des lésions intestinales

V.2.1 Examens Endoscopiques

L'endoscopie, appelé aussi fibroscopie est considérée comme un examen invasif. Elle permet d'explorer l'intérieur d'un organe ou d'une cavité en y insérant un endoscope, un tube fin et souple comportant des fibres optiques au bout duquel se trouve une lampe et une petite caméra. Pour élargir les champs d'action de l'endoscopie, des accessoires peuvent être adjoints à l'endoscope, soit une sonde d'échographie de l'organe, soit un instrument chirurgical pour prélever un échantillon de tissu ou de liquide pour une biopsie **(Shergill *et al.*, 2015; Veauthier and Hornecker, 2018) (Figure 8).**

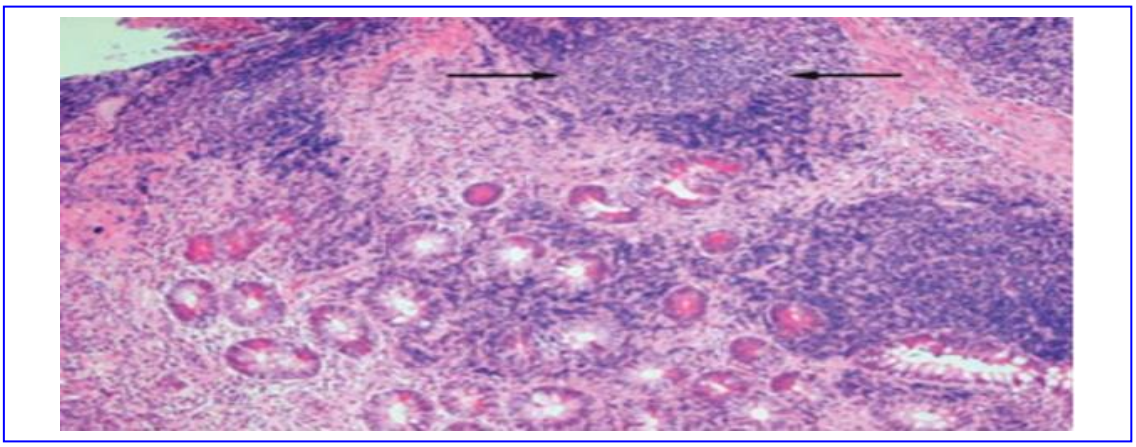


Figure 8. Granulome (Flèches) dans la maladie de crohn **(Mennecier., 2011).**

Dans le diagnostic de la maladie de Crohn, l'iléocoloscopie reste la méthode de référence.

- **Iléocoloscopie**

L'iléocoloscopie permet de prélever des échantillons de tissus pour une évaluation histologique **(Pennazio *et al*., 2015).** Réalisée sous anesthésie générale ou sédation, elle consiste à introduire par l'anus une sonde endoscopique muni d'une caméra pour examiner la paroi du gros intestin et de l'iléon. Cet examen nécessite que le côlon soit vidé de son contenu (patient à jeun, prise de liquide de lavage intestinal avant l'examen, voire régime sans résidus et médicaments laxatifs quelques jours avant l'examen).

L'iléocoloscopie permet d'observer des signes d'inflammation et de fragilité de la paroi intestinale, des ulcères, d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. En dehors des poussées, elle permet également de dépister les lésions précancéreuses ou cancéreuses à long terme **(Khanna *et al*., 2016)**. En fonction de ce qu'il observe, le médecin pourra affecter un score de sévérité et un score d'étendue aux lésions. Si nécessaire, il prélèvera un petit fragment de paroi intestinale pour analyse (une biopsie).

La réalisation de biopsies se fait en zone saine et en zone pathologique (recherche histologique de granulomes gignato cellulaires sans nécrose caséeuse caractéristiques mais souvent absents) à savoir **(Ballester Ferré *et al*., 2018):**

- L'inflammation se présente sous la forme d'une distribution parcellaire affectant l'iléon terminal et/ou différents segments du côlon, épargnant généralement le rectum.
- Les lésions typiques vont d'aphtes millimétriques à des ulcères linéaires et serpigineux de taille et de profondeur variables, donnant lieu à une muqueuse "pavée".
- Des pseudopolypes inflammatoires, des sténoses et des fistules peuvent se produire.

Pour la gestion de certaines complications telles que la sténose, les fistules et le dépistage du cancer colorectal, la coloscopie est la technique de choix pour le suivi. Elle est également utile pour surveiller l'activité inflammatoire et évaluer la cicatrisation de la muqueuse **(Annese *et al.*, 2013).**

- **Coloscopie**

La coloscopie est un examen servant à visualiser l'intérieur du côlon (côlon sigmoïde, transverse, ascendant et descendant), du rectum et d'une partie de l'intestin grêle à l'aide d'un endoscope. Elle permet au médecin d'observer le revêtement de tout le côlon et le rectum **(Ballester Ferré *et al.*, 2018).** Elle peut être prescrite dans un but de diagnostic face à certains symptômes : sang dans les selles, maux de ventre, transit irrégulier et peut notamment mettre en évidence :

- Une infection et/ou une inflammation ;
- Des polypes (tumeurs bénignes).

La coloscopie n'étant pas un examen douloureux mais pas très agréable toutefois, dans 95% des cas, elle est réalisée sous anesthésie générale ou sédation.

La coloscopie est l'examen de référence pour le dépistage du cancer colorectal et de certaines maladies inflammatoires chroniques du côlon : comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

Dans le cas où les examens endoscopiques ne sont pas réalisables chez certains patients suite à une fragilisation excessive du côlon ou une non présence de dilatation, il est possible d'avoir recours à des examens de type IRM « imagerie par résonance magnétique » ou échographique pour évaluer la sévérité de la maladie.

V.2.2 Examens Radiologiques

En raison de son caractère peu invasif et de l'absence de rayons X, l'imagerie a une place prépondérante dans la MC lors du diagnostic initial et un rôle essentiel à jouer en complément à l'endoscopie pour guider les choix thérapeutiques du clinicien. A l'heure actuelle, et compte tenu de l'incapacité d'analyser l'ensemble de la paroi intestinale et les espaces péri-digestifs, l'imagerie est privilégiée dans l'exploration, la prise en charge de la maladie de Crohn mais aussi dans le suivi et l'évaluation des traitements médicaux **(Ballester Ferré *et al.*, 2018).**

- ***Echographie***

En raison de son caractère transpariétal, la maladie de Crohn s'accompagne de changements morphologiques visibles à l'échographie et ce de façon plus prononcés. En effet, l'épaississement pariétal inflammatoire et l'atteinte du tissu adipeux, ainsi que l'ascite et les adénopathies, sont souvent très distinctifs.

L'échographie un examen facile d'accès généralement bien toléré, non invasif et non irradiant dont et évalue la localisation et les caractéristiques des lésions inflammatoires intestinales. De plus, un suivi échographique de ces lésions pourrait aider à suivre la maladie et la réponse thérapeutique **(Panés *et al.*, 2011).** Cependant, elle n'est pas utilisée dans le diagnostic positif et ne permet pas de faire une cartographie complète puisque certaines zones de l'intestin ne sont pas accessibles à l'examen. Elle dépend également de l'opérateur et peut être limitée par l'aspect du corps. Le choix de la modalité à utiliser dépend de l'âge du patient, de son état (grossesse ou autres), de l'état clinique présent, de l'expertise locale et de la disponibilité **(D. H. Kim *et al.*, 2015; Mosli *et al.*, 2015).**

- ***Entero-scanner***

L'enteroscanner est une technique d'imagerie qui permet d'explorer l'intestin grêle autrement dit de rechercher les éventuelles lésions de la paroi de ce segment digestif qui est long et contractile ou pour le contrôle topographique de suivi des maladies chroniques de l'intestin. Réalisé avec un produit de contraste injecté par intraveineuse, l'examen est indolore mais peut provoquer des diarrhées sans gravité et très transitoires en raison de la quantité d'eau injectée **(Klotz *et al.*, 2015).**

L'enteroscanner est actuellement l'examen de référence et le plus performant pour explorer les parois de l'intestin grêle ; en effet, il complète l'endoscopie pour examiner la muqueuse digestive avec plus de précision. Son avantage par rapport à l'IRM est la détection de la perforation digestive. Selon l'étude EPIMAD (Etude Prospective d'Incidence des Maladies de l'Appareil Digestif), le délai de diagnostic de la maladie de Crohn est long, il est posé dans 42% avant le 3ème mois suivant l'apparition des symptômes et dans 27,5% après la première année. Les chercheurs ont pu constater que près de 80% des maladies de Crohn étaient diagnostiquées par les gastro-entérologues libéraux, 13% par les gastroentérologues des hôpitaux généraux et 7% par les gastroentérologues universitaires **(Annese *et al.*, 2013; Ballester Ferré *et al.*, 2018).**

L'enteroscanner permet de renseigner sur :

- L'épaississement pariétal.
- La graisse péri-digestive.
- Les complications de la maladie (fistules ou abcès) avec un fort impact sur la prise en charge des patients.
- L'évaluation de l'activité de la maladie et la longueur des segments atteints.
- L'occlusion incomplète ou de bas grade.
- La transformation sclérolipomateuse,
- Le signe du peigne (vascularisation augmentée) des mésos,
- Des adénopathies mésentriques,
- Des atteintes extra- intestinales de la maladie.

- **Coloscanner**

Le coloscanner, ou coloscopie virtuelle, est une alternative à la coloscopie. C'est un examen d'imagerie radiologique qui utilise les rayons X avec une reconstruction tridimensionnelle informatisée des coupes. Il permet de visualiser virtuellement l'ensemble du côlon sans avoir besoin d'introduire un tube (coloscope) à l'intérieur de l'intestin, comme c'est le cas pour une coloscopie classique. En effet, pour produire une image du revêtement du côlon et du rectum, la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées **(Zappa and Bertin, 2012).**

Le coloscanner permet d'explorer certaines pathologies tels que :

- Le dépistage de polypes, de cancers colorectaux,

- La recherche de sténoses

La précision du coloscanner est un peu plus faible que celle de la coloscopie classique ; en effet, il a du mal à identifier les lésions de l'intestin qui ne sont pas en relief ainsi que les polypes d'un diamètre inférieur à 6mm et ne permet pas d'enlever les polypes ou de faire une biopsie.

Il est également inutilisable lorsque le côlon est très fragile (perforation ou plaie, par exemple) puisqu'il exige d'insuffler de l'air dans le côlon. Pour les patients à risque élevé de cancer colorectal, les performances actuelles du coloscanner ne lui permettent pas d'assurer le suivi du fait de sa moindre sensibilité et d'enlever les polypes qui sont fréquemment observés **(Ballester Ferré *et al.*, 2018; Zappa and Bertin, 2012).**

Suite à ces raisons, la coloscopie virtuelle ne peut pas remplacer la coloscopie classique et reste limitée à des cas particuliers où elle sera plus performante et moins coûteuse.

- **IRM**

L'imagerie par résonnance médicale ou IRM est l'une des techniques d'imagerie médicale les plus récentes. C'est le test qui présente la plus grande sensibilité et spécificité pour évaluer les maladies périanale. Très utile dans le bilan pré-thérapeutique de la maladie de Crohn, elle tend à supplanter l'écho endoscopie. Contrairement au scanner ou à la radiographie, l'IRM est une alternative non irradiante qui permet d'explorer avec précision l'intérieur du corps et d'en déterminer la position exacte des lésions autrement invisibles **(Klotz *et al.*, 2015).** En effet, elle est utile pour différencier les sténoses « fibreuses » des sténoses « inflammatoires » dont les traitements sont différents et d'en juger de la réponse aux traitements médicaux mis en œuvre. Elle permet également de détecter un épaississement de la paroi intestinale, des adénopathies régionales, une atteinte de la graisse mésentérique et des complications telles que les abcès, les sténoses inflammatoires ou fibrotiques et les fistules. Pour une analyse fine de la muqueuse et de la paroi intestinale, l'absorption d'un produit de contraste est nécessaire pour obtenir une distension des anses de l'intestin grêle c'est ce qu'on appelle par une entéro IRM **(Gajendran *et al.*, 2018; Stange, 2006) .**

- **Entero-IRM**

Les dernières recommandations faites par l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ont été celles d'utiliser l'entéro-IRM comme première idée dans l'exploration de la maladie de Crohn. L'entéro-IRM est une technique d'exploration non irradiante et peu invasive qui a montré

récemment son efficacité pour quantifier l'activité inflammatoire de la maladie lors d'une poussée et le dommage tissulaire cumulé, informations primordiales pour le planning thérapeutique. Cette technique tend progressivement à devenir incontournable dans l'exploration et la mise au point de la maladie de Crohn **(Feuerbach, 2010; Zappa and Bertin, 2012).** En effet, elle a sa place à toutes les étapes de la maladie : Elle permet tout d'abord :

- de faire un bilan de la maladie et de réaliser une cartographie de l'atteinte : atteinte courte et limitée à la dernière anse ou atteinte multifocale de l'ensemble du jéjunum et de l'iléon et de décider du meilleur traitement,
- d'examiner l'ensemble de l'intestin grêle et éventuellement du colon (particulièrement quand un lavement est rajouté à la préparation),
- de rechercher les éventuelles complications, d'évaluer l'activité de la maladie et de plus en plus pour estimer l'efficacité d'un traitement médical.

Les limites principales à son utilisation en sont le prix et la disponibilité. Si l'entéro-IRM n'a qu'une place limitée dans le diagnostic positif de la maladie, elle est capitale dans le bilan dès que le diagnostic est posé, particulièrement pour le choix de la stratégie thérapeutique **(Atienza and Ksiaa, 2015).**

L'entéro-IRM permet aussi, avec une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité de plus de 90 %, de détecter les complications liées à la progression transmurale de la maladie : les fistules, qu'elles soient borgnes ou avec un autre organe, et les abcès **(Panés *et al.*, 2011),** et de 100 % pour la détection et la localisation des segments atteints, l'évaluation de l'épaisseur pariétale et la détection des sténoses **(Atienza and Ksiaa, 2015).**

- **ColoIRM**

La colonographie par IRM est une technique destinée à l'étude du côlon qui exploite deux propriétés de l'IRM à savoir la sensibilité de contraste et la possibilité de réaliser des coupes dans n'importe quel plan de l'espace. Cette méthode d'imagerie permet de mettre en évidence des épaississements de la paroi intestinale qui sont indicatifs de la présence d'une pathologie sans rayons X ni produits de contrastes iodés **(Oussalah *et al.*, 2010).**

D'après une étude prospective de l'équipe de Barcelone, les auteurs ont évalué la précision de la colo IRM dans le diagnostic de l'activité et de la sévérité de la MC à localisation iléocolique chez

50 patients. L'examen de référence était l'iléocoloscopie et le score utilisé le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index Score).

Les signes radiologiques étaient l'épaississement pariétal, la prise de contraste de la paroi et la présence d'oedéme et d'ulcére. Le score IRM dérivé, MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) était significativement corrélé au CDEIS ($p<0.001$) et avait une bonne précision diagnostique dans la détection d'une maladie active et dans l'évaluation de la sévérité des lésions **(Oussalah *et al.*, 2010; Zappa and Bertin, 2012).**

V.3 Anatomie pathologique

L'analyse histologique des biopsies permet le plus souvent de confirmer le diagnostic devant la présence d'un infiltrat diffus trans-muqueux lympho-plasmocytaire associé à des ulcérations larges et fissuraires, des cryptites et abcès cryptiques, des lymphangiectasies, et une inflammation périvasculaire. La présence d'une plasmocytose basale a une bonne valeur prédictive positive de MICI à la phase précoce. L'élément histologique pathognomonique de la maladie de Crohn est la présence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse **(Figure 9)**. Ce granulome n'est jamais présent au cours de la RCH et pose définitivement le diagnostic de maladie de Crohn **(Klotz *et al.*, 2015).**

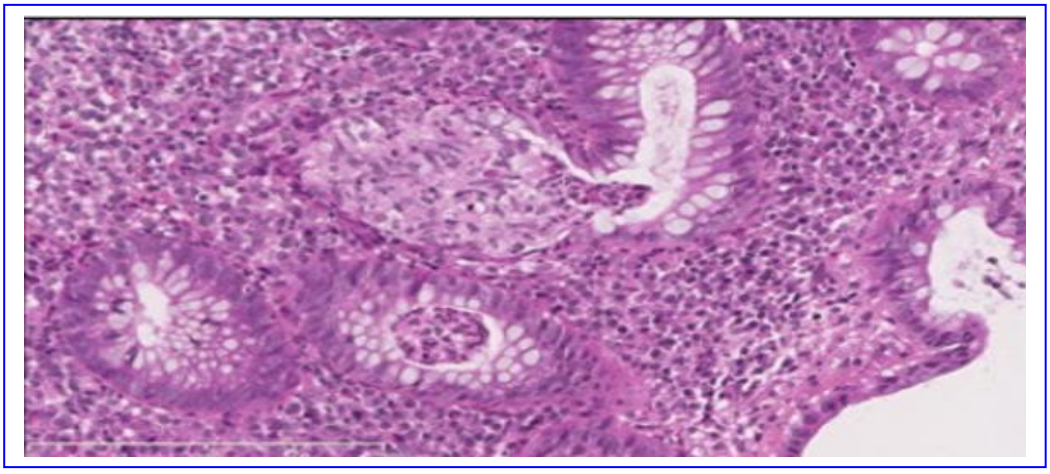


Figure 9. Muqueuse colique, maladie de Crohn active : cryptite et granulome épithélioide et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse **(Klotz *et al.*, 2015).**

V.3.1 Macroscopie

Tous les segments du tube digestif peuvent être touchés. L'atteinte est segmentaire avec des intervalles sains et un épaississement intéressant toute la paroi (atteinte transmurale).

Peuvent être notées 5 lésions macroscopiques principales (associées ou non) :

- Ulcérations muqueuses.
- Fissures muqueuses isolant des ilots de muqueuse (aspect en pavé).
- Fistules.
- Sténoses.
- Modifications mésentériques ; avec hypertrophie de la graisse mésentérique et sclérolipomatose **(Balian *et al*., 2008).**

V.3.2 Microscopie

Deux types de lésions : les anomalies architecturales et les modifications inflammatoires.

- ***Anomalies architecturales***
  - Atteinte des cryptes coliques avec aspect irrégulier, perte de l'aspect parallèle et rectiligne, parfois atrophie.
- ***Modifications inflammatoires***
  - Le granulome épithélioïde est défini par l'association d'un amas d'au moins 5 cellules épithélioïdes avec ou sans cellules géantes, sans corps étranger ni nécrose caséeuse.
  - Augmentation de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire de la lamina propria, présence d'amas lymphoïdes et d'un granulome épithélioïde **(Balian *et al*., 2008).**

NB : Dans un contexte clinique compatible, le granulome épithélioïde évoque très fortement une MC et permet de faire le diagnostic différentiel avec une RCH. Cependant, un granulome n'est retrouvé que dans 50% des cas de MC. Donc, l'absence de granulome ne doit pas faire récuser le diagnostic de MC **(Balian *et al*., 2008).**

VI. Diagnostic différentiel

En raison des symptômes proches ou similaires qui existent entre certaines affections tels que la MC et la RCH, le diagnostic différentiel reste un défi chez certains patients. Le diagnostic différentiel est un processus qui vise à établir un diagnostic plus sûr via une approche méthodique permettant de les différencier après plusieurs hypothèses impossibles à départager à un moment donné mais qui seront infirmés ou confirmés avec l'évolution de la maladie ou à l'aide

d'examens complémentaires. Le diagnostic différentiel est envisagé en fonction des situations cliniques **(Torres *et al.*, 2017).**

La distribution segmentaire de la maladie, l'inflammation transmurale et les granulomes épithélioïdes non caséifiants sont des "caractéristiques" de la maladie. Les granulomes épithélioïdes non caséeux sont des "signes distinctifs" de la MC, mais parfois ne suffisent pas à établir un diagnostic définitif **(Torres *et al.*, 2017).** Chez 10 % des patients atteints de la MC, le diagnostic initial est une colite non classée **(Tontini, 2015).**

En outre, la maladie infectieuse, la colite ischémique sont également considérées comme un diagnostic différentiel de la MC, et se présentent souvent avec un œdème et un érythème muqueux, le rectum restant intact **(Torres *et al.*, 2017).**

De nombreuses pathologies peuvent paraître comme la MC. Tous les patients avec une diarrhée peuvent être évalués pour une infection, une MII et, dans certains cas, une maladie cœliaque. D'autres affections peuvent se présenter comme l'appendicite, la maladie de Behçet et la RCH **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

Il est important d'écarter les infections causes de symptômes gastro-intestinaux, même si les patients atteints de la MC présentent des "poussées"**(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

La tuberculose intestinale peut représenter un piège diagnostique différentiel redoutable avec la maladie de Crohn quand l'infection ne survient pas sur un terrain à risque avéré (migrant récent, malade dénutri et/ou immunodéprimé, notion de contage récent) et quand elle n'est pas associée à une tuberculose pulmonaire active (cas le plus fréquent) **(Shinga *et al.*, 2019).**

Chapitre 3 :

Physiopathologie

I.Système immunitaire intestinal

L'immunité innée et l'immunité adaptative comportent des composantes d'immunité cellulaire et humorale. Elles sont toutes les deux impliquées dans la pathogenèse de la MC et indispensables à l'établissement et au maintien de la santé et de l'homéostasie tissulaire.

I.1 Barrière épithéliale intestinale

L'appellation "barrière intestinale" a été utilisée pour désigner la couche du mucus ou du système immunitaire muqueux sous-jacent **(Odenwald and Turner, 2017).** C'est une monocouche polarisée séparant le microbiote intestinal de la lamina propria sous épithéliale comportant des Cellules Epithéliales Intestinales (CEI), des cellules immunitaires innées et des Lymphocytes Intra Epithéliaux (LIE). Elle est la première barrière physique et chimique rencontrée par les bactéries intestinales, les agents pathogènes et les antigènes alimentaires et est en homéostasie constante avec le contenu luminal de l'intestin **(Peterson and Artis, 2014).**

La réponse immunitaire muqueuse se rapporte à la seule couche des Cellules Epithéliales Intestinales (CEI).

La couche CEI est une monocouche colonnaire polarisée qui sépare le microbiote de la lamina propria sous-épithéliale et se compose de types cellulaires différenciés spécialisés : cellules entéro-absorptives « enterocytes », cellules de gobelet, cellules neuroendocrines, cellules de Paneth et cellules M, toutes dérivées d'une cellule souche épithéliale intestinale commune **(Cader and Kaser, 2013; van der Flier and Clevers, 2009).**

Les CEI sont spécialisées dans la digestion (absorption des aliments) et sont reliées par des jonctions serrées. Elles sont couvertes d'un biofilm de mucus sécrété par les cellules caliciformes de Goblet par exocytose. Ce revêtement protecteur est constitué de glycoprotéines (dont l'Immunoglobuline A (IgA) et les mucines) et de glycolipides capables d'intercepter les bactéries. L'épithélium intestinal et les dimères d'IgA agissent en coordination pour réguler et séparer le système immunitaire muqueux la microflore intestinale **(Proud'Hon-Clerc, 2019).**

L'épithélium de la Plaque de Peyer et les nodules lymphoides isolés comporte : des cellules M, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale **(Proud'Hon-Clerc, 2019).** La barrière intestinale dispose de multiples structures qui préviennent la pénétration de microorganisme ou de composés toxiques **(Kamada *et al.*, 2013)** comme **:**

- ***Les cellules de Paneth***

Sont un autre type de CEI qui résident à la base des cryptes de l'intestin grêle et sécrètent des AMPs (peptides anti-microbiens) ainsi que des médiateurs inflammatoires **(Bevins and Salzman, 2011; Cader and Kaser, 2013; Vaishnava *et al.*, 2011).** Elles jouent un rôle important dans l'homéostasie des muqueuses et contribuent à l'apparition des MICI en cas d'altération de la fonction **(Cader and Kaser, 2013; Kaser *et al.*, 2010).**

- ***Les cellules Goblet***

Connues aussi sous l'appellation de cellules calciformes ou à mucus, renferment des granules intracytoplasmiques. Elles ont pour fonction de réguler la production du mucus, de l'inflammation et des facteurs qui contribuent à la réparation épithéliale **(Gaboriau-Routhiau and Cerf-Bensussan, 2016; Proud'Hon-Clerc, 2019).**

- ***les cellules M (microfold)***

Sont situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer, ne possèdent pas de bordure en brosse au pôle apical et présentent une invagination de leur membrane plasmique formant une poche intra épithéliale. Ceci favorise l'endocytose des micro-organismes, des macromolécules et des antigènes, de la lumière vers la muqueuse intestinale **(Gaboriau-Routhiau and Cerf-Bensussan, 2016; Proud'Hon-Clerc, 2019; Roda *et al.*, 2020).**

Ces cellules sont spécialisées dans les défenses immunitaires, et favorisent le passage des antigènes vers les cellules présentatrices d'antigènes, tel que les cellules dendritiques.

I.2 Système immunitaire de la muqueuse de l'intestin grêle et du colon

I.2.1 Système immunitaire de la muqueuse de l'intestin grêle

Composées de différentes lignées cellulaires, les couches de cellules épithéliales intestinales (CEI) forment les structures des villosités et des cryptes. Les cellules de Paneth, présentes uniquement dans l'intestin grêle, se trouvent à la base des cryptes et sont les principaux sécréteurs de peptides antimicrobiens cependant, les cellules de gobelet sécrètent du mucus.

On retrouve également des populations de cellules souches des CEI à la base des cryptes et des cellules immunitaires tels que macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes intra-épithéliaux, cellules T effectrices de la lamina propria, etc…. aussi bien dans les plaques de Peyer que dans toute la lamina propria **(McCright *et al*., 2021) (Figure 10).**

Les cellules présentatrices d'antigènes dans les plaques de Peyer ou les ganglions lymphatiques mésentériques interagissent avec les lymphocytes locaux et les activent, ce qui a pour effet d'augmenter l'expression de l'intégrine α4β7. Ces cellules entrent ensuite dans la circulation systémique et se dirigent vers l'intestin, en réponse à des ligands de chimiokines tels que CCL25.

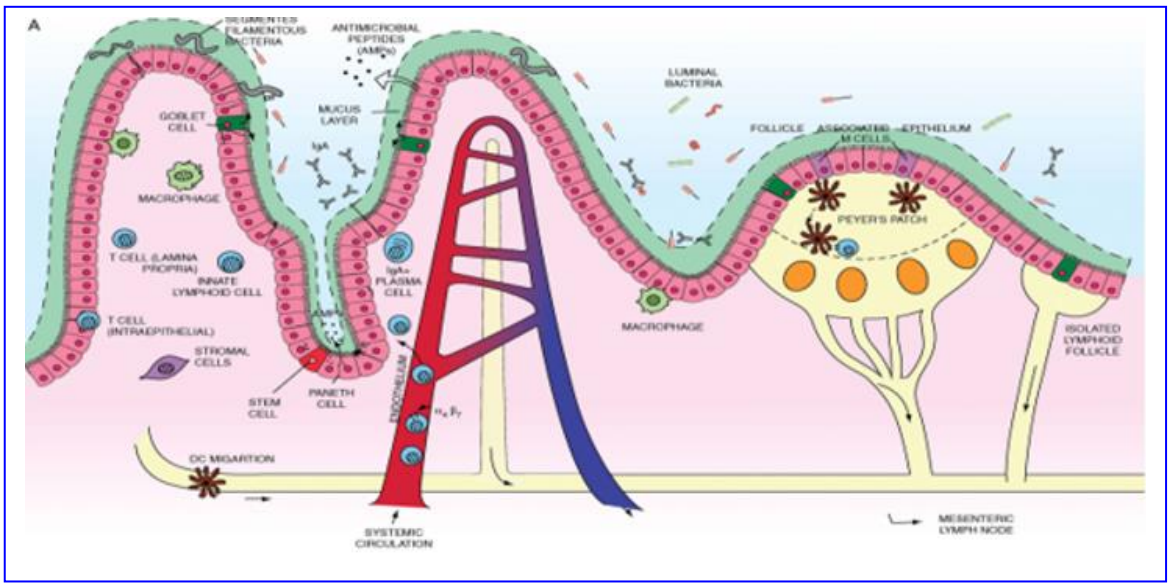


Figure 10. Système immunitaire de la muqueuse de l'intestin grêle **(McCright *et al.*, 2021)**

I.2.2 Système immunitaire de la muqueuse du côlon

Le côlon a une charge bactérienne beaucoup plus élevée et une composition de cellules immunitaires nettement différente.

Le côlon ne contient que des cryptes mais pas de villosités. Il n'y a non plus ni plaques de Peyer ni de cellules de Paneth, ce qui signifie que les entérocytes ont une contribution beaucoup plus importante à la production de peptides antimicrobiens. Cependant, il y a une forte prévalence de cellules en gobelet. Le mucus forme deux couches, à savoir une couche interne épaisse et

largement stérile et une couche externe plus fine. Bien que les types de cellules immunitaires présentes soient similaires à ceux de l'intestin grêle, il est probable qu'il existe au moins des différences subtiles. En particulier, les cellules T tueuses naturelles sont plus fréquentes et jouent un rôle plus important dans le côlon **(Pelaseyed *et al.*, 2014) (Figure 11).**

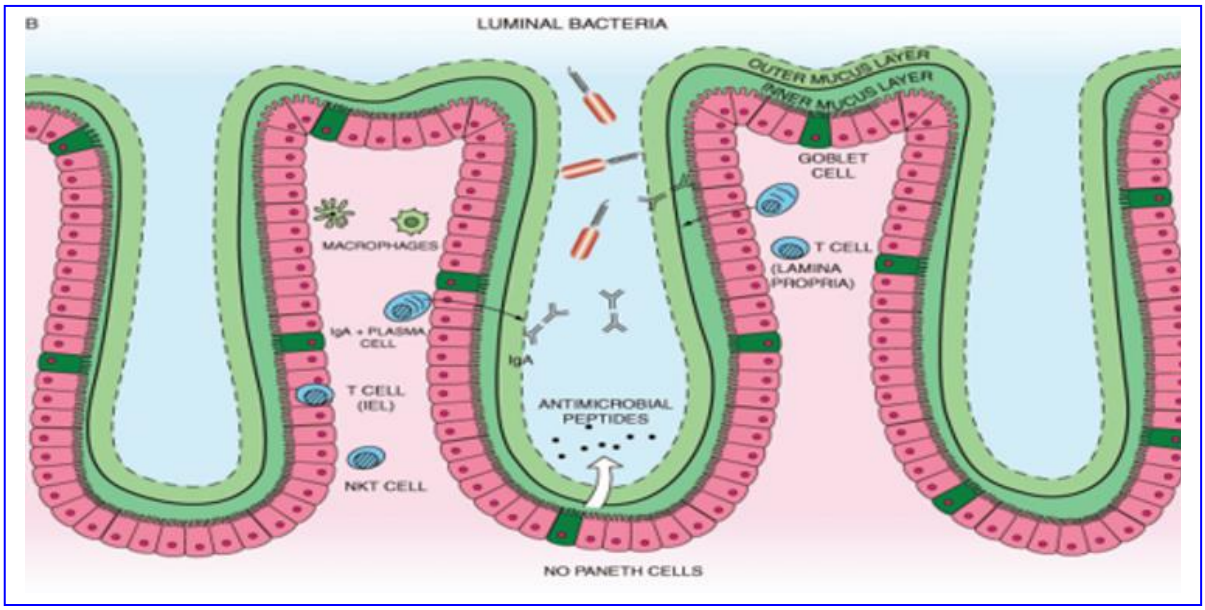


Figure 11. Système immunitaire de la muqueuse du côlon **(Pelaseyed *et al.*, 2014)**

- **Immunité Innée**

Les réponses immunitaires innées constituent la première ligne de défense contre toute agression de l'inflammation intestinale, de l'infiltration de la muqueuse et de l'épithélium par des leucocytes polymorphonucléaires (neutrophiles), et sont médiées par différents types de cellules, notamment les cellules immunitaires classiques telles que les neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritique « CD », ainsi que les cellules non immunitaires, telles que les cellules épithéliales, endothéliales et mésenchymateuses **(de Souza and Fiocchi, 2016) (Figure 12).**

Chez les individus en bonne santé, la muqueuse intestinale est dans un état d'inflammation contrôlée (physiologique) **(Shanahan, 2000)** . En effet, le système immunitaire de la muqueuse peut être comparé à un organe sensoriel en état d'alerte, conçu pour l'échantillonnage et

l'interprétation du microenvironnement. Le maintien de l'homéostasie des muqueuses nécessite une réactivité limitée aux antigènes alimentaires et à la microflore résidente, tout en conservant la capacité d'une réactivité immunitaire efficace contre les menaces épisodiques des agents pathogènes **(Shanahan, 2002).**

Il semble que les cellules immunitaires, comme les leucocytes, les cellules dendritiques, les macrophages, et les cytokines responsables de l'auto régulation jouent un rôle important dans l'étiopathogénie des MICI **(Can *et al.*, 2016).**

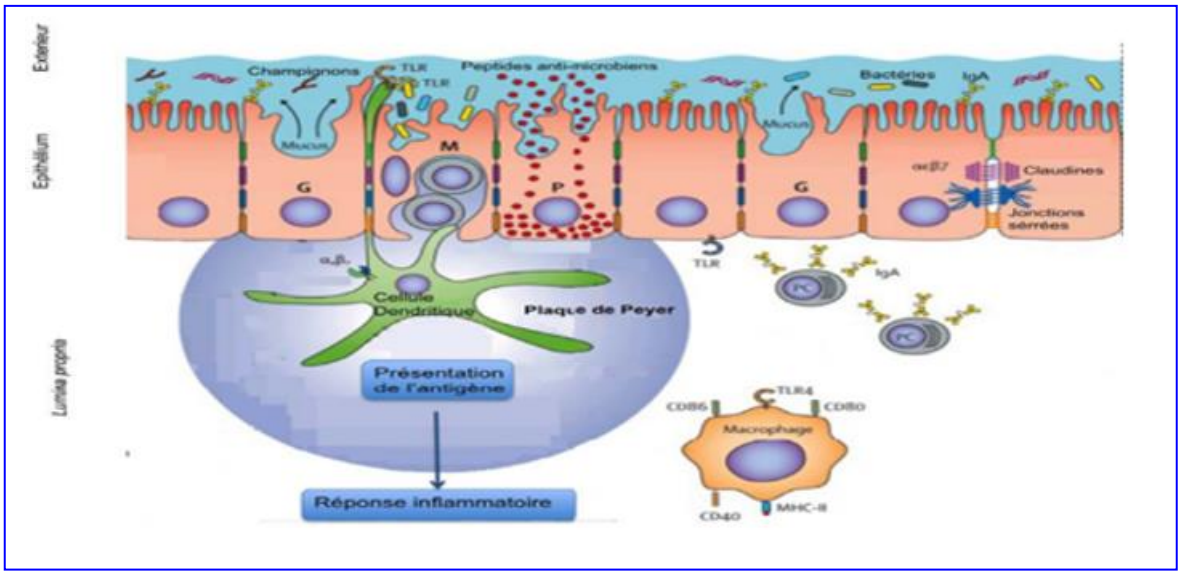


Figure 12. Immunité innée intestinale **(de Souza and Fiocchi, 2016)**

- **Récepteurs de l'immunité Innée**

Les motifs associés aux pathogènes (pathogen associated molecular pattern (PAMP)) sont des motifs moléculaires propres aux micro-organismes qui sont reconnus spécifiquement par les (pattern recognition receptor (PRR)), sécrétés par les cellules épithéliales et reconnus par les récepteurs de l'immunité innée (pattern recognition receptor (PRR) **(Proud'Hon-Clerc, 2019; Riera Romo *et al.*, 2016; Shi and Walker, 2015).**

L'activation des PRRs induit notamment la production de peptides antimicrobiens, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages**.**

- **Cellules immunes innées intestinales**
  - **Cellules présentatrice d'Antigène**

Dans l'intestin, les cellules présentatrices de l'antigène sont présentes dans la lamina propria. Il s'agit des cellules dendritiques et des macrophages. Le contact avec l'antigène conduit à la maturation des cellules dendritiques et à la présentation de l'antigène aux cellules T et B. Ainsi les cellules dendritiques induisent par défaut un phénotype tolérant dans la muqueuse, sauf si des signaux de danger **(Ballester Ferré *et al.,* 2018; Proud'Hon-Clerc, 2019).**

Macrophage :

Les macrophages jouent un rôle clé dans les maladies inflammatoires chroniques. Ils ont été classés en deux types suivant leurs schémas de sécrétion de cytokines et de leur activité pro-inflammatoire ou immunorégulatrices **(Wynn *et al*., 2013) :**

- ✓ Les macrophages activés classiquement (M1) qui sont des phagocytes pro-inflammatoires présentant également des antigènes et déclenchant des réponses immunitaires,

- ✓ Les macrophages activés alternativement (M2) qui possèdent des propriétés immunorégulatrices et sont impliqués dans l'angiogenèse, la réparation tissulaire et le développement du cancer.

Cependant, cette classification pourrait simplement se traduire par des états fonctionnels différents mais interchangeables en fonction du microenvironnement que les macrophages rencontrent , un concept adéquat pour la pathogenèse des MICI **(de Souza and Fiocchi, 2016; Martinez and Gordon, 2014).**

Dans la muqueuse intestinale saine, les macrophages humains présentent une signature anergique, ne produisant pas de cytokines pro-inflammatoires **(de Souza and Fiocchi, 2016; Smythies *et al.,* 2005).**

- ✓ **Cellules dendritiques (CDs)**

Les cellules dendritiques intestinales sont indispensables à la génération des réponses immunes adaptives **(de Souza and Fiocchi, 2016).** En effet, contrairement aux macrophages qui restent dans la muqueuse, les cellules dendritiques peuvent migrer via le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques, et présenter aux lymphocytes naïfs pour les activer et les induire aux récepteurs « homing » en leur permettant une domiciliation dans l'intestin **(Bekiaris *et al.*, 2014; Gaboriau-Routhiau and Cerf-Bensussan, 2016).**

Les cellules dendritiques intestinales impriment également les lymphocytes T et B pour exprimer les molécules α4β7 et CCR9.

- ➢ **Capture d'Antigénes**

La capture d'antigènes intestinaux se fait grâce aux Cellules M (Microfold) par transcytose vers les milieux internes. Les CD de la Lamina Propria (LP) neutralisent les micro-organismes via les récepteurs extracellulaires de CEI **(Shi and Walker, 2015).**

Les cellules dendritiques résidant au niveau des plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolées, les ganglions lymphatiques mésentérique et la Lamina propria agissent comme des sentinelles **(Maloy and Powrie, 2011; Ramos *et al.*, 2017).** Le contact des Antigènes « Ag » avec les Cellules Présentatrice d'Antigène « CPA » va induire une maturation des CD qui migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et vont jouer le rôle dans la réponse immunitaire. **(Figure 12)**

Induction d'une tolérance immunitaire

Les cellules épithéliales secrètent des mucines et des peptides anti microbiens. Une fois reconnus par les MAMPs (Microbial Associated Molecular Patterns), induisent des cytokines anti-inflammatoire, ce qui va favoriser le développement des CDs et des macrophages tolérogènes. Les cellules dendritiques ayant reconnu des antigénes non-pathogénes vont migrer via le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques, où elles seront à leur tour présenter aux lymphocytes naïfs **(Bekiaris *et al.*, 2014),** où les lymphocytes T naïf « LT naïfs » CD4+ vont se différencier en Treg via la sécrétion des cytokines anti-inflammatoire (IL-10/ TGFβ) et Acide rétoinic. Cette migration fait intervenir les chimiokines CCR7 et CCR9 **(Chistiakov *et al.*, 2015; de Souza and Fiocchi, 2016).**

La tolérance immunitaire au niveau de l'intestin induit deux mécanismes dépendant de la dose d'antigènes intestinaux **(Chistiakov *et al.*, 2015)** :

- ✓ Les faibles doses vont conduire à l'induction des Tregs ;
- ✓ Les doses élevées vont entraîner une inférence de la tolérance par le biais de mécanismes d'anergie et délétion.

Sauf si des signaux de danger, tels que le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, les cellules dendritiques induisent le passage à un phénotype inflammatoire ou immunisant.

- **Immunité adaptative**

Si l'immunité innée ne parvient pas à éliminer l'agent pathogène, des réponses immunitaires adaptatives seront déclenchées. L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par le système immunitaire inné. Le système immunitaire adaptatif permet d'amplifier la réponse immunitaire et attribue à la fois une réponse spécifique à l'antigène. Spécificité et mémoire sont les deux caractéristiques principales du système immunitaire adaptatif. Une autre caractéristique importante de l'immunité adaptative est la nécessité de mettre en jeu un nombre important de cellules spécifiques pour combattre l'agent pathogène spécifique. Les cellules de l'immunité adaptative constituent ainsi un complément essentiel de la réponse immunitaire innée **(Nicholson, 2016; Riera Romo *et al.*, 2016).**

L'immunité adaptative est assurée aussi bien par les cellules B de la muqueuse en produisant des immunoglobulines secrétaires A et G, et les sous-populations des cellules T en particulier les cellules T helper (Th1), Th17 ou Th2, et les cellules régulatrices T et B **(Aggeletopoulou *et al.*, 2018; Xavier and Podolsky, 2007) (Figure 13).**

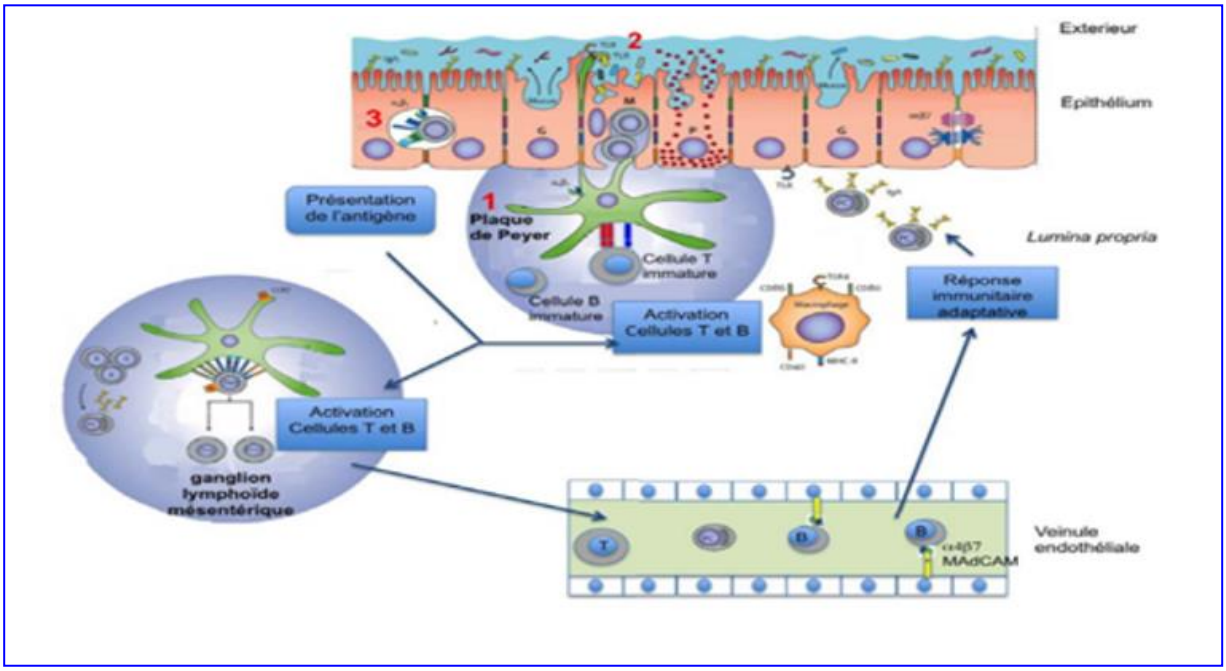


Figure 13. Immunité adaptatrice intestinale ***(Aggeletopoulou et al., 2018).***

- **Capture d'antigènes**

La capture d'antigènes de la lumière intestinale peut être réalisée de trois manières différentes à savoir par :

- ✓ Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés (constituent des sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptatives intestinale) ;
- ✓ Les cellules dendritiques émettant des prolongements dans la lumière intestinale ;
- ✓ Les cellules épithéliales.

L'épithélium des plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes présente une particularité celle de l'existence de cellules dédifférenciées appelée cellules M présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale **(Proud'Hon-Clerc., 2019).** Ces dernières captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuolé de ces cellules) et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent **(d'Immunologie, 2018).**

Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres germinatifs des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique. Un sous-type de cellules dendritiques est capable de détecter les antigènes directement dans la lumière intestinale par des dendrites étendues dans la lumière, entre les cellules épithéliales, pour ensuite migrer vers les ganglions mésentériques de voisinage **(de Souza and Fiocchi, 2016; Proud'Hon-Clerc, 2019).** Les cellules épithéliales peuvent aussi capter les antigènes et même les présenter directement aux lymphocytes par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II.

- ***Immunité humorale B***

L'activation générale de la réponse immunitaire humorale a été constatée à la fois dans la maladie de Crohn et dans la colite ulcéreuse, se manifestant par diverses altérations de la production de sous-classes d'immunoglobulines **(de Souza and Fiocchi, 2016).**

L'immunité humorale est assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B. L'immunité humorale est principalement dirigée contre les agents infectieux extracellulaires tels que les bactéries. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps et en lymphocytes B mémoire.

Les lymphocytes B sécrètent des anticorps, des molécules capables de reconnaître spécifiquement un antigène, alors que les lymphocytes T détruisent directement les cellules contaminées. Cependant, il arrive très souvent que les lymphocytes T et B collaborent ensemble dans la défense immunitaire de l'organisme **(Roda *et al.*, 2020; Torres *et al.*, 2017).**

Réponse adaptative B

Une fois les lymphocytes B produits, migrent via le système lymphatique pour se déverser par le canal thoracique dans la circulation systémique. En quittant la circulation périphérique au niveau des veinules post-capillaires, ces lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux. Les lymphocytes imprimés dans le tractus gastro-intestinal par les cellules dendritiques manifestent des molécules α4β7 et CCR9 sur les lymphocytes T et B **(de Souza and Fiocchi, 2016; Roda *et al.*, 2020).** Les cellules ainsi imprimées entrent dans la circulation et, lors de leur retour dans l'intestin, elles s'adaptent à l'environnement. Ensuite, en

rentrant dans la vascularisation intestinale, vont engager leurs ligands respectifs : MAdCAM-1 (la Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule) pour le α4β7 **(Bunte and Beikler, 2019; Mora, 2008; Torres *et al.*, 2017),** permettant aux lymphocytes de sortir de la circulation pour pénétrer dans la lamina propria intestinale.

Les lymphocytes B activés terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des IgA spécifiques de l'antigène. Ces IgA sont dirigées à la surface ou elles sont retrouvées sous forme dimérique. En tapissant la surface des muqueuses, elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Les lymphocytes B sont moins bien étudiés dans la maladie **(Torres *et al.*, 2017).**

- ***Immunité cellulaire T***

Avant d'exercer les fonctions délétères ou protectrices dans la lamina propria, les lymphocytes T doivent pénétrer dans la muqueuse intestinale au cours d'un processus complexe appelé homing, qui se déroule dans les veinules postcapillaires.

Les cellules T naïves du tissu lymphoïde associées à la muqueuse (MALT) de l'intestin présentent un phénotype de migration intestinale **(Figure 14).** L'expression de CCR7 et de L-sélectine permet à ces cellules d'accéder aux tissus lymphoïdes secondaires de l'intestin par l'intermédiaire d'une interaction avec la chimiokine C- motif Receptor 7, via une interaction avec la chimiokine C-C motif ligand (CCL)21 et la molécule d'adhésion cellulaire mucosal addressin (MAdCAM)-1 modifiée par des hydrates de carbone, respectivement **(Arseneau and Cominelli, 2015; Zundler and Neurath, 2015).** Les cellules dendritiques (CD) particulièrement CD103 (αE)+ fonctionnent non seulement comme des cellules présentatrices d'antigènes mais induisent en même temps l'expression de marqueurs spécifiques de l'intestin comme le α4β7 et le CCR9 **(Zundler and Neurath, 2015).** Ces dernières sont les seules qui émettent les rétinals déshydrogénases, en les transformant en rétinol d'acide rétinoïque dérivée des CD comme facteur de transcription pour le α4β7 et le CCR9.

Les cellules T matures sont ensuite capables de se fixer à la lamina propria intestinale. Ce processus de localisation implique un attachement et un roulement sur la paroi veineuse. Les lymphocytes sont ensuite activés par des chimiokines, plus particulièremnt la CCL25, qui se lie à la CCR9, et s'immobilisent par l'interaction des intégrines avec leurs récepteurs, par exemple le α4β7 avec le MAdCAM-1 spécifique de l'intestin ou le α4β1 avec le VCAM-1 **(Zundler and Neurath, 2015).** Toutefois, le GPR15 qui est un marqueur d'homing nouvellement désigné, son ligand jusqu'à présent est inconnu **(Figure 14).** Après extravasation, les lymphocytes intra-épithéliaux expriment surtout le αEβ7 pour interagir avec l'ECadherin épithéliale **(Kim *et al.*, 2013; Nguyen *et al.*, 2015)**. Le rôle de αEβ7 dans les lymphocytes de la lamina propria est encore obscur. Une fois le processus achevé, les lymphocytes T peuvent participer à la réponse immunitaire des MICI.

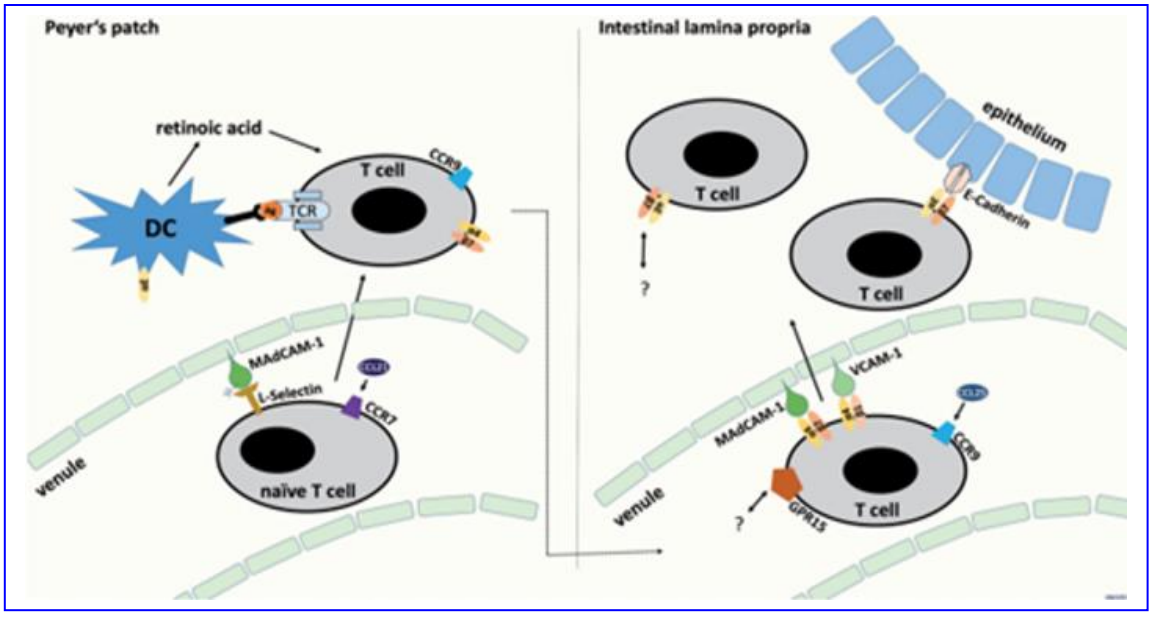


Figure 14. L'ensemble du homing intestinal des l'ymphocytes T **(Nguyen *et al.*, 2015).**

Lors de la rencontre avec leur antigène apparenté, les cellules T naïves se différencient en cellules T effectrices (Teff) ou régulatrices (Treg) en fonction de l'environnement cytokinique présent **(Zenewicz *et al.*, 2009; Zundler and Neurath, 2015).**

La différenciation des cellules T cd4+ naïves est régie par le milieu cytokinique de l'environnement muqueux, En fonction des cytokines présentes, les lymphocytes T naïfs prendront un phénotype pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire **(Ma *et al.*, 2018).** Des signaux

d'induction de la tolérance peuvent provenir des cellules épithéliales (par exemple TGF-β, IL-10, TSLP), ou des signaux pro-inflammatoires provenant des différents types cellulaires présents (par exemple TNF-α, IL-8, IL-12, IL-6) **(Proud'Hon-Clerc, 2019).** Les cytokines de la famille IL12, notamment IL12, IL23, IL27 et IL35, jouant un rôle important dans la définition de la réponse des cellules T **(Gee *et al*., 2009; Ma *et al*., 2018).** Bien que ces cytokines partagent des caractéristiques structurelles homologues dans leurs sous-unités et leurs récepteurs, elles ont des effets fonctionnels différents.

En fonction de cet environnement, les cytokines et la présentation de l'antigène attirent et activent les cellules du système immunitaire adaptatif. Après activation, les cellules T auxiliaires CD4+ se différencient en sous-ensembles de cellules T régulatrices et effectrices, c'est-à-dire Th1, Th2, Th17, cellules T auxiliaires folliculaires (Tfh) et cellules T régulatrices (Tregs) **(Bunte and Beikler, 2019; Zhu *et al*., 2010).**

Cellules T régulatrices

Les cellules régulatrices sont essentielles pour développer une tolérance aux antigènes du soi et du non-soi (Harrison and Powrie, 2013)**.** Parmi les différents types de cellules régulatrices, on trouve les cellules T CD4+ qui expriment le facteur de transcription de la protéine P3 de la tête de fourche (FoxP3+) et la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25+), appelées cellules TREG qui synthétisent TGF-beta. Vu leur importance dans l'immunité innée et adaptative, les défauts de la fonction des cellules TREG sont à l'origine d'affections infectieuses, auto-immunes et inflammatoires chroniques, dont les MICI **(de Souza and Fiocchi, 2016; Mayne and Williams, 2013)** et les Treg 1 qui dépendent de la présence d'IL-10 et synthétisent de l'IL-10**. (Figure 15)**

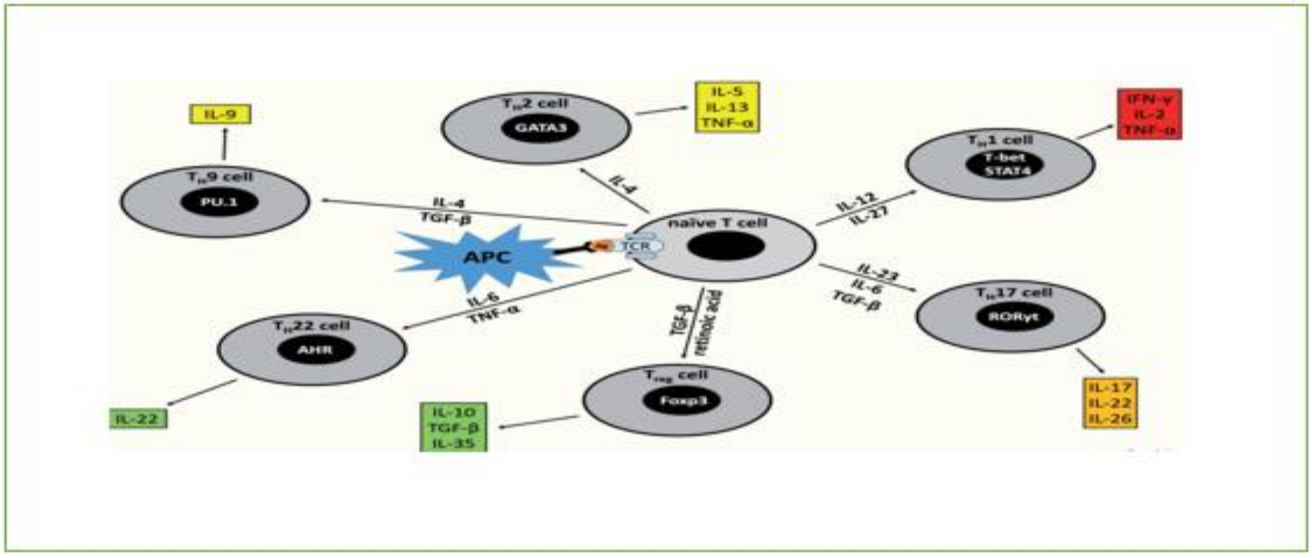


Figure 15. La différenciation des lymphocytes TCD4 **(de Souza and Fiocchi, 2016)**

II. Immuno-pathologie et la maladie de Crohn

Actuellement, une centaine de gènes sont susceptibles de provoquer une MICI. Ils sont capables d'affecter toutes les étapes de la réponse inflammatoire du système immunitaire de la muqueuse intestinale, y compris les composantes innées et adaptatives **(Can *et al.*, 2016)**. Les cellules immunitaires comme les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B, les monocytes CD14 et les tueurs naturels sont tous impliqués dans ce processus car ils s'infiltrent dans l'intestin des patients atteints de la MC **(Petagna *et al.*, 2020).** Certains gènes ont des fonctions dans les différentes étapes de la réponse immunitaire intestinale, telles que l'identification microbienne, l'activation leucocytaire, la régulation des cytokines et la régulation de la barrière épithéliale intestinale **(Abraham, 2009; Can *et al.*, 2016). (Figure 16)**

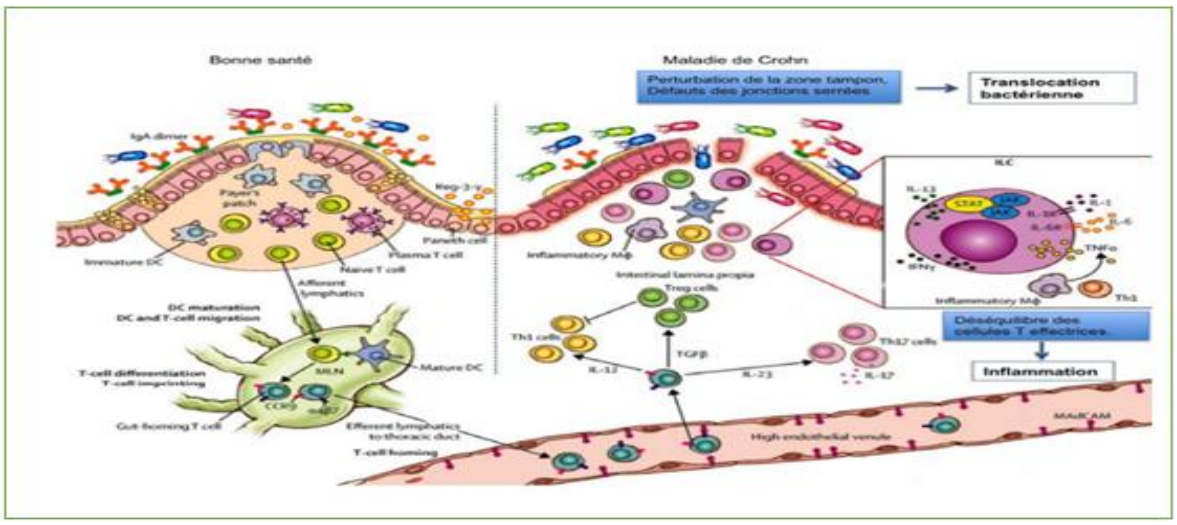


Figure 16. Systéme immunitaire intestinal chez le sujet sain ainsi que chez les patients atteint de la MC ***(Can et al., 2016).***

II.1 Immunité innée

Une partie de la susceptibilité à médiation immunitaire à la MC réside dans certains mécanismes innés de défense contre les maladies infectieuses, la sécrétion du mucus intestinal en fait partie **(Petagna *et al.*, 2020)**. Dans un modèle de souris, il a été démontré que des variantes du gène Muc2 réduisant la production de mucus sont associées à la MC **(Petagna *et al.*, 2020)**. De même, la diminution de l'expression du gène de la mucine MUC1 dans l'iléon terminal chez des patients atteints de MC pourrait créer une insuffisance de la couverture de mucine chez ces patients **(Proud'Hon-Clerc, 2019).** En outre, les molécules qui servent de médiateur à l'adhésion bactérienne ont été corrélées à la maladie. C'est le cas de FUT2, qui code l'enzyme fucosyltransférase, responsable de la sécrétion des formes solubles des antigènes ABO. En effet, les personnes porteuses de ce variant diminuant la sécrétion des antigènes, ont une interaction altérée avec les bactéries et sont plus sujettes de développer une MC **(Wallace *et al.*, 2014).**

Les mutations dans divers gènes liées à l'autophagie des cellules épithéliales, tels que le NOD2, l'ATG16L1, le LRRK2, le XBP1 et l'IRGM, entraînent des altérations de la survie et de la fonction des cellules de Paneth, notamment une sécrétion déréglée des protéines antimicrobiennes **(Ouellette, 2010; Roda *et al.*, 2020).**

De plus, des expérimentations chez l'animal allient aussi le dysfonctionnement des cellules de Paneth et l'inflammation iléale aux variants génétiques du gène XBP1 (facteur de

transcription intervenant dans la réponse au stress par le réticulum endoplasmique) et du gène NOD2 (facteur impliqué dans la détection des bactéries intra cellulaires et à leur destruction) **(Biswas *et al.*, 2010; Kaser *et al.*, 2010; Proud'Hon-Clerc, 2019).**

Les CDs de la muqueuse humaine révèlent des TLR2 et TLR4 nettement plus élevés dans le cas de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse et également des taux plus élevés de CD40 en produisant plus d'IL-12 et d'IL-6 que les CDs de la muqueuse normale **(de Souza and Fiocchi, 2016; Hart *et al.*, 2005).**

D'autres facteurs peuvent éventuellement entrainer une inflammation à savoir :

- Un défaut dans l'un des composants de la barrière intestinale (CEI, les cellules immunitaires innées, les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et la couche de mucus,) ;
- Un défaut dans les jonctions serrées intestinales. La voie para-cellulaire des flux entre les cellules épithéliales voisines est normalement bloquée par les jonctions serrées. Dans la MC, cette jonction étroite n'est plus étanche **(Proud'Hon-Clerc, 2019; Söderholm *et al.*, 2002),** probablement à cause de l'altération de l'expression des protéines de jonction, telles que l'E-cadhérine, la β-caténine et les claudines par les CEI, entraînant une perméabilité accrue des cellules **(Roda *et al.*, 2020; Weber *et al.*, 2008).**

Les CEI communiquent avec les cellules immunitaires innées et adaptatives par de multiples médiateurs ; par exemple, le stress du réticulum endoplasmique fait remonter les ligands NKG2D activant les cellules tueuses naturelles et les cellules lymphoïdes innées du groupe 1 (ILC1s). Donc, le blocage des NKG2D peut être efficace pour induire une rémission dans la CD **(Allez *et al.*, 2017; Hosomi *et al.*, 2017).**

Les découvertes sur les mécanismes du modèle TRUC ont mis en évidence l'importance des nouveaux ILC (Cellule Lymphoîde Innée) proposes **(Spits *et al.*, 2013).** Leur fonction principale dans la muqueuse intestinale est le maintien de l'homéostasie intestinale en produisant des cytokines qui font le lien entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Ils sont classés en cellules tueuses naturelles (ILC1, ILC2, ILC3) et cellules inductrices du tissu lymphoïde **(Cader and Kaser, 2013).** Les ILC du groupe 1 produisent de l'IFNγ , celles du groupe 2 produisent des cytokines Th2 tels que l'IL-5 et l'IL-13 et dépendent des facteurs de transcription GATA-binding protein-3 (GATA3) et du retinoic acid receptor related orphan receptor-α (RORα) ; enfin, le groupe 3 comprend tous les sous-types de l'ICL en produisant de l'IL-17 et/ou l'IL-22 et

dépendent du facteur de transcription RORγt pour leur développement et leur fonction **(Cader and Kaser, 2013; Spits *et al.*, 2013).**

L'iléon et le côlon enflammés des patients atteints de la MC contiennent un nombre accru d'ILC3 et d'ILC1. Toutefois, les ILC1 sont plus abondantes dans l'iléon des patients atteints de la MC que chez les patients sans inflammation iléale **(Geremia and Arancibia-Cárcamo, 2017)**. De plus, les zones enflammées contiennent une abondance accrue d'ILC1 produisant de l'IFNγ au détriment des ILC3 (qui ne produisent que les cytokines anti-inflammatoires IL-17 et IL-22), ce qui insinue que la plasticité accrue des ILC3 par apport aux ILC1 pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la MC. La cytokine pro-inflammatoire IL-12 semble conduire à la différenciation des ILC1 à partir des ILC3 **(Ettersperger *et al.*, 2016)**. Il est important de noter que l'épithélium endommagé active les ILC pour restaurer la fonction de la barrière épithéliale **(Roda *et al.*, 2020; van der Gracht *et al.*, 2016). (Figure 17)**

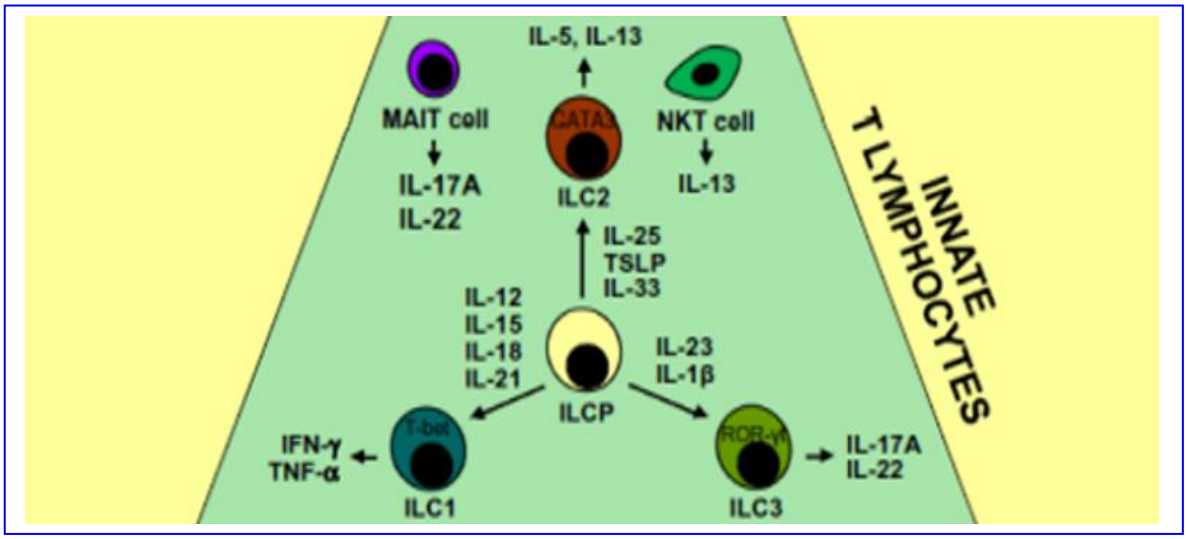


Figure 17. Schéma simplifié L'immunité innée dans la MC**. *(Roda et al., 2020)***

II.2 Immunité adaptative

Après avoir été activés les lymphocytes dans les sites d'induction (follicules lymphoïdes des muqueuses et plaques de Peyer), les leucocytes se déplacent vers les sites effecteurs , tels que la lamina propria, où se produit l'inflammation **(Ramos *et al.*, 2017)**. Ce processus est médié par la liaison des molécules intégrines situées à la surface des leucocytes aux molécules d'adhésion

cellulaire (CAM) se trouvant à la surface des cellules endothéliales **(Ramos *et al.*, 2017).** En outre, les chimiokines produites par les cellules endothéliales, stromales ou épithéliales au cours de l'inflammation peuvent également agir comme des chimio attracteurs par le biais de l'activation des intégrines sur les leucocytes **(Arseneau and Cominelli, 2015; Danese and Panés, 2014).**

Les intégrines type αLβ2, α4β1, α4β7 et αEβ7, présentes à la surface des leucocytes, sont pivots (Sont essentielles) dans la "phase de roulement " de l'extravasation des leucocytes, car elles permettent aux leucocytes de se lier à des molécules d'adhésion cellulaire à la surface des cellules endothéliales **(Roda *et al.*, 2020).**

Des études chez la souris ont établi que la liaison de la molécule d'adhésion MADCAM1 des cellules endothéliales intestinales à l'intégrine α4β7 des cellules T est un mécanisme capital d'orientation intestinale, ce tropisme intestinal étant imprimé dans les cellules T par les cellules dendritiques de la plaque de Peyer **(Feagan *et al.*, 2016;Arseneau and Cominelli, 2015; Danese and Panés, 2014).**

Un contrôle complémentaire est pratiqué par les récepteurs correspondants **(de Souza and Fiocchi, 2016; Petagna *et al.*, 2020).** CCR9 est fortement exprimé par les petites les leucocytes intra-épithéliaux mais pas par les lymphocytes de la lamina propria du gros intestin, ce qui laisse supposer que ce récepteur et son ligand CCL25 pourraient contrôler sélectivement la migration des cellules T vers l'intestin grêle, ce qui rend ce système particulièrement pertinent pour la maladie de Crohn iléale **(de Souza and Fiocchi, 2016; Papadakis *et al.*, 2001).** Chez les souris SAMP/YT qui développent une inflammation iléale spontanée, l'axe CCL5-CCR5 est régulé dans l'intestin enflammé, provoquant la migration des cellules T CCR5+ vers l'intestin **(Kang *et al.*, 2007**). Le CCR5 est fortement exprimé par les cellules TREG FoxP3+ et son blocage provoque une recrudescence de empêchant la migration des cellules TREG vers l'intestin enflame **(de Souza and Fiocchi, 2016; Kang *et al.*, 2007).**

Les cellules T CD4+ des tissus lymphoïdes associés à l'intestin se différencient en sous-types effecteurs qui assurent la médiation des défenses de l'hôte contre les pathogènes intestinaux et en sous-types régulateurs qui suppriment l'activation immunitaire **(Can *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2010).**

Les cytokines de la famille IL12, notamment l'IL23, l'IL27 et l'IL35, jouent un rôle important dans la définition de la réponse des cellules T (**Gee *et al.*, 2009)**. Bien que ces dernières

partagent les mêmes caractéristiques structurelles dans leurs sous-unités et leurs récepteurs, elles ont des effets fonctionnels different **(Ma *et al.*, 2018).**

Ces cytokines et la présence de l'antigène attirent et activent les cellules du système immunitaire adaptatif. À cet égard, les cellules T auxiliaires CD4+ deviennent des acteurs essentiels **(Hirahara and Nakayama, 2016).** Après leur activation, elles se différencient en sous-ensembles de cellules T régulatrices et effectrices, c'est-à-dire en Th1, Th2, Th17, cellules T auxiliaires folliculaires (Tfh) et cellules T régulatrices (Tregs). La suractivité et l'expansion des cellules T effectrices, y compris les réponses Th1, Th2, et Th17, perturbent cet équilibre et entraînent une inflammation intestinale pathologique **(Huang and Chen, 2016).**

La production des cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF) augmente de manière prévisible dans les muqueuses lors de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Les cellules immunitaires de la muqueuse, sont une source abondante d'IL-1β **(de Souza and Fiocchi, 2016).**

L'IL-6 est également produit en abondance dans la muqueuse et beaucoup plus impliqué dans la pathogenèse des MICI par ses effets de trans-signalisation via le récepteur soluble de l'IL-6, entraînant une activation des cellules immunitaires, une inhibition de l'apoptose et une induction de la différenciation des cellules TH17 **(de Souza and Fiocchi, 2016; Mudter and Neurath, 2007).**

C’est à travers d’études sur des échantillons de sérum et de selles d'enfants atteints de MICI, qu’il a été révélé que le TNF en était aussi responsable sauf que la contribution fondamentale du TNF à la pathogenèse des MICI n’est apparue qu’ avec la découverte de l'effet thérapeutique de son blocage chez les patients atteints de la maladie de Crohn **(de Souza and Fiocchi, 2016).**

La MC résulte suite aux réponses abusives des cellules T helper 1 (TH1) et TH17 aux cytokines pro-inflammatoires, produites par les cellules présentatrices d'antigènes et les macrophages **(Uhlig and Powrie, 2018).** Les cellules TH1 et TH17 sécrètent les cytokines pro-inflammatoires IL-17, IFNγ et TNF, qui maintiennent l'inflammation en stimulant la production de TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 et IL-18 par d'autres cellules, comme les macrophages, les cellules endothéliales et les monocytes **(Uhlig and Powrie, 2018).**

Cellules TH1

Lors de la stimulation des cellules CD4+ naïves par l'IL-12 et l'IL27, les cellules TH1 se différencient sous le contrôle de facteurs de transcription comme le T-bet, les transducteurs de signaux et l'activateur de transcription (STAT4) qui peuvent être identifiés par la production des cytokines TH1 IFN-γ et l'IL-2 **(Neurath *et al.*, 2002; Zundler and Neurath, 2015).** Ces deux cytokines et les facteurs de transcription étant plus élevés dans la MC que dans la RCH et les contrôles sains, laisse à considérer la MC comme une "maladie TH1" typique. Les résultats obtenus dans de nombreux modèles animaux ont encouragé cette idée **(Sakuraba *et al.*, 2009; Zundler and Neurath, 2015).**

Cellules TH17

Les cellules Th17 sont généralement impliquées dans les réponses pro-inflammatoires vigoureuses, cependant elles demeurent également dans les tissus, comme la peau et les muqueuses en tant que cellules quiescentes **(Guo, 2016; Kryczek *et al.*, 2011) (Figure 18)**. Le fait que les cellules TH17 dans l'intestin se développent indépendamment de l'IL-23, et leur capacité d'agir séparément de l'IL-12 ont conduit à l'identification de cellules TH17 dépendantes de l'IL23 comme un sous-ensemble distinct de cellules T **(Cua *et al.*, 2003; Langrish *et al.*, 2005)**. L'IL23 active les lymphocytes CD4+ en produisant le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages et de l'IFNγ et peut également inhiber les cellules T régulatrices intestinales (cellules Treg) dans des systèmes modèles expérimentaux **(Uhlig and Powrie, 2018).** Au niveau des facteurs de transcription, celui-ci est contrôlé par le STAT3, le récepteur orphelin de l'acide rétinoïque (ROR)γt, le facteur de régulation de l'interféron (IRF)4 et le facteur de transcription à fermeture éclair leucine basique (Batf) **(Hirahara *et al.*, 2010).** Le profil de sécrétion des cellules TH17 est principalement caractérisé par IL-17A, IL17F, IL-22 et IL-26 **(Monteleone *et al.*, 2011; Zundler and Neurath, 2015).**

Les polymorphismes dans la séquence codante de l'IL23R qui sont associés au risque de la MC et de la RCH sont hypermorphes, ce qui préconise que cette voie immunitaire est effectivement proche du mécanisme immunogénétique central des deux maladies **(Cleynen *et al.*, 2016; Roda *et al.*, 2020; Sarin *et al.*, 2011).**

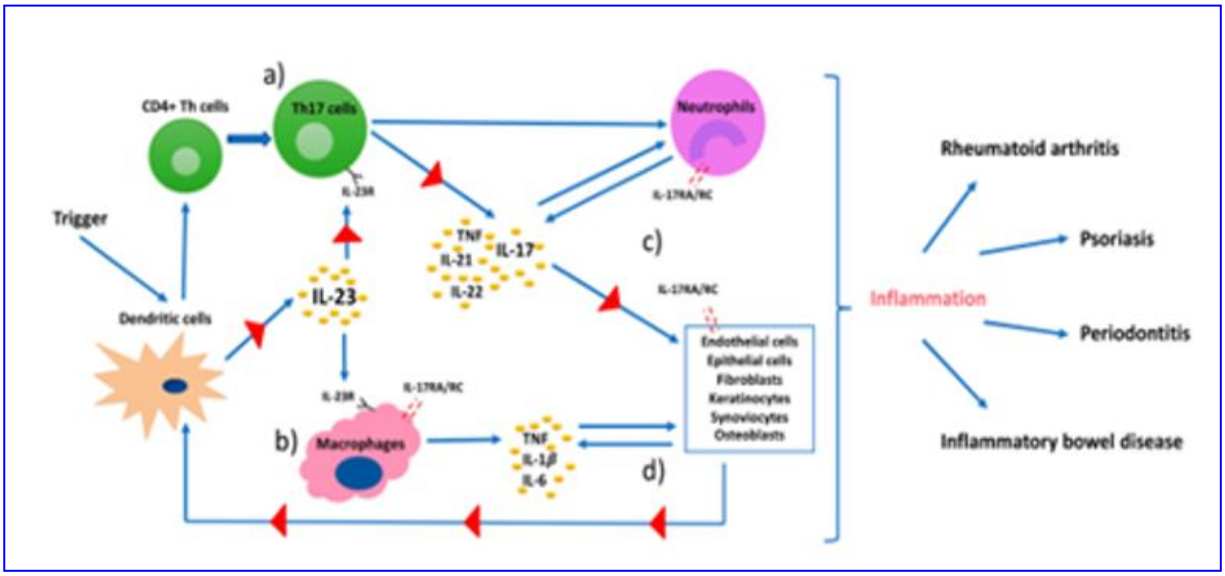


Figure 18. Les cellules Th17 dans le modéle de physiopathologie des maladies inflammatoire ***(Guo, 2016).***

Apoptose des cellules T

Les cellules T activées par l'antigène meurent par apoptose afin d'éviter une réponse immunitaire inutilement prolongée et potentiellement dommageable **(Strasser and Pellegrini, 2004)**. Habituellement, seules les cellules T de la lamina propria subissent une apoptose accrue par rapport aux cellules T du sang, alors que celles de la muqueuse de la maladie de Crohn sont plus résistantes, un phénomène associé à des ratios anormaux de protéines de la famille Bcl-2 **(de Souza and Fiocchi, 2016).** Un autre régulateur négatif de l'immunité intestinale est le gène suppresseur de tumeur TP53, qui inhibe le cycle des cellules T et empêche par conséquent leur expansion **(Sturm *et al.*, 2002).** Ce mécanisme de contrôle est écarté dans la maladie de Crohn, puisque les cellules T de la muqueuse ont un cycle plus rapide et se développent d'avantage par rapport aux cellules T de la muqueuse témoin normale **(Sturm *et al.*, 2004).** D'autres mécanismes contribuent à la résistance des cellules T à l'apoptose dans les MICI sont médiés par la trans-signalisation de l'IL-6 **(de Souza and Fiocchi, 2016).**

La survivine est protégée de la dégradation du protéasome par la HSP90, ce qui entraîne une augmentation de la prolifération et une diminution de l'apoptose. Dans la maladie de Crohn, la

régulation de la HSP90 augmente considérablement l'expression de la survivine dans les cellules T de la muqueuse, une réponse qui est absente dans celles de la colite ulcéreuse. De plus, elle signale les différences fondamentales du comportement des cellules T entre les deux types de MICI **(de Souza *et al.*, 2012; de Souza and Fiocchi, 2016).**

III. Rôle de l'IL23 dans la maladie de Crohn

III.1 La structure d'IL23

L'IL-23 appartient à la famille des IL-12, composée d'une sous-unité de p40, et d'une sous-unité de p19, unique **(Hunter, 2005).** Elle est produite par les cellules dendritiques de l'épithélium intestinal « les CD myéloïdes ou les CD conventionnelles » et les macrophages en réponse à une stimulation bactérienne, à des signaux endogènes ou à l'activation du CD40L **(Aggeletopoulou *et al.*, 2018; Vignali and Kuchroo, 2012). (Figure 19)**

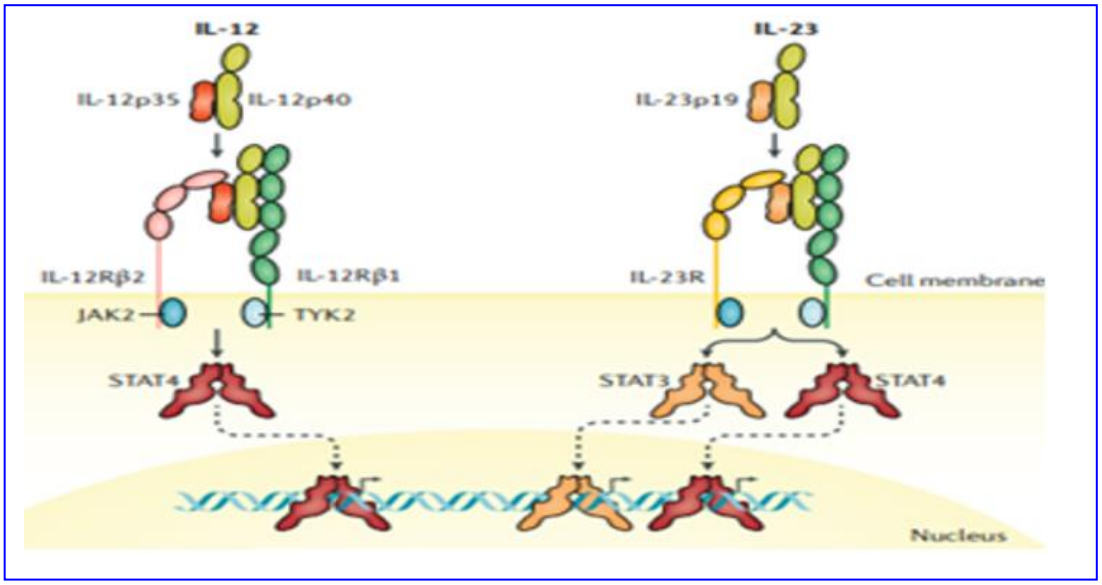


Figure 19. Structure et signalisation d'IL12 et IL23 via leur recepteurs

(Aggeletopoulou et al., 2018).

L'IL-23R a été jugé comme étant essentiel pour le maintien de la réponse Th17. Il est maintenant considéré comme un composant clé de l'axe IL-23/IL-17, une nouvelle voie impliquée dans les réponses inflammatoires **(Iwakura and Ishigame, 2006).** Il est principalement déclaré sur les cellules myéloïdes, les cellules T activées.

L'IL-23 est produite lors de l'activation des cellules présentatrices (cellules dendritiques et monocytes/macrophages) et initie la signalisation en se liant à l'IL-23R, qui en retour augmente l'expression du RORγt et de l'IL-17 via le STAT3 **(Figures 19) (Gooderham *et al.*, 2018).**

III.2 Les voies de signalisations IL-23

La voie de signalisation L'IL23/IL23R joue un rôle central à tous les niveaux dans la réponse inflammatoire innée et adaptative de la muqueuse intestinale **(J.-X. Zhang *et al.*, 2014).** Elle est composée de nombreuses molécules importantes telles que l'IL23,l'IL23R, le JAK2, le Tyk2 et le STAT3, présentes dans les membranes cellulaires et le cytoplasme, et se développe fortement dans les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules T et NK **(Can *et al.*, 2016; Ebrahimi Daryani *et al.*, 2014) (Figure 20).**

Les voies de l'IL-23 partagent également la sous-unité du récepteur IL12R-β1, qui fait partie du hétérodimère du récepteur de l'IL23 (IL12R-β1/IL23R) **(Bank *et al.*, 2015)**. La signalisation par le biais du récepteur IL23 partage également des mécanismes intracellulaires, où les récepteurs lient la kinase Jak2, tandis que la partie cytoplasmique de l'IL-12Rβ1 se lie à Tyk2, toujours de la famille JAK **(Bank *et al.*, 2015)** qui active à son tour le facteur de transcription STAT4. Cependant, les complexes de transcription STAT se liant à l'ADN qui en résultent diffèrent et impliquent l'hétérodimère STAT3/STAT4 dans la signalisation de l'IL23 ((STAT3) pour la sous-unité p19 et de STAT4 pour la sous-unité p40.) **(Hoeve *et al.*, 2006) .**

Cependant, la combinaison du variant IL23R avec les variants STAT3 et JAK2 augmentant le risque de MC **(Can *et al.*, 2016).**

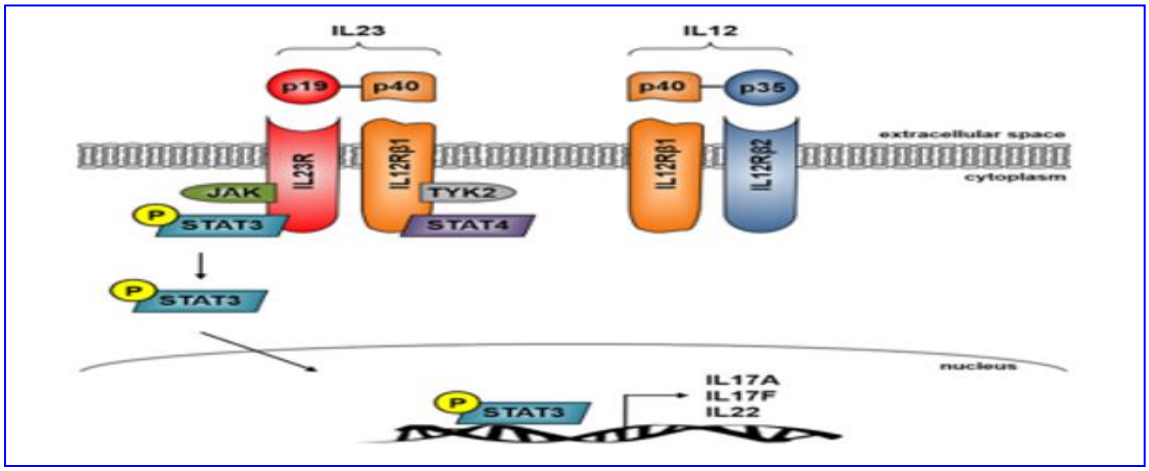


Figure 20. Voies de signalisations d'Il23 ***(Can et al., 2016).***

III.3 Rôle de l'IL23 dans le développement des cellules TH17

La liaison de l'IL-23 sur son récepteur, entraîne l'induction spécifique des cellules T CD4+ naïves en cellules Th17, avec une activation concomitante de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que IL-17, IL-17F, TNF-α et IL-6 (Iwakura and Ishigame, 2006)**.** Au-delà de l'induction des T CD4+, l'IL-23 participe à l'activation des CILs, des T CD8+, des natural killer (NK), des NKT et des cellules T γδ **(Aggeletopoulou *et al.*, 2018; Geremia *et al.*, 2011; Ness-Schwickerath *et al.*, 2010) (Figure 21)**. La présence d'une inflammation dans la paroi intestinale provient de la réponse immunitaire pathologique Th1 contre le microbiote bactérien qui sont étroitement liés à l'expression de IL-12 et IL-23 **(Aggeletopoulou *et al.*, 2018).** L'expression de l'IL-23 est fortement augmentée dans les CIL de l'intestin enflammé chez les patients atteints de la MC, ce qui indique la présence de CIL sensibles à l'IL-23 dans l'intestin humain et favorise la production d'IL-17A et d'IFN-γ **(Buonocore *et al.*, 2010; Geremia and Arancibia-Cárcamo, 2017).** Ces CIL s'accumulent dans la lamina propria enflammée du côlon et de l'intestin grêle, en particulier chez les patients atteints de MC **(Geremia *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2018).** En outre, les CIL peuvent contribuer à l'inflammation pathogène en sécrétant le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) qui mobilise les cellules myéloïdes, l'expression de l'intégrine CD103 de localisation épithéliale et la dérégulation de la flore commensale dans le cadre des CIL-**(Fuchs *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2018; Pearson *et al.*, 2016; Qiu *et al.*, 2012).**

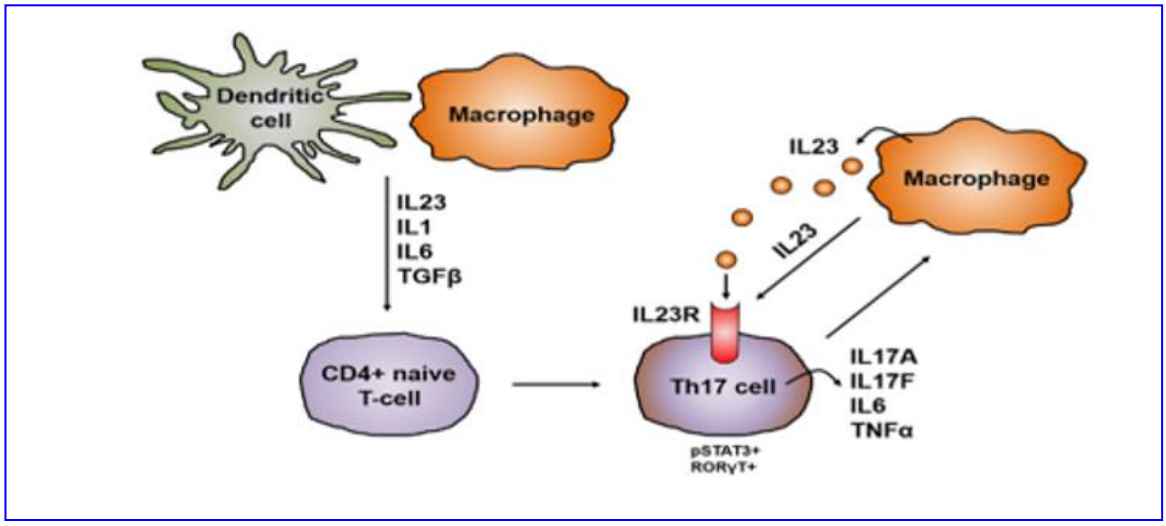


Figure 21. Le développement d'il23 et l'activation des cellules Th17 **(*Aggeletopoulou et al., 2018)***

IV. Association du polymorphisme de l'IL23R avec la susceptibilité à la MC

Un polymorphisme est une variation de la séquence nucléotidique d'un gène donné dans une population. Un gène est considéré comme polymorphe s'il existe au moins deux versions différentes, appelées allèles, avec une fréquence ≥ 1%. Les polymorphismes génétiques peuvent être des mutations ponctuelles ne touchant qu'un seul nucléotide (appelé SNP), des délétions ou des insertions de plusieurs nucléotides ou des variations alléliques du nombre de copie d'un motif unique (appelé CNV (Copy Number Variation)

Les SNPs sont les variants génétiques le plus fréquemment rencontrés dans le génome humain. Ces polymorphismes sont définis par une différence d'une base entre les deux allèles à un endroit déterminé du génome. Ils ont une fréquence allélique mineure supérieure ou égale à 1%.

Les SNPs sont répartis le long du génome humain et leurs caractéristiques en font de puissants outils pour les études génétiques et leur faible taux de mutation par rapport aux autres polymorphismes permet leur utilisation dans les études de population. Ils sont actuellement les marqueurs génétiques de choix dans les études de maladies complexes et de pharmacogénétique. L'ensemble des SNPs est référencé dans des bases de données publiques, notamment celles du projet « HapMap » (www.hapmap.org) et du NCBI (www.ncbi.org).

IV.1 Impact du polymorphisme d'IL-23R sur la fonction des cellules TH17

Les études d'association pangénomique ont révélé plus de 200 variantes de risque associées aux MICI, la plupart d'entre elles affectant la MC et la CU. La majorité des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) liés aux maladies se trouvent dans des régions non codantes du génome **(Cleynen and Vermeire, 2015; McGovern *et al.*, 2015)**.Il est intéressant de noter que les variants de l'IL23R sont codants pour les protéines et constituent donc une exception par rapport à la grande partie des variants de risque non codants **(Schmitt *et al.*, 2021).**

Etant donné que la voie IL23/IL23R croise les nombreuses voies inflammatoires qui affectent le système immunitaire intestinal, un changement fonctionnel peut se produire dans toute molécule liée à cette voie, ce qui peut accentuer le risque d'émergence des MICI **(Can *et al.*, 2016).** Cependant, les études fonctionnelles sur les composants de cette voie sont insuffisantes dans la

littérature, bien que de nombreuses études sur le génome entier et le polymorphisme soutiennent l'association avec les MICI **(Ebrahimi Daryani *et al.*, 2014).** Il a été démontré que l'un des composants les plus importants de la voie IL23/IL23R, à savoir l'IL23R, constitue une prédisposition à la MC **(Ebrahimi Daryani *et al.*, 2014).**

En 2006, une étude menée par Duerr et ses collègues a révélé un lien entre les variants du gène IL23R sur le chromosome 1p31 et la maladie de Crohn iléale **(Duerr *et al.*, 2006a).** La variante codante R381Q, en particulier, a été associée à des conséquences fonctionnelles sur l'immunité des lymphocytes T. Les patients atteints de la MC portant la variante protectrice de l'IL23R produisent des niveaux réduits d'IL17 et d'IL22 après stimulation par l'IL23, ce qui entraîne des fréquences plus faibles de cellules Th17 circulantes **(Bank *et al.*, 2015; Schmitt *et al.*, 2021).**

Une étude cas-témoins portant sur 201 patients atteints de la MC a démontré que le développement de la MC est associé à la variante G149R de l'IL23R **(Kim *et al.*, 2011)**. En revanche, d'autres études en utilisant une approche par gène candidat ont notés, que les SNP de l'IL23R conduisent à une forte activation de la voie IL23/ IL17, liée également à un risque accru de la MC **(Bank *et al.*, 2015).** En effet, il a été démontré que le génotype IL23R détermine la réponse précoce à l'infliximab (**Jürgens *et al.*, 2010).** Les recherches menées ces dernières années suggèrent que les variants de l'IL23R qui protègent de la maladie sont plus dû à une réduction de l'activité de l'IL23R, par contre les variants associés aux maladies sont davantage liés à une signalisation élevée de l'IL23R **(Schmitt *et al.*, 2021).**

D'autres études ont décelé l'existence de polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans le gène IL-23R, hautement protecteurs chez les patients atteints de la MC, ce qui insinue que le blocage de la signalisation de l'IL-23 pourrait diminuer le risque de la MC. Aggeletopoulou, Pidasheva et Van Limbergen ont rapporté de fortes associations entre les variants dans le gène du récepteur de l'interleukine-23 (IL-23R) et la maladie de Crohn**(Aggeletopoulou *et al.*, 2018; Pidasheva *et al.*, 2011; Van Limbergen *et al.*, 2009).** Plusieurs polymorphismes du IL-23R ont été identifiés **(Li *et al.*, 2010).**

Des études d'association à l'échelle du génome indiquent que les polymorphismes dans l'IL-23R et dans les composants de sa signalisation, comme le Jak2 et le Stat3, sont considérés comme des

facteurs de sensibilité et de susceptibilité pour les MICI **(Can *et al.*, 2016; J. Zhang *et al.*, 2014).** Il pourrait également être démontré que les cellules T de ces patients présentent une phosphorylation de STAT3 méditée par l'IL23 diminuée et libèrent moins d'IL17 après.
En outre, le SNP rs10889677 dans la région non traduite en 3' (3' UTR) du gène IL-23R (IL-23R), situé dans le site de liaison du miARN let-7f, peut influencer le risque des MICI **(Ferguson *et al.*, 2010; Moschen *et al.*, 2019; Zwiers *et al.*, 2012).** Les fréquences alléliques des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) diffèrent souvent de façon marquée entre les populations ; par conséquent, les études d'association spécifiques à l'ethnie sont nécessaires pour identifier les associations génétiques dans différentes populations.

Le SNP rs10889677 a un effet pour la MC et d'autre maladies, tandis que les rs2201841 et rs7517847 n'a d'effet que pour la MC **(Safrany et al., 2013)**. Les résultats des associations entre les polymorphismes de l'IL-23R et la susceptibilité à la MC ne sont toujours pas concluants, cela peut être dû à une faiblesse de l'effet du polymorphisme sur la MC **(Li *et al.*, 2010).** Pour mieux aborder l'association des polymorphismes de l'IL-23R et le risque de la MC, une synthèse quantitative pourrait donner une estimation plus définitive. Compte tenu de la quantité de données cumulées, il est important de réaliser une synthèse quantitative des preuves en utilisant des méthodes rigoureuses **(Hirschhorn *et al.*, 2002).**

Chapitre 4 :

Traitements

I. Traitement de la maladie de Crohn

La MC ne peut pas être guérie totalement. Son traitement dépend de sa gravité, de sa localisation et du sous-type de la maladie (inflammatoire, stricture ou pénétrante) **(Boirivant and Cossu, 2012; Feuerstein and Cheifetz, 2017).** Néanmoins, une prise en charge multidisciplinaire permet au patient de vivre aisément. Pour cela, des mesures hygiéno-diététiques, médicamenteuses et même chirurgicales sont possibles.

I.1 Traitement médical

Le traitement médicamenteux permet aux patients de vivre aisément en améliorant leur qualité de vie, en effet, le recours à la chirurgie sera repoussé. Il a pour objectif soit d'obtenir la rémission (c.à.d. une atténuation ou une disparition), ou de diminuer au maximum le nombre et la durée des poussées, de prévenir les rechutes et les complications et finalement limiter la progression des lésions **(Petagna *et al.*, 2020) (Figure 22)**.

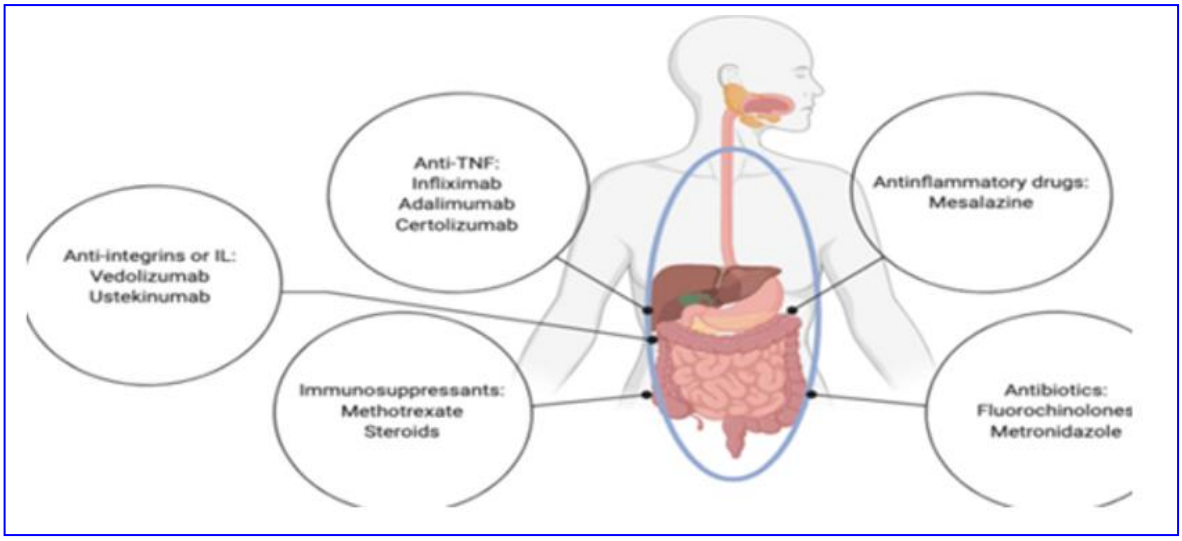


Figure 22. Traitement médical de la maladie de Crohn. (**Petagna *et al.*, 2020*)***

De là, les médecins ont à leur disposition différente classes thérapeutiques à savoir :

- **L'acide 5-aminosalicylique**

Sont des comprimés anti-inflammatoires intestinaux qui agissent directement sur la muqueuse, toutefois leurs absorption intestinale est limitée. Du fait de leur bonne tolérance et de leur faible toxicité, ils sont utilisés en première visée comme traitement d'entretien, dans les formes modérées de la maladie **(Reyt, 2019).** Les médicaments 5-aminosalicylique « 5-ASA » disponibles contiennent (renferment) la sulfasalazine, la mésalamine orale, la mésalamine rectale, l'olsalazine et le balsalazide. Ces médicaments délivrent le 5-ASA à différentes parties du tractus gastro-intestinal. Le mécanisme d'action précis des composés 5-ASA n'est pas clair **(Gajendran *et al.*, 2018).**

Il existe un consensus sur le fait que la mésalazine a peu de rôle dans l'induction d'une rémission ou la prévention d'une rechute de la MC **(Gomollón *et al.*, 2017) (Tableau 08).** Néanmoins, la mésalazine et la sulfasalazine peuvent être envisagées en cas de MC colique légère avec des lésions superficielles **(Bernstein, 2015; Ooi *et al.*, 2016).** A forte dose, la mésalazine est une option pour prévenir la récidive postopératoire chez les patients ayant subi une résection iléale isolée par contre, la sulfasalazine a un effet bénéfique sur l'arthrite périphérique associée à la **MC (Feuerstein and Cheifetz, 2017; Gionchetti *et al.*, 2017).**

Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables à la fois liés à la dose et à l'idiosyncrasiques. Les effets secondaires liés à la dose sont les céphalées, les douleurs épigastriques, les nausées, les vomissements et les éruptions cutanées, alors que les réactions à l'idiosyncrasiques sont l'hépatite, la fièvre, l'hémolyse auto-immune, l'anémie aplastique, l'agranulocytose et la pancréatite **(Gajendran *et al.*, 2018) (Tableau 05)**.

Chez certains patients, les médicaments 5-ASA peuvent provoquer une aggravation paradoxale de la colite, ce qui justifie l'arrêt immédiat du traitement. On pense que ces patients ont une réaction d'hypersensibilité aux médicaments 5-ASA. En général, la mésalamine, l'olsalazine et le balsalazide sont mieux tolérés que la sulfasalazine. D'après une méta-analyse de 22 essais contrôlés, le rôle du 5-ASA dans l'induction ou le maintien de la rémission de la MC reste incertain **(Ford *et al.*, 2011).**

- **Corticoïdes**

Les corticoïdes sont le pilier du traitement pour induire une rémission dans la MC **(Bernstein, 2015). Les** corticostéroïdes systémiques sont le traitement de première ligne pour contrôler la

maladie active **(Gomollón *et al.*, 2017; Ooi *et al.*, 2016)**. Ils attaquent le système immunitaire de diverses manières y compris l'inhibition des molécules d'adhésion, l'induction de l'apoptose des lymphocytes activés et la diminution de l'expression des cytokines inflammatoires **(Shi and Ng, 2018).**

L'apoptose des lymphocytes activés et la diminution de l'expression des cytokines inflammatoires **(Goulding, 2004)** sont des options efficaces et relativement plus sûre pour le traitement de la MC légère à modérée.

Une récente méta-analyse a montré que les corticostéroïdes ont une efficacité similaire à celle du budésonide à forte dose (plus de 6 mg/j), mais plus efficaces que la mésalazine à forte dose pour l'induction de la remission **(Coward *et al.*, 2017)**. Le budésonide est un stéroïde synthétique à forte activité glucocorticoïde topique avec un meilleur profil de sécurité que les corticostéroïdes classiques, en raison de sa biodisponibilité relativement faible **(Nunes *et al.*, 2013)**. Par conséquent, il est recommandé de le préférer aux corticostéroïdes conventionnels chez les patients présentant des troubles localisés, légèrement actifs, de l'iléon terminal ou de l'iléo-calcaire **(Gomollón *et al.*, 2017) (Tableau 05).**

Les effets secondaires des corticoïdes administrés au long cours sont nombreux à savoir : les troubles hydroélectrolytiques, endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing, diabète, (rétention hydro sodée, hypertension artérielle), musculo squelettiques (ostéoporose, amyotrophie), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome). Des insomnies et des agitations sont aussi fréquemment observées. Il est aussi à noter qu'une surveillance particulière doit être portée chez les patients traités aux anti coagulants oraux, aux anti diabétiques et aux médicaments hypo kaliémiants en raison de possibles interactions **(Reyt, 2019).**

- **Immunosuppresseurs**

Les immunosuppresseurs tel que l'azathioprine (AZA)/mécaptopurine (MP) et le méthotréxate « MTX » ont été utilisés depuis de nombreuses années pour traiter la MC. En raison de leur lenteur d'action, ils sont utilisés pour maintenir la rémission **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

Cependant, des études plus récentes remettent en question l'efficacité globale de l'AZA/MP en monothérapie et leur utilisation au début de la MC **(Cosnes *et al.*, 2013; Panés *et al.*, 2013)**. Associés aux anti-TNF, ils ont permis de diminuer leur immunogénicité et augmenter les

concentrations d'anti-TNF. Les médicaments les plus récemment approuvés sont des anticorps monoclonaux, anticorps dirigés contre certaines intégrines (a4 ou a4b7) ou les interleukines (IL-12/IL-23) **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

Le natalizumab est le premier anti-intégrine approuvé pour la MC associé à l'apparition de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection cérébrale mortelle **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Sandborn *et al.*, 2012**) causée par le virus de John Cunningham (JCV). En revanche, le védolizumab est un anti-intégrateur intestinal sélectif non associé à la LEMP utilisé surtout pour maintenir la rémission dans le cas d'une MC modérée ou grave avec une efficacité modérée . Il en est de même pour l'ustekinumab, un inhibiteur de l'IL-12/IL-23 qui s'est avéré aussi efficace que le traitement anti-TNF pour induire et maintenir une rémission dans le cas d'une MC modérée à sévère **(Sandborn *et al.*, 2012).**

Les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) et le méthotrexate sont les immunomodulateurs les plus couramment utilisés dans le traitement de la MC. Ils sont efficaces pour le maintien de la rémission et non pour son induction **(Chande *et al.*, 2016).**

L'utilisation des thiopurines est limitée par leurs effets secondaires. Environ 15 à 20% des patients arrêtent le traitement en raison des effets secondaires **(Qiu *et al.*, 2015) (Tableau 05)**. Les effets indésirables possibles sont des réactions allergiques, la pancréatite aiguë, la myélosuppression, l'hépatotoxicité et un risque accru de certaines malignités, y compris les cancers de peau sans mélanome et les lymphomes **(Gajendran *et al.*, 2018).**

Les réactions allergiques au médicament, les fièvres, les éruptions cutanées et les arthralgies sont des réactions dépendantes de la dose et disparaissent à l'arrêt du médicament. Le passage de l'azathioprine à la 6-MP peut aider à diminuer les effets secondaires ***(Gajendran et al.*, 2018).**

La pancréatite aiguë est observée chez 3 à 7 % des patients, généralement au cours du premier mois d'utilisation de la thiopurine. Si un patient développe une pancréatite aiguë à cause de l'une des thiopurines, il est contre-indiqué de reprendre le même médicament ou de passer à une autre thiopurine. En termes de myélosuppression, les globules blancs sont le plus souvent affectés, plus précisément chez les patients ayant une faible activité enzymatique de la TPMT (thiopurine methyltransferase) **(Bouhnik *et al.*, 1996).**

Le méthotrexate (MTX) peut être utilisé à la fois pour l'induction et le maintien de la rémission **(McDonald *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2014).** Pour l'induction, seule l'injection sous-cutanée s'est

avérée efficace, par contre, pour le maintien, le MTX semble être légèrement plus efficace que l'AZA ou le MP8**3 (McDonald *et al.*, 2014) (Tableau 05).**

Les effets secondaires ne sont pas rares avec l'utilisation du MTX. En effet, dans l'étude **de feagan *et al***, le MTX il a été interrompu chez 17 % des patients en raison d'effets indésirables **(Feagan *et al.*, 2000).** Le méthotrexate est associé à un certain nombre de symptômes non spécifiques, notamment les nausées, les vomissements, les maux de tête et la fatigue. Comme les thiopurines, il semble associé à un risque accru de maladies non mélaniques **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Long *et al.*, 2010),** hépatotoxique et, dans de rares cas causer une myélose ou une myélosuppression. Des tests de laboratoire de routine sont recommandés pour surveiller ces effets. Le MTX est également contre-indiqué pendant la grossesse car il est à la fois contraceptif et tératogène **(Cheifetz, 2013).**

- **Anti-TNF*α***

A ce jour, la thérapie anti-TNF semble être le traitement le plus efficace pour la MC modérée à sévère. Elle peut être utilisée seule ou en association avec un immunomodulateur pour induire et maintenir une rémission **(Cheifetz, 2013; Dulai *et al.*, 2014).** Actuellement, 3 agents anti-TNF sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour la MC modérée à sévère à savoir : l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pego **(Sandborn *et al.*, 2007)**. Les agents anti-TNF agissent rapidement et une réelle réponse peut être observée dès la première semaine de traitement (par exemple, l'infliximab) sauf que l'effet thérapeutique peut aller jusqu'à 6 semaines **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

L'infliximab est un anticorps anti-TNF chimérique administré par voie intraveineuse. Dans un essai comparatif, l'infliximab en monothérapie ou l'association AZA/infliximab se sont avérés plus efficaces que l'AZA pour maintenir une rémission sans steroids **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Gajendran *et al.*, 2018) (Tableau 05)**.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est administré en sous-cutané par auto-injection **(Chiorean *et al.*, 2007).**

Le certolizumab pégol est un fragment d'anticorps FaB d'une molécule anti-TNF humanisée également auto-administré par voie sous-cutanée. Avant d'appliquer un agent anti-TNF, les patients ne doivent pas avoir ni de tuberculose latente ni d'hépatite B **(Andersen *et al.*, 2006;**

Gajendran *et al.*, 2018) . Si l'une de ces infections est identifiée, le patient doit être adressé à un spécialiste avant de commencer le traitement.

Peu d'essais comparatifs ont eu lieu entre les agents anti-TNF, toutefois certaines données rapportent que l'infliximab est associé à un risque accru de cancer, de moins d'hospitalisations, d'interventions chirurgicales et de stéroïdes par rapport aux autres agents anti-TNF dans la MC **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).** Par contre, dans le cas de la MC fistulisante, il est le seul agent dont l'étude de phase 3 a démontré la supériorité et une indication spécifique de la FDA (Food and Drug Administration). C'est pourquoi de nombreux médecins le considèrent comme agent privilégié pour la MC fistulisante, et plus particulièrement pour la maladie fistulisante périanale **(Parente *et al.*, 2003).**

- **Antibiothérapies**

Les antibiotiques ne se sont pas avérés efficaces pour l'induction et le maintien de la rémission de la MC active **(Feuerstein and Cheifetz, 2017)** . Les meilleures données sur les antibiotiques sont ceux du traitement à court terme de la fistule périanale et en association avec les anti-TNF pour la MC périanale **(Gecse *et al.*, 2014).** En dehors de ces indications, les antibiotiques doivent vraiment être utilisés pour traiter les complications suppuratives de la MC **(Gecse *et al.*, 2014; Gomollón *et al.*, 2017).** Les agents les plus couramment utilisés sont la ciprofloxacine et le métronidazole.

- **Probiotiques :**

Aucune étude scientifique n'a démontré l'efficacité des probiotiques dans la maladie de Crohn **(Reyt, 2019).** Cependant, ils ont été fortement jugés utiles par les patients entre les poussées pour augmenter la durée des rémissions, mais aussi pendant les crises pour en réduire l'intensité. Les souches les plus utilisées sont : la Bifidobacteriumlactis, la Lactobacillus helyeticus, rhamnosus, acidophilus et salivarius **(Reyt, 2019).**

Tableau 5. Spécialités et DCI utilisées lors du traitement de la maladie de Crohn en France en 2014

	Spécialité DCI	**Indication**	**Principaux effets indésirables**
Acide 5-aminosalicylique	Pentasa® Fivasa® mésalazine	- Poussée d'intensité faible à modérée - Prévention des poussées - aïgues pour les formes - fréquemment récidivantes	- Maux de tête, nausées, vomissements, perte de cheveux et diarrhée Allergies exceptionnelles, pancréatite aigüe, hépatite, myocardite, pneumopathie
Corticoide	-Action locale Entocort® budénoside - Action systémique Cortancyl ® Solupred® (PO) prednisone, prednisolone Solumédrol (IV) methylprednisolone hémisuccinate Colofoam®/ Betnesol	-Poussées d'intensité légère à modérée pour les formes iléales et iléocoliques droites seulement - Poussées d'intensité légère à sévère pour les formes iléales, iléocoliques, coliques et étendues.	-Effets indésirables des corticoïdes avec fréquence moindre du fait du moindre passage dans la circulation systémique - Ostéoporose, troubles de croissance, syndrome de Cushing, cataracte, troubles cutanés, immunodépression, HTA, prise de poids Corticodépendance et corticorésistance

	®(rectal) hydrocortisone acetate/ betamethasone phosphate disodique		
Immunosupresseur	- Imurel ® (+génériques) azathioprine - Hors AMM Purinéthol® 6-mercaptopurine - Hors AMM Méthotrexate	- Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission - Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères - Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères	- Hématotoxicité, risque accru de mélanome, intolérance digestive - Leucopénie, pancréatite aiguë, fièvre, éruption cutanée, alopécie, risque accru de lymphome - Tératogène, leucopénie, thrombopénie, anémie, perturbation bilan hépatique
Anti-TNF	Anti-TNF Remicade® (IV) infliximab Humira®(SC) Adalimumab	-Poussées sévères et non contrôlées malgré corticoïdes et immunosuppresseurs. Traitement d'entretien	-Allergie, augmentation du risque de réactivation de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente non traitée

I.2 Traitement chirurgical

Les mesures chirurgicales sont nécessaires quand le traitement médical n'est pas efficace ou chez des patients qui développent une complication. Elle est indiquée dans un certain nombre de situations et plus particulièrement dans le cas de la MC stricte avec des symptômes obstructifs. Souvent, elle permet d'obtenir des rémissions prolongées mais, comme le traitement médical, elle ne guérit pas définitivement la maladie : des récidives sont possibles.

Les indications les plus courantes de la résection chirurgicale sont dans le cas **(Gajendran *et al.*, 2018):**

- ✓ D'une maladie médicalement réfractaire,
- ✓ Une perforation intestinale,
- ✓ Une obstruction persistante ou récurrente,
- ✓ Un abcès abdominal ne se prêtant pas au drainage percutané,
- ✓ Une hémorragie réfractaire,
- ✓ une dysplasie ou un cancer.

La résection chirurgicale guérit rarement les patients, à l'exception de ceux atteints de colite de la MC qui subissent une colectomie totale avec une iléostomie terminale **(Gajendran *et al.*, 2018).**

L'utilisation des techniques coelioscopique **(Figure 23)** a permis de réduire la durée de l'iléus (occlusion intestinale) postopératoire, la durée d'hospitalisation et les taux de complications par rapport à la chirurgie ouverte **(Tilney *et al.*, 2006).**

Parmi les patients atteints se présentant aux urgences et dont l'intervention chirurgicale est fortement recommandée sont ceux qui présentent une occlusion intestinale, une perforation ou un abcès intra-abdominal **(Gajendran *et al.*, 2016).**

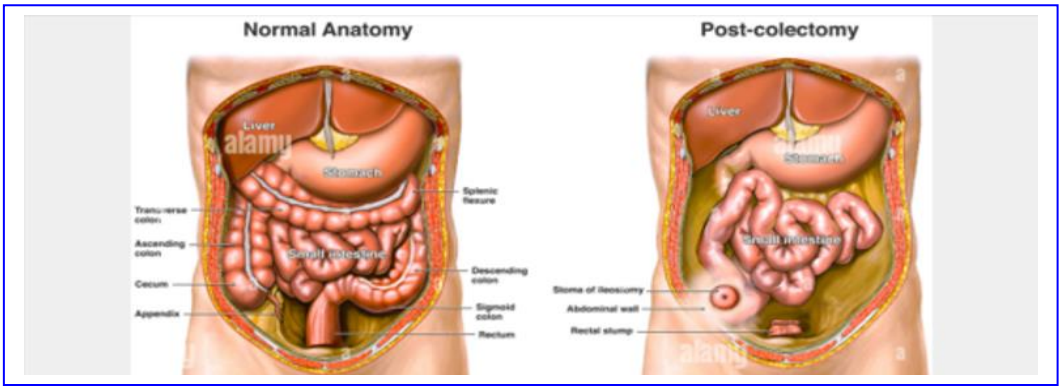


Figure 23. Colectomie totale avec iléostomie **(Tilney *et al.*, 2006)**

Partie épidémiologique et expérimentale

Objectifs

Objectif du travail

Les études d'association à l'échelle du génome montrent que les polymorphismes de l'IL-23R et les composants de ses voies de signalisation, tels que le Jak2 et le Stat3, sont considérés comme des facteurs de sensibilité et de susceptibilité aux MICI.

Lorsque, la voie IL23/IL23R croise les nombreuses voies inflammatoires qui affectent le système immunitaire intestinal, un changement fonctionnel peut se produire dans toute molécule liée à cette voie, ce qui peut accentuer le risque d'émergence des MICI**.** Il a été démontré que le composant qui constitue une prédisposition à la MC est le IL23R plus précisément les polymorphismes rs11805303 et rs10889677.

L'IL23R est une protéine constituée d'une chaîne IL-12b1 et d'une chaîne IL-23R. La localisation moléculaire du gène IL23R se trouve sur le chromosome 1p31 et interagit avec l'interleukine 23 (IL 23), qui est constituée par la liaison de la protéine IL-12p40 et p19. L'IL23 régule l'activité des cellules immunitaires et joue un rôle important dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunes, telles que la MC**.**

Différents groupes de recherche ont obtenu des résultats contradictoires dans différentes populations concernant la même maladie. En outre, il est apparu que non seulement les polymorphismes individuels, mais également les haplotypes qui les composent, peuvent avoir des effets significatifs.

Au cours de ces dernières années, la molécule IL23R et ses variants ont fait l'objet d'une étude approfondie dans les maladies auto-immunes. Bien qu'il soit associé au risque de la MC, la fonction de ses variants reste peu claire. On peut insinuer plusieurs mécanismes possibles par lesquels les polymorphismes peuvent réguler la fonction du gène IL-23R.

Les patients atteints de la MC ont une réorientation de l'approche thérapeutique envers l'émergence de plusieurs agents biologiques anti-IL-23 qui suggèrent une amélioration des interventions thérapeutiques.

Les résultats des associations entre les polymorphismes de l'IL-23R et la susceptibilité à la MC ne sont toujours pas concluants. Cela peut être dû à une faiblesse de l'effet du polymorphisme sur la MC.

En se référant à ces données, le travail de recherche a été conduit en deux parties :

- Le premier a fait l'objet d'une étude rétrospective et descriptive sur le profil épidémiologique, clinique et para-clinique ainsi que sur le risque de la maladie de Crohn chez les patients atteints d'une appendicectomie antérieure et l'influence de l'âge sur la maladie.
- Le second était consacré à l'évaluation de l'association de deux polymorphismes à savoir le rs10889677 et le rs11805303 avec la susceptibilité ainsi que l'activité de la MC dans l'Ouest Algérie.

Chapitre 1 : Etude épidémiologique et expérimentale

Patients et méthodes

I. Etude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 437 patients (des deux sexes confondus) atteints de la maladie de Crohn, âgés de moins de vingt à quatre-vingt-un ans. L'enquête a été menée à la fois au niveau du service de chirurgie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi Bel Abbes et à celui de l'établissement public hospitalier (EHU) d'Oran, sur une période allant de juillet 2007 à 2019.

Les variables examinées comprenaient diverses caractéristiques telles que l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et chirurgicaux, la consommation du tabac et d'alcool, les symptômes, la localisation de la maladie, le phénotype, les facteurs de risque, la morbidité, le traitement et le diagnostic. Ces variables ont été obtenues en consultant les registres des services de chirurgie et de gastro-entérologie et en utilisant une fiche d'exploitation. Les dossiers des patients sélectionnés ont été complétés à l'aide des registres des services concernés.

- ***Analyse statistique***

Le traitement des données brutes de l'étude statistique a été réalisé au moyen de tableaux croisés et SEM (Standard Error of the Mean). Les corrélations entre les variables catégoriques ont été examinées à l'aide du test $\chi 2$, du test de Pearson et du test de t-Student. Les résultats ont été présentés en fonction des valeurs de p ($p<0.005$) et la signification statistique a été limitée à un niveau de 5%. Toutes les données ont été traitées et analysées avec SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, IL, août 2011).

II. Etude expérimentale

Notre recherche a été menée en collaboration avec le laboratoire Gene Life Science (GLS), l'Association Nationale des MICI, le service de Gastro-entérologie du CHU d'Oran, le service de chirurgie du CHU de Sidi Bel Abbes et celui de l'EPH d'Oran. Elle s'est déroulée sur une période allant de juillet 2019 à janvier 2023, au sein du département de biologie de l'université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes.

➢ **Etude des Cas témoins**

En collaboration avec le laboratoire Microbiologie Moléculaire, Protéomique et Santé de l'université Djillali Liabes, le laboratoire Gene Life Science (GLS), ainsi que les laboratoires Dr. Harmel et Dr. Dib, nous avons mené une étude cas-témoins portant sur un total de 50 sujets de tous sexes confondus **(Tableau 06),** dont 25 patients et 25 témoins. Au moment de l'admission des patients, un questionnaire contenant des informations cliniques et para-cliniques (avec le respect de la confidentialité des informations personnelles du patient) a été établi, ainsi qu'un formulaire de consentement, comme indiqué dans l'Annexe 1.

Tableau 6. Répartition selon le sexe

	Cas	***Témoins***
Hommes	13 (52%)	05 (20%)
Femmes	12 (48%)	20 (80%)

- **Critères d'inclusion/ d'exclusion**

Les participants à l'étude ont été sélectionnés en fonction d'un diagnostic clinique et paraclinique de la maladie de Crohn, tandis que les témoins sains étaient des volontaires. Les individus atteints d'autres maladies auto-immunes concomitantes et ceux ayant des antécédents cliniques de la maladie ont été exclus. Tous les participants étaient issus de la région de l'Ouest Algérien.

- **Collection des échantillons**

Les échantillons ont été recueillis à partir de différents endroits, y compris le service de Gastro-entérologie du CHU d'Oran, le service de chirurgie de l'EPH d'Oran, et le laboratoire des Dr Harmel et Dr Dib mentionné dans l'étude cas/témoins. Les échantillons consistaient en du sang total prélevé par ponction veineuse, qui a été étiqueté et numéroté tout en respectant la confidentialité des informations personnelles des patients. Les échantillons ont été conservés à une température de -20°C dans des tubes EDTA.

I. Extraction de l'ADN par l'utilisation du Kit « GF-1 Blood DNA »

Le processus d'extraction de l'ADN a été effectué en utilisant le sang total et le kit "GF-1 Blood DNA Extraction Kit" conformément aux recommandations du fournisseur (voir Annexe 2). Ce kit est spécialement conçu pour extraire rapidement et efficacement de l'ADN génomique

à partir du sang total frais et congelé en utilisant la technologie de spin en mini-colonne. Le kit utilise des agents dénaturants pour lyser les cellules, de la proteinase K pour dénaturer les protéines, puis libérer l'ADN génomique. Des tampons sont également fournis pour optimiser la récupération de l'ADN génomique de haute pureté. (Annexe 2)

1. Mode opératoire

Toutes les étapes doivent être réalisées à température ambiante.

Les solutions sont conservées entre 20°C et 30°C. (Annexe 1)

- **Protocole de l'extraction :**

A. La lyse du sang

✓ Après vérification des tampons s'ils ne contiennent pas de précipités (Annexe 1), nous avons ajouté 200µl du tampon de la lyse BB à un échantillon du sang de 200µl dans un tube de 1.5ml en faisant attention de bien mélanger par agitation au vortex jusqu'à ce qu'un mélange homogène soit obtenu.

- Ajouter 20µl de Protéinase K et mélanger immédiatement.
- Les tubes sont incubés à 65°C pendant 10 minutes au bain marie à sec (**Figure 24)**
- Après incubation, 200µl d'éthanol absolu ont été ajoutés immédiatement aux tubes et soigneusement mélangés pour éviter toute précipitation inégale des acides nucléiques due à des concentrations locales élevées d'éthanol et ce jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène**. (Figure 24)**

Une fois le mélange obtenu, il est transféré dans la colonne assemblée dans un tube stérile, puis centrifugé à 5000 x g pendant 1 minute. Jeter le surnageant **(Figure 24).**

B. Lavage

- La colonne est lavée en ajoutant 500µl de tampon de lavage 1 (Wash Buffer 1)
- Centrifuger à 5 000 x g pendant 1 min. Jeter le précipité.
- Le même procédé est appliqué de nouveau, la colonne est lavée avec 500 µl de tampon de lavage 2 (Wash Buffer 2)
- Centrifuger à la vitesse maximale pendant 3 minutes pour éliminer complètement l'éthanol. **(Figure 24).**

C. Élution de l'ADN

Avant de commencer cette étape, les colonnes sont préparées et placées dans un tube de la micro-centrifuge. Nous avons ajoutés 100 µl du tampon d'élution préchauffé, avec une incubation pendant 2 min à une température ambiante.

- Par la suite, on centrifuge à 5 000 x g pendant 1 minute pour récupérer le matériel génétique « l'ADN » qui sera conservé à -20 °C. **(Figure 24).**

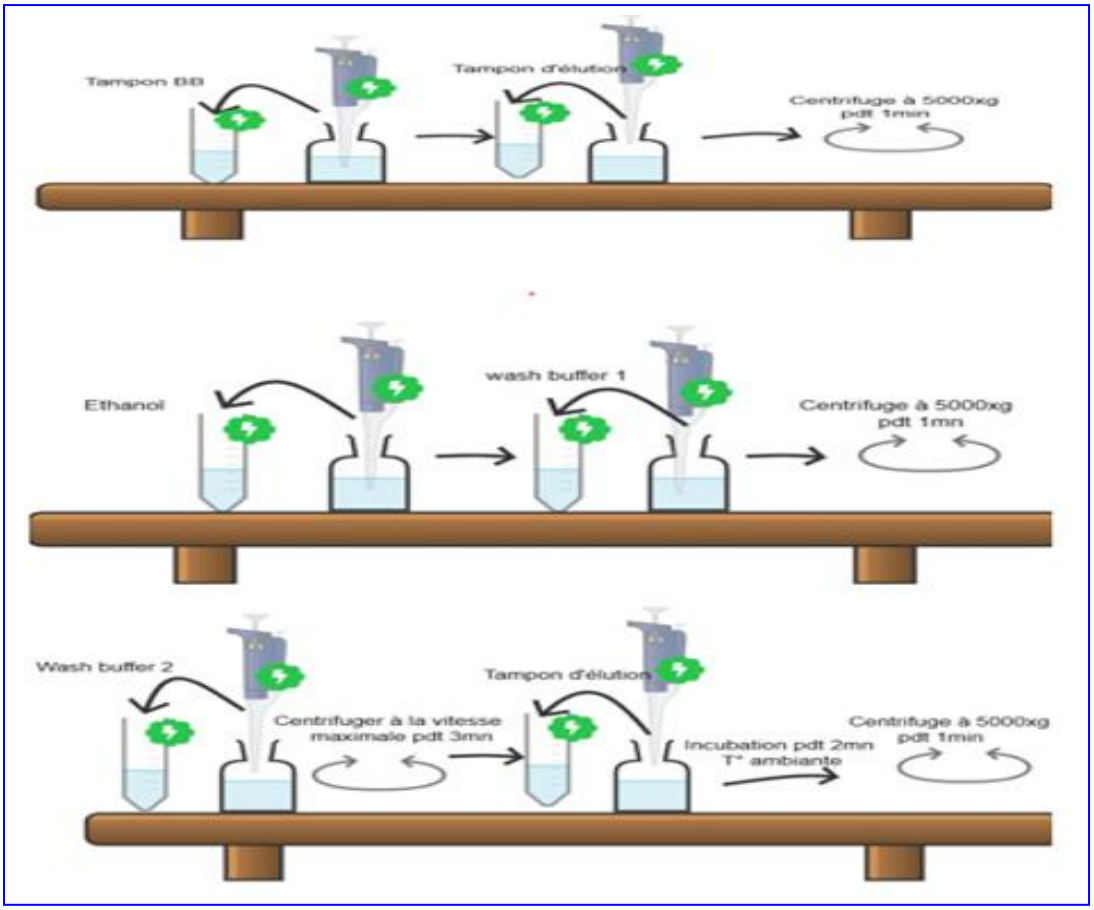


Figure 24. Etapes de l'extraction d'ADN (Annexe 02).

II. Génotypage du polymorphisme

Pour la mise en évidence du polymorphisme rs10889677 et rs11805303 du gène *Il23R*, nous avons utilisé la technique de PCR/RFLP dont les étapes sont décrites comme suit :

1. Amplification de l'ADN génomique par PCR

La technique d'amplification de l'ADN pour la Polymerase Chain Reaction **(PCR)** est une méthode basée sur la multiplication sélective de séquences d'ADN cibles. C'est un procédé d'amplification moléculaire qui mime le processus naturel de synthèse de l'ADN **(Figure 25).**

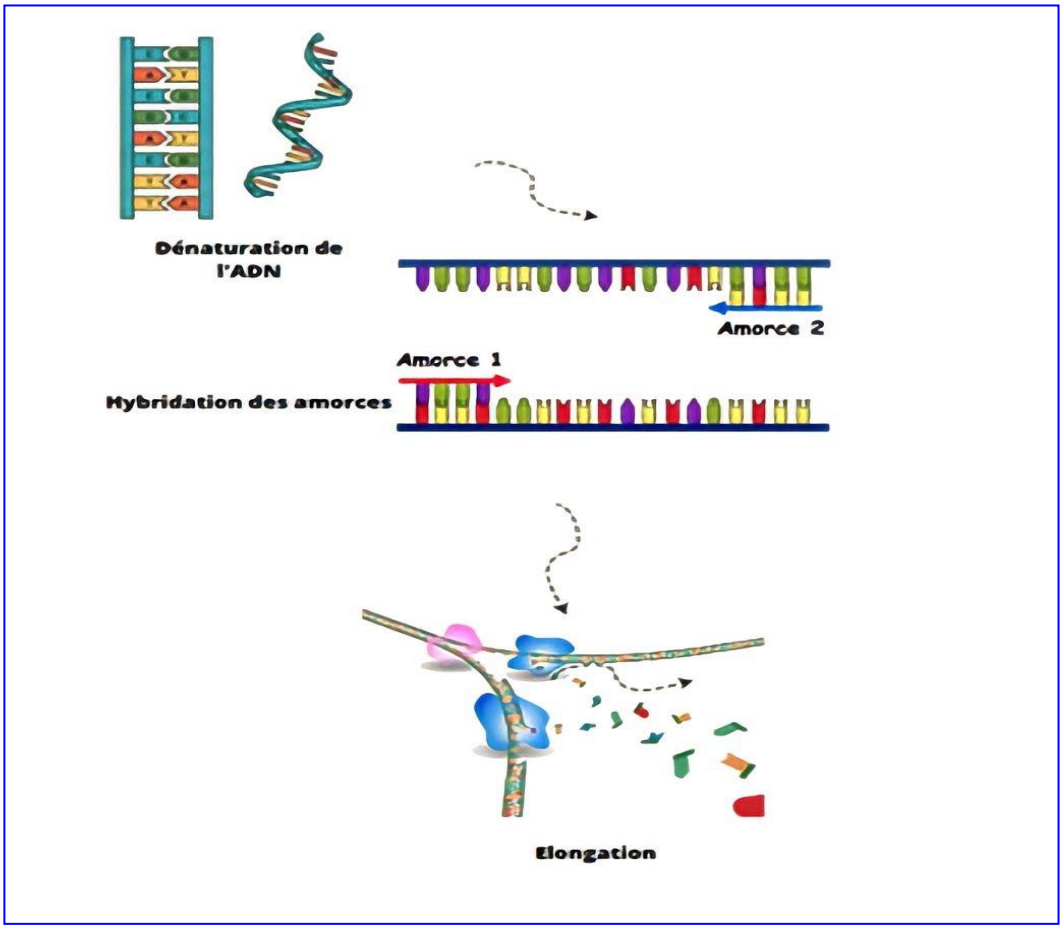


Figure 25. Principe d'un cycle PCR

➢ Préparation du Mix PCR

Le mélange réactionnel du Mix PCR est fixé par les paramètres suivants à savoir :

- ✓ La quantité d'ADN,
- ✓ Le nombre d'unités d'enzyme,
- ✓ La concentration des amorces et celle des dNTPs.

Avant de commencer à préparer le Mix PCR, on doit tout d'abord préparer les amorces lyophilisées.

Les amorces sont conçues pour reconnaitre par complémentarité une séquence située en amont d'une part du brin 5'→ 3' du fragment d'ADN d'intérêt et d'autre part une séquence située en amont du brin complémentaire (3'→ 5') du même fragment d'ADN.
La préparation se fait par le tapotage du réactif puis ajouté 05 Ul de l'amorce F avec 05 Ul de l'amorce R et 90Ul d'eau. Le mélange ainsi obtenu est prêt à l'emploi.

La réaction d'amplification est réalisée dans un micro tube à PCR de 200µl où chaque tube de réaction de chaque échantillon contient un volume final de 20 µl. Cette dernière a été conçue à partir de 200 ng d'ADN dans un volume réactionnel final de 20µl **(Tableau 07),** en présence de :

- 25-50 ng d'ADN,
- 150 mM de chaque dNTP (dATP, dCTP, dTTP et dGTP) (BOLIS BIODYNE),
- 6.25 pmol chaque amorce oligonucléotidique (Macrogen),
- 01 Unité de Taq d'ADN polymérase (BOLIS BIODYNE),
- 04 mM de MgCl2 (Promega),
- 05 de 5x du tampon de PCR GoTaq (Promega).

Tableau 7. Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Mix de PCR	Concentration	Quantités µl pour un échantillon
Eau distillé	10	36.40 µl
Tampon de Taq x5	05	12 µl
Mgcl2 (25 mMol)	04	3.6 µl
DNTPs (20 µmol)	20 µmol	0.9 µl
Amorces (10 µmol)	6.25	1µl
HOT FIREPol® DNA Polymerase	5U/1µl	0.48 µl
ADN cible	25 ng	2 µl

Le déroulement des cycles de la PCR est assuré par un appareil programmable appelé thermocycleur iCyclerTM Thermal cycler (BIO-RAD, USA) et les conditions d'amplification sont caractéristiques à chaque gène **(Tableau 8).** Parallèlement un échantillon sans ADN est inclus dans la série à amplifier et sert de control négatif.

Tableau 8. Condition d'amplification de la réalisation de la PCR

Gène et polymorphisme	Pb	Amorce	Tm
IL23R rs10889677	470	F:5'-ATCGTGAATGAGGAGTTGCC-3' R:5'-TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3'	59°
IL23R rs11805303	373	F:5'-TCTTCCCAGTCTCCAGTGTG-3' R:5'-CCGAACAATTTTTGTTTCCC-3'	59°

L'étude du polymorphisme rs1088977 et rs11805303 du gène Il23R est faite par une réalisation d'un protocole de la PCR suivi par une digestion par enzyme de restriction MnlI **(Tableau 09).**

Tableau 9. Séquences d'amorces (rs10889677 / rs11805303) et fragments résultants après PCR et digestion avec MnlI.

SNP	Primer Sequence	PCR Product (Pb)	Restriction enzyme
rs10889677	F:5'-ATCGTGAATGAGGAGTTGCC-3' R:5'-TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3'	470	MnlI
rs11805303	F:5'-TCTTCCCAGTCTCCAGTGTG-3' R:5'-CCGAACAATTTTTGTTTCCC-3'	373	

III. Digestion

- Après avoir effectué une amplification par PCR des deux variants étudiés, la digestion enzymatique a été réalisée en utilisant l'enzyme de restriction MnlI. Cette enzyme coupe les séquences d'ADN au niveau de sites spécifiques CCTC (7/6) en aval de la séquence de reconnaissance non palindromique 5'-CCTC.
- Site de coupure d'enzymes de restriction : CCTC (7/6)

$$5'- CCTCNNNNNN\ N_7 \downarrow -3'$$

$$3'- GGAGNNNNNN \uparrow N_6 -5'$$

Si le site de restriction est présent sur la séquence analysée, l'enzyme coupe l'ADN, produisant des fragments de différentes tailles qui peuvent être séparés par électrophorèse sur gel d'agarose. Le site de restriction de l'enzyme MnlI est plus difficile à ligaturer que les fragments à extrémités franches, car elle produit des fragments d'ADN ayant une extension de base simple 3. Cette enzyme est donc plus adaptée pour des analyses moléculaires qui nécessitent des extrémités clivées de façon nette et spécifique. (Voir Annexe 3 pour plus de détails sur l'enzyme de restriction MnlI).

- ***Protocole***

La digestion est réalisée par l'addition de 0.5µl d'enzyme de restriction MnlI suivie d'une incubation pendant 1h mn dans un thermocycleur à 37°C.

Les amplicons subissent une digestion enzymatique dans un volume final de 10ul. Le mélange réactionnel contient 6.5 ul de produit de PCR, 3ul de Buffer smart et 0,5 ul d'enzyme de restriction MnlI ($Biolabs_{Inc}$). Les produits PCR sont soumis à une digestion enzymatique par l'enzyme de restriction conforme pour la détection du polymorphisme rs10889677 C/A et rs11805303 C/T. Les modifications de l'ADN sont détectées par des variations du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion enzymatique. **(Tableau 10,11)**

Tableau 10. Mélange réactionnel pour la digestion par MnlI

Composants du Mix	Volume
Produit PCR	6.5 µl
Buffer smart	3 µl
Enzyme	0.5 µl
Volume final	10µl

Tableau 11. Enzymes de restriction, sites de reconnaissance et résultats des tailles obtenus de digestion enzymatique

Polymorphisme	**Enzyme de restriction**	**Site de restriction**	**Allèle**	**Génotypage**	**Longueur du fragment en bp**
rs10889677	MnlI	F :5'-ATCGTGAATGAGGAGTTGCC-3' R:5'-TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3'	C/A.	CC CA AA	224+165+68+13 292+224+165+68+13 292+165+13
rs11805303	MnlI	F:5'-TCTTCCCAGTCTCCAGTGTG-3' R:5'-CCGAACAATTTTTGTTTCCC-3'	C/T.	CC CT TT	198+ 136 + 39 237+198+136+39 237+136

IV. Electrophorèse des produits de la digestion et révélation des bandes d'ADN

Les fragments d'ADN soumis à la digestion enzymatique sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose 2,5% pour les polymorphismes rs10889677 et rs11805303 du gène IL23R. L'électrophorèse est réalisée à l'aide d'une cuve à électrophorèse connecté à un générateur électrique Mini-ES2 d'ALLSHENG. Pour préparer le gel d'agarose discriminant, on mélange 70 ml de tampon TAE (40mM Tris, 20 mM Acide acétique et 1mM EDTA) à pH 8 avec 1,75 g d'agarose et on fait fondre le mélange au four à micro-ondes. Avant que la préparation ne gélifie, on ajoute 7 µl de ROTIGelStain Red.

Les fragments sont ensuite migrés dans du TAE à 100V pendant 30 minutes, selon la taille des fragments à séparer. Après la migration, le gel est exposé à un transilluminateur au rayon UV et

photographié. Les fragments amplifiés sont visibles sous forme de bandes fluorescentes de taille identique pour chaque gène. Le contrôle permet de vérifier s'il y a eu une contamination de l'ADN pendant la PCR.

V. Analyse statistique du génotypage des polymorphismes

Le traitement et l'analyse des données ont été effectués en utilisant le logiciel SPSS version 2220 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation ; Chicago, IL, août 2013). Pour mesurer la distribution des polymorphismes, le test d'équilibre de Hardy-Weinberg a été effectué séparément pour les patients et les témoins. L'étude statistique a été basée sur l'OR et la p-value pour déterminer si une association significative existe entre les polymorphismes étudiés et la maladie de Crohn, en utilisant des tests $\chi 2$ et des tests t de Student pour les paramètres clinico-pathologiques. Les différences étaient considérées significatives si $P<0,05$

Chapitre 2 :

Résultats

I. Résultats épidémiologique

Présentation de l'Article 01

Etude des caractéristiques épidémiologique et cliniques de la maladie de Crohn dans la population ouest algérienne

ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/358248532

Epidemiological Study and Clinical Characteristics of Crohn's Disease in The West Algerian Population

Article *in* Egyptian Academic Journal of Biological Sciences C Physiology and Molecular Biology · January 2022

DOI: 10.21608/EAJBSC.2022.213965

CITATION
1

READS
26

9 authors, including:



Zahira Benaissa
University of Sidi-Bel-Abbes
9 PUBLICATIONS **9** CITATIONS

SEE PROFILE



N. Harir
University of Sidi-Bel-Abbes
67 PUBLICATIONS **598** CITATIONS

SEE PROFILE



Feriel Sellam
National Center for Biotechnology Research CRBT
39 PUBLICATIONS **109** CITATIONS

SEE PROFILE

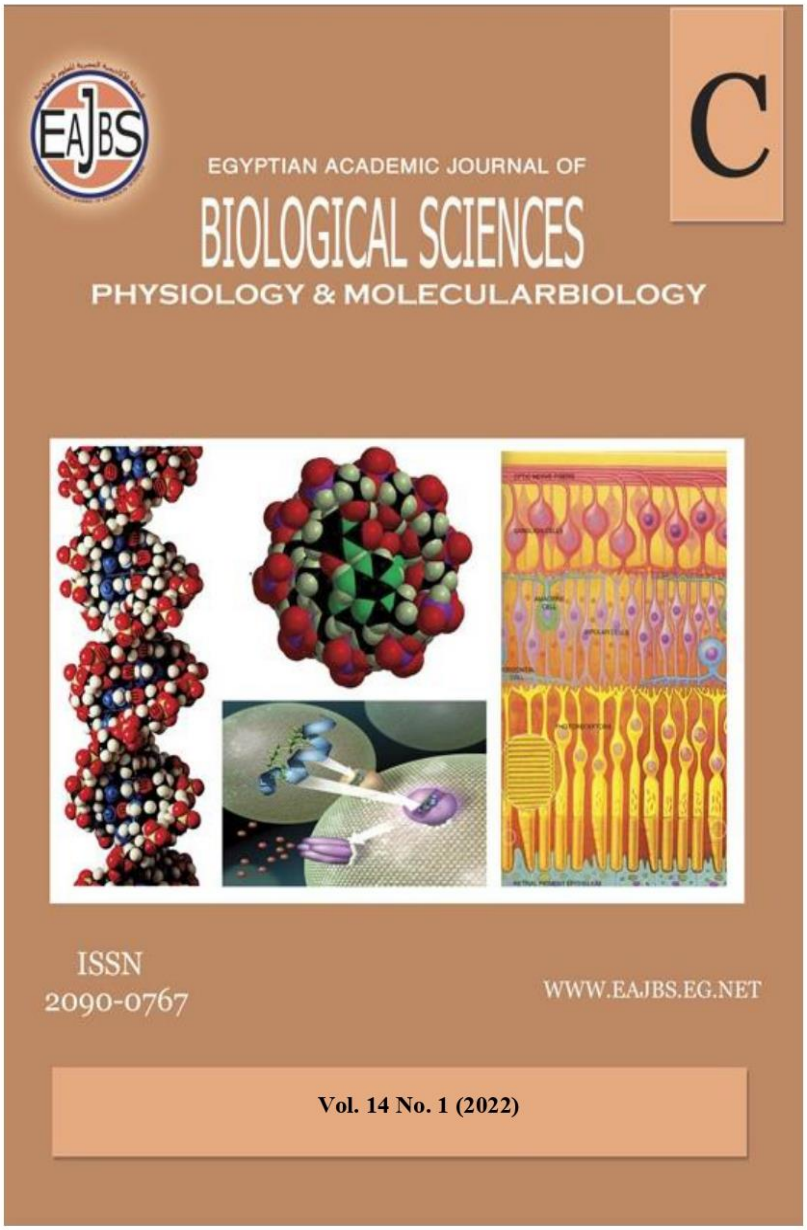
Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

cancer View project

Mycobacterium Smegmatis View project

All content following this page was uploaded by Sineme Ouali on 31 January 2022.

The user has requested enhancement of the downloaded file.



.

Citation: *Egypt.Acad.J.Biolog.Sci. (C.Physiology and Molecular biology) Vol. 14(1) pp47-54 (2022)*
DOI: 10.21608/EAJBSC.2022.213965

Egypt. Acad. J. Biolog. Sci., 14(1):47-54 (2022)
Egyptian Academic Journal of Biological Sciences
C. Physiology & Molecular Biology
ISSN 2090-0767
www.eajbsc.journals.ekb.eg

Epidemiological Study and Clinical Characteristics of Crohn's Disease in The West Algerian Population

Benaissa Zahira[1]; Harir Noria[1*]; Habbar Aicha[2]; Ouali Siheme[1]; Sellam Feriel [2]; El Mehadji Douniazad[1]; Belhandouz Lahcen[3]; Elaib Mustapha[4]; and Kanoun Khedoudja[1]

1-Laboratory of Molecular Microbiology Health and Proteomics, Biology Department, Faculty of Natural Sciences and Life, Djillali Liabés University of Sidi-Bel-Abbés, BP No. 89 Sidi-Bel-Abbés 22000 Algeria.
2-National Research Center of Biotechnology. RCBt
3-Department of digestive and laparoscopic surgery, UHC Sidi-Bel-Abbés, Algeria
4-Department of digestive and laparoscopic surgery, EHC Oran, Algeria
*E. Mail: harirnouria@yahoo.fr

ARTICLE INFO
Article History
Received:28/11/2021
Accepted:13/1/2022
Available:15/1/2022

Keywords:
Crohn disease; Epidemiology; clinical aspect; para-clinical aspect; therapeutic aspect, morbidity.

ABSTRACT

Background: Crohn's disease (CD) is a chronic multifactorial inflammatory disorder, characterized by discontinuous lesions that affect the entire gastrointestinal tract from the mouth to the anus. The aim of our work was focused more particularly on the study and determination of epidemiological data, clinical, para-clinical and therapeutic aspects of Crohn's disease in the Western Algerian population. **Methods**: A retrospective analytical study was carried out at the level of the general surgery department (western Algeria), during the period 2008-2019. **Results:** During the period of our study, which ran from 2008-2019, we collected 300 cases of Crohn's disease. 184 males and 116 females with a sex ratio of 1.6. Anemia, ESR and CRP were the most impaired biological noted signs. The ileo-caecal location was the most dominant (56%) and the most common phenotype was the inflammatory type (47%). Statistical analysis showed an evidence association between Colic location, ilea-caecal location and gender (p=0.005; p=0.017). Similarly, we noted a significant relation between Colic location, ilea-caecal location and < 40-year group (P=0.007, p=0.005 respectively). The treatment of Crohn's disease was essentially medical. Nevertheless, surgery remains necessary in most patients as 79% underwent it. Postoperative morbidity was dominated by the occurrence of recurrence (83%). As major risk factors, we noted appendectomy at 17%, smoking at 22.7% and oral contraception at 32%. **Conclusions** According to our results Crohn's disease is a frequent pathology, its care remains multidisciplinary despite a well-conducted medical treatment and complicated cases are frequently observed. The therapeutic sanction remains surgical which does not protect the patient from the occurrence of recurrence.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic multifactorial inflammatory disorder, it is a subgroup of a broad classification of disorders known as inflammatory bowel disease (IBD)(Barrett and Chandra, 2011).

Citation: *Egypt.Acad.J.Biolog.Sci. (C.Physiology and Molecular biology) Vol. 14(1) pp47-54 (2022)*
DOI: 10.21608/EAJBSC.2022.213965

CD involves, in varying proportions, genetic and environmental factors as well as intestinal microbiota which has a role in the occurrence of this pathology. The current etiological hypothesis describes this pathology as an abnormal inflammatory and immune response to the intestinal microflora triggered or aggravated by environmental factors in genetically predisposed individuals (Kökten *et al.,* 2016).

Crohn's disease is characterized by discontinuous lesions that affect the entire gastrointestinal tract from the mouth to the anus (Mak *et al.,* 2019). Symptoms are variable and may include diarrhea, abdominal pain, weight loss, nausea, vomiting and sometimes fever or chills (Sinčić *et al*., 2006). Patients may present one or more phenotypes during the course of their disease; they often progress from an inflammatory state to a state of stenosis or penetration. Unfortunately, there is no cure for CD and most patients require at least one surgical resection (Cheifetz, 2013). Clinical manifestations depend on the location of the different segments of the digestive tract, they may be accompanied by general signs and more rarely by extra-intestinal signs, it differs from a patient to another.

A comprehensive study on the disease prevalence in Algeria, reporting that partial studies conducted between 1981 and 2016 showed a 300% increase in Crohn's disease in the last decade, affecting both men and women (Arab, s. d.). The objective of this paper was to study the epidemiological profile, clinical, para-clinical and therapeutic aspects of Crohn's disease in the Western Algerian population.

MATERIALS AND METHODS

Epidemiological Study:

This was an analytical comparative retrospective study of 300 cases suffering from Crohn's disease and diagnosed between 2008 and 2019 at the surgical department of Sidi-Bel-Abbés University Hospital (Western Algeria). These cases were collected from surgical department records. The selected cases were completed from referral department records. The studied parameters were age, phenotype, location, symptomatology data, medical and paramedical examination.

Statistical Analysis:

In the statistical analytical study, the raw data were processed using cross-tabulations. Associations between categorical parameters were tested using the Pearson Chi-square test ($\chi 2$) and sample t-test for continuous variables. The results were presented using the p-value; the level of significance was limited by the 5% significance level. All data were processed and analysed by SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, IL August 2011).

RESULTS

184 men and 116 women of comparable age (39,42±14,47 vs 38,34±14,74 respectively; p=0.53) were enrolled. A male predominance was noted (61.3%) with a male/female sex ratio of 1.6.The most recorded age group at presentation was 20-40 (75.3%) with a minimum age of 12 years and a maximum age of 80 years. Based on the age of diagnosis, there were two peaks in the incidence of Crohn's disease, the first one was between 20-40 years, the second one between 40-60 years with a minimum age of 16 years and a mean age of 39.94 (Table .1 and 2). There was possibly an average duration of 62 days between the time of the first consultation and the day of diagnosis. The different types of phenotypes are presented in (Table .1). The most common was the inflammatory type (47%), followed by stenosing (42.3%), fistula (8%) and ano-perineal lesions (2.7%). The ileo-caecal location was the most dominant at 56% followed by the colonic location (37%) and the jejunal location with a percentage of (7%) (Table .1).

Table 1: Details of demographic and clinical characteristics of patients with Crohn disease

Characteristics :	Number of cases	Percentage %
Gender		
Female	116	38.7
Male	184	61.3
Age		
>20 years	15	5
20-40 years	216	72
40-60 years	55	18.3
60-80 years	14	4.7
Minimum age	16 years old	
Maximum age	80 years old	
Age at presentation		
>20 years	25	8.3
20-40 years	226	75.3
40-60 years	42	14.0
60-80 years	7	2.3
Diagnostic delay (mean)	4 years	
Duration of symptoms before diagnosis (Mean)	62 days	
Behavior		
Inflammatory. T	141	47
Stenosing. T	127	42.3
Fistula T	24	8.0
ano-perineal T	8	2.7
Location		
Ileo-caecal location	168	56
Colonic location	111	37
Jejunal location	21	7
Family history		
Yes	32	10.7
No	268	89.3
Clinical features		
Pain syndrome	20	6.7
Occlusive syndrome	111	37.0
Sub occlusive syndrome	69	23.0
Crohn disease	28	9.3
Fistula	39	13.0
Abscess	19	6.3
Perineal syndrome	14	4.7
Morbid-mortality		
Relapse requiring surgical treatment	249	83
Relapse requiring medical treatment	45	15
Deceased patient	6	2.0
Treatment		
5-asa	72	24
Immunosuppressants	40	13.3
Corticosteroids	19	6.3
Biotherapy	63	21
Biological examination		
CRP (>11)	110	36.7
ERS 1h (>7mm); 2h (>11mm)	71	23.7
Anemia		
Male<130	104	37.7
Female<120	74	24.6
CRP (Mean)	56.78	
Other clinical features		
Inflammatory lesions	35	11.7
Skin lesions	28	9.3
Absence	237	79
Para-clinical examination		
RX		
PbA	17	5.7
Tele -thorax	110	36.7
Radiography	115	38.3
Barium enema	101	33.7
Bad transit	180	60.0
Ultra-sound	184	61.3
Scan	134	44.7
Etchoscopy		
Colonscopy	235	78.3
Recto-sigmoidoscopy	77	25.7
Fibroscopy	30	10.0
Histological assessment		
Yes	111	37.0
No	189	63.0
Diagnostic delay		
>1 year	164	54.7
1-5 years	91	30.3
5-10 years	29	9.7
10-15 years	14	4.7
15-20 years	1	0.3
20-25 years	1	0.3
Evaluative data		
Good evolution	245	81.7
Sensitive evolution	38	12.7
Difficult evolution	17	5.7
Transforthian		
Gastro-enteritis	274	91.3
Emergency	20	6.7
Other	6	1.9
Operative indications		
- Total coloproctectomy:	4	1.3
- Right hemi-colectomy:	44	14.7
- Fistula resection:	15	5
-Ileal resection with ileo-ileal anastomosis:	40	13.3
-Ileocaecal resection with ileocolic anastomosis:	88	29.3
-Sigmoid resection :	31	10.3
-Jejunal resection :	15	5.0
Surgery		
Yes	237	79
No	63	21
ASA		
I	84	28.0
II	22	7.3
III	1	0.3
Not mentioned	193	64.3
Risk factors		
Appendicectomy	51	17
Smoking	68	22.7
Oral Contraception	96	32
Food factor	9	2.9
Alcoholism	19	6.3

Values presented as Number (%)

The Pearson chi-square test showed a significant association between Colic location, ilea-caecal location and gender (p=0.005; p=0.017respectively) (Table .2). Moreover, there were more than half of our patients (84%) among the <40 years group. In fact, a significant relation was found between colic location, ilea-caecal location and <40 years group (P=0.007 and p=0.005). On the other hand, we did not observe any significant association between age groups and phenotype (Table.3).

Table 2: Association gender by age and location

Gender Characteristics	Male	Female	P-value
Mean Age (years)	39,42±14,47	38,34±14,74	0.53*
Location			
Colic location	56 (18.7%)	54 (18%)	**P= 0.005****
Ileo-caecal location	113 (37.7%)	55 (18.3%)	**P= 0.017****
Jejunal location	14 (4.7%)	7 (2.3%)	P= 0.60**

*Sample t-test; **chi-square test. Values presented as Number (%) or mean ± standard deviation

Table 3: Association of age at presentation and other characteristics

	<40 years	>40 years	P value*
Location			
Colic location	85(28.3%)	26(8.7%)	**0.007**
Ileo-caecal location	150(50%)	18(6%)	**0.005**
Jejunal location	17(5.7%)	4(1.3%)	0.963
Phenotype			
Inflammatory. T	123(41%)	18(6%)	0.150
Stenosing. T	102(34%)	25(8.3%)	0.136
Fistula. T	20(6.7%)	04(1.3%)	0.92
Ano-perineal. T	7(2.3%)	1(0.3%)	0.78

*Data analyzed by Chi-square test**.** Values presented as Number (%)

The diagnosis of Crohn's disease is based on the para-clinical diagnosis. Anemia, Erythrocyte sedimentation rate (ERS) and C-reactive protein (CRP) were the most impaired biological signs in our patients. The radiological assessment based on ultrasound was performed on 61.3%, hail transit on 60%, CT scan on 44.7% and radiography on 38.3%. Concerning endoscopic examinations, 78.3% were performed on colonoscopy examinations, 25.7% on recto-sigmoidoscopy examinations, and 37% on histological examinations (Table.1).

At the time of data collection, the mean C-reactive protein (CRP) was 56.78 mg/L. Therefore, there was no significant correlation between mean CRP and phenotype. The rate of inflammatory and skin lesions in our patients were respectively at 11.7% and 9.3% (Table .1). The treatment of Crohn's disease is essentially medical, as observed in 24% of patients treated with 5-aminosalicylic acid, 21% with biotherapy, 13.3% with immunosuppressant and 6.3% with corticosteroid therapy. Nevertheless, surgery remains necessary in most patients as 79% underwent it, of which 29.3% underwent surgical treatment by ileo-caecal resection with ileocolic anastomosis and 14.7% a right hemi-colectomy (Table 1). According to the findings, we note that in the majority of cases (81.7%) the post-operative course was favorable. On the other hand, it was sensitive for (12.7%)

and difficult for (5.7%) (Table. 1). Several risk factors for Crohn's disease were observed in our studied population, namely appendectomy 17%, 22.7% smoking, 32% oral contraception, 2.9% dietary factors and 6.3% of patients with alcoholism (Table.1).

DISCUSSION

The present scientific study is one of the rarest investigations made at the North African level in general and the Algerian level in particular. According to the obtained sex-ratio rate of 1.6, we confirmed that most patients diagnosed with Crohn's disease were males, which concords with many authors' findings (Aida *et al.,* 2018; Al Fadda *et al.,* 2012; Aljebreen *et al.,* 2014) and discords with other results of Caini *et al.*(2016), where the dominance was female. Our retrospective study also showed that the most affected age group was 20-40 years old with an average age of 39.94 as noted in the literature (Bouzid *et al.,*2011). In our series, the inflammatory type was dominant followed by the fistulous stenosing type and ano-perineal lesions with a lower frequency. These results are consistent with the results of (Aljebreen *et al.,* 2014; Can *et al.,* 2015; Feuerstein and Cheifetz, 2017). There was also a predominance of ileo-caecal location, followed by colonic location, as noted in the surveys of Can *et al.*(2015) and (Krati and Cherquaoui, 2015). Our results revealed as well a jejunal location in 21 patients. Moreover, we found a significant association of ileo-caecal localization and colonic localization with gender and age as noted in different studies (Herzog *et al.,* 2018; Severs *et al.,* 2018). Family history results analysis showed that only 10.7% had a family history, while nothing was reported among 89.3% of the patients. According to Gower-Rousseau (2012), the genetic factor is involved in Crohn's disease.

In the study of Medarhi *et al.*(2001), patient admission was due to bowel occlusion, followed by fistula masses and abdominal pain which was also confirmed in our study, since most of our patients were diagnosed with occlusive Sd followed by sub-occlusive Sd and fistulas. Regarding the biological findings, we reported that most of our patients (36.7%) had a mean CRP level (>11 mg/L). There was no significance between the mean CRP and the phenotype (Aljebreen *et al.,* 2014), ESR 1h (>7mm); 2h (>11mm) in 23.7%, anemia (<130) in 37.7% men and (<120) in 24.6% women, this result is consistent with those of Al Fadda *et al.*(2012).

Crohn's disease treatment is essentially medical. It aims to control and put the patient into remission and prevent relapses. 24% of our CD patients have been treated with 5-ASA preparations as noted by Al Fadda *et al.*(2012); 21% by biotherapy (TNFalpha) which have been shown to be effective in inducing remission and preventing postoperative recurrence of the disease as cited in the survey of Al Fadda *et al.* (2012) and (Burger and Travis, 2011). Postoperative morbidity was dominated by the occurrence of recurrence and requires surgical resumption, which agrees with (Can *et al.,* 2015) results.

Patients with Crohn's disease require surgery at some point to relieve symptoms if drug treatment has failed or also to treat complications. In fact, the majority of patients went through surgery through the gastroenterology department with a rate ranging from 79% to 91.3% as confirmed by Aghazadeh *et al.*(2005); Al Fadda *et al.*(2012) and Ballester Ferré *et al.* (2018) findings. Crohn's disease remains an unknown and still ill-defined disease. We confirmed once again that the postoperative course was favourable in the majority of cases. The objective of the surgery is to allow good control of the lesions while performing the most

economical bowel resection. In the majority of cases the surgical treatment applied to our patients was that of ileo-caecal resection with ileocolic anastomosis, which is similar to the results of Al Fadda *et al.* (2012); Burr *et al.*(2019); Medarhi *et al.*(2001).

Based on risk factors, we found that17% of our patients had undergone an appendectomy;(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Kaplan *et al.,*2008; Loureiro and Barbosa, 2019). It has been found that after an appendectomy, there is a risk of developing Crohn's disease. This risk is the highest in the following 4 years(Kaplan *et al.*,2008; Oslash *et al.,* 2012). Smoking is also a risk factor for developing CD since the rate of smokers found in our series was 22.7%, however, the effect of smoking on Crohn's disease is still mysterious. The studies of Cosnes *et al.*(2011) have shown that the incidence of Crohn's disease was low in Asian and African populations with high smoking rates and high in some populations with low smoking rates (Sweden, Canada). However, the study of Cosnes *et al.*(2011) had shown that smoking results in the early onset of CD, leading to more surgeries, higher rates of postoperative recurrent disease and a more frequent need for immunosuppression.

CONCLUSION

At the end of our study, we were able to observe that Crohn's disease is a frequent pathology that causes public health problems, the pathology's diagnosis is easy, its care remains multidisciplinary despite a well-conducted medical treatment, complicated cases are frequently observed. The therapeutic sanction remains surgical, which does not protect the patient from the occurrence of recurrence.

Acknowledgements: We would like to thank the patients for their participation and staff at the Department of digestive and laparoscopic surgery of the University Hospital for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

Aghazadeh, R.; Zali, M.R.; Bahari, A.; Amin, K.; Ghahghaie, F. and Firouzi, F. (2005). Inflammatory bowel disease in Iran: A review of 457 cases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20 (11): 1691-1695.

Aida, I. ; Meddour, Y. ; Kadiri, H. ; Smara, M. ;Bousseloub, A. ; Kecili, L. ; Gamar, L. ; Belhocine, K. ; Boussafsaf, M.A. ; Debzi, N. ; Aouichat-Bouguerra, S. and Chaib, S. (2018). T300A variant of AT16L1 gene in a cohort of Algerian Crohn disease patients. *Current Research in Translational Medicine*, 66(1):9-14.

Al Fadda, M.; Peedikayil, M.C.; Kagevi, I.; Al Kahtani, K.; Al Ben Mousa, A.; Al Ashgar, H.I.; Al Sohaibani, F.;Al Quaiz, M.;Abdulla, M.; Khan, M.Q. and Helmy, A (2012). Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: A hospital-based clinical study of 312 patients. *Annals of Saudi medicine*, 32(3): 276-282.

Aljebreen, A.M.; Othman,A.R., Azzam ,N.A.; Almalki ,A. S .; Alswat, K. A. and Almadi M.A (2014). Clinical epidemiology and phenotypic characteristics of Crohn′s disease in the central region of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Gastroenterology*,20(3): 162-169.

Arab, F. (s. d.). Maladies infectieuses chroniques de l'intestin : L'impératif du dépistage *précoce*. Accessed 4 July 2020, via the following address; http://www.aps.dz/sante-science-technologie/94932-maladies-infectieuses-chroniques-de-l-intestin-l-imperatif-du-depistage-precoce.

Ballester Ferré, M.P.; Boscá-Watts, M. M. and Mínguez Pérez, M. (2018).

Crohn's disease. *Medicina Clínica* ,151(1) :26-33.

Barrett, M. and Chandra, S. B. (2011). A review of major Crohn's disease susceptibility genes and their role in disease pathogenesis. *Genes and Genomics*, 33(4): 317-325.

Bouzid, D.; Fourati, H.; Amouri, A.; Marques, I.; Abida, O.; Haddouk, S.; Ben Ayed, M.; Tahri, N.; Penha-Gonçalves, C. and Masmoudi, H. (2011). The CREM gene is involved in genetic predisposition to inflammatory bowel disease in the Tunisian population. *Human Immunology,*72(12):1204-1209.

Burger, D. and Travis, S. (2011). Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6):1827-1837.e2.

Burr, N.E.; Lord, R.; Hull, M.A. and Subramanian, V. (2019). Decreasing risk of first and subsequent surgeries in patients with crohn's disease in england from 1994 through 2013. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(10):2042-2049.e4.

Caini, S.; Bagnoli, S.; Palli, D., Saieva, C., Ceroti, M., Bendinelli, B., Assedi, M., & Masala, G. (2016). Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978-2010. *Digestive and Liver Disease*, 48(10): 1162-1167.

Can, G.;Tezel, A.; Gürkan, H.; Can, H.; Yılmaz, B.; Ünsal, G.; Soylu, A.R. and Ümit, H. C. (2015). Tyrosine kinase-2 gene polymorphisms are associated with ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkish Population. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 39(4): 489-498.

Cheifetz, A.S. (2013). Management of Active Crohn Disease. *JAMA*.309 (20):2150-2158.

Cosnes, J.; Gower-Rousseau, C.; Seksik, P. and Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6): 1785-1794.

Feuerstein, J. D. and Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(7):1088-1103.

Gower-Rousseau, C. (2012). Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France: *Apport du registre EPIMAD* [Phdthesis, Université du Droit et de la Santé - Lille II]. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631.

Herzog, D.; Fournier, N.; Buehr, P.; Rueger, V.; Koller, R.; Heyland, K.; Nydegger, A.; Spalinger, J.; Schibli, S.; Petit, L.M. and Braegger, C. P. (2018). Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*,30(6) :598-607.

Kaplan, G.G.; Jackson, T.; Sands, B.E.; Frisch, M.; Andersson, R.E. and Korzenik, J. (2008). The risk of developing crohn's disease after an appendectomy: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(11) :2925-2931.

Kökten, T.; Hansmannel, F.; Melhem, H. and Peyrin-Biroulet, L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *HEGEL - HEpato-Gastro Entérologie Libérale*, *2*. https://doi.org/ 10.

4267/2042/60106

Krati, K. and Cherquaoui, H. (2015). Prise en charge de la maladie de Crohn fistulisante dans une population marocaine : à propos de 78 cas. *Pan African Medical Journal*, 21:178.

Loureiro, A.C.C. F. and Barbosa, L.E.R. (2019). Appendectomy and crohn's disease. *Journal of Coloproctology*, 39(4): 373-380.

Mak, W.Y.; Hart, A.L. and Ng, S. C. (2019). Crohn's disease. *Medicine*,47(6):377-387.

Medarhi, J.; Elounami, M.; Echarrab, M.: Amraoui, M. Errougani, A.; Benchekroun, A.; Chkoff,R. and Zizi ,A. (2001). Maladie de Crohn, place de la chirurgie en urgence à propos de 28 cas. *Médecine du Maghreb*, 90: 35-39.

Hovde, Ø .and Moum, B.A. (2012). Epidemiology and clinical course of crohn's disease: results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, *18*(15), 1723-1731.

Severs, M.; Spekhorst, L.M.; Mangen, M.J.J.; Dijkstra,G.; Löwenberg, M.; Hoentjen, F.; Van der Meulen-de Jong, A.E.; Pierik, M.;Ponsioen, C.Y.; Bouma, G.; Van der Woude, J. C.; Van der Valk, M.E.;Romberg-Camps, M.J.L.; Clemens, C. H. M.; Van de Meeberg, ., Mahmmod, N.; Jansen, J.; Jharap, B.; Weersma, R. K.; Oldenburg ,B.;Festen ,E.A.M .and Fidder, H.H.(2018). Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease: results of 2 prospective cohort studies. *Inflammatory Bowel Diseases,* 24(6):1298-1306.

Sinčić, B.M.; Vucelić, B.;Peršić, M.; Brnčić, N.; Eržen, D.J.; Radaković, B.;Mićović, V. and Stimac, D. (2006). Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology,* 41(4): 437-444.

Résumé de l'article 01

Etude des caractéristiques épidémiologique et cliniques de la maladie de Crohn dans la population ouest algérienne

Contexte

La maladie de Crohn se caractérise par des lésions discontinues qui affectent l'ensemble du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus **(Mak *et al.*, 2019).** Les symptômes sont variables et peuvent inclure des diarrhées, des douleurs abdominales, une perte de poids, des nausées, des vomissements et parfois de la fièvre ou des frissons (**Sinčić *et al.*, 2006).** Les patients peuvent présenter un ou plusieurs phénotypes au cours de leur maladie, ils passent souvent d'un état inflammatoire à un état de sténose ou de pénétration.

Malheureusement, il n'existe pas de traitement curatif de la MC et la plupart des patients doivent subir au moins une résection chirurgicale **(Cheifetz, 2013).** Les manifestations cliniques dépendent de la localisation des différents segments du tube digestif, et peuvent être accompagnées de signes généraux plus particulièrement des signes extra-intestinaux, qui diffèrent d'un patient à l'autre.

L'objectif de ce travail était d'étudier le profil épidémiologique, les aspects cliniques, para-cliniques et thérapeutiques de la maladie de Crohn dans la population de l'Ouest Algérien.

Résumé des résultats

- Il s'agit de 184 hommes et 116 femmes avec un âge moyen de (39,42±14,47 vs. 38,34±14,74 respectivement ; p=0,53). Une prédominance masculine a été notée (61,3 %) avec un sex-ratio homme/femme de 1,6
- Le groupe d'âge le plus souvent enregistré au moment de la présentation était de 20 à 40 ans (75,3 %). Il y a eu deux pics dans l'incidence de la maladie de Crohn, le premier se situait entre 20 et 40 ans, le second entre 40-60 ans avec un âge minimum de 16 ans et un âge moyen de 39,94 ans (tableaux 1 et 2).
- Les différents types de phénotypes sont présentés dans le (Tableau 1). Le plus fréquent est le type inflammatoire (47%), suivi par les lésions sténosantes (42,3%), les fistules (8%) et les lésions ano-périnéales (2,7%).
- La localisation iléo-caecale est la plus dominante avec 56%, suivie par la localisation colique (37%) et la localisation jéjunale avec un pourcentage de (7%) (Tableau 1).

- Le test du chi-deux de Pearson a montré une association significative entre la localisation colique, iléon-caecal et le sexe (p=0,005 ; p=0,017 respectivement) (tableau 2). En fait, une relation significative a été significative entre la localisation colique, la localisation iléa-caecal et le groupe des <40 ans (p=0.007 et p=0,005) (tableau 3).
- Le diagnostic de la maladie de Crohn est basé sur le diagnostic para-clinique.
- L'anémie, la vitesse de sédimentation des érythrocytes(ERS) et la protéine C-réactive (CRP) étaient les signes biologiques les plus altérés chez nos patients.
- Le bilan radiologique basé sur l'échographie a été réalisé sur 61,3%, le transit grêle sur 60%, le scanner sur 44,7% et la radiographie sur 38,3%.
- Concernant les examens endoscopiques, 78,3% ont été réalisés sur des examens de coloscopie, 25,7% sur des examens de rectosigmoïdoscopie, et 37% sur des examens histologiques (tableau 1).
- Le taux des lésions inflammatoires et lésions cutanées chez nos patients étaient respectivement de 11,7% et 9,3% (Tableau 1).
- Le traitement de la maladie de Crohn est essentiellement médical, comme cela a été observé chez 24% des patients traités par acide 5-aminosalicylique, 21% par biothérapie, 13,3% par immunosuppresseur et 6,3% par corticothérapie.
- Néanmoins, la chirurgie reste nécessaire chez la plupart des patients puisque 79% l'ont subie, dont 29,3% ont subi un traitement chirurgical par résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique et 14,7% une hémi-colectomie droite (tableau 1).
- Selon les résultats, on a constaté que dans la majorité des cas (81,7%) l'évolution postopératoire a été favorable. En revanche, elle a été sensible pour (12,7%) et difficile pour (5,7%) (Tableau. 1).
- Plusieurs facteurs de risque de la maladie de Crohn ont été observés dans la population étudiée, à savoir l'appendicectomie 17%, 22,7% le tabagisme, 32% la contraception orale, 2,9% les facteurs alimentaires et 6,3% les patients souffrant de alcoolisme (tableau 1).

Présentation de l'Article 02

Association des pathologies inflammatoires avec la maladie de Crohn : Etude rétrospective dans la région de l'Ouest Algérien.

ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/343026609

Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease: A Retrospective Study in the West Algerian Region

Article *in* Journal of Drug Delivery and Therapeutics · July 2020

DOI: 10.22270/jddt.v10i4.4244

CITATIONS
0

READS
175

9 authors, including:



Zahira Benaissa
University of Sidi-Bel-Abbes
9 PUBLICATIONS 9 CITATIONS
SEE PROFILE



Kanoun Khedoudja
University of Sidi-Bel-Abbes
39 PUBLICATIONS 13 CITATIONS
SEE PROFILE



Khalida Zemri
University of Sidi-Bel-Abbes
10 PUBLICATIONS 8 CITATIONS
SEE PROFILE



N. Harir
University of Sidi-Bel-Abbes
67 PUBLICATIONS 598 CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

étude de l'activité antimicrobiennes des extraits de plantes médicinales View project

Biological and economic valorization of co-products of food industry and some families of wild Algerian medicinal plants View project

All content following this page was uploaded by Sineme Oualli on 20 July 2020.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Available online on 15.07.2020 at http://jddtonline.info

Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-20, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited

Open Access Research Article

Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease: A Retrospective Study in the West Algerian Region

Zahira BENAISSA [1,2*], Khedoudja KANOUN [1,2], Khalida ZEMRI [1,2], Noria HARIR [1,2], Siheme OUALI [1,2], Feriel SELLAM [3], Douniazed EL MEHADJI [1,2], Lahcen BELHANDOUZ[4], Mustapha ELAIB[5]

1. Department of Biology, Djillali Liabes University of Sidi Bel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

2. Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Algeria

3. National Research Center of Biotechnology. CRBt, Algeria

4. Department of digestive and laparoscopic surgery, CHU Sidi Bel Abbes, Algeria

5. Department of digestive and laparoscopic surgery, EHU ORAN, Algeria

ABSTRACT

Background: Crohn's disease is a chronic and recurrent inflammatory bowel disease that progresses slowly. Also CD patients have a large number of extra-intestinal manifestations.

Objective: we sought to define the possible associations between inflammatory pathology and localization and on the other hand, inflammatory pathologies and the disease behavior

Methods: A retrospective analytical study was carried out at the level of gastric and general surgery services of Western Algerian University Hospital of Sidi Bel Abbes region, during the period 2007-2019.

Results Our study was based on a total sample of 295 cases involving 114 females (38.6%) and 181 males (61.4%) with a sex ratio of (1.58). The location of the disease at the time of diagnosis was dominated by the ileo-caecal location (55.3%), of which 64.4% were associated with inflammatory pathology (IP). The majority of patients diagnosed with Crohn's disease had an inflammatory behavior and this for all age groups. The appendix, the ulcer and inflammatory anemia are most associated with Crohn's disease. For inflammatory extra-intestinal manifestations, only group of patients with arthralgia had significantly higher rates in the 20-60 age groups. The mainly noted risk factors were appendectomy with (17.3%), smoking (22.4%) with a highly significant association, and alcoholism (6.1%).

Conclusion According to our results the association of inflammatory pathology and crohn disease is more frequent in male and dominated by arthralgia as extra-intestinal manifestations lesions.

Keywords: Crohn disease; Inflammatory pathology; disease behavior; inflammatory extra-intestinal manifestation.

Article Info: Received 26 April 2020; Review Completed 19 June 2020; Accepted 29 June 2020; Available online 15 July 2020

Cite this article as:

Benaissa Z, Kanoun K, Zemri K, Harir N, Ouali S, Sellam F, El Mehadji D, Belhandouz L, Elaib M, Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease: A Retrospective Study in the West Algerian Region, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(4):161-167 http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4244

***Address for Correspondence:**

Zahira BENAISSA, PhD Candidate in Biochemistry-Immunology, Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

INTRODUCTION:

Crohn's disease (CD) is a chronic and recurrent inflammatory bowel disease that progresses slowly and is characterized by an inflammatory exacerbation and regression [1,2].

Patients may develop one or more phenotypes during the course of their disease, and often progress from inflammatory disease to severe complications. Unfortunately, there is no cure for CD and most patients need at least one surgical resection [3].

In addition, patients suffering from other gastrointestinal diseases may also have a large number of extra-intestinal manifestations, the main symptoms of which affect the musculoskeletal system. It is hypothesized that lymphocytes activated in the gut migrate to the joints and trigger the

onset of extraintestinal manifestations in the joints [4]. Other groups of inflammatory pathologies, such as inflammatory anemia, peritonitis, ulcer, villous atrophy and appendicitis are seen in Crohn's disease. These latter can occur before the actual bowel disease is diagnosed.

Certain risk factors such as tobacco, infection, pharmacological agents, stress, pollution and diet have been the most incriminated causes of these pathologies [5]. However, some studies in the development of CD are contradictory, as some have found that appendectomy has a role in the onset and clinical course of the disease, while others have shown that there is no association between appendectomy and the development of CD [6].

In this study, we sought to define the possible associations between inflammatory pathology and localization and on the other hand, inflammatory pathologies and the disease behavior. We also investigated whether one of the inflammatory pathologies was more likely to be associated with Crohn's disease.

PATIENTS AND METHODS:

It was an analytical retrospective study including 295 patients diagnosed with Crohn's disease at the level of gastrology and general surgery services of Western Algerian University Hospital "Dr. Hassani Abdelkader" of Sidi Bel region, during the period 2007-2019.

The data collection was carried out using medical records including the following medical features: age, sex, location, disease behavior, treatment, inflammatory pathologies and risk factors.

Statistical analysis:

The statistical analytical study and raw data were processed using rates and cross-tabulations. Associations between categorical parameters were tested using the Chi-square test ($\chi 2$). The results were presented using the p-value, the level of its significance was limited by the 5% rate. All data were processed and analyzed by SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, IL August 2011).

RESULTS:

Our study was based on a total sample of 295 cases involving 114 females (38.6%) and 181 males (61.4%) with a sex ratio of (1.58). The age range was between 16-80 years, which represents an average of 38.91. Most of the patients were in the age group of 20-40 years (138/74) M/F. We found a significant association of 0.02 between inflammatory pathology (IP) and Crohn's disease with a percentage of 12.8% of females and 31.9% of males (Tables 1 and 2).

The location of the disease at the time of diagnosis was dominated by the ileo-caecal location 55.3% and present in all age group. 64.4% of them were associated with IP and with a significant association (SA) of 0.004. The colonic localization detected in the age groups <20-80 years (37.6%), of which 28% were associated with IPs and with an AS of 0.003. Finally, the jejunal localization with a percentage of 7.1% was only present in the age groups 20-80 years, and only 7.6% of them were associated with IPs (Tables 1, 2).

The majority of patients diagnosed with Crohn's disease had an inflammatory behavior (46.8%) and this for all age groups. 50.8% of them was associated with inflammatory pathologies (Tables 1, 2). Similarly, common studied population complained of occlusive syndrome (36.9%), sub-occlusive syndrome (23.4%), fistula (12.9%), and (6.4%) abscess and perineal Sd (Tables 1).

We also point out that the disease can be diagnosed by biological examination and para-clinical examination.

Biological examination showed that 34.2% of men had anemia (<130g/l), however, 24.7% of women had anemia (<120g/l). The inflammatory assessment based on CRP and Vs showed that 37.3% of patients had CRP (>11mg/l) and 38% had Vs 1h (>7mm); 2h (>11mm). Serology assessment showed that 02% had ASCA positive, 1.7% EBV positive, 7.1% TB positive, 1.7% Cytomegalovirus, 6.8% ECB and 0.7% had Varicella zoster virus (Table 1).

The para-clinical examination study showed that 60.7% were examined by ultrasound, 59.7% hail transit, 44.7% scan, 38% radiography, 36.3% telethorax, 33.2% barium enema and 5.8% PSA. Other patients underwent endoscopic examination including 79% colonoscopy and 26.1% rectosigmoidoscopy (Table 1).

Crohn's disease treatment is medical and often surgical, indeed, 24.1% are treated with 5-asa, of which 34.8% of its patients take 5-asa treatment combined with PIs with a highly significant association of <0.0001. 13.6% of patients were treated with immunosuppressants. 6.4%, patients treated with corticosteroids and biotherapy. Only 6.1% of patients receiving biotherapy associated with IP (Table 1,3).

Sometimes, surgical treatment becomes necessary since 29.2% of patients underwent ileocaecal resection with ileocolic anastomosis, 13.9% right hemi-colectomy, 13.6% ileal resection with ileo-leal anastomosis, 10.5% sigmoid resection, 5.1% jejunal resection and fistula resection and finally 1.4% total coloprotectomy (Table 1).

With regard to the association of Crohn's disease and inflammatory pathologies, two groups have been identified that do not differ significantly with age groups, namely (Tables 1, 3) :

- 7.1% have peritonitis,
- 2.4% have gastritis,
- 1.7% have ulcerativecolitis,
- 0.7% have villous atrophy and chronic bronchopneumopathy,
- - 0.3% have meningitis.

And those that have a significant association with the age groups:

- 33.3% have the appendix at a significant rate (p=0.01) in the under-20 age group, however it was 66.7% in the 20-40 age group.
- The ulcer appeared with a rate of 33.3% (p=0.02) in the under-20age group. It increased to 66.7% in the 20-40 age group.
- 66.7% for inflammatory anemia was reported in patients with disease started less than 20 years with a highly significant rate (p= <0.001).

For inflammatory extra-intestinal manifestations, we noted that only the group of patients with arthralgia (12.5%) had significantly higher rates in the 20-40 (p=0.01) and 40-60 (p=0.02) age groups; however, Ankylosing spondylitis had a rate of 7.5% and arthritis a rate of 2.4% (Tables 1, 3).

We reported as well that all patients who suffered only from Crohn's disease had significant rates in the 20-40 year age

group (p = 0.004), 40-60 year age group (p = 0.004) and 60-80 years (p = 0.05).

The major noted risk factors were: appendectomy with (17.3%), smoking 22.4% with a highly significant association p= <0.0001 of which 26.5% are associated with IP, and the last risk factor was alcoholism 6.1% with p=0.001, of which 6.8% are associated with IP (Tables 1, 2).

Table 01 : Patients medical features

Characteristics :	**Number of cases**	**Percentage %**
Gender		
Female	114	38.6
male	181	61.4
Age range		
>20 years	14	4.7
20-40 years	212	71.9
40-60 years	55	18.6
60-80 years	14	4.7
minimum age	16 years old	mean age 38.91
maximum age	80 years old	**Standard deviations** 14.7
Age range at presentation		
>20 years	23	7.8
20-40 years	223	75.6
40-60 years	42	14.2
60-80 years	7	2.4
minimum age at presentation	12 years	
Location		
Ileo-caecal location	163	55.3
Colonic location	111	37.6
Jejunal location	21	7.1
Behavior		
Inflammatory.T	138	46.8
Stenosing.T	126	42.7
Fistula.T	24	8.1
ano-perineal.T	7	2.4
Clinical feature		
Pain syndrome	19	6.4
Occlusive syndrome	109	36.9
Sub-occlusive syndrome	69	23.4
Crohn disease	27	9.2
Fistula	38	12.9
Abscess	19	6.4
Perineal syndrome	14	4.7
Biological examination		
CRP (>11mg/l)	110	37.3
Vs 1h (>7mm) ; 2h (>11mm)	112	38.0

Anemia		
male<130g/l	101	34.2
Female<120g/l	73	24.7
Serology		
ASCA	6	2.0
ANCA		
Negative	2	0.7
Not done	293	99.3
EBV	5	1.7
TB	21	7.1
ECB	20	6.8
Cytomegalovirus	5	1.7
Varicelle zona virus	2	0.7
Para-clinical examination		
PSA	17	5.8
Telethorax	107	36.3
Radiography	112	38.0
Barium enema	98	33.2
hail transit	176	59.7
Uultrasound	179	60.7
Scan	132	44.7
Colonoscopy	233	79
Rectosigmoidoscopy	77	26.1
Fibroscopy	29	9.8
Treatment		
5-asa	71	24.1
Immunosuppressants	40	13.6
Corticosteroids	19	6.4
Biotherapy	19	6.4
Operating indications		
Total coloprotectomy	04	1.4
Right hemi-colectomy	41	13.9
Fistula resection	15	5.1
Ileal resection with ileo-leal anastomosis	40	13.6
Ileocaecal resection with ileocolic anastomosis	86	29.2
Sigmoid resection	31	10.5
Jejunal resection	15	5.1
Not done	63	21.4
Inflammatory pathology	132	44.7
Appendix	03	1.0
Villous atrophy	02	0.7
Ulcer	03	1.0
Chronicbronchopneumopathy	02	0.7

Meningitis	01	0.3
Ulcerative colitis	05	1.7
Crohn disease	90	30.5
Inflammatory anemia	03	1.0
Gastritis	07	2.4
Peritonitis	21	7.1
Extraintestinal manifestations « inflammatory »		
Ankylosing spondylitis	22	7.5
Arthralgia	37	12.5
Arthritis	07	2.4
Risk factors		
Appendectomy	51	17.3
smoking	66	22.4
Alcoholism	18	6.1

Table 02: Association with inflammatory pathology and medical features.

	Associated with inflammatory pathology N (%)	**Not associated with inflammatory pathology** N (%)	**P-Value**
Gender (F/M)	38/94 **(28.8/71.2)**	76/87 (46.6/53.4)	**0.002**
Location			
Colonic localization	37 (28)	73 (44.8)	**0.003**
Ileo-caecal location	85 (64.4)	78 (47.9)	**0.004**
Jejunal localization	10 (7.6)	11 (6.7)	0.78
Behavior			
Inflammatory.T	67 (50.8)	71 (43.6)	0.21
Stenosing.T	52 (39.4)	73 (44.8)	0.35
Fistula.T	08 (6.1)	16 (9.8)	0.24
ano-perineal.T	04 (03)	03 (1.8)	0.50
Treatment			
5-asa	46 (34.8)	25 (15.3)	**<0.0001**
Immunosuppressants	18 (13.6)	22 (13.5)	0.97
Corticosteroids	05 (3.8)	14 (8.6)	0.09
Biotherapy	08 (6.1)	11 (6.7)	0.81
Smoking	35 (26.5)	31 (19)	0.12
Alcoholism	09 (6.8)	09 (5.5)	0.64

Table 03 : Cumulative extraintestinal manifestations and complications in Crohn's disease

Characteristics :	>20	20-40	40-60	60-80
Extraintestinal manifestations « inflammatory » *« n (%)p »*				
Ankylosing spondylitis	01**(4.5%)** p=0.9	18**(81.8%)** p=0.2	02**(9.1%)** p=0.2	01**(4.5%)** p=0.9
Arthralgia	01**(2.7%)** p=0.53	33**(89.2%)** p=0.01	02**(5.4%)** p=0.02	01**(2.7%)** p=0.53
Arthritis	00 **(00)** p=0.5	06 **(85.7%)** p=0.4	01 **(14.3%)** p=0.7	00 **(00)** p=0.5
Inflammatory pathology« n (%) p »				
Appendix	01 **(33.3%)**p=0.02	02 **(66.7%)** p=0.8	00 **(00)** p=0.4	00 **(00)** p=0.6
Villous atrophy	00 **(00)** p=0.7	02 **(100%)** p=0.3	00 **(00)** p=0.5	00 **(00)** p=0.7
Ulcer	01 **(33.3%)**p=0.02	02 **(66.7%)** p=0.8	00 **(00)** p=0.4	00 **(00)** p=0.6
Chronic bronchopneumopathy	00 **(00)** p=0.7	01 **(50%)** p=0.4	01 **(50%)** p=0.2	00 **(00)** p=0.7
Meningitis	00 **(00)** p=0.8	01 **(100%)** p=0.5	00 **(00)** p=0.6	00 **(00)** p=0.8
Ulcerative colitis	00 **(00)** p=0.6	05 **(100%)** p=0.1	00 **(00)** p=0.2	00 **(00)** p=0.6
Crohn disease	06 (6.7%) p=0.3	75 (83.3%) p=0.004	08 **(8.9%)**p=0.004	01 **(1.1%)**p=0.05
Inflammatory anemia	02 **(66.7%)** p=<0.0001	00 **(00)**p=0.005	01 **(33.3%)** p=0.5	00 **(00)** p=0.6
Gastritis	00 **(00)** p=0.5	07 **(100%)** p=0.09	00 **(00)** p=0.2	00 **(00)**p=0.5
Peritonitis	00 **(00)** p=0.2	18 **(85.7%)** p=0.1	03 **(14.3%)** p=0.5	00 **(00)** p=0.2

DISCUSSIONS:

A total of 297 cases of Crohn's disease were identified during the period of 2007-2019. The median age for developing Crohn's disease was about 39 years. In same way, studies of [7] showed that the median age at diagnosis of CD patients was approximately 30 years. However, in the study of [8] the patients were younger, since the minimum age of onset of the disease was 12 years.

The majority of patients were more likely males which is consistent with the results of [9–11] but not with those of [7,12].

In our study, different segments of the digestive tract were affected, but colonic and ileo-cecal localizations were the majority. These results are similar to those reported in different studies by (**Adler et al, 2017; Can et al, 2015; Duarte-Silva et al, 2019; Herzog et al, 2018**).

All age groups showed colonic and ileocecal localization, which is consistent with the results of (**Herzog et al, 2018**). Whereas, the jejunal localization in our study was more present in the age groups of 20-80 years. However, it was noted in the patients under the age of 40 in the **Herzog** study.

Our results showed that the inflammatory and stenosing phenotypes were the most frequent, followed by complicated cases of fistulas and ano-perineal lesions as confirmed by the results of several authors (**Feuerstein and Cheifetz, 2017; Kugathasan et al, 2017**).
The inflammatory and stenosing types affected all age groups of our population, which is consistent with the results of (**Herzog et al, 2018**).

Moreover, we noticed that the most common symptoms in our patients were occlusive Sd, sub-occlusive Sd, abscess and fistula, which agrees with[13] findings.

The most altered biological signs in our patients were:

- CRP >11mg/L, Vs 1h (>7mm); 2h (>11mm) with non-significant association as reported by [14,15].
- Anemia in both men (<130) and women (<120) as noticed by [16,17].
- Only 2% of the patients carried out the serological assessment with an ASCA positive for the presence of the antibodies directed against the mannans in particular the Anti-Saccharomyces Cerevisiae "ASCA".

Gologan S et al (**2012**) have found that the highest IgA and IgG are linked to a younger age at diagnosis and to more aggressive phenotypes in Romanian patients with CD (**Huang et al,) (Gologan et al, 2012).**

7.1% of our patients had a positive TBC. Similarly, studies by (Rais et al., 2018) have noted that the digestive tract can also be affected by tuberculosis and considered to be a granulomatous disease. Therefore, it would be inappropriate and even dangerous to treat a patient who actually has Crohn's disease with anti-tuberculosis therapy.

Cytomegalo viruses were noted in 1.7% of patients, ECB in 6.8% of patients and Varicella zoster virus in 0.7% of patients as noted by (**Bengi et al, 2018). C**olonoscopy was the most frequent test of diagnostic with a rate of 79%, which is consistent with the results of [18]

Among the 295 studied cases; a highly significant association was found between inflammatory pathology and Crohn's disease (44.7%). Of these, 7.1% are peritonitis, 2.4% are gastritis, 1.7% are UC, 0.7% are villous atrophy and COPD. These results are similar to those of [19,20]. We also found 0.3% cases of meningitis and 01% of appendicitis in the under 20 age group with a significant rate. These results have been

proven by [6,21]. Other IPs were found in our study, namely ulcers that appear in the under-20 age group and inflammatory anemia that occurs at <20-40 years of age. Both with a significant association. This is consistent with the results of [7].

In order to control inflammation and to relieve pain in Crohn's disease, the first-line treatment prescribed is medication. The choice of drug and route of administration depends on the intensity of the symptoms and their location in the digestive system. In our study 24.1% of patients were treated with 5-ASA. This prescription was also noted in the study of (**Liu et al., 2016**). Only 13.6% of patients were treated with immunosuppressants to calm the inflammatory reactions. These drugs are generally used to maintain remission after attack therapy (**Hiller et al., 2019; Liu et al., 2016**). As surgical treatment 29.2% of patients underwent ileocaecal resection with ileocolic anastomosis, 13.9% underwent a right hemi-colectomy which is in accordance with the results of [8,22].

Joint damage is the most common extra-digestive manifestation in Crohn's disease. In our study, Arthralgia was the most common inflammatory extra-intestinal manifestations with a rate of 12.5%. It reaches significantly higher rates in the 20-60 age group. These results are identical to those of (Herzog et al, 2018). Other studies (Bae et al, 2017; Herzog et al, 2018; Hiller et al, 2019; Hsu et al, 2017) have shown that Crohn's disease develops signs of ankylosing spondylitis (AS) affecting joint including that of the spine. 7.5% of our patients have developed AS. However, in other studies (Bae et al, 2017; Bandyopadhyay et al, 2015; Subramaniam et al, 2015), arthritis was the most reported whereas in our study we noted only 2.4% of patients developing arthritis

Crohn's disease remains an unknown and as yet ill-defined disease, however, medical progress has made it possible to move towards the existence of other risk factors. In our study 22.4% of patients were smokers (also noticed by **Bandyopadhyay et al, 2015**); 6.1% of men were alcoholic and 17.3% of patients had an appendictomy. Ameta-analysis of several studies has shown that, despite the heterogeneity, there is still a higher relative risk of developing crohn's disease after appendectomy [6,23].

CONCLUSION:

This study has shown that the association of inflammatory pathologies and Crohn's disease is more common in males; it often affects young ages with an ileocecal location and dominated by extra-intestinal manifestations of lesions such as arthralgia.

ACKNOWLEDGEMENTS: We would like to thank the patients for their participation and staff at Department of digestive and laparoscopic surgery of the University Hospital of Sidi-bel-Abbes and EHU Oran for their invaluable support, guidance, and educational insight.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES:

1. Bruining DH, Bhatnagar G, Rimola J, Taylor S, Zimmermann EM, Fletcher JG. CT and MR enterography in Crohn's disease: current and future applications. Abdom Imaging, 2015;40(5):965-74.
2. Lo Re G, Cappello M, Tudisca C, Galia M, Randazzo C, Craxì A, et al. CT enterography as a powerful tool for the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease: relationship of CT findings with CDAI and acute-phase reactants. Radiol med, 2014; 119(9):658-66.
3. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. JAMA, 2013; 309(20):2150.
4. Wiens J, Rankin JA, Then KL. Arthropathies in Inflammatory Bowel Disease: A Review for Clinicians. Gastroenterology Nursing, 2017; 40(6):496-503.
5. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. WJG, 2016; 22(27):6296.
6. Loureiro ACCF, Barbosa LER. Appendectomy and Crohn's Disease. Journal of Coloproctology, 2019; 39(4):373-80.
7. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Rueger V, Koller R, Heyland K, et al. Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications: European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2018; 30(6):598-607.
8. Al Fadda M, Peedikayil MC, Kagevi I, Al Kahtani K, Al Ben Mousa A, Al Ashgar HI, et al. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. Annals of Saudi medicine, 2012; 32(3):276–282.
9. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2017; 64(5):e117-24.
10. Aida I, Meddour Y, Kadiri H, Smara M, Bousseloub A, Kecili L, et al. T300A variant of AT16L1 gene in a cohort of Algerian Crohn disease patients. Current Research in Translational Medicine, 2018; 66(1):9-14.
11. Duarte-Silva M, Afonso PC, de Souza PR, Peghini BC, Rodrigues-Júnior V, de Barros Cardoso CR. Reappraisal of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease. Autoimmunity, 2019; 52(1):37-47.
12. Caini S, Bagnoli S, Palli D, Saieva C, Ceroti M, Bendinelli B, et al. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978–2010. Digestive and Liver Disease, 2016; 48(10):1162-7.
13. Medarhi J, Elounami M, Echarrab M, Amraoui M. Maladie de Crohn, place de la chirurgie en urgence à propos de 28 cas. Médecine du Maghreb, 2001; 90:52–8.
14. Cohen S, Padlipsky J, Yerushalmy-Feler A. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. Eur J Clin Nutr, 2020; 74(5):691-7.
15. Liu S, Ding J, Wang M, Zhou W, Feng M, Guan W. Clinical features of Crohn disease concomitant with ankylosing spondylitis: A preliminary single-center study. Medicine, 2016; 95(28):e4267.
16. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. Indian J Gastroenterol, 2015; 34(5):387-94.
17. Mücke V. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. aog [Internet]. 2016 [cité 28 juin 2020]; Disponible sur: http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2016/ev-09-2016-07-AG2764-0083.pdf
18. Saade C, Nasr L, Sharara A, Barada K, Soweid A, Murad F, et al. Crohn's disease: A retrospective analysis between computed tomography enterography, colonoscopy, and histopathology. Radiography, 2019; 25(4):349-58.
19. Basturk A, Artan R, Yılmaz A, Gelen MT. Gastritis Associated with Initially Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2018; 21(3):163.
20. Hsu Y-C, Wu T-C, Lo Y-C, Wang L-S. Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. Journal of the Chinese Medical Association, 2017; 80(2):56-62.
21. Bronner MP. Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease. Seminars in Diagnostic Pathology, 2004; 21(2):98-107.
22. Burr NE, Lord R, Hull MA, Subramanian V. Decreasing Risk of First and Subsequent Surgeries in Patients With Crohn's Disease in England From 1994 through 2013. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2019; 17(10):2042-2049.e4.
23. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy: A Meta-Analysis. The American Journal of Gastroenterology, 2008; 103(11):2925-31.

View publication stats

Résumé de l'article 02

Association des pathologies inflammatoires avec la maladie de Crohn : Etude rétrospective dans la région de l'Ouest Algérien.

Contexte

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique et récurrente de l'intestin qui évolue lentement et se caractérise par une exacerbation et une régression inflammatoire ***(*Bruining *et al., 2015;* Lo Re *et al., 2014).***

Les patients peuvent présenter un ou plusieurs phénotypes au cours de leur maladie, et passent souvent d'une maladie inflammatoire à des complications sévères.

En outre, les patients souffrant d'autres maladies gastro-intestinales, peuvent également présenter un grand nombre de manifestations extra-intestinales dont les principaux symptômes touchent le système musculo-squelettique **(Wiens *et al.,* 2017)**. D'autres groupes de pathologies inflammatoires, tels que l'anémie inflammatoire, la péritonite, l'ulcère, l'atrophie villositaire et l'appendice peuvent être également observés dans la maladie de Crohn. Ces derniers peuvent survenir avant même que la maladie intestinale réelle ne soit diagnostiquée.

Dans cette étude, nous avons cherché à définir les associations possibles entre d'une part les pathologies inflammatoires et la localisation et d'autre part entre les pathologies inflammatoires et le phénotype de la maladie de Crhon.

Résumé des résultats

- Notre étude a été portée sur un échantillon total de 295 cas reparti en (38.6%) de femmes et (61.4%) d'hommes avec un sex-ratio de (1.58). La plupart des patients appartenaient à la tranche d'âge 20-40 ans (138/74) H/F.

- Nous avons constaté une association significative entre l'association des pathologies inflammatoires et la maladie de Crohn avec un pourcentage de 12.8% chez les de femmes et 31.9% chez les hommes avec un **p=0.002**

- La localisation iléo-caecale était majoritaire, dont 55.3% était notée chez tout âge et 64.4% associés aux pathologies inflammatoires (PI) avec un p= **0.004**. La localisation coliquee dépistée chez les tranches d'âge <20-80 ans était de 37.6%, dont 28% des patients

étaient associés aux pathologies inflammatoires avec une de 0.003 Enfin, la localisation jéjunale était notée avec un taux de 7.1% dont 7.6% étaient associés aux PI.

- La majorité des patients chez qui on a diagnostiqué la maladie de Crohn avait un phénotype de type inflammatoire (46.8%) et ce pour toutes les tranches d'âge avec 50.8% associés aux pathologies inflammatoires (PI).

- Le type sténosant (42.7%) décelé chez toutes les tranches d'âge est à 39.4% associés aux PI, suivi par les complications de type fistuleux (8.1%) avec 6.1% associés aux PI.

- La maladie de Crohn peut être diagnostiquée par l'examen biologique et l'examen para-clinique.

Examen biologique :

- L'étude nous a révélé que 34.2% d'hommes avaient une anémie <130g/l cependant, elle était de <120g/l chez 24.7% des femmes,.

- Le bilan inflammatoire basé sur la CRP et la Vs a montré que 37.3% des patients avaient une CRP (>11mg/l) et 38% une Vs 1h (>7mm) ; 2h (>11mm).

Examen para-clinique

- L'étude de l'examen para-clinique a montré que 60.7% ont été examiné par échographie, 59.7% transit de grêle, 44.7% au scanner, 38% par radiographie, 36.3% par téléthorax, 33.2% par lavement baryté et 5.8% à l'ASP. D'autres patients ont subi un examen endoscopique dont 79% de la coloscopie et 26.1% la rectosigmoidoscopie.

Le traitement de la maladie de Crohn est souvent médical en effet, 24.1% ont été traités par les 5-asa dont 34.8% de ses patients prennent un traitement par 5-asa associé à des PI avec une association hautement significative de <0.0001 alors que 13.6% des patients ont été traités aux immunosuppresseurs, 6.4% des patients traités par les corticothérapies et de la biothérapie et seulement 6.1% des patients prennent de la biothérapie associés aux PI.

Parfois, le traitement chirurgical devient nécessaire puisque il a été constaté que 29.2% ont subi une résection iléo caecale avec anastomose iléo colique, 13.9% une hémi colectomie droite, 13.6% une résection iléale avec anastomose iléo iléale, 10.5% résection du sigmoïde, 5.1% une résection jéjunale et résection de la fistule et enfin 1.4% une coloprotectomie totale.

A propos de l'association de la maladie de Crohn et les pathologies inflammatoires, on en dégage deux groupes, ceux qui n'ont aucune différence significative avec les tranches d'âge à savoir :

- 7.1% ont une péritonite
- 2.4% ont une gastrite,
- 1.7% ont RCH,
- 0.7% ont atrophie villositaire et bronchopneumopathie chronique obstructive
- 0.3% ont méningite.

Et ceux qui ont une association significative avec les tranches d'âge à savoir :
33.3% avaient l'appendice avec une relation significative (**p=0.01)** dans la tranche d'âge moins de 20 ans, toutefois elle est passe a de 66.7% dans la tranche d'âge 20-40ans avec une association non significatif.
L'ulcère apparait avec un taux de 33.3% (**p=0.02)** dans la tranche d'âge moins de 20 ans. Il passe à 66.7% dans la tranche d'âge de 20-40 ans. Aucune signification n'a été observée.

- 66.7% pour l'anémie inflammatoire était notée chez les patients dont la maladie se déclarait dans la tranche d'âge de moins de 20 ans à une relation hautement significative **(p= <0.001).**

Pour les manifestations extra-intestinale inflammatoire, nous avons remarqué que seul le groupe des patients ayant une arthralgie de (12.5%) présentait des taux significativement plus élevés aux tranches d'âge 20-40 ans **(p=0.01)** et 40-60ans **(p=0.02).** Toutefois, la Spondylarthrite ankylosante se présente avec un taux de 7.5% et l'arthrite avec un taux de 2.4%.
Il est à noter aussi que les facteurs de risque étaient :

- l'appendictomie avec (17.3%),
- le tabagisme a 22.4% avec une association hautement significative **p= <0.0001** dont, 26.5% étaient associés aux PI,
- le dernier facteur est l'alcoolisme à un taux de 6.1% avec un **p=0.001** dont 6.8% étaient associés au PI.

Présentation de l'Article 03

L'influence de l'âge au moment du diagnostic sur les caractéristiques cliniques chez les patients âgés atteints de la maladie de Crohn

Journal of Experimental Research

DECEMBER 2022, Vol 10 No 4

Email: editorinchief.erjournal@gmail.com

editorialsecretary.erjournal@gmail.com

THE INFLUENCE OF AGE AT DIAGNOSIS ON CLINICAL FEATURES IN ELDERLY PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

Benaissa Z[1], Harir N[1*], Nadji Z[2], Habbar A[4], Ouali S[1], El Mehadji D[1], Lahcen B[3], Mustapha E[4]

[1]Laboratory of Molecular Microbiology Health and Proteomics, Biology Department, Faculty of Natural Sciences and Life, DjillaliLiabes University of Sidi-Bel-Abbes, BP No. 89 Sidi-Bel-Abbes 22000 Algeria.
[2]Depatment of Internal Medicine, CHU Sidi-Bel-Abbes, Algeria
[3]Department of Digestive and Laparoscopic Surgery, CHU Sidi-Bel-Abbes, Algeria
[4]Department of Digestive and Laparoscopic Surgery, EHC Oran, Algeria

***Author for Correspondence:** harirnoria16@gmail.com

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are chronic recurrent bowel disorders. They usually occur in children and young adults. It is an uncommon condition in the elderly. This work is aimed to evaluate the clinical characteristics and disease course of Crohn Disease in the elderly patients and to compare them with the clinical characteristics of younger patients in a population from Western Algeria region. It was a retrospective comparative survey of 35 elderly patients whose age was>60 years diagnosed during the period from 2007 to 2020 at the level of general surgery departments and university hospital centers in the Western Algeria region. The study included 437 Crohn Disease patients involving 35 elderly and 402 young adults. The mean age of the elderly patients was 65.48±11.43. The most noted localization was colonic in Elderly with a rate of 23 (65.7%)/P= 0.002, while it was ileo-caecal in 236 Young patients (58.7%)/P= 0.005. The majority of elderly patients, complained of abdominal pain 28 (80%), cessation of matter and gas 18 (51.4%), vomiting 13 (37.1%), weight loss 06 (17.1%), and diarrhea 05 (14.3%). During the follow-up period, medical therapy was the same for both groups. Moreover, 29 (82.8%) of the elderly patients underwent surgical treatment compared to 295 (73.4%) of the young patients. The number of patients with extra-intestinal manifestations in the elderly group was significantly higher than in the young group. Through our results, it seems that Crohn's disease in the elderly generally follows the same clinical pattern as in young people, with some exceptions.

Key words: Crohn, elderly, young, clinical, treatment.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic recurrent bowel disorder. It usually occurs in children and young adults. With the growth of the world's aging population, elderly patients have become a new subgroup, particularly because of the often concomitant multimorbidity and delay in diagnosis (Cantoro et al. 2017; Song et al. 2018; Corazza et al. 2019).

Several studies on Crohn's disease (CD) have been done in the elderly, the oldest of which was conducted in Belgium and found similar characteristics between patients diagnosed at an age of more than 60 years and less than 60 years, with the exception of those over 60 years of age who had less diarrhea, weight loss and extra-intestinal symptoms (Song et al. 2018).

CD remains a challenging medical problem for gastroenterologists. Its diagnosis in the elderly can be difficult because the clinical presentation may differ from that of younger patients, as they may complain of fewer symptoms (Duncan et al. 2010; Kim et al. 2019) or have fewer of the typical symptoms seen in younger patients, namely diarrhea, weight loss, and extraintestinal symptoms (Katz et al. 2008).

Other co-morbidities associated with advanced age may lead to conditions that resemble to CD (Gajendran et al. 2018). Elderly patients may be asymptomatic, and failure to consider Crohn's disease as a possible diagnosis can lead to a significant delay in diagnosis and appropriate therapeutic management (Triantafillidis et al. 2000; Kim et al. 2019). Clinically, elderly patients may present with

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

nonspecific symptoms, such as constipation, fever, malaise, and gastrointestinal bleeding, without observing the usual symptoms of the young, such as abdominal cramps, diarrhea, or weight loss (Katz et al. 2008; Sturn et al. 2016; Raddawi et al. 2020).

The phenotype of Crohn's disease is often inflammatory or penetrative, although some studies report more stringent activity in younger people (Charpentier et al. 2014; Everhov et al. 2018; Mañosa et al. 2018; Kim et al. 2019). However, other studies have shown that the clinical course of Crohn's disease in older age has been identified by more frequent colonic involvement compared to those under 60 years of age at diagnosis (Heresbach et al. 2004; Song et al. 2018; Kim et al.2019).Characteristics such as atypical presentation, slow progression of the disease, and the presence of multiple comorbidities in the elderly make the diagnosis more difficult (Raddawi et al. 2020). The treatment of CD in the elderly is more complicated compared to those in younger patients. Indeed, multiple comorbidities, polypharmacy, health problems, and reduced physical activity may occur in the elderly (Taleban, 2015; Fumery et al. 2016).

In this study, we sought to evaluate the clinical features of CD in elderly patients of Algerianpopulation "Algerian West region" and to compare them with the clinical features of a younger group patients, in order to identify features that might characterize the disease in the elderly. The therapeutic management, in particular the risk of surgery, was also evaluated.

MATERIALS AND METHODS

Study design:

A retrospective comparative survey was conducted from 2007 to 2020, on a cohort of adults and elderly diagnosed with CD whose age at diagnosis was <60 years (Young group) and >60 years (Elderly group). Clinical and demographic data of all enrolled patients were retrieved and analyzed from the registries of the gastrology and general surgery departments of the University Hospitals of Western Algeria region, namely "Dr. Hassani Abdelkader"; of Sidi Bel Abbes and "First November" of Oran, which included 437 CD patients, 35 of whom were elderly and 402 young. All patients were diagnosed with CD on the basis of conventional clinical, radiological, endoscopic and pathological criteria (Park et al. 2014). Data included age, sex, smoking status, location, family history, and disease behavior at diagnosis, as well as medical and surgical treatment. We compared the clinical characteristics and disease course between Young and Elderly patients according to age at diagnosis. Ethical approval was obtained from the department in which the study was carried out.

Statistical Analysis:

Categorical variables were evaluated as absolute frequencies and percentages, whereas quantitative variables were summarized by means and standard deviations.

Continuous variables were compared using the Pearson Chi-square ($\chi 2$) test and the student test. Results were presented using the p value, and its significance level was limited by the 5% level. All conventional analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22[IBM Corp. (2013). IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0) [Computer software]. IBM Corp].

RESULTS

Of 437 patient records reviewed, 242 (55.4%) were male and 196 (44.6%) female. Thus we found an overall male predominance with a sex ratio M/F of 1.3, the median age at diagnosis was (37.99±14.08).

The epidemiological characteristics of elderly and young patients with Crohn's disease are presented in Table 1. Of the 437 patients, 402 were young patients (219 male, 183 female) and 35 were elderly patients (23 male, 12 female). The mean age at diagnosis in young patients was 40.37±139.75 while it was 65.48±11.43 in elderly patients with a P= 0.01. (Table1).

Regarding localization, a significantly high ileo-caecal and colonic localization (0.002/0.005) was observed in both young and old patients. However, there was a predominance of colonic location in the elderly and caecal location in the young patients. (Table 1).

According to the phenotype of the disease, no significant differences were found between the young/old group. It was mainly inflammatory in both groups (Young=243

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(60.4%)/Elderly=48.6%)(Table 1).

In contrast, the duration of symptom onset at diagnosis in elderly patients was significant at p= 0.013.

Our comparative study showed that family history of IBD was more frequently noted in the younger group than in the older group of patients. Nevertheless, 31 (88.6%) of the elderly patients with a previous medical history presented a significant association (P= 0.004) compared to the young patients.

The incidence of appendectomy in the young group was significant, in fact we recorded 87 (21.6%) of the young patients (P= 0.008) against only one elderly patient. However, we found that 33 of the elderly patients (94.3%) were non-smokers with a P = 0.002 and 02 (5.7%) were ex-smokers (Table 1).

Table 1 : Characteristics and evolution of the disease in all age groups (Elderly /Young).

Characteristics :	**Young** (n= 402) **<60 years**	(n= 35) **≥60 years**	**Value P**
Age atonset	35.33±11.08	68.48±7.32	0.5[a]
Age atdiagnosis	40.37±139.75	65.48±11.43	**0.01**[a]
Sex :			
Male	219(54.5%)	23 (65.7%)	0.20[b]
Female	183 (45.5%)	12 (34.3%)	
Location :			
Colic	158 (39.3%)	23 (65.7%)	**0.002**[b]
Ileo-caecal	236 (58.7%)	12 (34.3%)	**0.005**[b]
Upper digestive tract	30 (7.5%)	03 (8.57%)	0.81[b]
Behavior :			
Inflammatory type	243 (60.4%)	17 (48.6%)	0.17[b]
Stenosis type	145 (36.1%)	14 (40%)	0.64[b]
Fistileux type	43 (10.7%)	05 (14.3%)	0.51[b]
Ano-perinial	13 (3.2%)	00 (0.0%)	0.28[b]
Duration from symptom onset to diagnosis by months	46.90±74.51	22.77±43.83	**0.013**[a]
Family history	56 (13.9%)	07 (20%)	0.32[b]
Surgical history	252 (62.7%)	23 (65.7%)	0.72[b]
Medical history	261 (64.9%)	31 (88.6%)	**0.004**[b]
Appendectomy	87 (21.6%)	01 (2.9%)	**0.008**[b]
Former smoker	69 (17.2%)	02 (5.7%)	**0.07**[b]
Current smoker	50 (12.4%)	00 (0.0%)	**0.02**[b]
No smoking	283 (70.4%)	33 (94.3%)	**0.002**[b]
Alcoholism	28 (7%)	00 (0.0%)	0.10[b]

Data analyzed by Sample t-test [a] and chi-square test [b].

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

The 35 elderly patients identified had clinical symptoms of abdominal pain, cessation of matter and gas, vomiting, diarrhea, weight loss and altered general condition (Table 2). As shown in Table 3, occlusive and subocclusive Sd were the most frequent diagnostic symptoms in the elderly group with a significant association.

Medical therapy was the same for both groups as shown in Table 2. However, we noted an administration of immunosuppressants and5-aminosalicylic acid 5-asa in the elderly patients. During the follow-up period, 29 (82.8%) elderly patients underwent surgical treatment compared to 295 (73.4%) young patients.

Sigmoid resection was the most common indication significantly higher in the elderly group with a P=<0.001, followed by ileocaecal resection with ileocolic anastomosis.

Table 2: Medical and surgical treatment of the disease in elderly and young people with Crohn's disease.

	<60 years (n= 402)	≥60 years (n= 35)	P-value
Symptom :			
Abdominal pain	318 (79.1%)	28 (80%)	0.90[b]
Material and gas shutdown	110 (27.4%)	18 (51.4%)	**0.003**[b]
Vomiting	88 (21.9%)	13 (37.1%)	**0.04**[b]
Diarrhea	185 (46.0%)	05 (14.3%)	**<0.0001**[b]
Constipation	41 (10.2%)	01 (2.9%)	0.15[b]
Fever	53 (13.2%)	02 (5.7%)	0.20[b]
Slimming	120 (29.8%)	06 (17.1%)	0.11[b]
Alteration of the general condition	73 (18.1%)	02 (5.7%)	0.06[b]
Treatment :			
5-aminosalicylic acid	85 (21.1%)	06 (17.1%)	0.57[b]
immunosuppressive	104 (25.9%)	06 (17.1%)	0.25[b]
Corticotherapy	62 (15.4%)	04 (11.4%)	0.52[b]
Biotherapeutic	50 (12.4%)	07 (20%)	0.20[b]
Surgical	295 (73.4%)	29 (82.8%)	0.22[b]
Indication :			
-Ileocaecal resection with ileocolic anastomosis	112 (27.9%)	06 (17.1%)	0.17[b]
-Sigmoid resection	29 (7.2%)	09 (25.7%)	**<0.0001**[b]
-Ileal resection with ileo-leal anastomosis	54 (13.4%)	03 (8.6%)	0.41[b]
-Right hemi-colectomy	44 (10.9%)	04 (11.4%)	0.93[b]
-Fistula resection	24 (6%)	02 (5.7%)	0.95[b]
-Total coloprotectomy	06 (1.37%)	01 (2.9%)	0.53[b]

[b]*Data analyzed by Chi-square test*

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

The most common radiological features in the elderly group compared to the young group were: X-ray of the abdomen without preparation (AWP), Fibroscopy, Barium Enema, Recto-sigmoidoscopy, Ultrasound and hail transit Hailstorm (Table 3).

The patients with the occurrence of extra-intestinal manifestations in the elderly group were significantly higher than that of young people. The most frequent were joint (P=<0.0001), dermatological and eye(P=0.007).

In the elderly group, 13 patients had complications of anal fistulas and 11 of anal fissures, while a lower proportion of patients were more likely to develop anoperianal abscesses than those in the young group. (Table 3).

Table 3: Clinical outcomes and complications in the elderly and young.

	<60 years (n= 402)	≥60 years (n= 35)	P-value
Radiography	150 (37.3%)	08 (22.8%)	0.08[b]
Ultrasound	182 (45.3%)	14 (40%)	0.54[b]
Hail transit	221 (55%)	21 (60%)	0.56[b]
Barium Enema	289 (71.9%)	29 (82.8%)	0.16[b]
Scanner	219 (54.5%)	15 (42.8%)	0.18[b]
Telethorax	296 (73.6%)	21 (60%)	0.08[b]
X-ray	375 (93.3%)	32 (91.4%)	0.67[b]
(AWP)Fibroscopy	327 (81.3%)	29 (82.8%)	0.82[b]
Coloscopie	79 (19.6%)	10 (28.6%)	0.20[b]
Rectosigmoidoscopy	325 (80.8%)	20 (57.1%)	**0.001**[b]
Hospitalization	352 (87.6%)	35 (100%)	**0.02**[b]
Biological test:			
Hyperleukocytosis	116 (28.9%)	11 (31.4%)	0.74[b]
Sd anemic	134 (33.3%)	13 (37.1%)	0.64[b]
Hypo-albumin	123 (30.6%)	16 (45.7%)	0.06[b]
CRP positive	185 (46.0%)	19 (54.3%)	0.34[b]
Accelerated VS	145 (36.1%)	17 (48.6%)	0.14[b]
(EIM) :			
M.Articular	93 (23.1%)	23 (65.7%)	**<0.0001**[b]
M.Eye	22 (5.4%)	06 (17.14%)	**0.007**[b]
M.Dermato	49 (12.2%)	10 (28.6%)	**0.007**[b]
Relapse	200 (49.7%)	21 (60%)	0.24[b]
Complication:			
Anal fissures	83 (20.6%)	11 (31.4%)	0.13[b]
Anal fistulas	89 (22.1%)	13 (37.1%)	**0.04**[b]
Anoperineal Abscess	62 (15.4%)	02 (5.7%)	0.11[b]
AnoperinealStenosis	25 (6.2%)	00 (0.0%)	0.12[b]
Cancer	01 (0.2%)	00 (0.0%)	0.76[b]
Diagnostic information:			
Occlusive Sd	111 (27.6%)	17 (48.6%)	**0.009**[b]
Sub-Occlusive Sd	74 (18.4%)	12 (34.3%)	**0.02**[b]
Abscess	50 (12.4%)	02 (5.7%)	0.23[b]
Fistula	67 (16.7%)	04 (11.4%)	0.42[b]
Abdominal pain	113 (28.1%)	02 (5.7%)	**0.004**[b]
Peritonial Sd	20 (5.0%)	00 (0.0%)	0.17[b]

[b]*Data analyzed by Chi-square test, Sdanemic : Syndrome anemic, CRP positive : C Reactive Protein positive ,Accelerated ESR : Accelerated Erythrocyte Sedimentation Rate, EIM: extra-intestinal manifestations, Occlusive Sd: occlusive syndome, Sub-Occlusive Sd: sub-occlusive syndrome, Peritonial Sd : Peritonial syndrome*

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

DISCUSSION

The elderly represent an increasing proportion of the IBD population (Nguyen et al. 2017). Crohn's disease (CD) in the elderly is a special entity, characterized by its occurrence in a frail subject, often with associated comorbidity and sometimes a severe course. It can be difficult to make a definitive diagnosis in these patients, as many gastrointestinal diseases that are more common in this age group (Song et al. 2018; Cantoro et al. 2020).

Nevertheless, studies have shown that some features of CD in older versus younger individuals could even be attributed as two different diseases (Cantoro et al. 2020). Because of the different enrollment parameters, others have noted that it is not possible to compare the characteristics of "Elderly" versus "Young" CD (Duncan et al. 2010; Kim et al. 2019).

In our study we evaluated the clinical characteristics and long-term outcomes of elderly patients and the influence of age at diagnosis on baseline characteristics and disease course. Indeed, the survey of 437 patients with CD where the age of young patients is <60 and the age of elderly patients is >60 (Hwang et al. 2017)yielded the following respective proportions: 402 (92%) with an age of diagnosis of 40.37±139.75 in young patients and 35 (8%) with an age of diagnosis of 65.48±11.43 in elderly patients witch it is similar to literatures data (Triantafillidis et al. 2000; Cantoro et al. 2020). Our study showed that the estimated frequency in the elderly is close to the 9-23% reported in European studies (Mañosa et al. 2018).

Although elderly patients showed different clinical characteristics, our study revealed a male predominance in young patients compared to elderly patients. However, in other studies the predominance was female (Song et al. 2018). Compared with elderly patients, young patients with CD are much more likely to have a family, surgical, and medical history (with significance that could develop aggressive disease (Cantoro et al. 2020).

Our study showed that 33 non-smoking elderly patients had a significant association (p=0.002) compared to young patients. It was noted in the study by Song et al. (2018) that the number of current smokers appears to be lower in the elderly than in the young. Therefore, further studies are needed (Song et al. 2018). In addition, different age-related immune responses and different gut microbiota may play a role in pathogenesis (Taleban et al. 2015). In contrast, other studies have found that smoking, alcoholism, and appendectomy were risk factors in patients with CD (Feuerstein et al. 2017; Chen et al. 2019).

In France, Hungary and the United States it has been shown that the involvement of the colon was at the time of diagnosis in the elderly (Fumery et al. 2016; Saad et al. 2016; Nguyen et al. 2017). Indeed, the most common location in the elderly was much more the colonic location followed by the ileo-caecal location with a significant association P=0.002. In contrast to younger patients, the most common location was ileo-caecal (Fumery et al. 2016; Cantoro et al. 2020; Benaissa et al. 2020) followed by colonic location as shown in the study by Charpentier et al where colonic involvement was observed in almost 90% of elderly patients in Northern France, although the difference was statistically insignificant at the upper gastrointestinal tract location and less frequent in the elderly (Charpentier et al. 2014). In Western countries, CD in the elderly is well characterized by the predominance of pure colonic location (Fumery et al. 2016; Hwang et al. 2017). In contrast, some studies of Korean patients found that the small intestine was the most common location in all age groups (Hwang et al. 2017).

In our study the difference in diagnosis was not significant since in 35 elderly patients with Crohn's disease the disease behavior was the inflammatory phenotype which is similar with the study of Geoffrey et al where it was noticed that the most frequent behavior in both groups was inflammatory phenotype (Fumery et al. 2016; Nguyen et al. 2017). Others have suggested that it is possible to have isolated colonic disease and an in? ammatory phenotype of the disease with less penetrating complications or perianal disease (Nguyen et al. 2017).

Early diagnosis of Crohn's disease is relatively difficult (Song et al. 2018). It is most often evoked in the elderly by symptoms similar to those of the young. We observed a significant association of 0.003 and 0.04 of elderly patients

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

who had symptoms of cessation of matter and gas as well as vomiting compared to young patients where the association was highly significant <0.001 (Triantafillidis et al.2000). Similarly both groups suffered from abdominal pain as presented in the studies of Song et al. 2018. On the other hand, the duration between the onset of symptoms and diagnosis in months was 0.013.

With regard to medical therapy, no significance was shown in either group. However, biotherapy (50 vs. 7, p=0.20), immunosuppressants (104 vs. 6, p=0.25) and 5-asa (85 vs. 6, p=0.57) were used most in the older group. The low use of corticosteroids in the older group could be explained by the higher risk of drug-related complications (Cantoro et al. 2020). In CD, thiopurines and anti-TNF agents are often used in the postoperative setting for the prevention or treatment of postoperative recurrence (Domènech et al. 2017; Mañosa et al. 2018). Some studies have persuaded that thiopurine used in the elderly group may be a marker of aggressive disease progression, on the other hand others have found that it may imply a milder course. However, this should be interpreted with caution; thiopurines are generally not recommended for elderly patients (Mazor et al. 2013; Taleban et al. 2016).

Medical treatment is the primary therapy in the majority of affected patients (Argeny et al. 2016). However, surgery remains the last resort in patients who do not respond to medication(Riss et al. 2014; Kristo et al. 2015). In our case, the risk of surgery was roughly similar in both groups (73.4% vs. 82.8%, p = 0.22). The elderly had higher cumulative rates of surgery than their younger counterparts (Cantoro et al. 2020). Thus, the most frequent resection in elderly patients was sigmoidal resection (p= <0.001) followed by ileocaecal resection with ileocolic anastomosis whereas younger subjects had much more frequency to ileocaecal resection with ileocolic anastomosis. Therefore, the risk of bowel resection may reflect the prognosis of patients with Crohn's disease (Jeuring et al. 2016). These results are similar to those revealed in studies of French and Hungarian populations with CD diagnosed at age ≥ 60 years and < 60 years (Hwang et al. 2017).

Regardless of age, medical and surgical ant therapies carry some risk and potential adverse effects that must be carefully evaluated and discussed with patients (Cantoro et al. 2020). Regarding laboratory investigations (biological tests, inflammatory Sd mostly positive with anemic Sd, hypo albumini and hyperlococytosis), it was found that there was no significant difference between those of the young and the elderly except for the most frequent examinations such as (AWP, Barium enema, telethorax as well as fibroscopy). This is consistent with other results (Cantoro et al. 2020).

Among the 35 elderly patients, the majority suffered from extra-intestinal pain, including (23 vs 93, P=<0.0001) joint pain, (6 vs 22, p=0.007) eye problems (10 vs 49, P=0.007) as well as dermatological problems as shown in the study by Triantafillidis et al. (2000).

Other studies have suggested that there are complications and that the need for surgery is not directly proportional to the severity of the disease. It is still necessary in case of complications, strictures or abscesses(Cantoro et al. 2020). We also found other complications in our patients, such as anal fistulas, which were more frequent in both young and old patients with a P=0.04, followed by anal fissures and ano-perineal abscesses (Triantafillidis et al. 2000; Song et al. 2018).

CONCLUSION

In conclusion, CD is heterogeneous by age at diagnosis. It seems that Crohn's disease in the elderly generally follows the same clinical pattern as in young people, with some exceptions related mainly to the type of onset of symptoms and the evolution of the disease.

The management of this group of patients is becoming more and more important, as our results have highlighted a colonic localization and extra-intestinal manifestations in the elderly. We also found that depending on the age and the time of diagnosis, the intestinal resection was sigmoidal and could develop a more aggressive disease with anal fistula involvement.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all the persons

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

and establishments who participate to realize this work.

REFERENCES

Argeny, Stanislaus, Anton Stift, Martina Mittlböck, Amy C.L, Svenja M, Mathias S, Stefan R. (2016). Advanced Age Impacts Surgical Characteristics and Postoperative Course in Patients with Crohn's Disease. International Journal of Surgery 33: 182-86.

Benaissa Z, Kanoun K, Khalida Z, Harir N, Ouali S, Sellam S, Elmehadji D, Belhandouz L, Elaib M. (2020). Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease: A Retrospective Study in the West Algerian Region. Journal of Drug Delivery and Therapeutics 10: 161-67.

Cantoro L, Sabatino AD, Claudio P, Margagnoni G, Ardizzone S, Giuffrida P, Giannarelli D. (2017). The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. Journal of Crohn's and Colitis 11: 975-80.

Cantoro L, Marco VL, Monterubbianesi L, Cicala M, Giannarelli D, Claudio P, Kohn A, Sabatino AD. (2020). Early-Onset versus Late-Onset Crohn's Disease: An Italian Cohort Study. United European Gastroenterology Journal 8 : 52-58.

Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, Vasseur F. (2014). Natural History of Elderly-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. Gut 63: 423-32.

Chen D, Ma J, Ben Q, Lu L, Wan X. (2019). Prior Appendectomy and the Onset and Course of Crohn's Disease in Chinese Patients. Gastroenterology Research and Practice 19: 1-7.

Corazza GR, Formagnana P, Lenti MV. (2019). Bringing Complexity into Clinical Practice: An Internistic Approach. European Journal of Internal Medicine 61: 9-14.

Domènech E, Garcia V, Iborra M, Gutiérrez A, Santiago GL, Arranz MD, Planella EG. (2017). Incidence and Management of Recurrence in Patients with Crohn's Disease Who Have Undergone Intestinal Resection: The Practicrohn Study. Inflammatory Bowel Diseases 23: 1840-46.

Duncan G W, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. (2010). Vasovagal Syncope in the Older Person: Differences in Presentation between Older and Younger Patients. Age and Ageing 39: 465-70.

Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, Ekbom A. (2018). ence and Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. Gastroenterology 154: 518-528.e15.

Feuerstein JD, Cheifetz AS. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clinic Proceedings 92: 1088-1103.

Fumery M, Pariente B, Sarter H, Charpentier C, Debeir LA, Dupas JL, Coevoet H. (2016). Natural History of Crohn's Disease in Elderly Patients Diagnosed Over the Age of 70 Years: A Population-Based Study. Inflammatory Bowel Diseases 22: 1698-1707.

Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash AG. (2018). A Comprehensive Review and Update on Crohn's Disease. Disease-a-Month 64: 20-57.

Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, Girardot PM, et al. (2004).« Crohn's Disease in the over-60 Age Group : A Population Based Study. European Journal of Gastroenterology &Hepatology 16: 657-64.

Hwang SW, Kim JH, Im JP, Ye BD, Koo HS, Huh KC, Cheon JH. (2017). Influence of Age at Diagnosis on the Clinical Characteristics of Crohn's Disease in Korea: Results from the CONNECT Study: Age at Diagnosis in Crohn's Disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology 32: 1716-22.

IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Jeuring SFG, Van den Heuvel R, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJL, Oostenbrug LE, Masclee AM, Jonkers D, Pierik MJ. (2016). Epidemiology and Long-Term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age—An Increasing Distinct Entity?. Inflammatory Bowel Diseases 22: 1425-34.

Katz S, Feldstein R. (2008). Inflammatory Bowel Disease of the Elderly. Gastroenterology &Hepatology 4: 337-47.

Kim D, Taleban S. (2019). A Comprehensive Review of the Diagnosis and Pharmacological Management of Crohn's Disease in the Elderly Population. Drugs & Aging 36: 607-24.

Kristo I, Stift A, Bergmann M, Riss S. (2015). Surgical recurrence in Crohn's disease: Are we getting better ?. World Journal of Gastroenterology? WJG 21: 6097-6100.

Mañosa M, Calafat M, Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, Calvo M. (2018). Phenotype and Natural History of Elderly Onset Inflammatory

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Natural History of Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease : A Multicentre, Case-Control Study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 47: 605-14.

Mazor Y, Koifman E, Elkin H, Chowers Y, Krivoy N, Karban A, Efrati E. (2013). Risk Factors for Serious Adverse Effects of Thiopurines in Patients with Crohn's Disease. Current Drug Safety 8: 181-85.

Nguyen GC, Bernstein G, Benchimol EI. (2017). Risk of Surgery and Mortality in Elderly-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. Inflammatory Bowel Diseases 23: 218-23.

Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, Kim KJ. (2014). Long-Term Prognosis of Crohn's Disease and Its Temporal Change Between 1981 and 2012: A Hospital-Based Cohort Study from Korea . Inflammatory Bowel Diseases 20: 488-94.

Raddawi K, Fleisher A, Sittambalam C, Yousaf MN.(2020). An Unusual Initial Presentation of Elderly-Onset Crohn's Disease.Cureus, août.12(8):e10173.

Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, Stift A. (2014). Surgical Recurrence after Primary Ileocolic Resection for Crohn's Disease. Techniques in Coloproctology 18: 365-71.

Saad AM., Czul F, Sakuraba A, Rubin DT, Cohen RD. (2016). Age of Diagnosis Is Associated with Disease Presentation and Therapeutic Complications in Patients with Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases 22: 1027-31.

Song EM, Kim N, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH. (2018). Clinical Characteristics and Long-Term Prognosis of Elderly-Onset Crohn's Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 53: 417-25.

Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S. (2016). European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly: Table 1. Journal of Crohn's and Colitis.11: 263-273

Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. (2015). Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review. Journal of Crohn's and Colitis 9: 507-15.

Taleban S. (2015). Challenges in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly. Current Treatment Options in Gastroenterology 13: 275-86.

Taleban S, Elquza E, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L. (2016). Cancer and Inflammatory Bowel Disease in the Elderly. Digestive and Liver Disease 48: 1105-11.

Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Nicolakis D, Ifantis T, Cheracakis P, Merikas EG. (2000). Crohn's Disease in the Elderly: Clinical Features and Long-Term Outcome of 19 Greek Patients. Digestive and Liver Disease 32: 498-503.

This work is licenced to the publisher under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Résumé de l'Article 03

L'influence de l'âge au moment du diagnostic sur les caractéristiques cliniques chez les patients âgés atteints de la maladie de Crohn

Contexte

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des troubles intestinaux chroniques récurrentes. Elle survient généralement chez les enfants et les jeunes adultes.

Avec l'accroissement de la population mondiale vieillissante, les patients âgés sont devenus un nouveau sous-groupe, notamment en raison de la multimorbidité souvent concomitante et du retard au diagnostic**(Cantoro *et al.*, 2017; Corazza *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2018).**

Chez les personnes âgées, le diagnostic peut être difficile car la présentation clinique peut différer de celle des patients plus jeunes. En effet, les patients âgés se plaignent de moins de symptoms **(Duncan *et al.*, 2010; Kim and Taleban, 2019)** ou présentent moins de symptômes typiques observés chez les patients plus jeunes, à savoir la diarrhée, la perte du poids et les symptômes extra-intestinaux **(Katz and Feldstein, 2008)**. D'autres comorbidités associées à l'âge avancé peuvent entraîner des affections qui ressemblent à la MC **(Gajendran et al., 2018)**. Les patients âgés peuvent être asymptomatiques, et le fait de ne pas considérer la maladie de Crohn comme un diagnostic possible peut entraîner un retard important dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique appropriée **(Kim and Taleban, 2019; Triantafillidis et al., 2000).**

Certaines études ont également montré que l'évolution clinique de la maladie de Crohn chez les personnes âgées se caractérise par une atteinte colique plus fréquente par rapport aux personnes âgées de moins de 60 ans au moment du diagnostic **(Cantoro *et al.*, 2017; Heresbach *et al.*, 2004; Kim and Taleban, 2019).**

Le traitement médical représente la thérapie primaire pour la majorité des patients affectés, mais la gestion chirurgicale reste la dernière chance pour les patients qui résistent à la thérapie **(Argeny *et al.*, 2016; Riss *et al.*, 2014).** Le traitement des patients âgés atteints de la MC est plus compliqué que celui des patients plus jeunes. En effet, ces personnes peuvent présenter de multiples comorbidités, une polypharmacie, des problèmes de santé et une activité physique réduite **(Fumery *et al.*, 2016; Taleban, 2015).** Il est important de noter que malgré l'utilisation accrue des anticorps anti-TNF, le besoin de résections intestinales et la prévalence de la chirurgie

récurrente ne semblent pas avoir diminué de manière significative **(Argeny *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2015).**

Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer les caractéristiques cliniques de la MC chez les patients âgés de la population de l'Ouest Algérien et à les comparer avec les caractéristiques cliniques des patients du groupe plus jeune, afin d'identifier les caractéristiques qui pourraient être spécifiques à la MC chez les patients âgés. La prise en charge thérapeutique, et plus particulièrement le risque de chirurgie, ont été également évalués.

Résumé des résultats

- Sur les 437 dossiers de patients examinés, 242 (55,4%) étaient des hommes et 196 (44,6%) des femmes. Nous avons constaté une prédominance globale des hommes avec un sex-ratio H/F de 1,3, et un âge médian au moment du diagnostic de (37,99±14,08).
- Parmi ces 437 patients, 402 étaient des jeunes et 35 âgés dont 23 hommes et 12 femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic chez les jeunes patients était de 40,37±139,75 alors qu'il était de 65,48±11,43 chez les patients âgés avec un P= 0,01 (tableau 1).
- Les localisations iléo-caecale et colique étaient les plus majoritaires. Cependant, il y avait une prédominance de la localisation colique chez les personnes âgées (p= 0,005) alors que la localisation caecale était plus notée chez les jeunes patients (p=0,002) (Tableau 1).
- Selon le phénotype de la maladie, aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes. Elle était principalement inflammatoire dans les deux groupes (Tableau 1).
- En revanche, la durée d'apparition des symptômes au moment du diagnostic chez les patients âgés était significative à p= 0,013.
- L'incidence de l'appendicectomie dans le groupe des jeunes était significative, en effet nous avons enregistré 87 (21,6%) des jeunes patients (P= 0,008) contre un seul patient âgé. Cependant, nous avons constaté que 33 des patients âgés (94,3%) étaient des non-fumeurs avec un P = 0,002 et 02 (5,7%) étaient des ex-fumeurs (Tableau 1).
- Le traitement médical était le même pour les deux groupes (tableau 2). Toutefois, nous avons noté une administration d'immunosuppresseurs et d'acide aminosalicylique5 chez les patients âgés. Au cours de la période de suivi, 29 (82,8%) patients âgés ont subi un traitement chirurgical par rapport à 295 (73,4%) patients jeunes.

- La résection sigmoïdienne était l'indication la plus fréquente, significativement plus élevée dans le groupe des personnes âgées avec un P=<0,001, suivie par la résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique.
- Les patients présentant des manifestations extra-intestinales dans le groupe des personnes âgées étaient significativement plus nombreux que ceux des jeunes. Les plus fréquentes étaient articulaires (P=<0,0001) (Figure 2), dermatologiques et oculaires (P=0,007).
- Dans le groupe des personnes âgées, 13 patients ont eu des complications de fistules anales et 11 patients des fissures anales, alors qu'une faible proportion de patients était plus susceptible de développer des abcès anopériens par rapport au groupe des patients jeunes (Tableau 3).

Présentation de l'article 04

L'appendicectomie est-elle un facteur de risque d'apparition ou de développement de la maladie de Crohn dans la population de l'ouest algérienne ?

Zahedan J Res Med Sci. 2023 April; 25(2):e121723. https://doi.org/10.5812/zjrms-121723.

Published online 2023 May 10. **Research Article**

Is Appendectomy a Risk Factor for Crohn's Disease Onset or Development in the Western Algerian Population?

Zahira Benaissa [1], Harir Noria [2,*], Aicha Habbar [3], Khedoudja Kanoun [1], Khalida Zemri [1], Siheme Ouali [1], Mustapha Elaib [3], Lahcen Belhanddouz [4] and Douniazad Elmehadji [1]

[1] Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health,Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (EX ITMA), Algeria
[2] Department of Biology, Djillali Liabes University of Sidi Bel Abbas, (Ex ITMA), Algeria
[3] Department of Digestive and Laparoscopic Surgery, EHU Oran, Algeria
[4] Department of Digestive and Laparoscopic Surgery, CHU SidiBel Abbes, Algeria

[*] *Corresponding author*: Department of Biology, Djillali Liabes University of Sidi Bel Abbas, (Ex ITMA), Algeria. Email: harirnoria16@gmail.com

Received 2021 December 12; **Revised** 2022 March 05; **Accepted** 2022 March 16.

Abstract

Background: Crohn's disease is characterized by damage to the intestines, which can affect the gastrointestinal tract (from the mouth to the anus). The risks of Crohn's disease appear to be linked to changes in the gut *Macrobiota* or disturbances in the mucosa and intestinal genetics.

Objectives: We aimed to study the implication of appendectomy on the risk of the development of Crohn's disease in the western Algeria population.

Methods: It was a retrospective analytical study of 403 patients from 2007 to 2020 carried out at the level of general surgery departments and university hospitals in western Algeria.

Results: Four hundred three CD patients were included in our study. Among them, 81 cases have undergone an appendectomy. The average age was 36.88 ± 12.47, and the most affected location was the ileocecal location with P = 0.001. However, no significant association was noted between appendectomy and CD phenotype. Most of them suffered from constipation (P < 0.0001), came from urban areas, and presented extra-intestinal manifestations (P < 0.0001). Treatment of the disease was often medical, while 68 cases of the 81 appendectomized patients underwent surgery. Early relapse of CD was also observed in appendectomized patients with P = 0.035. Moreover, many complications (anal fissures, anal fistula) were also noted but with no significant association.

Conclusions: From our results, it appears that Crohn's disease risk can be associated with a previous appendectomy and mainly manifested by ileocecal localization and constipation.

Keywords: Clinical Evolution, Crohn's Disease, Appendectomy

1. Background

Crohn's disease is characterized by damage to the intestines, which can affect the gastrointestinal tract (from the mouth to the anus), more specifically the terminal small intestine and colon, resulting in chronic, recurring inflammation that can lead to chronic abdominal pain, diarrhea with obstruction and/or perineal lesions (1, 2). It particularly affects young people. Usually, these diseases occur in genetically predisposed individuals when they are subjected to interactions between environmental, genetic, microbiological, and immunological factors (3).

The risks of Crohn's disease appear to be linked to changes in the gut *Macrobiota* or to disturbances in the mucosa and intestinal genetics (2).

Appendectomy is the most common surgical procedure in emergency surgery. It may modulate the immune function of the gut, thereby influencing the onset of intestinal inflammation (4). However, many studies have shown a discrepancy. Indeed, some have found that appendectomy is harmful and can lead to seriousness in the course of CD; others have revealed a high risk at the start of appendectomy, while others found nothing (5-8).

This association is continuously present for up to 20 years after an appendectomy, as it may be related to the period immediately following an appendectomy. In the first case, this strongly suggests the existence of an underlying biological mechanism; in the second case, it may be caused by Crohn's disease not being detected at the time of surgery (9).

Copyright © 2023, Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

2. Objectives

The objective of our study was to analyze the risk of Crohn's disease among patients from the western Algerian population who have undergone an appendectomy. Thus, we seek to study the relationship between the onset of CD, its clinical features, and its course in patients who have had a previous appendectomy.

3. Methods

This is a retrospective analytical study of all patients with Crohn's disease over a 13-year period from January 2007 to January 2020. We have identified 403 patients with CD, including 81 patients who underwent an appendectomy in two western Algeria hospitals: The University Hospital of Oran region (November 1, 1954) and the Abdelkader Hassani University Hospital of Sidi Bel Abbes region (CHU-SBA). We collected as much data as possible from medical records, including several characteristics such as age, sex, location, diagnostic, symptomatological data, etc.

3.1. Statistic Data

Data entry was done in Excel, and statistical processing was performed using SPSS 22.0 software (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013). Our results were presented as means and standard deviation for continuous variables using the independent sample *t*-test and as frequencies and percentages for categorical variables using Pearson's chi-square test (χ^2). The level of its significance was limited by the rate of 5%.

4. Results

Four hundred-three patients with Crohn's disease were identified, including 225 men representing a rate of (55.8%) and 178 women representing a rate of (44.2%). The male/female sex ratio was around 1.3. The mean age at diagnosis was (32.00 ± 13.08).

Of these 403 MC patients, 81 (20.1%) underwent an appendectomy. The median age at diagnosis was 36.88 ± 12.47, with a female number equal to 41 cases. About half of these appendectomy patients came from urban areas and presented extra-intestinal manifestations (36 cases, P < 0.0001). Add to this, the consumption of alcohol was also noted in those patients with a P < 0.0001 (Table 1).

As shown in Table 2, the most common location was the ileocecal location in the appendectomized group with a rate of (62; P = 0.001). However, colonic localization was noted in 29 appendectomized patients.

Regarding the appendectomy and CD phenotype, we did not note any significance. The inflammatory type was the most dominant, with a rate of 44 (54.3%) cases compared to the stenosing and fistulous types.

In these appendectomized patients, one part complained of abdominal pain, the other of occlusive Sd, and a significantly higher number of patients complained of constipation P < 0.0001. (Table 2).

Treatment of the disease is often medical. In fact, among the 81 patients with appendectomy, 18 patients took immunosuppressive treatments, 10 cases received 5-ASA, and 10 cases received corticosteroid therapy.

When medical treatment was not enough, surgical treatment was resorted to. In fact, of the 81 appendectomized patients, 68 patients underwent surgery.

Early relapse of CD was also observed in appendectomized patients with P = 0.035. However, late relapse was not found to be significant in those patients (Table 3).

We noted the manifestation of many complications but no significant association between CD and appendectomy, such as anal fissures, anal fistula, and a single case of cancer. (Table 3).

5. Discussion

Factors such as smoking, alcoholism, and an appendectomy are risk factors for patients with CD. Studies on the correlation between CD and appendectomy have been taken by many researchers; in fact, some studies have shown that appendectomy is not a risk factor for CD. While other data show that appendectomy is implicated in increasing the onset of the disease and worsening the prognosis (2, 6, 7, 10).

The retrospective study showed that the mean age at which patients were diagnosed was 32.00 ± 13.08, as reported by Andersson's study (9, 11). Among patients with CD, 81 (20.1%) cases underwent appendectomy, coinciding with the findings of several authors (1-13) who noted that patients who underwent appendectomy were generally at high risk of being hospitalized for CD. However, the highest rate was in urban areas, where the average age was 36.88 ± 12.47, and half of them were female (3, 9).

Our results showed a significant relation (P < 0.0001) between alcoholic patients and some smoking patients, which is in line with other studies where tobacco, alcoholism, and appendectomy were found to be risk factors in affected patients of MC (2, 14).

The onset of CD may lead to more cases of ileal disease, as acute abdominal pain in the lower right quadrant may indicate so-called ileal Crohn's disease (3). However, our study found that the most common location was the ileocecal location. We have noticed evidence for a significant

Table 1. Patients' Medical Features of Crohn's Disease in Nonappendectomized and Appendectomized Patients

Variables	Appendicectomized, No. (%)	Non-appendicectomized, No. (%)	P-Value
Number of patients	81 (20.1)	322 (79.9)	
Age	36.88 ± 12.47	38.18 ± 14.23	0.23 [a]
Gender; female	41 (51)	137 (42.5)	0.19 [b]
Active tobacco	9 (11.1)	34 (10.6)	0.88 [b]
Alcoholism	19 (23.5)	4 (1.2)	< 0.0001 [b]
Region			0.001 [b]
Urban	66 (81.5)	275 (85.4)	
Rural	6 (7.4)	40 (12.4)	
Extra-intestinal manifestation	36 (44.4)	58 (18.0)	< 0.0001 [b]

[a] Sample *t*-test
[b] Chi-square test.

Table 2. The Distribution of CD Patients About Clinical Features and Patients with/Without Appendectomy

Variables	Appendicectomized, No. (%)	Non-appendicectomized, No. (%)	P-Value [a]
Location of disease			
Colonic	29 (35.8)	125 (38.8)	0.617
Ileocecal	62 (76.5)	180 (55.9)	0.001
Tube digestif haut	4 (4.9)	23 (7.1)	0.478
Behavior			
Inflammatory. T	44 (54.3)	185 (57.5)	0.611
Stenosing.T	36 (44.4)	115 (35.7)	0.147
Fistula.T	10 (12.3)	33 (10.2)	0.58
Ano-perineal. T	1 (1.2)	11 (3.4)	0.30
Symptoms			
Occlusive syndrome	22 (27.2)	99 (30.7)	0.52
Sub occlusive	17 (21)	68 (21.1)	0.97
Abscess	8 (9.9)	38 (11.8)	0.62
Fistula	13 (16)	51 (15.8)	0.96
Abdominal Pain	25 (30.9)	76 (23.6)	0.178
Perineal syndrome	5 (6.2)	15 (4.7)	0.575
Constipation	22 (27.2)	13 (4)	< 0.0001

[a] Data analyzed by chi-square test.

association between ileocecal location and appendectomy performed before CD with a rate of (P = 0.001), corresponding to the results of other authors who found a significant positive association of appendectomy in the ileocecal location. However, other localization may appear, namely the colonic localization followed respectively by a localization of the top of the digestive tract with a non-significant rate. (3, 8, 11, 14, 15).

Once again, our results confirmed that there was no significant association between appendectomy and phenotype. Indeed, the inflammatory type was the most dominant, followed respectively by the stenosing type, the fistulous type, and the anoperineal type, which coincides with the results of Cosnes et al., Benaissa et al. and Chen et al. (3, 15, 16), where they revealed that an anterior appendectomy did not influence the phenotype or course of CD.

Crohn's disease often presents with symptoms. Indeed, among the 81 appendectomy patients, 25 cases suffered from acute abdominal pain in the lower right quadrant, which is similar to Andersson's studies (9, 17). Abdom-

Table 3. Therapeutic Needs and Complications in Non-appendectomized and Appendectomized Patients

Variables	Appendicectomized, No. (%)	Non-appendicectomized, No. (%)	P-Value [a]
Treatment			
Surgery	68 (84)	280 (87)	0.481
5-ASA	10 (12.3)	74 (23)	0.035
Immunosuppressants	18 (22.2)	77 (23.9)	0.74
Corticosteroids	10 (1.23)	42 (13)	0.86
Biotherapy	7 (8.6)	42 (13)	0.27
Early relapse	25 (30.9)	63 (19.6)	0.028
Late relapse	20 (24.7)	93 (28.9)	0.45
Complication			
Anal fissure	17 (21)	66 (20.5)	0.92
Anal fistula	21 (25.9)	73 (22.7)	0.53
Ano-perineal abscess	14 (17.3)	48 (14.9)	0.59
Ano-perineal stenosis	3 (3.7)	18 (5.6)	0.49
Cancer	1 (1.2)	0	0.046

[a] Data analyzed by Chi-square test

inal pain caused by the onset of Crohn's disease and not detected at the time of appendectomy may also partly explain the association, as some authors indicate (18).

We also observed constipation in patients having undergone a previous appendectomy with a more significant number of patients ($P < 0.0001$) than those suffering from occlusive Sd, subocclusive Sd, fistula, abscess, and ano-perineal Sd. These results were confirmed by those of Feuerstein and Cheifetz, and Liu et al. (2, 13).

With data from several series (2, 3), we also reported that more than half of our patients ($P < 0.0001$) suffered from extra-intestinal manifestations.

Diversifying the risks in patients with CD will help us to predict their course and plan their treatment, reducing the need for surgery.

(19). Indeed, a few patients have taken 5-ASA ($P = 0.035$), others immunosuppressive treatments, corticosteroid therapy, and a few have taken biotherapies (9). However, when medical treatment is not enough, surgery is performed (3, 8, 20).

The risk of early relapse of CD for patients having contracted an appendectomy of $P = 0.028$ was observed, and this followed successive relapses. However, the late relapse did not reveal any significance in the appendictomized patients. In addition, most studies have shown that the risk of instantaneous relapse is higher after appendectomy (< 12 months) and decreases over time (13).

Likewise, we noticed complications that were meaningless. Seventeen cases of anal fissure and 21 cases of anal fistula have been reported. A study in France showed that there was an increased risk of anal fistula narrowing in patients with a previous appendectomy; however, there was no impact on the severity of the disease (3).

5.1. Conclusions

From our results, it would appear that the risk of Crohn's disease is associated with a previous appendectomy and may be the onset of the disease. In addition, the association between a previous appendectomy and CD was manifested by ileocecal localization and by symptoms such as constipation.

Footnotes

Authors' Contribution: Conception and design: Zahira Bena Issa, Harir Noria; Siheme Ouali. Administrative support: None; provision of study materials or patients: Zahira Bena Issa, Harir Noria; Siheme Ouali; Lahcen Belhandouz; Aicha Habbar. Collection and assembly of data: Zahira Bena Issa, Harir Noria; Siheme Ouali. Data analysis and interpretation: Zahira Bena Issa, Harir Noria; Siheme Ouali; Lahcen Belhandouz. Manuscript writing: All authors; final approval of manuscript: All authors.

Conflict of Interests: The authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;**365**(18):1713–25. [PubMed ID: 22047562]. https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942.
2. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;**92**(7):1088–103. [PubMed ID: 28601423]. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
3. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;**12**(8):1235–42. [PubMed ID: 16534877]. [PubMed Central ID: PMC4124435]. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1235.
4. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: A review of the literature: The immunology of the vermiform appendix. *Clin Exp Immunol*. 2016;**186**(1):1–9. [PubMed ID: 27271818]. [PubMed Central ID: PMC5011360]. https://doi.org/10.1111/cei.12821.
5. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;**103**(11):2925–31. [PubMed ID: 18775018]. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x.
6. Loureiro ACCF, Barbosa LER. Appendectomy and Crohn's disease. *J Coloproctology*. 2021;**39**(4):373–80. https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.12.004.
7. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: A comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;**96**(3):829–32. [PubMed ID: 11280559]. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03529.x.
8. Riegler G, Caserta L, Esposito I, De Filippo FR, Bossa F, Esposito P, et al. Worse clinical course of disease in Crohn's patients with previous appendectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;**17**(6):623–7. [PubMed ID: 15879724]. https://doi.org/10.1097/00042737-200506000-00006.
9. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;**124**(1):40–6. [PubMed ID: 12512028]. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50021.
10. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2002;**51**(6):808–13. [PubMed ID: 12427781]. [PubMed Central ID: PMC1773455]. https://doi.org/10.1136/gut.51.6.808.
11. Fatemi A, Jazi HH, Emami MH, Kazemizadeh A, Tavakkoli H, Smiley A. Relationship between articular and nonarticular manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Res Med Sci*. 2016;**21**:48. [PubMed ID: 27904594]. [PubMed Central ID: PMC5122034]. https://doi.org/10.4103/1735-1995.183989.
12. Fujita T. Is Crohn's disease associated with appendectomy or appendicitis? *Am J Gastroenterol*. 2009;**104**(5):1324. [PubMed ID: 19319122]. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.39.
13. Liu Z, Lu H, Kiran RP, Ni R, Remzi FH, Shen B. Pre-colectomy appendectomy and risk for Crohn's disease in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2012;**16**(7):1370–8. [PubMed ID: 22528574]. https://doi.org/10.1007/s11605-012-1889-3.
14. Chen D, Ma J, Ben Q, Lu L, Wan X. Prior appendectomy and the onset and course of Crohn's Disease in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;**2019**:7–1. https://doi.org/10.1155/2019/8463926.
15. Benaissa Z, Kanoun K, Zemri K, Harir N, Sellam F, Elmehadji D, et al. Association of inflammatory pathologies and crohn's disease: A retrospective study in the West Algerian Region. *J Drug Deliv Ther*. 2020;**10**(4):161–7.
16. Chen HH, Chao WC, Chen YH, Hsieh TY, Lai KL, Chen YM, et al. Risk of immune-mediated inflammatory diseases in newly diagnosed ankylosing spondylitis patients: A population-based matched cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;**21**(1):196. [PubMed ID: 31464632]. [PubMed Central ID: PMC6716905]. https://doi.org/10.1186/s13075-019-1980-1.
17. Tingstedt B, Johansson J, Nehez L, Andersson R. Late abdominal complaints after appendectomy-readmissions during long-term follow-up. *Dig Surg*. 2004;**21**(1):23–7. [PubMed ID: 14665763]. https://doi.org/10.1159/000075378.
18. Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery*. 2001;**130**(1):36–43. [PubMed ID: 11436010]. https://doi.org/10.1067/msy.2001.115362.
19. Chen M, Yi F, Zhou F, Huang M, Li J, Yan W, et al. Risk factors for initial surgery in patients with Crohn's disease in Central China. *Surg Today*. 2015;**45**(8):1002–8. [PubMed ID: 25524561]. https://doi.org/10.1007/s00595-014-1093-z.
20. Caserta L, de Filippo FR, Riegler G. Relationship between anamnestic evidence of appendectomy and onset and clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;**97**(1):207–8. [PubMed ID: 11811167]. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05409.x.

Résumé de l'Article 04

L'appendicectomie est-elle un facteur de risque d'apparition ou de développement de la maladie de Crohn dans la population de l'ouest algérienne ?

Contexte

La maladie de Crohn se caractérise par une atteinte des intestins, qui peut toucher le tube digestif (de la bouche à l'anus), plus particulièrement l'intestin grêle terminal et le côlon, entraînant une inflammation chronique et récurrente pouvant entraîner des douleurs abdominales chroniques, des diarrhées avec obstruction et/ou des lésions périnéales **(Danese and Fiocchi, 2011; Feuerstein and Cheifetz, 2017)**. Elle touche particulièrement les jeunes.

Habituellement, ces maladies surviennent chez des individus génétiquement prédisposés lorsqu'ils sont soumis à des interactions entre des facteurs environnementaux, génétiques, microbiologiques et immunologiques **(Cosnes, 2006).**

Les risques de la maladie de Crohn semblent être liés à des modifications du macrobiote intestinal ou à des perturbations de la muqueuse et de la génétique intestinale **(Feuerstein and Cheifetz, 2017).**

L'appendicectomie est la procédure chirurgicale la plus courante en chirurgie d'urgence. Elle pourrait moduler la fonction immunitaire de l'intestin, influençant ainsi l'apparition d'une inflammation intestinale **(Kooij *et al.*, 2016).** Cependant, de nombreuses études ont montré une divergence. En effet, certaines ont trouvés que l'appendicectomie est néfaste et peut conduire à une gravité sur l'évolution de la MC ; d'autres ont révélés un risque élevé au début de l'appendicectomie, tandis que d'autres, n'ont rien découvert **(Kaplan *et al.*, 2008; Riegler *et al.*, 2005).**

Cette association est présente de façon continue jusqu'à 20 ans après l'appendicectomie, car elle peut être liée à la période qui suit immédiatement l'appendicectomie. Dans le premier cas, cela suggère fortement l'existence d'un mécanisme biologique sous-jacent, dans le second cas, elle peut être causée par une maladie de Crohn non détectée au moment de l'opération **(Andersson et al., 2003).**

L'objectif de notre étude était d'analyser le risque de maladie de Crohn chez les patients de la population de l'Ouest algérien ayant subi une appendicectomie. Ainsi, nous avons cherché à

étudier la relation entre l'appendicectomie et l'apparition de la MC, ses caractéristiques cliniques et son évolution chez les patients ayant déjà subi une appendicectomie.

Résumé des résultats

- 403 patients atteints de la maladie de Crohn ont été identifiés dont 225 hommes représentant un taux de (55,8%) et 178 femmes représentant un taux de (44,2%). Le sex-ratio homme/femme était d'environ 1,3. L'âge moyen au moment du diagnostic était de (32,00 ± 13,08).
- Sur ces 403 patients atteints de la MC, 81 (20,1%) ont subi une appendicectomie dont 41 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 36,88 ± 12,47. Les patients présentaient des manifestations extra-intestinales (36 cas, p <0,0001). Ajoutons à cela la consommation d'alcool également notée chez ces patients avec un P <0,0001 (tableau 01).
- La localisation la plus fréquente dans le groupe des appendicectomisés était la localisation iléo-caecale avec un taux de (62 ; P = 0,001). Toutefois, une localisation colique a été aussi notée chez 29 patients appendicectomisés.
- Concernant l'appendicectomie et le phénotype, nous n'avons pas noté de signification. Le type inflammatoire était le plus dominant avec un taux de 54,3% par rapport au type sténosant et fistuleux.
- Le traitement de la maladie était souvent médical, en effet, parmi les 81 patients ayant subi une appendicectomie, 18 patients ont pris des traitements immunosuppresseurs, 10 des 5-asa, et 10 cas ont reçu une corticothérapie.
- Lorsque le traitement médical ne suffisait pas, il y avait recours au traitement chirurgical. En effet, sur les 81 patients appendicectomisés, 68 ont été opérés.
- Nous avons noté également la manifestation de nombreuses complications mais qui n'ont aucune association significative entre la MC et l'appendicectomie (p> 0,05) telles que : fissures, Fistule, Abcés anopériénale, etc.

II. Résultats partie moléculaire

Cinquante individus provenant de la population de l'Ouest Algérien ont été sélectionnés pour participer à cette étude portant sur l'analyse du gène IL23R, spécifiquement les polymorphismes rs11805303 et rs10889677, et ce, répartis en deux groupes de 25 individus chacun : 25 patients atteints de la maladie de Crohn et 25 témoins sains. Les caractéristiques cliniques des patients participant à l'étude sont détaillées dans le tableau 12.

I.1 Age et sexe

Tableau 12. Caractéristiques démographiques de la population de l'étude sur les MC

	Témoins	Cas	OR (IC95%)	Valeur P
Age	25 (46.52±16.79)	25 (35.48±14.93)	//	0.02
<20	00	2(08%)	//	0.14
20-40	10 (40%)	12 (48%)	//	0.56
40-60	11 (44%)	7 (28%)	//	0.23
60-80	4 (16%)	4 (16%)	//	1.00
Sexe				
Femme	20 (80%)	12 (48%)	0.231 (0.066-0.810)	0.02
Homme	5 (20%)	13 (52%)	Reference 1.0	

Parmi les 25 patients atteints de la maladie de Crohn, 13 étaient des hommes (soit 52%) et 12 étaient des femmes (soit 48%), ce qui donne un ratio hommes/femmes d'environ 1,08. En revanche, chez les 25 témoins, ce ratio était de 0,25, avec 5 hommes (soit 20%) et 20 femmes (soit 80%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 35,48 ± 14,93 ans pour les patients et de 46,52 ± 16,79 ans pour les témoins **(Tableau 12).** Les patients étaient principalement âgés de 20 à 60 ans au moment du diagnostic, représentant 48% des cas, suivis de la tranche d'âge de 60 à 80 ans et de moins de 20 ans avec des pourcentages respectifs de 28% et de 24%. Quant aux témoins, les tranches d'âge de 20 à 40 ans représentaient 40% des cas, suivies de la tranche d'âge de 40 à 60 ans avec 44% des cas, puis la tranche d'âge de 60 à 80 ans avec 16% des cas.

I.2 Corrélations génétiques

Les analyses moléculaires ont été établies à partir de l'ADN extrait des leucocytes sanguins périphériques. La détermination des génotypes a été réalisée à l'aide de la réaction en chaîne par polymérase (PCR), suivie d'une analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP). Les amorces utilisées dans cette étude sont présentées dans le tableau 08 et 09, et ont permis d'amplifier un produit unique de 470 pb pour le variant (rs10889677) et un autre produit unique de 373 pb pour le variant (rs11805303).

Les produits PCR digérés ont été séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose à 2,5 %, colorés avec le Roti-GelStain Red, et visualisés à l'aide d'un trans-illuminateur UV avant d'être photographiés. Les fragments obtenus après digestion avec MnlI ont produit trois modèles de fragments différents, tels qu'illustrés dans les **(Figures 26,27).**

- **Pour le variant rs10889677**, les fragments des sujets de génotype C/C étaient de 224+165+68+13 pb, ceux des sujets de génotype C/A étaient de 292+224+165+68+13 pb et ceux des sujets de génotype A/A étaient de 292+165+13 pb.
- **Pour le variant rs11805303**, les fragments des sujets de génotype C/C étaient de 198+136+39 pb, ceux des sujets de génotype C/T étaient de 237+198+136+39 pb et ceux des sujets de génotype T/T étaient de 237+136 pb.



Figure 26. Résultats de la digestion (rs10889677)

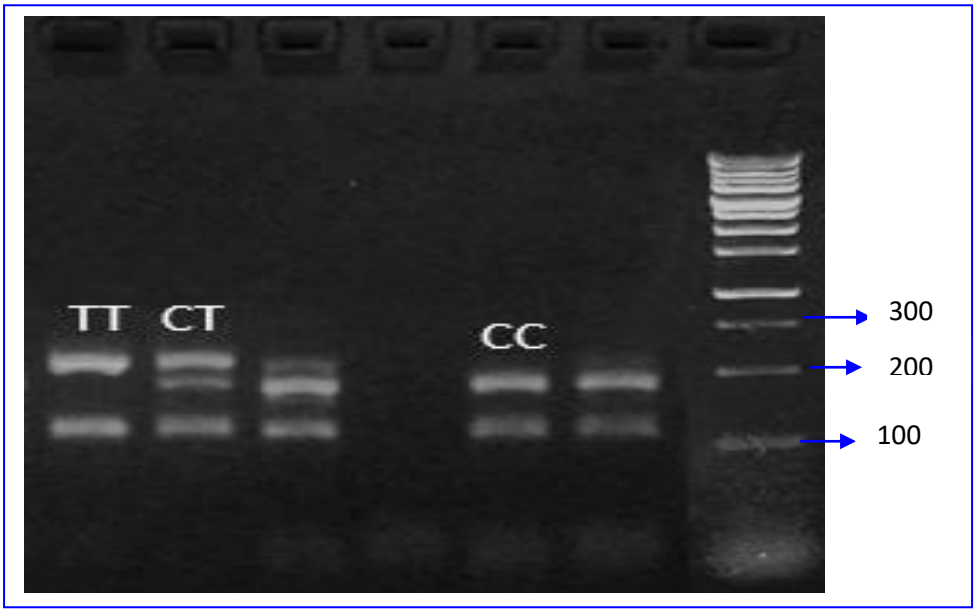


Figure 27.Résultats de la digestion avec MnlI. (rs11805303).

Dans les populations étudiées, tous les SNP analysés étaient en équilibre de Hardy-Weinberg (HWE), tant chez les sujets atteints de la MC que chez les témoins. En effet, il n'y avait pas de différences significatives dans la distribution globale des deux génotypes SNP IL23R entre les patients atteints de la MC et les témoins ($p > 0,05$).

De plus, l'analyse statistique de la distribution des SNP étudiés a montré que chez les patients atteints de MC, les pourcentages de fréquence des génotypes du polymorphisme rs10889677 étaient de 80% pour C/A, 12% pour A/A et 08% pour C/C, tandis que chez les témoins, ils étaient de 64% pour C/A, 28% pour C/C et 08% pour A/A. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. En revanche, pour le polymorphisme du variant rs11805303, les pourcentages de fréquence des génotypes chez les patients étaient de 40% pour C/T, 32% C/C et 28% pour T/T, tandis que chez les témoins, ils étaient de 44% pour C/C, 36% pour C/T et 20% pour T/T **(Tableau 13,14).**

Tableau 13. Distribution des génotypes et des allèles du SNP rs10889677 chez les patients atteints de MC et les témoins sains

Valeur P	OR (95% CI)	Témoins	Cas	Modèle Génotypique/ Modèle Allélique
Reference 1.0 1.200 (0.178-8.073) 5.25 (0.485- 56.801)	0.166 (3.589)	7 (28%) 16 (64%) 2 (08%)	2 (08%) 20 (80%) 3 (12%)	CC 09 CA 36 AA 05
		1.711	1.711	Equilibre de hardy-weinberg
Reference 1.0 4.472 (0.827-24.19)	0.066 (3.388)	7 (28%) 18 (72%)	2 (08%) 23 (92%)	CC AA+CA
Reference 1.0 1.568 (0.239-10.300)	0.637 (0.222)	23 (92%) 2 (08%)	22 (88%) 3 (12%)	CC+CA AA
Reference 1.0 1.625 (0.736-3.582)	(1.449) 0.229	30 (60%) 20 (40%)	24 (48%) 26 (52%)	C 54 (57.4%) A 46 (42.6%)

Tableau 14. Distribution des génotypes et des allèles du SNP rs11805303 chez les patients atteints de MC et les témoins sains

Valeur P	OR (95% CI)	Témoins	Cas	Modèle Génotypique/ Modèle Allélique
Reference 1.0 0.655 (0.182-2.356) 0.519 (0.120- 2.248)	0.649 (0.863)	11 (44%) 9 (36%) 5 (20%)	8 (32%) 10 (40%) 7 (28%)	CC 19 CT 19 TT 12
		0.430	0.430	Equilibre de hardy-weinberg
Reference 1.0 0.599 (0.189-1.898)	0.382 (0.764)	11 (44%) 14 (56%)	8 (32%) 17 (68%)	CC TT+TC
Reference 1.0 0.643 (0.173-2.388)	0.508 (0.439)	20 (80 %) 5 (20%)	18 (72%) 7 (28%)	CC+TC TT
Reference 1.0 0.664 (0.299-1.472)	(1.020) 0.313	31 (62%) 19 (38%)	26 (52%) 24 (48%)	C 57 (55%) T 43 (45%)

L'association des génotypes IL23R avec la maladie de Crohn a été analysée à l'aide de modèles d'hérédité. Aucune correlation significative n'a été trouvée entre les patients et les témoins dans la population de l'Ouest Algérien pour l'un ou l'autre des polymorphismes rs10889677, rs11805303 et la succeptibilité de la maladie de Crohn. Des informations détaillées

sur les pourcentages de fréquence génotypique et allélique pour les polymorphismes IL23R rs10889677 et rs11805303 sont présentées dans les tableaux 13 et 14, respectivement.
Suivant les modèles génétiques on en trouve

- Pour le cas du $\frac{CC}{AA+AC}$ (p = 0,066),
- Pour le cas du $\frac{CC+AC}{AA}$ (p = 0,637),

Et pour les génotypes (A/A vs. C/C et C/A vs. C/C : p = 0,166).

Chez le SNP rs11805303 l'association des génotypes IL23R avec la MC n'a pas été trouvée dans le cadre de modèles génétiques $\frac{CC}{TT+TC}$ (p = 0,382), dans le modèle $\frac{TT}{CC+TC}$ (p = 0,508) et le modèle génétique (C/C vs. T/T et C/C vs C/T : (p = 0,649) **(Tableau 13,14).**

L'analyse allélique a révélé que l'allèle A et T de rs10889677 et rs11805303 était représenté chez les sujets atteints de la MC ainsi que les témoins avec (p = 0,229 ; OR (IC 95 %) = 1.625 (0.736-3.582)) (p = 0,313 ; OR (IC à 95 %) =0.664 (0.299-1.472)). Cependant il n'y avait pas de différences significatives dans les fréquences alléliques des deux SNP de l'IL23R entre les patients atteints de MC et les témoins (p > 0,05). **(Tableau 13,14).**

I.3 Corrélations entre le génotype IL23R et les Caractéristiques cliniques

Le risque d'atteinte iléo-caecale était plus élevé chez les patients masculins que chez les femmes (P=0.013). De plus, les patients féminins étaient plus susceptible d'avoir une maladie périanale que les hommes (27.3% chez les femmes et 11.1% chez les hommes, P=0.369).

La corrélation entre les caractéristiques démographiques et cliniques selon les génotypes IL23R a révélé une association positive entre la localisation iléalo-caecale de la MC et le polymorphisme IL23R (rs11805303 ; rs10889677) avec (P = 0,02 ; P=0.05) et la localisation colique du polymorphisme rs11805303 avec (P=0.008). Cependant, aucune corrélation génotype-

localisation (Iléocolique, Haute, Anal) n'a été remarquée pour le SNP IL23R (rs11805303 ; rs10889677).

En revanche, le phénotype le plus fréquent était le phénotype inflammatoire. Les résultats ont montré que le phénotype clinique de la MC a une association significative de 0.028 du rs11805303 observée chez les patients souffrant de phénotype périanale.

Le statut tabagique a été classé comme suit :

Non-fumeur, ex-fumeur ou fumeur actuel, tant pour les patients que pour les témoins. Selon le génotype IL23R, le test du chi-deux de Pearson a montré un risque plus faible de développer la maladie chez ceux portant le rs11805303 avec P= 0.028. De plus, l'appendicectomie est néfaste et peut conduire à une gravité sur l'évolution de la MC. Notre étude a révélé une incidence sur l'évolution de la MC chez les patients portant le SNP C/A (rs10889677).

En outre, les patients souffrant des maladies gastro-intestinales, peuvent également présenter un grand nombre de manifestations extra-intestinales dont les plus fréquentes sont les MEI articulaires et hématologique (40%) suivie par des manifestations ophtalmologiques, cutanées et vasculaires. Dans notre enquête nous avons obtenu une association positive entre les manifestations cutanéo-muqueuse de la MC et le polymorphisme IL23R (rs10889677) (P=0.002). Aucune signification n'a été trouvée pour le deuxième variant rs11805303.

Enfin, les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune association entre les antécédents familiaux, médicaux, chirurgicaux et les génotypes IL23R. De plus, le traitement chirurgical n'a pas été associé à ces génotypes et une association significative a été montrée avec un faible risque de la susceptibilité ou de la sévérité de la MC pour les sujets atteints de la tuberculose (TBC) P=0.046.

Chapitre 3 :

Discussion

Discussion

Etude épidémiologique

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des troubles intestinaux chroniques récurrents **(Bruining *et al.*, 2015)**. Elles surviennent généralement chez les enfants et les jeunes adultes. Avec la recrudescence de la population mondiale vieillissante, les patients âgés sont devenus un nouveau sous-groupe, notamment en raison de la multi morbidité souvent concomitante et du retard de diagnostic **(Cantoro *et al.*, 2017; Corazza *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2018)**.

La MC implique, dans des proportions variables des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le microbiote intestinal qui joue un rôle dans l'apparition de cette pathologie. L'hypothèse étiologique actuelle décrit cette pathologie comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale à la microflore intestinale, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés **(Kökten *et al.*, 2016).**

Au cours de notre période d'investigation qui s'est étalée sur cinq années, un total de 437 cas de maladie de Crohn a été enregistré dans les services de gastro-enterologie et chirurgie de l'hôpital de Sidi Bel Abbes et de l'hôpital d'Oran.

La présente étude est l'une des enquêtes les plus rares réalisées au niveau de l'Afrique du Nord en général et au niveau de l'Algérie en particulier. D'après le taux de sex-ratio obtenu de 1,6, nous avons confirmé que la plupart des patients diagnostiqués avec la maladie de Crohn étaient des hommes, ce qui était compatible avec les résultats de nombreux auteurs tels que ceux de **(Aida *et al.*, 2018; Al Fadda *et al.*, 2012; Aljebreen *et al.*, 2014)** et en contradiction avec les résultats de **(Caini *et al.*, 2016)**, où la dominance était féminine. Dans notre étude, nous avons aussi d'une part évalué les caractéristiques cliniques et les résultats à long terme des patients âgés et d'autre part l'influence de l'âge au moment du diagnostic sur les caractéristiques de base et l'évolution de la maladie. En effet, l'enquête a révélé une prédominance masculine chez les jeunes patients par rapport aux patients âgés. Cependant, dans d'autres études, la prédominance était féminine (**Song *et al.*, 2018**). Les patients ayant subi une appendicectomie présentaient généralement un risque élevé d'être hospitalisés pour une MC. Néanmoins, la moitié d'entre eux étaient des femmes (**Andersson *et al.*, 2003 ; Cosnes, 2006**).

L'étude rétrospective a montré que l'âge moyen auquel les patients ont été diagnostiqués était de 32,00 ± 13,08 comme l'ont rapportées les études de (**Andersson *et al.*, 2003 ; Fatemi *et al.*, 2016**). De même l'âge moyen pour développer la maladie de Crohn était d'environ de 51.06 ans, allant de 19 à 80 ans. Toutefois, la tranche d'âge la plus touchée était celle des (20-40 ans). Sur les 437 patients atteints où l'âge des jeunes patients était <60 ans et l'âge des patients âgés était >60 ans **(Hwang *et al.*, 2017)** on a retrouvé les proportions respectives suivantes : 402 (92%) avec un âge de diagnostic de 40,37±139,75 chez les jeunes patients et 35 (8%) avec un âge de diagnostic de 65,48±11,43 chez les patients âgés, ce qui est similaire aux résultats de (**Cantoro *et al.*, 2020 ; Triantafillidis *et al.*, 2000**). Parmi les patients, qui ont noté un âge moyen de 36,88 ± 12,47 sont ceux des zones urbaines où 81 (20,1 %) cas ont subi une appendicectomie, ce qui coïncide avec les conclusions de plusieurs auteurs comme ceux de **(Fatemi *et al.*,2016 ; Feuerstein et Cheifetz, 2017 ; Fujita, 2009 ; Liu *et al.*, 2012**).

L'apparition de la MC peut entraîner un plus grand nombre de cas de maladie iléale, car une douleur abdominale aiguë dans le quadrant inférieur droit peut indiquer une maladie de Crohn dite iléale **(Cosnes, 2006)**. Cependant, notre étude a révélé que la localisation la plus fréquente était la localisation iléo-cæcale.

Nous avons remarqué d'une association significative entre la localisation iléo-cæcale et l'appendicectomie réalisée avant la MC avec un taux de (P = 0,001), ce qui correspond aux résultats d'autres auteurs qui ont décelé une association significative de l'appendicectomie avec la localisation iléo-cæcale **(Benaissa et al., 2020; Chen et al., 2019; Fatemi et al., 2016).** De plus, nous avons enregistré une association significative de la localisation iléo-caecale et de la localisation colique avec le sexe et l'âge comme cela a été noté dans différentes études **(Herzog *et al.*, 2018; Severs *et al.*, 2018).**

En France, en Hongrie et aux Etats-Unis, il a été montré que l'atteinte du côlon chez les personnes âgées était au moment du diagnostic **(Fumery *et al.*, 2016; Nguyen *et al.*, 2017; Saad *et al.*, 2016).** La localisation la plus fréquente était beaucoup plus la localisation colique suivie de la localisation iléo-caecale avec une association significative P=0,002 **(Fumery *et al.*, 2016)**.

Contrairement aux patients plus jeunes, la localisation la plus fréquente était la localisation iléo-caecale **(Benaissa *et al.*, 2020; Cantoro *et al.*, 2020)** suivie de la localisation colique comme l'a montré l'étude de Charpentier et al. où l'atteinte colique a été observée chez près de 90% des patients âgés dans le Nord de la France, bien que la différence soit statistiquement non

significative au niveau de la localisation du tractus gastro-intestinal supérieur et moins fréquente chez les personnes âgées **(Charpentier *et al.*, 2014)**. Dans les pays occidentaux, la MC chez les personnes âgées est bien caractérisée par la prédominance de la localisation colique pure **(Fumery et al., 2016; Hwang *et al.*, 2017).** En revanche, certaines études portant sur des patients coréens ont révélé que l'intestin grêle était la localisation la plus fréquente dans tous les groupes d'âge **(Hwang *et al.*, 2017)**.

Les patients peuvent présenter un ou plusieurs phénotypes au cours de leur maladie; ils passent souvent d'un état inflammatoire à un état de sténose ou de pénétration. Malheureusement, il n'existe pas de traitement curatif et la plupart des patients doivent subir au moins une résection chirurgicale **(Cheifetz, 2013)**. Dans notre étude, la différence de diagnostic n'était pas significative puisque chez 35 patients âgés atteints de la maladie de Crohn, le caractère de la maladie était le phénotype inflammatoire, ce qui est similaire à l'étude de Geoffrey et al. où il a été remarqué que le comportement le plus fréquent dans les deux groupes “adulte et personne âgés” était le phénotype inflammatoire **(Fumery *et al.*, 2016; Nguyen *et al.*, 2017).** D'autres ont suggéré qu'il est possible d'avoir une maladie colique isolée et un phénotype inflammatoire de la maladie avec des complications moins pénétrantes ou une maladie périanale **(Nguyen *et al.*, 2017).**

Une fois de plus, nos résultats ont confirmé qu'il n'y avait pas d'association significative entre l'appendicectomie et le phénotype. En effet, le type inflammatoire était le plus dominant suivi respectivement du type sténosant, fistuleux et anopérinéal ; ce qui concorde avec les résultats de Chen et Cosnes **(Benaissa *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2019; Cosnes, 2006)** où ils ont révélé qu'une appendicectomie antérieure n'influençait pas le phénotype ou l'évolution de la MC.

Le diagnostic précoce de la maladie de Crohn est relativement difficile **(Song *et al.*, 2018)**, ce qui reste un problème médical difficile pour les gastro-entérologues. En effet, chez certains patients âgés, les symptômes sont similaires à ceux des jeunes, alors que chez d’autres le diagnostic peut être difficile car la présentation clinique peut différer de celle des patients plus jeunes. Ces derniers se plaignent soit de moins de symptômes **(Duncan *et al.*, 2010; Kim and Taleban, 2019)** ou présentent moins de symptômes typiques observés chez les patients plus jeunes, à savoir la diarrhée, la perte de poids et les symptômes extra-intestinaux **(Kim and Taleban, 2019).** Une association significative de 0,003 et 0,04 des patients âgés a été observé présentaient des symptômes d'arrêt de la matière et des gaz ainsi que des vomissements par

rapport aux patients jeunes où l'association était hautement significative <0,001(**Triantafillidis *et al.*, 2000).** De même les deux groupes souffraient de douleurs abdominales comme présenté dans les études de **Song *et al*,. 2018.**

D'autres comorbidités associées à l'âge avancé peuvent entraîner des affections qui ressemblent à la MC **(Gajendran *et al.*, 2018)**. Les patients âgés peuvent être asymptomatiques, et le fait de ne pas considérer la maladie de Crohn comme un diagnostic possible peut entraîner un retard important dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique appropriée **(Kim and Taleban, 2019; Triantafillidis *et al.*, 2000)**. Les données concernant l'évolution clinique de la maladie de Crohn chez les personnes âgées varient considérablement selon les pays.

Parmi les 81 patients ayant subi une appendicectomie, 25 cas souffraient de douleurs abdominales aiguës dans le quadrant inférieur droit, ce qui est similaire aux études d'Andersson **(Andersson *et al.*, 2003; Tingstedt *et al.*, 2004).** Les douleurs abdominales causées par le début de la maladie de Crohn et non détectées au moment de l'appendicectomie peuvent également expliquer en partie l'association, comme l'indiquent certains auteurs **(Frisch *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2016).**

Quel que soit l'âge, les thérapies médicales et chirurgicales comportent un certain risque et des effets indésirables potentiels qui doivent être soigneusement évalués et discutés avec les patients **(Cantoro *et al.*, 2020).** En ce qui concerne les examens de laboratoire (tests biologiques, Sd inflammatoire le plus souvent positif avec Sd anémique, hypo albumine et hyperlococytose), il a été constaté qu'il n'y avait pas de différence significative entre ceux des jeunes et ceux des personnes âgées à l'exception des examens les plus fréquents tels que (lavement baryté, téléthorax ainsi que fibroscopie). Ceci est cohérent avec d'autres résultants **(Cantoro *et al.*, 2020)**.

Les signes biologiques les plus altérés chez nos patients étaient :

- CRP >11mg/L, Vs 1h (>7mm) ; 2h (>11mm) avec une association non significative comme rapporté par (Cohen et al., 2019; Liu et al., 2016).
- L'anémie chez les hommes (<130) et les femmes (<120) comme l'ont remarqué **(Bandyopadhyay *et al.*, 2015; Mücke, 2016).**
- Seul 2 % des patients ont effectué l'évaluation sérologique avec un ASCA positif pour la présence d'anticorps dirigés contre les mannanes, en particulier l'Anti-Saccharomyces Cerevisiae "ASCA".

Gologan S et al(2012) ont trouvé que les IgA et IgG les plus élevés sont liés à un âge plus jeune au diagnostic et à des phénotypes plus agressifs chez les patients roumains atteints de la MC **(Huang & Chen, 2016; Gologan *et al,* 2012).**

- 7,1 % de nos patients avaient un TBC positif. Même constat faite dans, les études de **(Rais *et al.,* 2018)** puisqu'ils ont noté que le tube digestif peut également être touché par la tuberculose et considéré comme une maladie granulomateuse. Par conséquent, il serait inapproprié et même dangereux de traiter un patient qui souffre en réalité de la maladie de Crohn avec un traitement antituberculeux.

Dans notre troisième travail, une association hautement significative a été notée entre la pathologie inflammatoire et la maladie de Crohn (44,7%). Ces résultats sont similaires à ceux de **(Basturk *et al.,* 2018; Hsu *et al.,* 2017; Loureiro and Barbosa, 2019).** D'autres PI ont été trouvés dans notre étude, à savoir les ulcères qui apparaissent dans le groupe d'âge de moins de 20 ans et l'anémie inflammatoire notée dans la tranche d'âge <20 et 20-40 ans. Tous deux avec une association significative. Ceci est cohérent avec les résultats de **(Herzog *et al.,* 2018).**

Afin de contrôler l'inflammation et de soulager la douleur dans la maladie de Crohn, l**e** traitement prescrit en première intention est médicamenteux**.** Le choix du médicament et de la voie d'administration dépend de l'intensité des symptômes et de leur localisation dans le système digestif. Il vise à contrôler et à mettre le patient en rémission et prévenir les rechutes.

Certains patients ont été traités par les 5-ASA, cette prescription a également été notée dans l'étude de **(Liu *et al.,* 2016),** d'autres ont été traités avec des immunosuppresseurs pour calmer les réactions inflammatoires. Le traitement par biothérapie (TNFalpha), s'est avérée efficace pour induire une rémission et prévenir la récidive postopératoire de la maladie, comme l'a été indiqué dans les enquêtes d'Al Fadda et Burger **(Al Fadda *et al.,* 2012; Burger and Travis, 2011)**. Ces médicaments sont généralement utilisés pour maintenir la rémission après un traitement d'attaque **(Hiller *et al.,* 2019; Liu *et al.,* 2016).**

La biothérapie (50 contre 7, p=0,20), les immunosuppresseurs (104 contre 6, p=0,25) et le 5-asa (85 contre 6, p=0,57) étaient les plus utilisés dans le groupe le plus âgé. La faible utilisation des corticostéroïdes dans le groupe des plus âgés pourrait s'expliquer par un risque plus élevé de complications liées à ces medicaments **(Cantoro *et al.,* 2020).** Dans la MC, les thiopurines et les agents anti-TNF sont souvent utilisés dans le cadre postopératoire pour la prévention ou le

traitement de la récidive postopératoire**(Domènech *et al.*, 2017; Mañosa *et al.*, 2018**). Certaines études ont constaté que l'utilisation de la thiopurine dans le groupe de patient âgé pouvait être un marqueur de la progression de l'agressivité de la maladie, alors que d'autres ont trouvé qu'elle pouvait impliquer une évolution plus douce. Cependant, ceci doit être interprété avec prudence ; les thiopurines ne sont généralement pas recommandées pour les patients âgés **(Mazor *et al.*, 2013; Taleban *et al.*, 2016).**

La diversification des risques chez les patients atteints de la MC nous aidera à prédire leur évolution et à planifier leur traitement, en réduisant le recours à la chirurgie **(Chen *et al.*, 2015).**

Cependant, lorsque le traitement médical ne suffit pas, ou a échoué, l'intervention chirurgicale à un moment donné devient nécessaire pour soulager les symptômes et traiter les éventuelles complications.

La morbidité postopératoire est dominée par la l'apparition d'une récidive et nécessite une reprise chirurgicale, ce qui concorde avec les résultats de **(Can *et al.*, 2015).**

En fait, la majorité des patients sont passés par la chirurgie via le service de gastroentérologie avec un taux allant de 79% à 91,3% comme le confirment les résultats d'Aghazadeh et al, d'Al Fadda et al et de Ballester Ferré et al.**(Aghazadeh *et al.*, 2005; Al Fadda *et al.*, 2012; Ballester Ferré *et al.*, 2018).** Nous avons confirmé une fois de plus que l'évolution postopératoire était favorable dans la majorité des cas. L'objectif de la chirurgie est de permettre un bon contrôle des lésions tout en réalisant une résection intestinale la plus économique possible. Dans la majorité des cas, le risque de chirurgie était à peu près similaire dans les deux groupes (73,4 % vs 82,8 %, p = 0,22). Les personnes âgées ont des taux cumulatifs de chirurgie plus élevés que leurs homologues plus jeunes **(Cantoro *et al.*, 2020).** Ces résultats sont similaires à ceux révélés dans les études portant sur des populations françaises et hongroises diagnostiquées à un âge ≥ 60 ans et < 60 ans **(Hwang *et al.*, 2017).**

D'autres études ont suggéré qu'il existe des complications et que la nécessité de la chirurgie n'est pas directement proportionnelle à la gravité de la maladie. Elle reste nécessaire en cas de complications, de sténoses ou d'abcès **(Cantoro *et al.*, 2020)**. Nous avons également trouvé d'autres complications chez nos patients, comme les fistules anales, qui étaient plus fréquentes chez les jeunes et les patients âgés avec un P=0,04, suivies des fissures anales et des abcès ano-périnéaux **(Song *et al.*, 2018)**. Une étude réalisée en France a montré qu'il existait un risque

accru de rétrécissement de la fistule anale chez les patients ayant subi une appendicectomie antérieure, mais qu'il n'y avait pas d'incidence sur la gravité de la maladie**(Cantoro *et al.*, 2017).**
Les manifestations cliniques dépendent de la localisation des différents segments du tube digestif et diffèrent d'un patient à l'autre. Elles peuvent être accompagnées de signes généraux et plus rarement par des signes extra-intestinaux.
Avec les données de plusieurs séries **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Kooij *et al.*, 2016),** nous avons également rapporté que plus de la majorité de nos patients (P <0,0001) souffraient de manifestations extra-intestinales.
L'atteinte articulaire est la manifestation extra-digestive la plus fréquente dans la maladie de Crohn. Dans notre étude, l'arthralgie est la manifestation inflammatoire extra-digestive la plus fréquente. Elle atteint des taux significativement plus élevés dans la tranche d'âge 20-60 ans. Ces résultats sont identiques à ceux de **(Herzog *et al.*, 2018)**.
D'autres études **(Bae *et al.*, 2017; Herzog *et al.*, 2018; Hiller *et al.*, 2019; Hsu *et al.*, 2017)** ont montré que la maladie de Crohn développe des signes de spondylarthrite ankylosante (SA) touchant les articulations dont celle de la colonne vertébrale. 7,5 % de nos patients ont développé une SA. Néanmoins, dans d'autres études **(Bae *et al.*, 2017; Bandyopadhyay *et al.*, 2015; Subramaniam *et al.*, 2015)**, l'arthrite était la plus rapportée ainsi, nous n'avons noté dans notre étude que 2,4% de patients qui l'ont développé
Parmi les 35 patients âgés, la majorité souffrait de douleurs extra-intestinales, y compris des douleurs articulaires, des problèmes oculaires ainsi que des problèmes dermatologiques comme l'a montré l'étude de Triantafillidis et al **(Triantafillidis *et al.*, 2000).**
La maladie de Crohn reste une maladie méconnue et encore mal définie. Toutefois, les progrès de la médecine ont permis d'aller vers l'existence d'autres facteurs de risque à savoir : le tabagisme, l'alcoolisme et l'appendicectomie qui se sont avérés être des facteurs de risque. De nombreux chercheurs ont mené des études sur la corrélation entre la MC et l'appendicectomie. En fait, certaines études ont montré que l'appendicectomie n'est pas un facteur de risque pour la MC, alors que d'autres la considère comme impliquée dans l'augmentation de l'apparition de la maladie et l'aggravation du pronostic **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Loureiro and Barbosa, 2019; Radford-Smith, 2002; Reif *et al.*, 2001).**
Dans notre étude, les patients étaient fumeurs, l'effet du tabagisme sur la maladie de Crohn reste encore mystérieux. Cependant les études de Cosnes et al **(Cosnes et al., 2011)** ont montré que

l'incidence de la maladie de Crohn était faible chez les populations asiatiques et africaines ayant un taux de tabagisme élevé par contre, elle est élevée chez les populations suédoises et canadiennes présentant un faible taux de tabagisme. De plus, l'étude de Cosnes et al **(Cosnes *et al.*, 2011**) et également celle de Bandyopadhyay et al **(Bandyopadhyay *et al.*, 2015)** ont remarqué une apparition précoce de la MC suite au tabagisme entraînant un plus grand nombre d'interventions chirurgicales, des taux plus élevés de maladie récurrente postopératoire et un besoin plus fréquent d'immunosuppression. Par conséquent, des études supplémentaires sont necessaries **(Song *et al.*, 2018).**

Des réponses immunitaires différentes liées à l'âge et un microbiote intestinal différent peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse **(Taleban *et al.*, 2015).** Une améta-analyse de plusieurs études a montré que, malgré l'hétérogénéité, il existe toujours un risque relatif plus élevé de développer une maladie de Crohn après une appendicectomie **(Kaplan *et al.*, 2008; Loureiro and Barbosa, 2019).**

Sur la base des facteurs de risque, 17% de nos patients ont subi une appendicectomie ce qui concorde avec les études de **(Feuerstein and Cheifetz, 2017; Kaplan *et al.*, 2008; Loureiro and Barbosa, 2019).** De plus, Il a été enregistré après une appendicectomie, un risque de développer une maladie de Crohn. Ce risque est le plus élevé dans les 4 années suivantes selon les études de **(Kaplan *et al.*, 2008; &Oslash *et al.*, 2012).**

Suite à des rechutes successives constatées sur les patients ayant subi une appendicectomie, le risque de rechute précoce de la MC a été observé

En revanche, la rechute tardive n'a pas révélé de signification chez les patients appendictomisés. Par ailleurs, la plupart des études ont montré que le risque de rechute instantanée est plus élevé après une appendicectomie (<12 mois) et diminue avec le temps **(Liu *et al.*, 2012).**

Etude moléculaire

Le nombre de patients atteints de la MICI et en particulier de la MC a nettement augmenté ces dernières années dans les pays en voie de développement.

En Algérie, les résultats des cas-témoins nous ont montré une légère prédominance féminine avec un taux de 64.7 % comme nous avons pu le voir dans les résultats de **(Doecke *et***

***al.*, 2015; Karimkhani *et al.*, 2018).** Bien que la cause des MC soit inconnue, la génétique, l'environnement, l'immunité et la flore intestinale peuvent tous contribuer au développement de la maladie **(Hanauer, 2006; Karimkhani *et al.*, 2018).** Plusieurs gènes ont été signalés comme étant associés à cette maladie à savoir le CARD15/NOD2, le TNFα, ATG16L1 et l'IL23R **(Horowitz *et al.*, 2017; Mirkov *et al.*, 2017).**

Ces dernières années, la molécule IL23R et ses variantes ont fait l'objet d'une étude approfondie dans le cadre des maladies auto-immunes. Ses associations ont été décrites avec plusieurs maladies, comme la MC, le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante, et également dans le syndrome de Sjo¨gren et le lupus érythémateux systémique **(Pidasheva *et al.*, 2011; Safrany *et al.*, 2013).**

L'étude du gène IL23R a été lancée par Duerr, qui a découvert une association entre le gène IL23R et les MICI, et a signalé plusieurs SNP fonctionnels indépendants du gène et de sa région voisine, qui sont sensibles (rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11805303, rs11209032) ou protecteurs (rs7517847) de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU) chez des sujets non juifs **(Duerr *et al.*, 200; Magyari *et al.*, 2014).**

Duerr et al. ont signalé un lien étroit entre les polymorphismes de l'IL23R et les MICI. Il a également démontré que l'IL-23R est associé aux maladies auto-immunes en particulier la MC **(Duerr *et al.*, 2006; Karimkhani *et al.*, 2018).** En effet, des études antérieures ont confirmé que l'IL23 et l'IL23R activent la voie de signalisation JAK2/STAT3 conduisant à l'induction du TH17 et contribuant à la pathogenèse des MICI. La surexpression de l'IL23 dans les tissus et le sérum des patients atteints de MICI est un facteur important de la pathogenèse des MICI **(Karimkhani *et al.*, 2018; Sanchez-Muñoz *et al.*, 2008).**

Selon l'étude de Ferguson et al, le variant rs10889677 est situé dans la région 3 non traduite conduisant à une surexpression du récepteur. La surexpression du récepteur fait augmenter la libération d'IL17, qui favorisera la différenciation des cellules T auxiliaires Th1 vers une sous-population Th17. Les effets induits conduiront à la libération d'autres cytokines telles que le TNFalpha, renforçant ainsi l'inflammation chronique. De plus, le variant rs10889677 est associé à une augmentation des niveaux de production de l'ARNm et de la protéine IL-23R qui peut affecter la stabilité, la localisation de l'ARNm et l'efficacité de la traduction en position 2284 (C➔A). Par contre les variants introniques de l'IL23R rs11805303 effectuent un changement C➔T en position 48348 **(Ferguson *et al.*, 2010; Safrany *et al.*, 2013).**

Dans la présente étude, nous avons examiné l'association du variant génétique IL23R (rs10889677 ; rs11805303) avec la MC chez des patients et des témoins Algérien.

Après l'étude initiale à l'échelle du génome, nous avons constaté de nombreuses études qui ont identifié des associations entre le gène IL23R et la maladie de Crohn. Cette découverte a été largement reproduite dans différentes populations **(Baptista *et al.*, 2008; Magyari *et al.*, 2014; Safrany *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2012).**

Lors de l'analyse d'association de génotype, nous n'avons pas trouvé un effet significatif sur la MC et le modèle d'association génétique rs11805303 et rs10889677 dans la cohorte de l'Ouest Algérien. Ceci est en accord avec l'étude de réplication réalisée au Japon et à la nouvelle Zélande où les résultats ont montré une absence d'association sur les cohortes étudiées **(Ng *et al.*, 2017)**. De même, une étude menée dans une population chinoise n'a montré aucune différence significative dans la fréquence des allèles ou du génotype du polymorphisme rs11805303 entre les patients atteints de la MC et les témoins **(Xu *et al.*, 2015).**

Selon nos résultats, le modèle d'association génétique du polymorphisme rs10889677 et rs11805303 ne présente pas d'association significative tant pour les patients que pour les témoins, ce qui est cohérent avec les résultats **(Safrany *et al.*, 2013).** D'autres études, ont révélé que le polymorphisme rs10889677 du génotype CC est plus marqué dans la population Hongroise, en revanche l'enquête de Sara Karimkhani et al ont constaté une similitude dans le nombre du génotype CC et CA **(Karimkhani *et al.*, 2018; Magyari *et al.*, 2014)**.

L'étude de Bin In a découvert que le modèle allélique et le modèle génotypique dominant augmentent le risque de la MC, à l'exception du modèle récessif du polymorphisme rs10889677 **(Ni *et al.*, 2014)**. Il a été également démontré que l'origine ethnique avait un effet sur la relation entre le polymorphisme rs10889677 et le risque de la MC et de la RCH. Ces résultats sont incohérents avec les résultats trouvés dans notre enquête **(Zhu *et al.*, 2020)**. Chez les Asiatiques ce polymorphisme n'était pas associé à la MC par contre chez les Caucasiens il n'est pas associé à la RCH. Enfin, ces résultats peuvent être dus à la différence d'origine ethnique, d'âge, de sexe et de comportement entre les deux populations. Ainsi, d'autres études cas-témoins sont encore nécessaires pour confirmer la contribution de l'IL-23R rs10889677 à la maladie de Crohn dans la population Asiatique***(Zhu et al., 2020).***

Il a été constaté dans les travaux de Zhu et al, que les facteurs de risque de la MC sont dus au modèle dominant du polymorphisme rs10889677 **(Zhu *et al.*, 2020).** De plus, dans notre série

d'étude aucun risque d'association n'a été détecté dans les modèles de la combinaison génotypique.

Concernant l'allèle du variant (rs11805303) dans la région de la protéine IL23R, qui constitue une association génétique largement étudiée dans la MC, il n'était pas présent dans le groupe de patients de **(Niriella *et al.*, 2018)**. Contrairement aux Caucasiens, l'allèle de l'IL23R a été signalé comme étant associé à la RCH chez les patients chinois **(Lv *et al.*, 2012)** par plusieurs groupes d'étude. Cependant, il n'a pas été observé en Asie du Sud **(Mahurkar *et al.*, 2011; Niriella *et al.*, 2018).** Dans notre étude qui englobe les SNP rs10889677 et rs11805303, aucune association génétique n'a été trouvée.

Il est à noter que, Duerr et ses collègues dans leur étude originale ont mis en évidence l'implication de l'IL-23R dans le risque de la MC chez une population à localisation iléale **(Duerr et al., 2006).** En revanche, le phénotype le plus fréquent était le phénotype inflammatoire. Les résultats ont montré que le phénotype clinique périanal de la MC a une augmentation significative de 0.028 de la fréquence du génotype rs11805303. Cependant, l'étude de Ferguson et al a trouvé une association significative d'un phénotype sténosant du même SNP **(Ferguson et al., 2010).**

Il n'existe pas d'études sur les mécanismes qui examinent directement la relation entre le tabagisme et l'IL23R et/ou la voie de l'IL23 dans les MICI humaines. Toutefois, l'analyse de l'expression protéique de l'IL-17A, de l'IL-22 et de l'IL-23 dans des biopsies bronchiques provenant des non-fumeurs en bonne santé, de fumeurs en bonne santé et de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive a permis d'identifier des corrélations positives entre le nombre de cellules immunoréactives et le statut tabagique **(Doecke *et al.*, 2015)**. Le tabagisme peut également influencer le microbiome local, entraînant une réponse immunitaire intestinale pro-inflammatoire, dépendante de l'IL-23 et pilotée par l'IL-17**(Benjamin *et al.*, 2012; Doecke *et al.*, 2015).** Pour notre travail, le test du chi-deux de Pearson a montré dans notre population un risque réduit entre le tabac et le génotype d'IL23R (rs11805303) avec un P= 0.028.

Nous avons obtenu éventuellement une association positive de poussée entre les manifestations cutanéo-muqueuse de la MC et le polymorphisme IL23R (rs11889677). Il est intéressant de noter que d'autres études ont trouvé également des associations avec des manifestations extra-intestinales de la maladie **(Ferguson *et al.*, 2010).**

Chapitre 4 : Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La maladie de Crohn est une pathologie douloureuse et invalidante. En Algérie sa prise en charge n'est pas vraiment une sinécure tant le diagnostic prend généralement des mois, voire des années pour être élucidé. Les données épidémiologiques sur cette maladie sont très limitées en Algérie. Notre travail a assemblé une étude épidémiologique des patients atteints de la MC et une étude expérimentale dans le but d'examiner la relation entre le polymorphisme de l'IL23R et la MC.

Au terme de notre étude, nous avons pu constater que la maladie de Crohn est une pathologie fréquente qui pose des problèmes de santé publique. L'approche épidémiologique a permis de mettre en évidence une prédominance chez la population masculine dans l'Ouest Algérien.

Notre étude a montré également que l'association de pathologies inflammatoires et de la maladie de Crohn était plus fréquente chez les hommes, que la MC est hétérogène selon l'âge au moment du diagnostic, et qu'elle touche souvent des sujets jeunes avec une localisation iléocæcale dominée par des manifestations extra-intestinales.

Il semble que la maladie de Crohn chez les personnes âgées suit généralement le même schéma clinique que chez les jeunes, avec quelques exceptions liées principalement au type d'apparition des symptômes et à l'évolution de la maladie. La prise en charge de ce groupe de patients devient de plus en plus importante, car nos résultats ont mis en évidence une localisation colique et des manifestations extra-intestinales chez ces derniers.

Nous avons également constaté que selon l'âge et le moment du diagnostic, la résection intestinale était sigmoïdienne et pouvait développer une maladie plus agressive avec une atteinte de la fistule anale.

D'après nos résultats, il semblerait que le risque de la maladie de Crohn est associé à une appendicectomie antérieure et qui peut être à l'origine de la maladie. De plus, l'association d'une appendicectomie antérieure et de la MC peut se manifestait par une localisation iléocaecale et par des symptômes tels que la constipation.

Le diagnostic de la pathologie est facile et sa prise en charge reste multidisciplinaire. Malgré un traitement médical bien conduit, des cas compliqués sont fréquemment observés. La sanction thérapeutique reste chirurgicale, ce qui ne protège pas le patient de la survenue d'une récidive.

Nos résultats expérimentaux ont fait l'objet d'une étude approfondie sur la molécule IL23R et ses variantes. Nous avons conclus qu'il n'y avait aucune association entre le génotype d'il23R (rs10889677 ; rs11805303) et les cas témoins. En revanche, chez les patients MC, il existait une corrélation entre les caractéristiques démographiques et cliniques selon les génotypes d'IL23R. En conséquence une association significative des SNP d'IL23R peut être une susceptibilité à la MC avec une localisation iléale, un phénotype périanal.

En outre, les patients souffrant des maladies gastro-intestinales, peuvent également présenter un grand nombre de manifestations extra-intestinales. Dans notre enquête nous avons obtenu une association positive entre les manifestations cutanéo-muqueuse de la MC et le polymorphisme IL23R (rs11889677).

Néanmoins, d'autres études approfondies restent nécessaires afin de mieux comprendre l'implication et l'association de la susceptibilité ainsi que la sévérité des polymorphismes d'IL23R et de valider nos résultats.

Comme perspectives, et selon les résultats obtenus, nous suggérons les études suivantes :

- ✓ Le pourquoi de la prédominance masculine,
- ✓ Identification des facteurs de risque de l'agressivité de la maladie chez les personnes âgées,
- ✓ Les raisons de l'évolution de la maladie chez les personnes appendicectomisés,
- ✓ Des études sur le régime alimentaire, vu l'impact qu'il peut avoir sur le développement de la MC et son évolution,

  Réévalués les études avec des échantillons plus importants d'individus avec une concentration sur l'identification de nouveaux variants de susceptibilité à la MC,
- ✓ Etude sur la globalité des SNP et non séparé,
- ✓ L'analyse d'haplotype et le déséquilibre des SNP,
- ✓ Optimisation des schémas thérapeutiques, et détermination du blocage de la fonction de l'IL-23 avec évaluation du risque à long terme de ces approches.

References

Références

A

Abegunde, A.T., Muhammad, B.H., Ali, T., 2016. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 22, 7625. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7625

Abraham, C., 2009. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 13.

Aggeletopoulou, I., Assimakopoulos, S.F., Konstantakis, C., Triantos, C., 2018. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 24, 4093–4103. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i36.4093

Aghazadeh, R., Zali, M.R., Bahari, A., Amin, K., Ghahghaie, F., Firouzi, F., 2005. Inflammatory bowel disease in Iran: A review of 457 cases. J. Gastroenterol. Hepatol. 20, 1691–1695. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03905.x

Aida, I., Meddour, Y., Kadiri, H., Smara, M., Bousseloub, A., Kecili, L., Gamar, L., Belhocine, K., Boussafsaf, M.-A., Debzi, N., Aouichat-Bouguerra, S., Chaib, S., 2018. T300A variant of AT16L1 gene in a cohort of Algerian Crohn disease patients. Curr. Res. Transl. Med. 66, 9–14. https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.01.002

Al Fadda, M., Peedikayil, M.C., Kagevi, I., Al Kahtani, K., Al Ben Mousa, A., Al Ashgar, H.I., Al Sohaibani, F., Al Quaiz, M., Abdulla, M., Khan, M.Q., 2012. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. Ann. Saudi Med. 32, 276–282.

Aljebreen, AbdulrahmanM., Alharbi, OthmanR., Almalki, AhmedS., Almadi, MajidA., Azzam, NahlaA., Alswat, KhalidA., 2014. Clinical epidemiology and phenotypic characteristics of Crohn's disease in the central region of Saudi Arabia. Saudi J. Gastroenterol. 20, 162. https://doi.org/10.4103/1319-3767.132993

Allez, M., Skolnick, B.E., Wisniewska-Jarosinska, M., Petryka, R., Overgaard, R.V., 2017. Anti-NKG2D monoclonal antibody (NNC0142-0002) in active Crohn's disease: a randomised controlled trial. Gut 66, 1918–1925. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311824

Anamorphik, S., 2019. MICI – Les signes de la maladie [WWW Document]. CREGG. URL https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/ (accessed 3.3.22).

Ananthakrishnan, A.N., 2015. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 12, 205–217. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34

Ananthakrishnan, A.N., Bernstein, C.N., Iliopoulos, D., Macpherson, A., Neurath, M.F., Ali, R.A.R., Vavricka, S.R., Fiocchi, C., 2018. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 15, 39–49. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.136

Ananthakrishnan, A.N., Higuchi, L.M., Huang, E.S., Khalili, H., Richter, J.M., Fuchs, C.S., Chan, A.T., 2012a. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann. Intern. Med. 156, 350–359. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007

Ananthakrishnan, A.N., Issa, M., Binion, D.G., 2010. Clostridium Difficile and Inflammatory Bowel Disease. Med. Clin. North Am. 94, 135–153. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.08.013

Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Higuchi, L.M., Bao, Y., Korzenik, J.R., Giovannucci, E.L., Richter, J.M., Fuchs, C.S., Chan, A.T., 2012b. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. Gastroenterology 142, 482–489. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040

Andersen, K., Vogt, C., Blondin, D., Beck, A., Heinen, W., Aurich, V., Häussinger, D., Mödder, U., Cohnen, M., 2006. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: Prospective analysis

of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. Eur. J. Radiol. 58, 140–146. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.11.004

Andersson, R.E., Olaison, G., Tysk, C., Ekbom, A., 2003. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. Gastroenterology 124, 40–46. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50021

Aniwan, S., Park, S.H., Loftus, E.V., 2017. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 46, 463–480. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.003

Annese, V., Daperno, M., Rutter, M.D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Götz, M., Katsanos, K.H., Kießlich, R., Ordás, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S., Kucharzik, T., Eliakim, R., 2013. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 7, 982–1018. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016

Argeny, S., Stift, A., Mittlböck, M., Lord, A.C., Maschke, S., Schneeweiß, M., Riss, S., 2016. Advanced age impacts surgical characteristics and postoperative course in patients with Crohn's disease. Int. J. Surg. 33, 182–186. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.012

Arseneau, K.O., Cominelli, F., 2015. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. Clin. Pharmacol. Ther. 97, 22–28. https://doi.org/10.1002/cpt.6

Atienza, P., Ksiaa, M., 2015. Particular aspects of proctology for anoperineal lesions in Crohn's disease. J. Visc. Surg. 152, S45-53. https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.01.009

B

Bae, J.M., Choo, J.Y., Kim, K.-J., Park, K.-S., 2017. Association of inflammatory bowel disease with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. Mod. Rheumatol. 27, 435–440. https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1211229

Ballester Ferré, M.P., Boscá-Watts, M.M., Mínguez Pérez, M., 2018a. Enfermedad de Crohn. Med. Clínica 151, 26–33. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.036

Ballester Ferré, M.P., Boscá-Watts, M.M., Mínguez Pérez, M., 2018b. Crohn's disease. Med. Clínica Engl. Ed. 151, 26–33. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.05.006

Bandyopadhyay, D., Bandyopadhyay, S., Ghosh, P., De, A., Bhattacharya, A., Dhali, G.K., Das, K., 2015. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. Indian J. Gastroenterol. 34, 387–394. https://doi.org/10.1007/s12664-015-0598-8

Bank, S., Andersen, P.S., Burisch, J., Pedersen, N., Roug, S., Galsgaard, J., Ydegaard Turino, S., Broder Brodersen, J., Rashid, S., Kaiser Rasmussen, B., Avlund, S., Bastholm Olesen, T., Hoffmann, H.J., Andersen Nexø, B., Sode, J., Vogel, U., Andersen, V., 2015. Polymorphisms in the Toll-Like Receptor and the IL-23/IL-17 Pathways Were Associated with Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort. PLOS ONE 10, e0145302. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145302

Baptista, M.L., Amarante, H., Picheth, G., Sdepanian, V.L., Peterson, N., Babasukumar, U., Lima, H.C., Kugathasan, S., 2008. CARD15 and IL23R influences Crohn's disease susceptibility but not disease phenotype in a Brazilian population: Inflamm. Bowel Dis. 14, 674–679. https://doi.org/10.1002/ibd.20372

Basturk, A., Artan, R., Yılmaz, A., Gelen, M.T., 2018. Gastritis Associated with Initially Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 21, 163. https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.3.163

Beaugerie, L., Itzkowitz, S.H., 2015. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. N. Engl. J. Med. 372, 1441–1452. https://doi.org/10.1056/NEJMra1403718

Bekiaris, V., Persson, E.K., Agace, W.W., 2014. Intestinal dendritic cells in the regulation of mucosal immunity. Immunol. Rev. 260, 86–101. https://doi.org/10.1111/imr.12194

Benaissa, Z., Kanoun, K., Zemri, K., Harir, N., Ouali, S., Sellam, F., Elmehadji, D., Belhandouz, L., Elaib, M., 2020. Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease: A Retrospective Study in the West Algerian Region. J. Drug Deliv. Ther. 10, 161–167. https://doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4244

Benjamin, J.L., Hedin, C.R.H., Koutsoumpas, A., Ng, S.C., McCarthy, N.E., Prescott, N.J., Pessoa-Lopes, P., Mathew, C.G., Sanderson, J., Hart, A.L., Kamm, M.A., Knight, S.C., Forbes, A., Stagg, A.J., Lindsay, J.O., Whelan, K., 2012a. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota*: Inflamm. Bowel Dis. 18, 1092–1100. https://doi.org/10.1002/ibd.21864

Benjamin, J.L., Sumpter, R., Levine, B., Hooper, L.V., 2013. Intestinal Epithelial Autophagy Is Essential for Host Defense against Invasive Bacteria. Cell Host Microbe 13, 723–734. https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.004

Berger, E., Castagné, R., Chadeau-Hyam, M., Bochud, M., d'Errico, A., Gandini, M., Karimi, M., Kivimäki, M., Krogh, V., Marmot, M., Panico, S., Preisig, M., Ricceri, F., Sacerdote, C., Steptoe, A., Stringhini, S., Tumino, R., Vineis, P., Delpierre, C., Kelly-Irving, M., 2019. Multi-cohort study identifies social determinants of systemic inflammation over the life course. Nat. Commun. 10, 773. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08732-x

Bernstein, C.N., 2015. Treatment of IBD: Where We Are and Where We Are Going. Am. J. Gastroenterol. 110, 114–126. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.357

Bernstein, C.N., Longobardi, T., Finlayson, G., Blanchard, J.F., 2012. Direct Medical Cost of Managing IBD Patients: A Canadian Population-based Study: Inflamm. Bowel Dis. 18, 1498–1508. https://doi.org/10.1002/ibd.21878

Bevins, C.L., Salzman, N.H., 2011. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. Nat. Rev. Microbiol. 9, 356–368. https://doi.org/10.1038/nrmicro2546

Biswas, A., Liu, Y.-J., Hao, L., Mizoguchi, A., Salzman, N.H., Bevins, C.L., Kobayashi, K.S., 2010. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 14739–14744. https://doi.org/10.1073/pnas.1003363107

Boirivant, M., Cossu, A., 2012. Inflammatory bowel disease: Inflammatory bowel disease. Oral Dis. 18, 1–15. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01811.x

Borecki, K., Zawada, I., Salkić, N.N., Karakiewicz, B., Adler, G., 2019. Relationship between the IL23R SNPs and Crohn's Disease Susceptibility and Phenotype in the Polish and Bosnian Populations: A Case-Control Study. Int. J. Environ. Res. Public. Health 16, 1551. https://doi.org/10.3390/ijerph16091551

Bouhnik, Y., Scemama, G., Taï, R., Matuchansky, C., Rambaud, J.-C., Lémann, M., Modigliani, R., Mary, J.-Y., 1996. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. The Lancet 347, 215–219. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90402-X

Bruining, D.H., Bhatnagar, G., Rimola, J., Taylor, S., Zimmermann, E.M., Fletcher, J.G., 2015. CT and MR enterography in Crohn's disease: current and future applications. Abdom. Imaging 40, 965–974. https://doi.org/10.1007/s00261-015-0360-9

Bunte, K., Beikler, T., 2019. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Int. J. Mol. Sci. 20, 3394. https://doi.org/10.3390/ijms20143394

Buonocore, S., Ahern, P.P., Uhlig, H.H., Ivanov, I.I., Littman, D.R., Maloy, K.J., Powrie, F., 2010. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. Nature 464, 1371–1375. https://doi.org/10.1038/nature08949

Burger, D., Travis, S., 2011. Conventional Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 140, 1827-1837.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.045

Cader, M.Z., Kaser, A., 2013. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. Gut 62, 1653–1664. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303955

Caini, S., Bagnoli, S., Palli, D., Saieva, C., Ceroti, M., Bendinelli, B., Assedi, M., Masala, G., 2016. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978–2010. Dig. Liver Dis. 48, 1162–1167. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.008

Campa, M., Mansouri, B., Warren, R., Menter, A., 2016. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Dermatol. Ther. 6, 1–12. https://doi.org/10.1007/s13555-015-0092-3

Can, G., Tezel, A., Gürkan, H., Can, H., Yılmaz, B., Ünsal, G., Soylu, A.R., Ümit, H.C., 2015. Tyrosine kinase-2 gene polymorphisms are associated with ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkish Population. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 39, 489–498. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.01.005

Can, G., Tezel, A., Gurkan, H., Tozkir, H., Unsal, G., Soylu, A.R., Umit, H.C., 2016. Investigation of IL23R, JAK2, and STAT3 gene polymorphisms and gene–gene interactions in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Turkish population. Turk. J. Gastroenterol. 27, 525–536. https://doi.org/10.5152/tjg.2016.16327

Cantoro, L., Di Sabatino, A., Papi, C., Margagnoni, G., Ardizzone, S., Giuffrida, P., Giannarelli, D., Massari, A., Monterubbianesi, R., Lenti, M.V., Corazza, G.R., Kohn, A., 2017. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. J. Crohns Colitis 11, 975–980. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx041

Cantoro, L., Lenti, M.V., Monterubbianesi, R., Cicala, M., Giannarelli, D., Papi, C., Kohn, A., Di Sabatino, A., 2020. Early-onset versus late-onset Crohn's disease: An Italian cohort study. United Eur. Gastroenterol. J. 8, 52–58. https://doi.org/10.1177/2050640619860661

Chande, N., Townsend, C.M., Parker, C.E., MacDonald, J.K., 2016. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. 10, CD000545. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5

Charpentier, C., Salleron, J., Savoye, G., Fumery, M., Merle, V., Laberenne, J.-E., Vasseur, F., Dupas, J.-L., Cortot, A., Dauchet, L., Peyrin-Biroulet, L., Lerebours, E., Colombel, J.-F., Gower-Rousseau, C., 2014. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut 63, 423–432. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303864

Cheifetz, A.S., 2013. Management of Active Crohn Disease. JAMA 309, 2150. https://doi.org/10.1001/jama.2013.4466

Chen, D., Ma, J., Ben, Q., Lu, L., Wan, X., 2019. Prior Appendectomy and the Onset and Course of Crohn's Disease in Chinese Patients. Gastroenterol. Res. Pract. 2019, 1–7. https://doi.org/10.1155/2019/8463926

Chen, M., Yi, F., Zhou, F., Huang, M., Li, J., Yan, W., Li, L., Xia, B., 2015. Risk factors for initial surgery in patients with Crohn's disease in Central China. Surg. Today 45, 1002–1008. https://doi.org/10.1007/s00595-014-1093-z

Chiorean, M.V., Sandrasegaran, K., Saxena, R., Maglinte, D.D., Nakeeb, A., Johnson, C.S., 2007. Correlation of CT Enteroclysis With Surgical Pathology in Crohn's Disease. Am. J. Gastroenterol. 102, 2541–2550. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01537.x

Chistiakov, D.A., Bobryshev, Y.V., Kozarov, E., Sobenin, I.A., Orekhov, A.N., 2015. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance. Front. Microbiol. 5. https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00781

Cholapranee, A., Ananthakrishnan, A.N., 2016. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm. Bowel Dis. 22, 2191–2199. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000852

Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L.P., Zeissig, S., Ahmad, T., Andersen, V., Andrews, J.M., Annese, V., Brand, S., Brant, S.R., Cho, J.H., Daly, M.J., Dubinsky, M., Duerr, R.H., Ferguson, L.R., Franke, A., Gearry, R.B., Goyette, P., Hakonarson, H., Halfvarson, J., Hov, J.R., Huang, H., Kennedy, N.A., Kupcinskas, L., Lawrance, I.C., Lee, J.C., Satsangi, J., Schreiber, S., Théâtre, E., van der Meulen-de Jong, A.E., Weersma, R.K., Wilson, D.C., Parkes, M., Vermeire, S., Rioux, J.D., Mansfield, J., Silverberg, M.S., Radford-Smith, G., McGovern, D.P.B., Barrett, J.C., Lees, C.W., 2016. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. The Lancet 387, 156–167. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1

Cleynen, I., Vermeire, S., 2015. The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. Curr. Opin. Gastroenterol. Publish Ahead of Print. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000215

Cohen, S., Padlipsky, J., Yerushalmy-Feler, A., 2019. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. Eur. J. Clin. Nutr. https://doi.org/10.1038/s41430-019-0490-1

Corazza, G.R., Formagnana, P., Lenti, M.V., 2019. Bringing complexity into clinical practice: An internistic approach. Eur. J. Intern. Med. 61, 9–14. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.009

Cosnes, J., 2006. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 12, 1235. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1235

Cosnes, J., Bourrier, A., Laharie, D., Nahon, S., Bouhnik, Y., Carbonnel, F., Allez, M., Dupas, J., Reimund, J., Savoye, G., Jouet, P., Moreau, J., Mary, J., Colombel, J., 2013. Early Administration of Azathioprine vs Conventional Management of Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 145, 758-765.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.048

Cosnes, J., Gower–Rousseau, C., Seksik, P., Cortot, A., 2011. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 140, 1785-1794.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055

Costea, I., Mack, D.R., Lemaitre, R.N., Israel, D., Marcil, V., Ahmad, A., Amre, D.K., 2014. Interactions Between the Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Ratio and Genetic Factors Determine Susceptibility to Pediatric Crohn's Disease. Gastroenterology 146, 929-931.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.034

Coward, S., Kuenzig, M.E., Hazlewood, G., Clement, F., McBrien, K., Holmes, R., Panaccione, R., Ghosh, S., Seow, C.H., Rezaie, A., Kaplan, G.G., 2017. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. Inflamm. Bowel Dis. 23, 461–472. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001023

Crohn, B.B., 1932. REGIONAL ILEITIS: A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. J. Am. Med. Assoc. 99, 1323. https://doi.org/10.1001/jama.1932.02740680019005

Cua, D.J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C.A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., To, W., Kwan, S., Churakova, T., Zurawski, S., Wiekowski, M., Lira, S.A., Gorman, D., Kastelein, R.A., Sedgwick, J.D., 2003. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature 421, 744–748. https://doi.org/10.1038/nature01355

D

d'Immunologie, C. des E., 2018. Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences.

Damouche, I., Boumansour, N., Boukhari, H., Reguieg, K., Tedjani, R., Midoun, N., 2016. Aspects épidémiologiques de la maladie de Crohn dans la région de l'Oranie, Algérie. Rev. DÉpidémiologie Santé Publique 64, S228–S229. https://doi.org/10.1016/j.respe.2016.06.230

Danese, S., Fiocchi, C., 2011. Ulcerative Colitis. N. Engl. J. Med. 365, 1713–1725. https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942

Danese, S., Fiorino, G., Mary, J.-Y., Lakatos, P.L., D'Haens, G., Moja, L., D'Hoore, A., Panes, J., Reinisch, W., Sandborn, W.J., Travis, S.P., Vermeire, S., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J.-F., 2015. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. J. Crohns Colitis 9, 601–606. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv067

Danese, S., Panés, J., 2014. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 147, 981–989. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.044

de Souza, H.S.P., Fiocchi, C., 2016a. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 13, 13–27. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186

de Souza, H.S.P., West, G.A., Rebert, N., de la Motte, C., Drazba, J., Fiocchi, C., 2012. Increased Levels of Survivin, via Association With Heat Shock Protein 90, in Mucosal T Cells From Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 143, 1017-1026.e9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.039

Dmowska-Chalaba, J., Kontny, E., 2016. AB0043 Serum Cytokine Concentrations in Inflammatory Bowel Disease (IBD) and IBD-Related Spondyloarthritis (SPA). Ann. Rheum. Dis. 75, 911.3-912. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.2461

Doecke, J.D., Simms, L.A., Zhao, Z.Z., Roberts, R.L., Fowler, E.V., Croft, A., Lin, A., Huang, N., Whiteman, D.C., Florin, T.H.J., Barclay, M.L., Merriman, T.R., Gearry, R.B., Montgomery, G.W., Radford-Smith, G.L., 2015. Smoking behaviour modifies *IL23r* -associated disease risk in patients with Crohn's disease: *IL23R* variants and smoking behavior in CD. J. Gastroenterol. Hepatol. 30, 299–307. https://doi.org/10.1111/jgh.12674

Domènech, E., Garcia, V., Iborra, M., Gutiérrez, A., García-López, S., Martín Arranz, M.D., Garcia-Planella, E., Calvo, M., Castro, L., Mínguez, M., Taxonera, C., Juliá, B., Cea-Calvo, L., Romero, C., Barreiro-de Acosta, M., 2017. Incidence and Management of Recurrence in Patients with Crohn's Disease Who Have Undergone Intestinal Resection: The Practicrohn Study. Inflamm. Bowel Dis. 23, 1840–1846. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001180

Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., Steinhart, A.H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., Dassopoulos, T., Bitton, A., Yang, H., Targan, S., Datta, L.W., Kistner, E.O., Schumm, L.P., Lee, A.T., Gregersen, P.K., Barmada, M.M., Rotter, J.I., Nicolae, D.L., Cho, J.H., 2006a. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science 314, 1461–1463. https://doi.org/10.1126/science.1135245

Dulai, P.S., Siegel, C.A., Colombel, J.-F., Sandborn, W.J., Peyrin-Biroulet, L., 2014. Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. Gut 63, 1843–1853. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307126

Duncan, G.W., Tan, M.P., Newton, J.L., Reeve, P., Parry, S.W., 2010. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. Age Ageing 39, 465–470. https://doi.org/10.1093/ageing/afq039

E

Ebrahimi Daryani, N., Najmi Varzaneh, F., Hedayat, M., Taher, M., Farhadi, E., Mahmoudi, M., Nicknam, M.H., Bashashati, M., Rezaei, N., 2014. Interleukin-23 receptor single nucleotide polymorphisms in ulcerative colitis. A study in Iranian populations. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 38, 360–365. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.12.008

Economou, M., Zambeli, E., Michopoulos, S., 2009. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. Ann. Gastroenterol. 158–167.

Ettersperger, J., Montcuquet, N., Malamut, G., Guegan, N., Lopez-Lastra, S., Gayraud, S., Reimann, C., Vidal, E., Cagnard, N., Villarese, P., Andre-Schmutz, I., Gomes Domingues, R., Godinho-Silva, C., Veiga-Fernandes, H., Lhermitte, L., Asnafi, V., Macintyre, E., Cellier, C., Beldjord, K., Di Santo, J.P., Cerf-Bensussan, N., Meresse, B., 2016. Interleukin-15-Dependent T-Cell-like Innate Intraepithelial Lymphocytes Develop in the Intestine and Transform into Lymphomas in Celiac Disease. Immunity 45, 610–625. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.07.018

F

Fatemi, A., Jazi, H.H., Emami, M.H., Kazemizadeh, A., Tavakkoli, H., Smiley, A., 2016. Relationship between articular and nonarticular manifestations in inflammatory bowel diseases. J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci. 21, 48. https://doi.org/10.4103/1735-1995.183989

Feagan, B.G., Fedorak, R.N., Irvine, E.J., Wild, G., Sutherland, L., Steinhart, A.H., Greenberg, G.R., Koval, J., Wong, C.J., Hopkins, M., Hanauer, S.B., McDonald, J.W.D., 2000. A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. N. Engl. J. Med. 342, 1627–1632. https://doi.org/10.1056/NEJM200006013422202

Feagan, B.G., Sandborn, W.J., D'Haens, G., Panés, J., Kaser, A., Ferrante, M., Louis, E., Franchimont, D., Dewit, O., Seidler, U., Kim, K.-J., Neurath, M.F., Schreiber, S., Scholl, P., Pamulapati, C., Lalovic, B., Visvanathan, S., Padula, S.J., Herichova, I., Soaita, A., Hall, D.B., Böcher, W.O., 2017. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. The Lancet 389, 1699–1709. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30570-6

Feagan, B.G., Sandborn, W.J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J.R., Blank, M.A., Johanns, J., Gao, L.-L., Miao, Y., Adedokun, O.J., Sands, B.E., Hanauer, S.B., Vermeire, S., Targan, S., Ghosh, S., de Villiers, W.J., Colombel, J.-F., Tulassay, Z., Seidler, U., Salzberg, B.A., Desreumaux, P., Lee, S.D., Loftus, E.V., Dieleman, L.A., Katz, S., Rutgeerts, P., 2016. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N. Engl. J. Med. 375, 1946–1960. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773

Ferguson, L.R., Han, D.Y., Fraser, A.G., Huebner, C., Lam, W.J., Morgan, A.R., 2010a. IL23R and IL12B SNPs and Haplotypes Strongly Associate with Crohn's Disease Risk in a New Zealand Population. Gastroenterol. Res. Pract. 2010, 539461. https://doi.org/10.1155/2010/539461

Feuerbach, S., 2010. MRI Enterography: The Future of Small Bowel Diagnostics? Dig. Dis. 28, 433–438. https://doi.org/10.1159/000320399

Feuerstein, J.D., Cheifetz, A.S., 2017. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin. Proc. 92, 1088–1103. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010

Fiorino, G., Morin, M., Bonovas, S., Bonifacio, C., Spinelli, A., Germain, A., Laurent, V., Zallot, C., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., 2016. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging

in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. J. Crohns Colitis jjw185. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw185

Ford, A.C., Kane, S.V., Khan, K.J., Achkar, J.-P., Talley, N.J., Marshall, J.K., Moayyedi, P., 2011. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am. J. Gastroenterol. 106, 617–629. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.71

Frisch, M., Johansen, C., Mellemkjær, L., Engels, E.A., Gridley, G., Biggar, R.J., Olsen, J.H., 2001. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. Surgery 130, 36–43. https://doi.org/10.1067/msy.2001.115362

Fuchs, A., Vermi, W., Lee, J.S., Lonardi, S., Gilfillan, S., Newberry, R.D., Cella, M., Colonna, M., 2013. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN-γ-producing cells. Immunity 38, 769–781. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.02.010

Fumery, M., Pariente, B., Sarter, H., Charpentier, C., Armengol Debeir, L., Dupas, J.-L., Coevoet, H., Peyrin-Biroulet, L., d'Agay, L., Gower-Rousseau, C., Savoye, G., 2016. Natural History of Crohn's Disease in Elderly Patients Diagnosed Over the Age of 70 Years: A Population-Based Study. Inflamm. Bowel Dis. 22, 1698–1707. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000821

G

Gaboriau-Routhiau, V., Cerf-Bensussan, N., 2016. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. médecine/sciences 32, 961–967. https://doi.org/10.1051/medsci/20163211011

Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A.P., Hashash, J.G., 2018. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis. Mon. 64, 20–57. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001

Gajendran, M., Umapathy, C., Loganathan, P., Hashash, J.G., Koutroubakis, I.E., Binion, D.G., 2016. Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. Dig. Dis. Sci. 61, 389–399. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3895-2

Gecse, K.B., Bemelman, W., Kamm, M.A., Stoker, J., Khanna, R., Ng, S.C., Panés, J., van Assche, G., Liu, Z., Hart, A., Levesque, B.G., D'Haens, G., 2014. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut 63, 1381–1392. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709

Gee, K., Guzzo, C., Che Mat, N.F., Ma, W., Kumar, A., 2009. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. Inflamm. Allergy Drug Targets 8, 40–52. https://doi.org/10.2174/187152809787582507

Geremia, A., Arancibia-Cárcamo, C.V., 2017. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Inflammation. Front. Immunol. 8, 1296. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01296

Geremia, A., Arancibia-Cárcamo, C.V., Fleming, M.P.P., Rust, N., Singh, B., Mortensen, N.J., Travis, S.P.L., Powrie, F., 2011. IL-23–responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. J. Exp. Med. 208, 1127–1133. https://doi.org/10.1084/jem.20101712

Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F.J., Rogler, G., Lakatos, P.L., Adamina, M., Ardizzone, S., Buskens, C.J., Sebastian, S., Laureti, S., Sampietro, G.M., Vucelic, B., van der Woude, C.J., Barreiro-de Acosta, M., Maaser, C., Portela, F., Vavricka, S.R., Gomollón, F., on behalf of ECCO, 2017. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J. Crohns Colitis 11, 135–149. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169

Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J.O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G.J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., Mantzaris, G.J., Rizzello, F., Vavricka, S., Gionchetti, P., on behalf of ECCO, 2017. 3rd European Evidence-based Consensus on the

Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J. Crohns Colitis 11, 3–25. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168

Gooderham, M.J., Papp, K.A., Lynde, C.W., 2018. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV 32, 1111–1119. https://doi.org/10.1111/jdv.14868

Goulding, N.J., 2004. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation — a four-ring circus. Curr. Opin. Pharmacol. 4, 629–636. https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.06.009

Gourdonneau, A., n.d. Étude de la qualité de vie des enfants atteints de maladie de Crohn en France 79.

Gower-Rousseau, C., 2012. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : apport du registre EPIMAD (phdthesis). Université du Droit et de la Santé - Lille II.

Guo, B., 2016. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases. J. Clin. Cell. Immunol. 7, 400. https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000400

H

Halfvarson, J., Bodin, L., Tysk, C., Lindberg, E., Järnerot, G., 2003. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 124, 1767–1773. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00385-8

Hanauer, S.B., 2006. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities: Inflamm. Bowel Dis. 12, S3–S9. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68

Harrison, O.J., Powrie, F.M., 2013. Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 5, a018341. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018341

Hart, A.L., Al-Hassi, H.O., Rigby, R.J., Bell, S.J., Emmanuel, A.V., Knight, S.C., Kamm, M.A., Stagg, A.J., 2005. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 129, 50–65. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.013

Heresbach, D., Alexandre, J.-L., Bretagne, J.-F., Cruchant, E., Dabadie, A., Dartois-Hoguin, M., Girardot, P.-M., Jouanolle, H., Kerneis, J., Le Verger, J.-C., Louvain, V., Pennognon, L., Richecoeur, M., Politis, J., Robaszkiewicz, M., Seyrig, J.A., Tron, I., 2004. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 16, 657–664. https://doi.org/10.1097/01.meg.0000108337.41221.08

Herzog, D., Fournier, N., Buehr, P., Rueger, V., Koller, R., Heyland, K., Nydegger, A., Spalinger, J., Schibli, S., Petit, L.-M., Braegger, C.P., 2018. Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 30, 598–607. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001072

Higuchi, L.M., Khalili, H., Chan, A.T., Richter, J.M., Bousvaros, A., Fuchs, C.S., 2012. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. Am. J. Gastroenterol. 107, 1399–1406. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.196

Hiller, A., Biedermann, L., Fournier, N., Butter, M., Vavricka, S.R., Ciurea, A., Rogler, G., Scharl, M., for the Swiss IBD Cohort Study Group, 2019. The appearance of joint manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. PLOS ONE 14, e0211554. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211554

Hirahara, K., Ghoreschi, K., Laurence, A., Yang, X.-P., Kanno, Y., O'Shea, J.J., 2010. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. Cytokine Growth Factor Rev. 21, 425–434. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.10.006

Hirahara, K., Nakayama, T., 2016. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. Int. Immunol. 28, 163–171. https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006

Hirschhorn, J.N., Lohmueller, K., Byrne, E., Hirschhorn, K., 2002. A comprehensive review of genetic association studies. Genet. Med. 4, 45–61. https://doi.org/10.1097/00125817-200203000-00002

Hoeve, M.A., Savage, N.D.L., de Boer, T., Langenberg, D.M.L., de Waal Malefyt, R., Ottenhoff, T.H.M., Verreck, F.A.W., 2006. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. Eur. J. Immunol. 36, 661–670. https://doi.org/10.1002/eji.200535239

Hong, J., Yang, H.R., Moon, J.S., Chang, J.Y., Ko, J.S., 2019. Association of IL23R Variants With Crohn's Disease in Korean Children. Front. Pediatr. 7, 472. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00472

Horowitz, J.E., Warner, N., Staples, J., Crowley, E., Murchie, R., Van Hout, C., Klauer King, A., Fiedler, K., Reid, J.G., Overton, J.D., Shuldiner, A.R., Baras, A., Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration, Dewey, F.E., Griffiths, A., Gottesman, O., Muise, A.M., Gonzaga-Jauregui, C., 2017. Mutation spectrum of *NOD2* reveals recessive inheritance as a main driver of Early Onset Crohn's Disease (preprint). Genetics. https://doi.org/10.1101/098574

Hosomi, S., Grootjans, J., Tschurtschenthaler, M., Krupka, N., Matute, J.D., Flak, M.B., Martinez-Naves, E., Gomez Del Moral, M., Glickman, J.N., Ohira, M., Lanier, L.L., Kaser, A., Blumberg, R., 2017. Intestinal epithelial cell endoplasmic reticulum stress promotes MULT1 up-regulation and NKG2D-mediated inflammation. J. Exp. Med. 214, 2985–2997. https://doi.org/10.1084/jem.20162041

Hou, J.K., Abraham, B., El-Serag, H., 2011. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. Am. J. Gastroenterol. 106, 563–573. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.44

Hsu, Y.-C., Wu, T.-C., Lo, Y.-C., Wang, L.-S., 2017. Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. J. Chin. Med. Assoc. 80, 56–62. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.08.009

Huang, Y., Chen, Z., 2016. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. Am. J. Transl. Res. 8, 2490–2497.

Hunter, C.A., 2005. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. Nat. Rev. Immunol. 5, 521–531. https://doi.org/10.1038/nri1648

Hwang, S.W., Kim, J.H., Im, J.P., Ye, B.D., Koo, H.S., Huh, K.C., Cheon, J.H., Kim, Y.S., Kim, Y.H., Han, D.S., Kim, W.H., Kim, J.S., The Crohn's disease clinical network and cohort (CONNECT) study, 2017. Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: Results from the CONNECT study: Age at diagnosis in Crohn's disease. J. Gastroenterol. Hepatol. 32, 1716–1722. https://doi.org/10.1111/jgh.13775

I

International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Huang, H., Fang, M., Jostins, L., Umićević Mirkov, M., Boucher, G., Anderson, C.A., Andersen, V., Cleynen, I., Cortes, A., Crins, F., D'Amato, M., Deffontaine, V., Dmitrieva, J., Docampo, E., Elansary, M., Farh, K.K.-H., Franke, A., Gori, A.-S., Goyette, P., Halfvarson, J., Haritunians, T., Knight, J., Lawrance, I.C., Lees, C.W., Louis, E., Mariman, R., Meuwissen, T., Mni, M., Momozawa, Y., Parkes, M., Spain, S.L., Théâtre, E., Trynka, G., Satsangi, J., van Sommeren, S., Vermeire, S., Xavier, R.J., Weersma, R.K., Duerr, R.H., Mathew, C.G., Rioux, J.D., McGovern, D.P.B., Cho, J.H., Georges, M., Daly, M.J., Barrett, J.C., 2017. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. Nature 547, 173–178. https://doi.org/10.1038/nature22969

Iwakura, Y., Ishigame, H., 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. J. Clin. Invest. 116, 1218–1222. https://doi.org/10.1172/JCI28508

Jang, H.-J., Kang, B., Choe, B.-H., 2019. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. Transl. Pediatr. 8, 4–15. https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.06

J

Jürgens, M., Laubender, R.P., Hartl, F., Weidinger, M., Seiderer, J., Wagner, J., Wetzke, M., Beigel, F., Pfennig, S., Stallhofer, J., Schnitzler, F., Tillack, C., Lohse, P., Göke, B., Glas, J., Ochsenkühn, T., Brand, S., 2010. Disease Activity, ANCA, and IL23R Genotype Status Determine Early Response to Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis. Am. J. Gastroenterol. 105, 1811–1819. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.95

K

Kamada, N., Chen, G.Y., Inohara, N., Núñez, G., 2013. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat. Immunol. 14, 685–690. https://doi.org/10.1038/ni.2608

Kang, S.G., Piniecki, R.J., Hogenesch, H., Lim, H.W., Wiebke, E., Braun, S.E., Matsumoto, S., Kim, C.H., 2007. Identification of a chemokine network that recruits FoxP3(+) regulatory T cells into chronically inflamed intestine. Gastroenterology 132, 966–981. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.008

Kaplan, G.G., Jackson, T., Sands, B.E., Frisch, M., Andersson, R.E., Korzenik, J., 2008. The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy: A Meta-Analysis. Am. J. Gastroenterol. 103, 2925–2931. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x

Kaplan, M.A., Guarriello, R.K., Fuchs, G.E., 2016. Investigation of Oxide Bifilms in Investment Cast Superalloy IN100, in: Hardy, M., Huron, E., Glatzel, U., Griffin, B., Lewis, B., Rae, C., Seetharaman, V., Tin, S. (Eds.), Superalloys 2016. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 313–322. https://doi.org/10.1002/9781119075646.ch34

Kappelman, M.D., Moore, K.R., Allen, J.K., Cook, S.F., 2013. Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. Dig. Dis. Sci. 58, 519–525. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2371-5

Karimkhani, S., Chaleshi, V., Balaii, H., Tarban, P., Nourian, M., Irani, S., Shahrokh, S., Asadzadeh Aghdaei, H., Mohammad Alizadeh, A.H., Norouzinia, M., Zali, M.R., 2018. Lack of Association between Interleukin 23R (IL-23R) rs10889677 Polymorphism and Inflammatory Bowel Disease Susceptibility In an Iranian Population. Rep. Biochem. Mol. Biol. 7, 16–22.

Kaser, A., Zeissig, S., Blumberg, R.S., 2010. Inflammatory Bowel Disease. Annu. Rev. Immunol. 28, 573–621. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225

Katz, S., Feldstein, R., 2008. Inflammatory Bowel Disease of the Elderly. Gastroenterol. Hepatol. 4, 337–347.

Khalili, H., Higuchi, L.M., Ananthakrishnan, A.N., Manson, J.E., Feskanich, D., Richter, J.M., Fuchs, C.S., Chan, A.T., 2012. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. Gastroenterology 143, 1199–1206. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.096

Khanna, R., Nelson, S.A., Feagan, B.G., D'Haens, G., Sandborn, W.J., Zou, G.Y., MacDonald, J.K., Parker, C.E., Jairath, V., Levesque, B.G., 2016. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. CD010642. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010642.pub2

Kim, D., Taleban, S., 2019. A Comprehensive Review of the Diagnosis and Pharmacological Management of Crohn's Disease in the Elderly Population. Drugs Aging 36, 607–624. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00672-x

Kim, D.H., Carucci, L.R., Baker, M.E., Cash, B.D., Dillman, J.R., Feig, B.W., Fowler, K.J., Gage, K.L., Noto, R.B., Smith, M.P., Yaghmai, V., Yee, J., Lalani, T., 2015. ACR Appropriateness Criteria Crohn Disease. J. Am. Coll. Radiol. 12, 1048-1057.e4. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.005

Kim, H.J., Hann, H.J., Hong, S.N., Kim, K.H., Ahn, I.M., Song, J.Y., Lee, S.H., Ahn, H.S., 2015. Incidence and Natural Course of Inflammatory Bowel Disease in Korea, 2006–2012: A Nationwide Population-based Study. Inflamm. Bowel Dis. 21, 623–630. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000313

Kim, S.V., Xiang, W.V., Kwak, C., Yang, Y., Lin, X.W., Ota, M., Sarpel, U., Rifkin, D.B., Xu, R., Littman, D.R., 2013. GPR15-Mediated Homing Controls Immune Homeostasis in the Large Intestine Mucosa. Science 340, 1456–1459. https://doi.org/10.1126/science.1237013

Kim, S.W., Kim, E.S., Moon, C.M., Park, J.J., Kim, T.I., Kim, W.H., Cheon, J.H., 2011. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. Gut 60, 1527–1536. https://doi.org/10.1136/gut.2011.238477

Klotz, C., Dhooge, M., Oudjit, A., Barret, M., Beuvon, F., Chaussade, S., Coriat, R., Abitbol, V., 2015a. Prise en charge de la maladie de Crohn. Presse Médicale 44, 411–417. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.028

Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., Peyrin-Biroulet, L., 2016. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale. https://doi.org/10.4267/2042/60106

Kondo, K., Ohfuji, S., Watanabe, K., Yamagami, H., Fukushima, W., Ito, K., Suzuki, Y., Hirota, Y., for the Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease, 2019. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan. PLOS ONE 14, e0216429. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216429

Kooij, I.A., Sahami, S., Meijer, S.L., Buskens, C.J., te Velde, A.A., 2016. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature: The immunology of the vermiform appendix. Clin. Exp. Immunol. 186, 1–9. https://doi.org/10.1111/cei.12821

Kronman, M.P., Zaoutis, T.E., Haynes, K., Feng, R., Coffin, S.E., 2012. Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. Pediatrics 130, e794–e803. https://doi.org/10.1542/peds.2011-3886

Kryczek, I., Zhao, E., Liu, Y., Wang, Y., Vatan, L., Szeliga, W., Moyer, J., Klimczak, A., Lange, A., Zou, W., 2011. Human TH17 cells are long-lived effector memory cells. Sci. Transl. Med. 3, 104ra100. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002949

Kuriyama, M., Kato, J., Morimoto, N., Fujimoto, T., Okada, H., Yamamoto, K., 2008. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. Dig. Liver Dis. 40, 468–475. https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.008

L

Lakatos, P.L., Golovics, P.A., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., Horvath, A., Mester, G., Balogh, M., Szipocs, I., Molnar, C., Komaromi, E., Veres, G., Lovasz, B.D., Szathmari, M., Kiss, L.S., Lakatos, L., 2012. Has There Been a Change in the Natural History of Crohn's Disease? Surgical Rates and Medical Management in a Population-Based Inception Cohort from Western Hungary Between 1977–2009. Am. J. Gastroenterol. 107, 579–588. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.448

Lamoril, J., Deybach, J.-C., Bouizegarène, P., 2007. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. Immuno-Anal. Biol. Spéc. 22, 137–150. https://doi.org/10.1016/j.immbio.2007.01.002

Langrish, C.L., Chen, Y., Blumenschein, W.M., Mattson, J., Basham, B., Sedgwick, J.D., McClanahan, T., Kastelein, R.A., Cua, D.J., 2005. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J. Exp. Med. 201, 233–240. https://doi.org/10.1084/jem.20041257

Lapaquette, P., Glasser, A.-L., Huett, A., Xavier, R.J., Darfeuille-Michaud, A., 2010. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. Cell. Microbiol. 12, 99–113. https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01381.x

Lee, S.M., Han, E.C., Ryoo, S.-B., Oh, H.-K., Choe, E.K., Moon, S.H., Kim, J.S., Jung, H.C., Park, K.J., 2015. Long-term Outcomes and Risk Factors for Reoperation After Surgical Treatment for Gastrointestinal Crohn Disease According to Anti-tumor Necrosis Factor-α Antibody Use: 35 Years of Experience at a Single Institute in Korea. Ann. Coloproctology 31, 144–152. https://doi.org/10.3393/ac.2015.31.4.144

Levine, A., Sigall Boneh, R., Wine, E., 2018. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. Gut 67, 1726–1738. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315866

Li, Y., Mao, Q., Shen, L., Tian, Y., Yu, C., Zhu, W.-M., Li, J.-S., 2010. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and Crohn's disease susceptibility: a meta-analysis. Inflamm. Res. 59, 607–614. https://doi.org/10.1007/s00011-010-0171-y

Lichtenstein, G.R., Loftus, E.V., Isaacs, K.L., Regueiro, M.D., Gerson, L.B., Sands, B.E., 2018. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am. J. Gastroenterol. 113, 481–517. https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27

Liu, S., Ding, J., Wang, M., Zhou, W., Feng, M., Guan, W., 2016. Clinical features of Crohn disease concomitant with ankylosing spondylitis: A preliminary single-center study. Medicine (Baltimore) 95, e4267. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004267

Liu, Z., Lu, H., Kiran, R.P., Ni, R., Remzi, F.H., Shen, B., 2012. Pre-Colectomy Appendectomy and Risk for Crohn's Disease in Patients with Ileal Pouch-Anal Anastomosis. J. Gastrointest. Surg. 16, 1370–1378. https://doi.org/10.1007/s11605-012-1889-3

Lo Re, G., Cappello, M., Tudisca, C., Galia, M., Randazzo, C., Craxì, A., Cammà, C., Giovagnoni, A., Midiri, M., 2014. CT enterography as a powerful tool for the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease: relationship of CT findings with CDAI and acute-phase reactants. Radiol. Med. (Torino) 119, 658–666. https://doi.org/10.1007/s11547-013-0377-5

Long, M.D., Herfarth, H.H., Pipkin, C.A., Porter, C.Q., Sandler, R.S., Kappelman, M.D., 2010. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 8, 268–274. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.024

Loureiro, A.C.C.F., Barbosa, L.E.R., 2019. Appendectomy and Crohn's Disease. J. Coloproctology 39, 373–380. https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.12.004

Lv, C., Yang, X., Zhang, Yiyang, Zhao, X., Chen, Z., Long, J., Zhang, Yingchun, Zhong, C., Zhi, J., Yao, G., Jiang, B., Zhi, F., 2012. Confirmation of three inflammatory bowel disease susceptibility loci in a Chinese cohort. Int. J. Colorectal Dis. 27, 1465–1472. https://doi.org/10.1007/s00384-012-1450-6

Ma, C., Jairath, V., Khanna, R., Feagan, B.G., 2018. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. Expert Opin. Investig. Drugs 27, 649–660. https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1506764

Magyari, L., Varszegi, D., Sarlos, P., Jaromi, L., Melegh, B.I., Duga, B., Kisfali, P., Kovesdi, E., Matyas, P., Szabo, A., Szalai, R., Melegh, B., 2014. Marked differences of haplotype tagging SNP distribution,

linkage, and haplotype profile of IL23 receptor gene in Roma and Hungarian population samples. Cytokine 65, 148–152. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.11.011

Mahid, S.S., Minor, K.S., Soto, R.E., Hornung, C.A., Galandiuk, S., 2006. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 81, 1462–1471. https://doi.org/10.4065/81.11.1462

Mahurkar, S., Banerjee, R., Rani, V.S., Thakur, N., Venkat Rao, G., Nageshwar Reddy, D., Chandak, G.R., 2011. Common variants in NOD2 and IL23R are not associated with inflammatory bowel disease in Indians: NOD2 and IL23R variants. J. Gastroenterol. Hepatol. 26, 694–699. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06533.x

Maloy, K.J., Powrie, F., 2011. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature 474, 298–306. https://doi.org/10.1038/nature10208

Mañosa, M., Calafat, M., de Francisco, R., García, C., Casanova, M.J., Huelín, P., Calvo, M., Tosca, J., Fernández-Salazar, L., Arajol, C., Zabana, Y., Bastida, G., Hinojosa, J., Márquez, L., Barreiro-de-Acosta, M., Calvet, X., Monfort, D., Gómez-Garcia, M.R., Rodríguez, E., Huguet, J.M., Rojas-Feria, M., Hervias, D., Atienza, R., Busquets, D., Zapata, E., Dueñas, C., Charro, M., Martínez-Cerezo, F.J., Plaza, R., Vázquez, J.M., Gisbert, J.P., Cañete, F., Cabré, E., Domènech, E., GETECCU, 2018. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. Aliment. Pharmacol. Ther. 47, 605–614. https://doi.org/10.1111/apt.14494

Markowitz, J.E., Mamula, P., delRosario, J.F., Baldassano, R.N., Lewis, J.D., Jawad, A.F., Culton, K., Strom, B.L., 2004. Patterns of Complementary and Alternative Medicine Use in a Population of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Inflamm. Bowel Dis. 10, 599–605. https://doi.org/10.1097/00054725-200409000-00015

Martinez, F.O., Gordon, S., 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 6. https://doi.org/10.12703/P6-13

Masson, E., n.d. Maladie de Crohn chez l'adulte [WWW Document]. EM-Consulte. URL https://www.em-consulte.com/article/1048893/maladie-de-crohn-chez-l-adulte (accessed 4.14.22).

Mayne, C.G., Williams, C.B., 2013. Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 19, 1772–1788. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f5a3

Mazor, Y., Koifman, E., Elkin, H., Chowers, Y., Krivoy, N., Karban, A., Efrati, E., 2013. Risk factors for serious adverse effects of thiopurines in patients with Crohn's disease. Curr. Drug Saf. 8, 181–185. https://doi.org/10.2174/15748863113089990033

McCright, J., Ramirez, A., Amosu, M., Sinha, A., Bogseth, A., Maisel, K., 2021. Targeting the Gut Mucosal Immune System Using Nanomaterials. Pharmaceutics 13, 1755. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111755

McDonald, J.W.D., Wang, Y., Tsoulis, D.J., MacDonald, J.K., Feagan, B.G., 2014. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. CD003459. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub4

McGovern, D.P.B., Kugathasan, S., Cho, J.H., 2015. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 149, 1163-1176.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.001

McGovern, D.P.B., Rotter, J.I., Mei, L., Haritunians, T., Landers, C., Derkowski, C., Dutridge, D., Dubinsky, M., Ippoliti, A., Vasiliauskas, E., Mengesha, E., King, L., Pressman, S., Targan, S.R., Taylor, K.D., 2009. Genetic epistasis of IL23/IL17 pathway genes in Crohn's disease: Inflamm. Bowel Dis. 15, 883–889. https://doi.org/10.1002/ibd.20855

Mirkov, M.U., Verstockt, B., Cleynen, I., 2017. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2, 224–234. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30111-X

Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W., Kaplan, G.G., 2012. Increasing Incidence and Prevalence of the

Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology 142, 46-54.e42. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001

Monteleone, I., Pallone, F., Monteleone, G., 2011. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. BMC Med. 9, 122. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-122

Mora, J.R., 2008. Homing imprinting and immunomodulation in the gut: role of dendritic cells and retinoids. Inflamm. Bowel Dis. 14, 275–289. https://doi.org/10.1002/ibd.20280

Morel, A., n.d. La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine alpha4beta7 118.

Moschen, A.R., Tilg, H., Raine, T., 2019. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 16, 185–196. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0084-8

Mosli, M.H., Zou, G., Garg, S.K., Feagan, S.G., MacDonald, J.K., Chande, N., Sandborn, W.J., Feagan, B.G., 2015. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am. J. Gastroenterol. 110, 802–819. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120

Mücke, V., 2016. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Ann. Gastroenterol. https://doi.org/10.20524/aog.2016.0083

Mudter, J., Neurath, M.F., 2007. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. Gut 56, 293–303. https://doi.org/10.1136/gut.2005.090464

N

Naser, S.A., Arce, M., Khaja, A., Fernandez, M., Naser, N., Elwasila, S., Thanigachalam, S., 2012. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J. Gastroenterol. 18, 412–424. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i5.412

Nerich, V., Monnet, E., Etienne, A., Louafi, S., Ramée, C., Rican, S., Weill, A., Vallier, N., Vanbockstael, V., Auleley, G.-R., Allemand, H., Carbonnel, F., 2006. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: A study based on national health insurance data: Inflamm. Bowel Dis. 12, 218–226. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000206540.38834.8c

Ness-Schwickerath, K.J., Jin, C., Morita, C.T., 2010. Cytokine requirements for the differentiation and expansion of IL-17A- and IL-22-producing human Vgamma2Vdelta2 T cells. J. Immunol. Baltim. Md 1950 184, 7268–7280. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000600

Neurath, M.F., Weigmann, B., Finotto, S., Glickman, J., Nieuwenhuis, E., Iijima, H., Mizoguchi, A., Mizoguchi, E., Mudter, J., Galle, P.R., Bhan, A., Autschbach, F., Sullivan, B.M., Szabo, S.J., Glimcher, L.H., Blumberg, R.S., 2002. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. J. Exp. Med. 195, 1129–1143. https://doi.org/10.1084/jem.20011956

Ng, Siew C, Bernstein, C.N., Vatn, M.H., Lakatos, P.L., Loftus, E.V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., Colombel, J.-F., on behalf of the Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), 2013. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 62, 630–649. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661

Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., 2017a. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet 390, 2769–2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0

Ng, Siew C., Tang, W., Ching, J.Y., Wong, M., Chow, C.M., Hui, A.J., Wong, T.C., Leung, V.K., Tsang, S.W., Yu, H.H., Li, M.F., Ng, K.K., Kamm, M.A., Studd, C., Bell, S., Leong, R., de Silva, H.J., Kasturiratne,

A., Mufeena, M.N.F., Ling, K.L., Ooi, C.J., Tan, P.S., Ong, D., Goh, K.L., Hilmi, I., Pisespongsa, P., Manatsathit, S., Rerknimitr, R., Aniwan, S., Wang, Y.F., Ouyang, Q., Zeng, Z., Zhu, Z., Chen, M.H., Hu, P.J., Wu, K., Wang, X., Simadibrata, M., Abdullah, M., Wu, J.C., Sung, J.J.Y., Chan, F.K.L., 2013. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. Gastroenterology 145, 158-165.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007

Ng, S.C., Tang, W., Leong, R.W., Chen, M., Ko, Y., Studd, C., Niewiadomski, O., Bell, S., Kamm, M.A., de Silva, H.J., Kasturiratne, A., Senanayake, Y.U., Ooi, C.J., Ling, K.-L., Ong, D., Goh, K.L., Hilmi, I., Ouyang, Q., Wang, Y.-F., Hu, P., Zhu, Z., Zeng, Z., Wu, K., Wang, X., Xia, B., Li, J., Pisespongsa, P., Manatsathit, S., Aniwan, S., Simadibrata, M., Abdullah, M., Tsang, S.W.C., Wong, T.C., Hui, A.J., Chow, C.M., Yu, H.H., Li, M.F., Ng, K.K., Ching, J., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., 2015. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. Gut 64, 1063–1071. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410

Ng, S.C., Zeng, Z., Niewiadomski, O., Tang, W., Bell, S., Kamm, M.A., Hu, P., de Silva, H.J., Niriella, M.A., Udara, W.S.A.A.Y., Ong, D., Ling, K.L., Ooi, C.J., Hilmi, I., Lee Goh, K., Ouyang, Q., Wang, Y.F., Wu, K., Wang, X., Pisespongsa, P., Manatsathit, S., Aniwan, S., Limsrivilai, J., Gunawan, J., Simadibrata, M., Abdullah, M., Tsang, S.W.C., Lo, F.H., Hui, A.J., Chow, C.M., Yu, H.H., Li, M.F., Ng, K.K., Ching, J.Y.L., Chan, V., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Chen, M., Sung, J.J.Y., 2016. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia. Gastroenterology 150, 86-95.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.005

Nguyen, G.C., Bernstein, C.N., Benchimol, E.I., 2017. Risk of Surgery and Mortality in Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. Inflamm. Bowel Dis. 23, 218–223. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000993

Nguyen, L.P., Pan, J., Dinh, T.T., Hadeiba, H., O'Hara, E., Ebtikar, A., Hertweck, A., Gökmen, M.R., Lord, G.M., Jenner, R.G., Butcher, E.C., Habtezion, A., 2015. Role and species-specific expression of colon T cell homing receptor GPR15 in colitis. Nat. Immunol. 16, 207–213. https://doi.org/10.1038/ni.3079

Ni, B., Chen, S., Xie, H., Ma, H., 2014. Functional Polymorphisms in Interleukin-23 Receptor and Susceptibility to Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Chinese Population. PLoS ONE 9, e89111. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089111

Nicholson, L.B., 2016. The immune system. Essays Biochem. 60, 275–301. https://doi.org/10.1042/EBC20160017

Niriella, M.A., Liyanage, I.K., Kodisinghe, S.K., Silva, A.P.D., Rajapakshe, N., Nanayakkara, S.D., Luke, D., Silva, T., Nawarathne, M., Peiris, R.K., Kalubovila, U.P., Kumarasena, S.R., Dissanayake, V.H.W., Jayasekara, R.W., Silva, H.J. de, 2018. Genetic associations of inflammatory bowel disease in a South Asian population. World J. Clin. Cases 6, 908–915. https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.908

Nunes, T., Barreiro-de Acosta, M., Marin-Jiménez, I., Nos, P., Sans, M., 2013. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 7, 183–191. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.06.010

Odenwald, M.A., Turner, J.R., 2017. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 14, 9–21. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169

Ogura, Y., 2003. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. Gut 52, 1591–1597. https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1591

Ooi, C.J., Makharia, G.K., Hilmi, I., Gibson, P.R., Fock, K.M., Ahuja, V., Ling, K.L., Lim, W.C., Thia, K.T., Wei, S., Leung, W.K., Koh, P.K., Gearry, R.B., Goh, K.L., Ouyang, Q., Sollano, J., Manatsathit, S., de Silva, H.J., Rerknimitr, R., Pisespongsa, P., Abu Hassan, M.R., Sung, J., Hibi, T., Boey, C.C.M., Moran, N., Leong, R.W.L., Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease, 2016. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management: Asian Pacific Association of Gastroenterology Crohn's disease consensus statements. J. Gastroenterol. Hepatol. 31, 56–68. https://doi.org/10.1111/jgh.12958

&Oslash, istein Hovde, B., Moum, rn A., 2012. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. World J. Gastroenterol. 18, 1723–1731. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i15.1723

Ott, C., Schölmerich, J., 2013. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 10, 585–595. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117

Ouellette, A.J., 2010. Paneth cells and innate mucosal immunity. Curr. Opin. Gastroenterol. 26, 547–553. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833dccde

Oussalah, A., Laurent, V., Bruot, O., Bressenot, A., Bigard, M.-A., Régent, D., Peyrin-Biroulet, L., 2010. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. Gut 59, 1056–1065. https://doi.org/10.1136/gut.2009.197665

Panés, J., Bouzas, R., Chaparro, M., García-Sánchez, V., Gisbert, J.P., Martínez de Guereñu, B., Mendoza, J.L., Paredes, J.M., Quiroga, S., Ripollés, T., Rimola, J., 2011. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease: Systematic review: cross-sectional imaging in Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 34, 125–145. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x

Panés, J., López–SanRomán, A., Bermejo, F., García–Sánchez, V., Esteve, M., Torres, Y., Domènech, E., Piqueras, M., Gomez–García, M., Gutiérrez, A., Taxonera, C., Sans, M., 2013. Early Azathioprine Therapy Is No More Effective Than Placebo for Newly Diagnosed Crohn's Disease. Gastroenterology 145, 766-774.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.009

Papadakis, K.A., Prehn, J., Moreno, S.T., Cheng, L., Kouroumalis, E.A., Deem, R., Breaverman, T., Ponath, P.D., Andrew, D.P., Green, P.H., Hodge, M.R., Binder, S.W., Targan, S.R., 2001. CCR9-positive lymphocytes and thymus-expressed chemokine distinguish small bowel from colonic Crohn's disease. Gastroenterology 121, 246–254. https://doi.org/10.1053/gast.2001.27154

Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Cucino, C., Maconi, G., Sampietro, G.M., Danelli, P.G., Cristaldi, M., Bianco, R., Gallus, S., Bianchi Porro, G., 2003. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel: BOWEL ULTRASOUND FOR DETECTION OF INFLAMMATORY DISEASE. Aliment. Pharmacol. Ther. 18, 1009–1016. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x

Pariente, B., Bouhnik, Y., 2011. Maladie de Crohn du grêle, in: Lévy, P. (Ed.), Post'U FMC-HGE. Springer Paris, Paris, pp. 115–124. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0237-4_13

Park, S.H., Kim, Y.-J., Rhee, K.H., Kim, Y.-H., Hong, S.N., Kim, K.H., Seo, S.I., Cha, J.M., Park, S.Y., Jeong, S.K., Lee, J.H., Park, H., Kim, J.S., Im, J.P., Yoon, H., Kim, S.H., Jang, J., Kim, J.H., Suh, S.O., Kim, Y.K., Ye, B.D., Yang, S.-K., Songpa-Kangdong Inflammatory Bowel Disease [SK-IBD] Study Group, 2019. A 30-year Trend Analysis in the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in the Songpa-Kangdong District of Seoul, Korea in 1986–2015. J. Crohns Colitis 13, 1410–1417. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz081

Patel, V., Wang, Y., MacDonald, J.K., McDonald, J.W.D., Chande, N., 2014. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. CD006884. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006884.pub3

Pearson, C., Thornton, E.E., McKenzie, B., Schaupp, A.-L., Huskens, N., Griseri, T., West, N., Tung, S., Seddon, B.P., Uhlig, H.H., Powrie, F., 2016. ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. eLife 5, e10066. https://doi.org/10.7554/eLife.10066

Pelaseyed, T., Bergström, J.H., Gustafsson, J.K., Ermund, A., Birchenough, G.M.H., Schütte, A., van der Post, S., Svensson, F., Rodríguez-Piñeiro, A.M., Nyström, E.E.L., Wising, C., Johansson, M.E.V., Hansson, G.C., 2014. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. Immunol. Rev. 260, 8–20. https://doi.org/10.1111/imr.12182

Pennazio, M., Spada, C., Eliakim, R., Keuchel, M., May, A., Mulder, C., Rondonotti, E., Adler, S., Albert, J., Baltes, P., Barbaro, F., Cellier, C., Charton, J., Delvaux, M., Despott, E., Domagk, D., Klein, A., McAlindon, M., Rosa, B., Rowse, G., Sanders, D., Saurin, J., Sidhu, R., Dumonceau, J.-M., Hassan, C., Gralnek, I., 2015. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 47, 352–386. https://doi.org/10.1055/s-0034-1391855

Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A.M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., Sica, G.S., 2020. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biol. Direct 15, 23. https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5

Peterson, L.W., Artis, D., 2014. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. Nat. Rev. Immunol. 14, 141–153. https://doi.org/10.1038/nri3608

Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E.V., Colombel, J.-F., Sandborn, W.J., 2010. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. Am. J. Gastroenterol. 105, 289–297. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579

Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E.V., Tremaine, W.J., Harmsen, S.W., Zinsmeister, A.R., Sandborn, W.J., 2012. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort: Inflamm. Bowel Dis. 18, 43–48. https://doi.org/10.1002/ibd.21674

Philpott, D.J., Viala, J., 2004. Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 18, 555–568. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.12.004

Pidasheva, S., Trifari, S., Phillips, A., Hackney, J.A., Ma, Y., Smith, A., Sohn, S.J., Spits, H., Little, R.D., Behrens, T.W., Honigberg, L., Ghilardi, N., Clark, H.F., 2011a. Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. PloS One 6, e25038. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025038

Pineton de Chambrun, G., Dauchet, L., Gower-Rousseau, C., Cortot, A., Colombel, J.-F., Peyrin-Biroulet, L., 2015. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case–Control and Cohort Studies. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 13, 1405-1415.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.179

Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G.K., Lytras, T., Bonovas, S., 2019. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. Gastroenterology 157, 647-659.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016

Piront, P., Belaiche, J., Louis, E., 2003. Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. Acta Endosc. 33, 199–205. https://doi.org/10.1007/BF03028412

Proud'Hon-Clerc, S.F., 2019. Recherche de nouvelles mutations génétiques à effet majeur dans la maladie de Crohn (phdthesis). Université de Lille.

Q

Qiu, J., Heller, J.J., Guo, X., Chen, Z.E., Fish, K., Fu, Y.-X., Zhou, L., 2012. The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. Immunity 36, 92–104. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.11.011

Qiu, Y., Mao, R., Zhang, S., Li, M., Guo, J., Chen, B., He, Y., Zeng, Z., Chen, M., 2015. Safety Profile of Thiopurines in Crohn Disease: Analysis of 893 Patient-Years Follow-Up in a Southern China Cohort. Medicine (Baltimore) 94, e1513. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001513

Quévrain, E., Maubert, M.A., Michon, C., Chain, F., Marquant, R., Tailhades, J., Miquel, S., Carlier, L., Bermúdez-Humarán, L.G., Pigneur, B., Lequin, O., Kharrat, P., Thomas, G., Rainteau, D., Aubry, C., Breyner, N., Afonso, C., Lavielle, S., Grill, J.-P., Chassaing, G., Chatel, J.M., Trugnan, G., Xavier, R., Langella, P., Sokol, H., Seksik, P., 2016. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii* , a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. Gut 65, 415–425. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649

R

Radford-Smith, G.L., 2002. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 51, 808–813. https://doi.org/10.1136/gut.51.6.808

Rais, S., Beggar, H., Benzzoubeir, N., Errabih, I., Ouazzani, L., Ouazzani, H., 2018. Association of crohn's disease and anal tuberculosis: a case report. Gastroenterol. Hepatol. Open Access 9. https://doi.org/10.15406/ghoa.2018.09.00344

Ramos, G.P., Faubion, W.A., Papadakis, K.A., 2017. Targeting Specific Immunologic Pathways in Crohn's Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 46, 577–588. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.009

Reif, S., Lavy, A., Keter, D., Broide, E., Niv, Y., Halak, A., Ron, Y., Eliakim, R., Odes, S., Patz, J., Fich, A., Villa, Y., Arber, N., Gilat, T., 2001. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 96, 829–832. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03529.x

Reyt, V., 2019. La maladie de Crohn et son traitement. Actual. Pharm. 58, 44–48. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.12.011

Riegler, G., Caserta, L., Esposito, I., De Filippo, F.R., Bossa, F., Esposito, P., Russo, M.I., Carrat??, R., 2005. Worse clinical course of disease in Crohn??s patients with previous appendectomy: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 17, 623–627. https://doi.org/10.1097/00042737-200506000-00006

Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D., Castillo Ferrer, C., 2016. Innate immunity in vertebrates: an overview. Immunology 148, 125–139. https://doi.org/10.1111/imm.12597

Riss, S., Schuster, I., Papay, P., Herbst, F., Mittlböck, M., Chitsabesan, P., Stift, A., 2014. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. Tech. Coloproctology 18, 365–371. https://doi.org/10.1007/s10151-013-1061-4

Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P.G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., 2020. Crohn's disease. Nat. Rev. Dis. Primer 6, 22. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2

S

Saad, A.M., Czul, F., Sakuraba, A., Rubin, D.T., Cohen, R.D., 2016. Age of Diagnosis is Associated with Disease Presentation and Therapeutic Complications in Patients with Crohn's Disease: Inflamm. Bowel Dis. 22, 1027–1031. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000732

Safrany, E., Szabo, M., Szell, M., Kemeny, L., Sumegi, K., Melegh, B.I., Magyari, L., Matyas, P., Figler, M., Weber, A., Tulassay, Z., Melegh, B., 2013a. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. Inflamm. Res. 62, 195–200. https://doi.org/10.1007/s00011-012-0566-z

Sakuraba, A., Sato, T., Kamada, N., Kitazume, M., Sugita, A., Hibi, T., 2009. Th1/Th17 immune response is induced by mesenteric lymph node dendritic cells in Crohn's disease. Gastroenterology 137, 1736–1745. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.049

Sanchez-Muñoz, F., Dominguez-Lopez, A., Yamamoto-Furusho, J.K., 2008. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 14, 4280. https://doi.org/10.3748/wjg.14.4280

Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Stoinov, S., Honiball, P.J., Rutgeerts, P., Mason, D., Bloomfield, R., Schreiber, S., 2007. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. N. Engl. J. Med. 357, 228–238. https://doi.org/10.1056/NEJMoa067594

Sandborn, W.J., Gasink, C., Gao, L.-L., Blank, M.A., Johanns, J., Guzzo, C., Sands, B.E., Hanauer, S.B., Targan, S., Rutgeerts, P., Ghosh, S., de Villiers, W.J.S., Panaccione, R., Greenberg, G., Schreiber, S., Lichtiger, S., Feagan, B.G., 2012. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. N. Engl. J. Med. 367, 1519–1528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572

Sarin, R., Wu, X., Abraham, C., 2011. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108, 9560–9565. https://doi.org/10.1073/pnas.1017854108

Sarlos, P., 2014. Susceptibility to ulcerative colitis in Hungarian patients determined by gene-gene interactions. World J. Gastroenterol. 20, 219. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.219

Satsangi, J., 2006. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 55, 749–753. https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909

Sawczenko, A., 2003. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch. Dis. Child. 88, 995–1000. https://doi.org/10.1136/adc.88.11.995

Schmitt, H., Neurath, M.F., Atreya, R., 2021. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. Front. Immunol. 12, 622934. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622934

Severs, M., Spekhorst, L.M., Mangen, M.-J.J., Dijkstra, G., Löwenberg, M., Hoentjen, F., van der Meulen-de Jong, A.E., Pierik, M., Ponsioen, C.Y., Bouma, G., van der Woude, J.C., van der Valk, M.E., Romberg-Camps, M.J.L., Clemens, C.H.M., van de Meeberg, P., Mahmmod, N., Jansen, J., Jharap, B., Weersma, R.K., Oldenburg, B., Festen, E.A.M., Fidder, H.H., 2018. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. Inflamm. Bowel Dis. 24, 1298–1306. https://doi.org/10.1093/ibd/izy004

Shanahan, F., 2002. Crohn's disease. The Lancet 359, 62–69. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07284-7

Shanahan, F., 2000. V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol. 278, G191–G196. https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.2.G191

Shergill, A.K., Lightdale, J.R., Bruining, D.H., Acosta, R.D., Chandrasekhara, V., Chathadi, K.V., Decker, G.A., Early, D.S., Evans, J.A., Fanelli, R.D., Fisher, D.A., Fonkalsrud, L., Foley, K., Hwang, J.H., Jue, T.L., Khashab, M.A., Muthusamy, V.R., Pasha, S.F., Saltzman, J.R., Sharaf, R., Cash, B.D., DeWitt, J.M., 2015. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest. Endosc. 81, 1101-1121.e13. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.030

Shi, H.N., Walker, W.A., 2015. Development and Physiology of the Intestinal Mucosal Defense, in: Mucosal Immunology. Elsevier, pp. 9–29. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415847-4.00002-1

Shi, H.Y., Ng, S.C., 2018. The state of the art on treatment of Crohn's disease. J. Gastroenterol. 53, 989–998. https://doi.org/10.1007/s00535-018-1479-6

Shinga, B.W., Dièye, A., Badiane, N.M.D., Lakhe, N.A., Diallo, V.M.-P.C., Mbaye, K.D., Ka, D., Badiane, A.S., Diouf, A., Déguénonvo, L.F., Ndour, C.T., Seydi, M., 2019. [Intestinal tuberculosis revealed by acute bowel obstruction during paradoxical reaction to antituberculosis treatment in an immunocompetent patient: about a case and literature review]. Pan Afr. Med. J. 32, 173. https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.173.17893

Sidiq, T., Yoshihama, S., Downs, I., Kobayashi, K.S., 2016. Nod2: A Critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. Front. Immunol. 7. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00367

Smythies, L.E., Sellers, M., Clements, R.H., Mosteller-Barnum, M., Meng, G., Benjamin, W.H., Orenstein, J.M., Smith, P.D., 2005. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. J. Clin. Invest. 115, 66–75. https://doi.org/10.1172/JCI200519229

Söderholm, J.D., Olaison, G., Peterson, K.H., Franzén, L.E., Lindmark, T., Wirén, M., Tagesson, C., Sjödahl, R., 2002. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. Gut 50, 307–313. https://doi.org/10.1136/gut.50.3.307

Song, E.M., Kim, N., Lee, S.-H., Chang, K., Hwang, S.W., Park, S.H., Yang, D.-H., Byeon, J.-S., Myung, S.-J., Yang, S.-K., Ye, B.D., 2018. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterol. 53, 417–425. https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1437927

Spekhorst, L.M., 2014. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. World J. Gastroenterol. 20, 15374. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374

Spits, H., Artis, D., Colonna, M., Diefenbach, A., Di Santo, J.P., Eberl, G., Koyasu, S., Locksley, R.M., McKenzie, A.N.J., Mebius, R.E., Powrie, F., Vivier, E., 2013. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. Nat. Rev. Immunol. 13, 145–149. https://doi.org/10.1038/nri3365

Stange, E.F., 2006. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 55, i1–i15. https://doi.org/10.1136/gut.2005.081950a

Strasser, A., Pellegrini, M., 2004. T-lymphocyte death during shutdown of an immune response. Trends Immunol. 25, 610–615. https://doi.org/10.1016/j.it.2004.08.012

Sturm, A., Itoh, J., Jacobberger, J.W., Fiocchi, C., 2002. p53 negatively regulates intestinal immunity by delaying mucosal T cell cycling. J. Clin. Invest. 109, 1481–1492. https://doi.org/10.1172/JCI14967

Sturm, A., Leite, A.Z.A., Danese, S., Krivacic, K.A., West, G.A., Mohr, S., Jacobberger, J.W., Fiocchi, C., 2004. Divergent cell cycle kinetics underlie the distinct functional capacity of mucosal T cells in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut 53, 1624–1631. https://doi.org/10.1136/gut.2003.033613

Subramaniam, K., Tymms, K., Shadbolt, B., Pavli, P., 2015. Spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease patients on TNF inhibitors: Spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease patients on TNF inhibitors. Intern. Med. J. 45, 1154–1160. https://doi.org/10.1111/imj.12891

Taleban, S., 2015. Challenges in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly. Curr. Treat. Options Gastroenterol. 13, 275–286. https://doi.org/10.1007/s11938-015-0059-6

J

Taleban, S., Colombel, J.-F., Mohler, M.J., Fain, M.J., 2015. Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review. J. Crohns Colitis 9, 507–515. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv059

Taleban, S., Elquza, E., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., 2016. Cancer and inflammatory bowel disease in the elderly. Dig. Liver Dis. 48, 1105–1111. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.006

Tilney, H.S., Constantinides, V.A., Heriot, A.G., Nicolaou, M., Athanasiou, T., Ziprin, P., Darzi, A.W., Tekkis, P.P., 2006. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. Surg. Endosc. 20, 1036–1044. https://doi.org/10.1007/s00464-005-0500-3

Tingstedt, B., Johansson, J., Nehez, L., Andersson, R., 2004. Late Abdominal Complaints after Appendectomy – Readmissions during Long-Term Follow-Up. Dig. Surg. 21, 23–27. https://doi.org/10.1159/000075378

Tominaga, K., Kamimura, K., Sato, H., Ko, M., Kawata, Y., Mizusawa, T., Yokoyama, J., Terai, S., 2020. Cytapheresis for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease: A review of current status. World J. Clin. Cases 8, 2092–2101. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2092

Tontini, G.E., 2015. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. World J. Gastroenterol. 21, 21. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.21

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., Peyrin-Biroulet, L., 2017a. Crohn's disease. The Lancet 389, 1741–1755. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1

Triantafillidis, J.K., Emmanouilidis, A., Nicolakis, D., Ifantis, T., Cheracakis, P., Merikas, E.G., 2000. Crohn's disease in the elderly: clinical features and long-term outcome of 19 Greek patients. Dig. Liver Dis. 32, 498–503. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(00)80007-9

Uhlig, H.H., Powrie, F., 2018. Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease. Annu. Rev. Immunol. 36, 755–781. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053055

U

Ungaro, R., Chang, H.L., Cote-Daigneaut, J., Mehandru, S., Atreja, A., Colombel, J.-F., 2016. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. Am. J. Gastroenterol. 111, 1416–1423. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.233

Uniken Venema, W.T., Voskuil, M.D., Dijkstra, G., Weersma, R.K., Festen, E.A., 2017. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality: Genetics and causality in IBD. J. Pathol. 241, 146–158. https://doi.org/10.1002/path.4817

Vaishnava, S., Yamamoto, M., Severson, K.M., Ruhn, K.A., Yu, X., Koren, O., Ley, R., Wakeland, E.K., Hooper, L.V., 2011. The Antibacterial Lectin RegIIIγ Promotes the Spatial Segregation of Microbiota and Host in the Intestine. Science 334, 255–258. https://doi.org/10.1126/science.1209791

V

Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., Ochsenkühn, T., Orchard, T., Rogler, G., Louis, E., Kupcinskas, L., Mantzaris, G., Travis, S., Stange, E., for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2010. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J. Crohns Colitis 4, 7–27. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003

van der Flier, L.G., Clevers, H., 2009. Stem Cells, Self-Renewal, and Differentiation in the Intestinal Epithelium. Annu. Rev. Physiol. 71, 241–260. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145

van der Gracht, E., Zahner, S., Kronenberg, M., 2016. When Insult Is Added to Injury: Cross Talk between ILCs and Intestinal Epithelium in IBD. Mediators Inflamm. 2016, e9765238. https://doi.org/10.1155/2016/9765238

Van Limbergen, J., Wilson, D.C., Satsangi, J., 2009. The Genetics of Crohn's Disease. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 10, 89–116. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150013

Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Vavricka, B.M.P., Zeitz, J., Rogler, G., Schoepfer, A.M., 2011. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Am. J. Gastroenterol. 106, 110–119. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.343

Veauthier, B., Hornecker, J.R., 2018. Crohn's Disease: Diagnosis and Management 98, 14.

Ventham, N.T., Kennedy, N.A., Nimmo, E.R., Satsangi, J., 2013. Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics. Gastroenterology 145, 293–308. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.050

Vermeire, S., 2006. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 55, 426–431. https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476

Vignali, D.A.A., Kuchroo, V.K., 2012. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. Nat. Immunol. 13, 722–728. https://doi.org/10.1038/ni.2366

W

Wallace, K.L., Zheng, L.-B., Kanazawa, Y., Shih, D.Q., 2014. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 20, 6–21. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6

Wang, M.-H., Achkar, J.-P., 2015. Gene–environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis: Curr. Opin. Gastroenterol. 31, 277–282. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000188

Wang, M.-H., Picco, M.F., 2017. Crohn's Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 46, 449–461. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.002

Ward, M.G., Kariyawasam, V.C., Mogan, S.B., Patel, K.V., Pantelidou, M., Sobczyńska-Malefora, A., Porté, F., Griffin, N., Anderson, S.H.C., Sanderson, J.D., Harrington, D.J., Irving, P.M., 2015. Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B12 Deficiency in Patients with Crohn's Disease: Inflamm. Bowel Dis. 21, 2839–2847. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000559

Waugh, N., Cummins, E., Royle, P., Kandala, N.-B., Shyangdan, D., Arasaradnam, R., Clar, C., Johnston, R., 2013. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. 17. https://doi.org/10.3310/hta17550

Weber, C.R., Nalle, S.C., Tretiakova, M., Rubin, D.T., Turner, J.R., 2008. Claudin-1 and claudin-2 expression is elevated in inflammatory bowel disease and may contribute to early neoplastic transformation. Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol. 88, 1110–1120. https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.78

Welte, T., Zhang, S.S.M., Wang, T., Zhang, Z., Hesslein, D.G.T., Yin, Z., Kano, A., Iwamoto, Y., Li, E., Craft, J.E., Bothwell, A.L.M., Fikrig, E., Koni, P.A., Flavell, R.A., Fu, X.-Y., 2003. STAT3 deletion during hematopoiesis causes Crohn's disease-like pathogenesis and lethality: A critical role of STAT3 in innate immunity. Proc. Natl. Acad. Sci. 100, 1879–1884. https://doi.org/10.1073/pnas.0237137100

Wiens, J., Rankin, J.A., Then, K.L., 2017. Arthropathies in Inflammatory Bowel Disease: A Review for Clinicians. Gastroenterol. Nurs. 40, 496–503. https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000175

Wynn, T.A., Chawla, A., Pollard, J.W., 2013. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature 496, 445–455. https://doi.org/10.1038/nature12034

X

Xavier, R.J., Podolsky, D.K., 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448, 427–434. https://doi.org/10.1038/nature06005

Xu, W.-D., Xie, Q.-B., Zhao, Y., Liu, Y., 2015. Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: A meta-analysis. Sci. Rep. 5, 18584. https://doi.org/10.1038/srep18584

Y

Yen, H.-H., Weng, M.-T., Tung, C.-C., Wang, Y.-T., Chang, Y.T., Chang, C.-H., Shieh, M.-J., Wong, J.-M., Wei, S.-C., 2019. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. Intest. Res. 17, 54–62. https://doi.org/10.5217/ir.2018.00096

Yu, P., Shen, F., Zhang, X., Cao, R., Zhao, X., Liu, P., Tu, H., Yang, X., Shi, R., Zhang, H., 2012. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of IL23R and IL17 with Ulcerative Colitis Risk in a Chinese Han Population. PLoS ONE 7, e44380. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044380

Z

Zappa, M., Bertin, C., 2012. Imagerie moderne de la maladie de Crohn. EMC - Radiol. Imag. Médicale - Abdominale - Dig. 7, 1–11. https://doi.org/10.1016/S1879-8527(12)59261-0

Zenewicz, L.A., Antov, A., Flavell, R.A., 2009. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. Trends Mol. Med. 15, 199–207. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.03.002

Zhang, J., Chen, J., Gu, J., Guo, H., Chen, W., 2014. Association of IL23R and ATG16L1 with susceptibility of Crohn's disease in Chinese population. Scand. J. Gastroenterol. 49, 1201–1206. https://doi.org/10.3109/00365521.2014.936031

Zhang, J.-X., Song, J., Wang, J., Dong, W.-G., 2014. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. Inflammation 37, 793–800. https://doi.org/10.1007/s10753-013-9798-5

Zhao, J., Ng, S.C., Lei, Y., Yi, F., Li, J., Yu, L., Zou, K., Dan, Z., Dai, M., Ding, Y., Song, M., Mei, Q., Fang, X., Liu, H., Shi, Z., Zhou, R., Xia, M., Wu, Q., Xiong, Z., Zhu, W., Deng, L., Kamm, M.A., Xia, B., 2013. First Prospective, Population-Based Inflammatory Bowel Disease Incidence Study in Mainland of China: The Emergence of "Western" Disease. Inflamm. Bowel Dis. 1. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828a6551

Zhou, S., Ruan, Y., Yu, H., Chen, Y., Yao, Y., Ma, Y., Gao, Y., 2013. Functional IL-23R rs10889677 Genetic Polymorphism and Risk of Multiple Solid Tumors: a Meta-Analysis. PLoS ONE 8, e80627. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080627

Zhu, J., Yamane, H., Paul, W.E., 2010. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). Annu. Rev. Immunol. 28, 445–489. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212

Zhu, Y., Jiang, H., Chen, Z., Lu, B., Li, J., Shen, X., 2020. Genetic association between IL23R rs11209026 and rs10889677 polymorphisms and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: evidence from 41 studies. Inflamm. Res. 69, 87–103. https://doi.org/10.1007/s00011-019-01296-y

Zundler, S., Neurath, M.F., 2015. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing. Clin. Exp. Rheumatol. 33, S19-28.

Zwiers, A., Kraal, L., van de Pouw Kraan, T.C.T.M., Wurdinger, T., Bouma, G., Kraal, G., 2012. Cutting edge: a variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. J. Immunol. Baltim. Md 1950 188, 1573–1577. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101494

Annexe 01

Fiches de Patient

Maladie de Crohn

Formulaire

Partie réservée à l'organisateur

L'organisateur :..... N° de code ☐ N° de formulaire ☐

L'organisateur :.....

Date de remise : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année ☐☐☐☐

Date de récupération : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année ☐☐☐☐

Identification du répondant

بطاقة تعريفية

Nom :.....	**اللقب:**.....
Prénom :	**الاسم:**.....
Sexe : M☐ F☐	**الجنس:** ذكر☐ أنثى☐
Date de naissance : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐	**تاريخ الميلاد :** ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐
Adresse personnelle :	**العنوان الشخصي:**.....
.....	.....
N° Téléphone : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**رقم الهاتف:** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
E-mail (@) :.....	**البريد الالكتروني (@):**.....

MODE DE VIE — **نـمـط الـحيـاة**

- **Résidence :** ☐ - Urbaine ☐ -Rurale
- Est-ce que vous êtes fumeur ?
  Oui ☐ Non ☐ Ex-fumeur
- Si oui, depuis quand ? ☐☐ ans
- Quelle est la quantité moyenne par jour ? ☐☐
- Prenez-vous des boissons alcoolisées ?
  Oui ☐ Non ☐
- Si oui, à quelle fréquence ? ☐☐
- Avez-vous une allergie quelconque ?

.....

- **الإقامة:** ☐ -منطقة حضرية ☐ -منطقة ريفية
- هل تدخن؟
  نعم ☐ لا ☐ مدخن سابق
- إذا كانت الإجابة بنعم، منذ متى؟ ☐☐ سنوات
- ما هو متوسط عدد السجائر في اليوم الواحد؟ ☐☐
- هل تشرب المشروبات الكحولية؟
  نعم ☐ لا ☐
- إذا كانت الإجابة بنعم، ما هو المعدل المعتاد؟ ☐☐
- هل لديك أي نوع من الحساسية؟

.....

▪ **Historique du patient :**

-Avez-vous un parent (1er ou 2ème degré) ou un frère (sœur) vivant ou décédé souffrant ou ayant souffert de :

Oui ☐ Non ☐

- ATCD collatéraux

Oui ☐ Non ☐

- Age de l'apparition de la maladie ? ⌊_⌊_⌋
- Poids ? ⌊_⌊_⌋

- **Localisation de la maladie :**

Iléale ☐
Colique ☐
Iléocolique ☐
Haute ☐
Anale ☐

- **Phénotype de la maladie:**

Inflammatoire ☐
Sténosante ☐
Pénétrante ou perforante ☐
Périanale ☐

- **Antécédents médicaux:**

Oui ☐ Non ☐ Type…..

- **Antécédents chirurgicaux:**

Oui ☐ Non ☐ Type…..

Si oui :

-Résection iléale ☐
-Résection iléo-caecale ☐
-Hemicolectomie ☐
-Colectomie ☐
-Drainage persetin ☐
Appendicectomie ☐
Avant ☐ Après ☐

- **Symptômes:**

Douleurs abdominales ☐
Accès de sub occlusion ☐
Diarrhée glaireuse ou glairo sanglante ☐
Complication chirurgicale ☐
Lésions anopérinéales ☐

- **Délai de diagnostic:**

……

- **Les complications :**

……..

- **Traitements :**

Médicaux :

Aminosalicylique ☐
Azatropine ☐
Infliximab ☐
Adalimumab ☐
Chirurgicaux : Oui ☐ Non ☐

- **Hospitalisation :**

Oui ☐ Non ☐

☐ ☐ ⌊_⌊_⌋

-هل لديك والد (ة) (الدرجة الأولى أو الثانية) أو أخ (أخت) أحياء أو متوفين يعاني أو عانى من:

نعم ☐ لا ☐

-سن بداية المرض؟⌊_⌊_⌋
-الوزن؟⌊_⌊_⌋

- **موقع المرض:**

لفائفي ☐
قولوني ☐
اللفائفي القولوني ☐
جهاز هضمي العلوي ☐
شرجي ☐

- **النمط الظاهري للمرض :**

إلتهابي ☐
تضييق ☐
إختراقي ☐
حول الشرج ☐
حول الشرج ☐

- **سوابق طبية :**

نعم ☐ لا ☐ نوع……..

- **سوابق جراحية:**

نعم ☐ لا ☐ نوع ……..

استئصال اللفائفي ☐
استئصال اللفائفي-قولوني ☐
استئصال نصف-قولوني ☐
استئصال قولون ☐

- **إستصئال الزائدة الدودية:**

قبل ☐ بعد ☐……..

- **أعراض:**

وجع في البطن ☐
الوصول إلى إنسداد فرعي ☐
مخاط مع دم أو إسهال مخاط ☐
مضاعفات جراحية ☐
الأفات العجانية ☐

- **مهلة التشخيص:**

……

- **المضاعفات:**

……

- **العلاجات:**

طبي :……

أمينوسليسيكلين ☐
أزاتروبين ☐
أنفلزيماب ☐
أداليموماب ☐
جراحي: نعم ☐ لا ☐

- **الإقامة في المستشفى للعلاج :**

نعم ☐ لا ☐

- **الجراحة :**

نعم ☐ لا ☐ كم من مرة ⌊_⌊_⌋

- Chirurgie ?

Oui ☐ Non ☐ combien de fois ?|__|__|

- Geste opératoire :

Laparotomie :……

Coelioscopie :……

- **Indication opératoire:**

Occlusion intestinale ☐

Perforation ☐

Abcès abdominal ☐

Résistance au traitement médical ☐

- **Stomie:**

Oui ☐ Non ☐

- **Récidive post-opératoire:**

Oui ☐ Non ☐

Récidive précoce ☐

Récidive tardive ☐

- **Examen d'imagerie médicale**

Oui ☐ Non ☐

Entero-IRM ☐

Colo-IRM ☐

Entero-scanner ☐

Colo-scanner ☐

Iléo-coloscopie ☐

- Bilan biologique :

Oui ☐ Non ☐

GB (Hyperleucocytose) ☐

Taux Hb (Sd anémique) ☐

Taux d'albumine (Hypo-albuménémie) ☐

ASCA (+) ☐ ASCA (-) ☐

ANCA (+) ☐ ANCA (-) ☐

CRP (+) ☐

VS (nrml) ☐ VS (+++) ☐

Bilan rénal ☐

Bilan hépatique ☐

- **Examen d'anatomopathologie** :

Microscopique

Granulome inflammatoire

Oui ☐ Non ☐

- **Les manifestations extra-intestinales :**

Articulaire ☐

Hépatobiliaire ☐

Cutanée ☐

Ophtalmologie ☐

Hématologique ☐

- **لفتة المنطوق :**

مفتوح:……

منظار البطن:……

- **إشارة المنطوق:**

إنسداد معوي ☐

ثقب ☐

خراج في البطن ☐

مقاومة العلاج الطبي ☐

- **أوستومي:**

نعم ☐ لا ☐

- **تكرار المرض:**

نعم ☐ لا ☐

الانتكاس مبكر ☐

الانتكاس متأخر ☐

فحص التصوير الطبي:

نعم ☐ لا ☐

معوية- التصوير بالرنين المغناطيسي ☐

نولوقلا - التصوير بالرنين المغناطيسي ☐

الماسح المعوي ☐

الماسح القولوني ☐

تنظير القولون اللفائفي ☐

- **الفحص البيولوجي:**

نعم ☐ لا ☐

فرط في الكريات البيضاء ☐

الدم فقر ☐

نقص بياض الدم ☐

لمكافحة المضادة الأجسام ساكروميس سيريفيزياي ☐

الأجسام المضادة للسيتوبلازم ☐

بروتيين سي التفاعلي ☐

سرعة الترسيب ☐

فحص الكلى ☐

فحص الكبدي ☐

- **فحص الباثولوجي:**

بالمجهري

الورم الحبيبي الالتهابي

نعم ☐ لا ☐

- **مظاهر خارج الأمعاء:**

مفصلي ☐

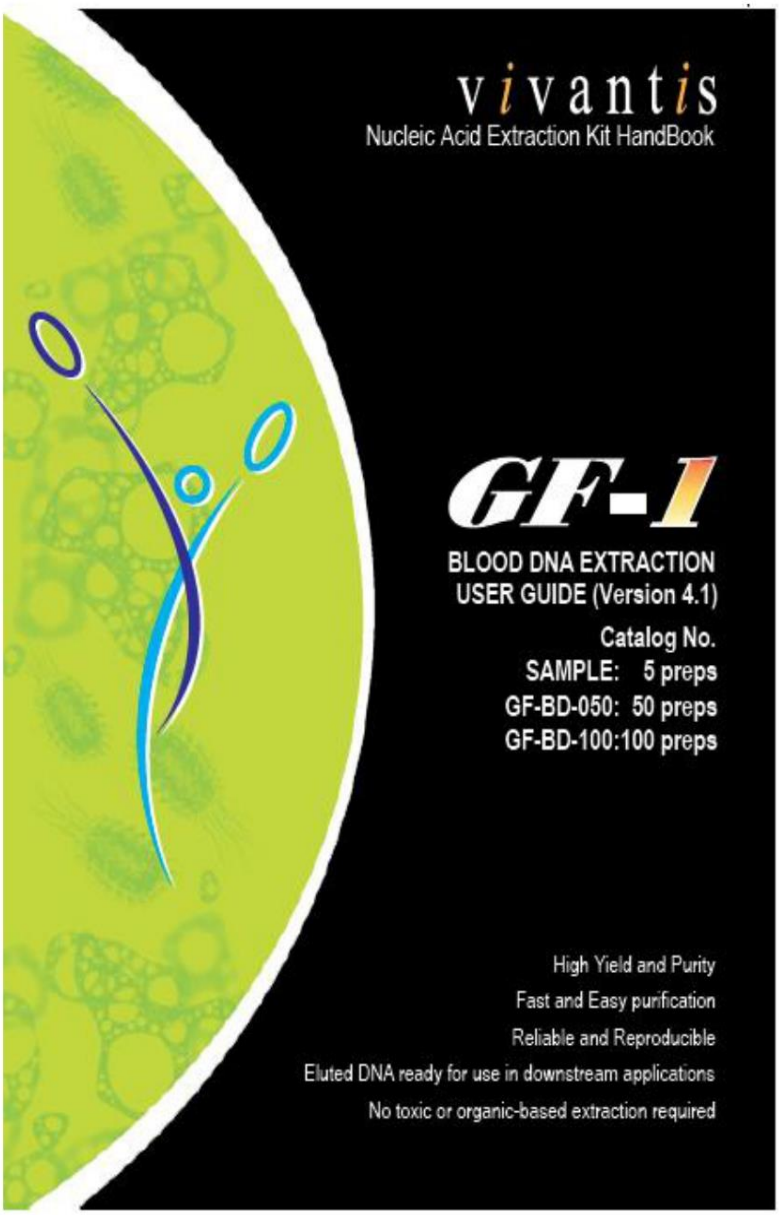
الكبد ☐

الجلدية ☐

عيوني ☐

دموي ☐

Annexe 02


vivantis
Nucleic Acid Extraction Kit HandBook
GF-1
BLOOD DNA EXTRACTION
USER GUIDE (Version 4.1)
Catalog No.
SAMPLE: 5 preps
GF-BD-050: 50 preps
GF-BD-100:100 preps
High Yield and Purity
Fast and Easy purification
Reliable and Reproducible
Eluted DNA ready for use in downstream applications
No toxic or organic-based extraction required

Introduction

The **GF-1 Blood DNA Extraction Kit** is designed for rapid and efficient purification of genomic DNA from up to 400µl whole blood. This kit uses a specially treated glass filter membrane fixed into a column to efficiently bind DNA in the presence of high salt. This kit applies the principle of a mini-column spin technology and the use of optimized buffers to ensure that only DNA is isolated while cellular proteins, metabolites, salt and other low molecular weight impurities are removed during the subsequent washing steps.

High-purity genomic DNA is then eluted in water or low salt buffers and has an $A_{260/280}$ ratio between 1.7 and 1.9 making it ready to use in many routine molecular biology applications such as restriction enzyme digestion, PCR, Southern blotting, DNA fingerprinting, and other manipulations.

Kit components

Product Catalog No	5 Preps SAMPLE	50 Preps GF-BD-050	100 Preps GF-BD-100
Components			
GF-1 columns	5	50	100
Collection tubes	5	50	100
Blood Lysis Buffer **(Buffer BB)**	1.5ml	12ml	24ml
Wash Buffer 1 (concentrate)*	1.5ml	15ml	30ml
Wash Buffer 2 (concentrate)*	2.4ml	17ml	34ml
Elution Buffer	1.5ml	10ml	20ml
Proteinase K*	0.11ml	1.05ml	2 x 1.05 ml
Handbook	1	1	1

* Please refer to **Reconstitution of Solutions** and **Storage and Stability** before using this kit.

The **GF-1 Blood DNA Extraction Kit** is available as 50 and 100 purifications per kit.

The reagents and materials provided with the kit are for research purposes only.

Additional Materials to be Supplied by User

Absolute Ethanol (>95%)
RNase A (DNase-free) (20mg/ml)

Reconstitution of Solutions

The bottle labeled **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** contain concentrated buffer which must be diluted with absolute ethanol (>95%) before use.

For **SAMPLE (5 preps),**

Add **1.5ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **5.6ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2.**

For **GF-BD-050 (50 preps)**,

Add **15ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **40ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.

For **GF-BD-100 (100 preps),**

Add **30ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **80ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Store **Wash Buffer** at room temperature with bottle capped tight after use.

Storage and Stability

Store all solutions at 20°C - 30°C.
Proteinase K is stable for up to 1 year after delivery when stored at room temperature or 4°C. To prolong the lifetime of Proteinase K, storage at -20°C is recommended.
Kit components are guaranteed to be stable for 18 months from the date of manufacture **Buffer BB** may exhibit salt precipitation due to cold temperature. If this occurs, simply warm the bottle at 55°C - 65°C with occasional mixing until precipitate is completely dissolved.

Chemical Hazard

Buffer BB and **Wash Buffer 1** contain guanidine salts which can be harmful when in contact with skin or swallowed. Always wear gloves and practice standard safety precautions. Do NOT disinfect guanidine or extraction waste in solutions containing bleach or any other form of acid.
To clean any items contaminated with the reagent, simply soak in detergent and water to remove all traces of guanidine before cleaning with bleach or acidic solutions.

Procedures

Reminder

- All steps are to be carried out at room temperature unless stated otherwise.
- **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** (concentrate) have to be diluted with absolute ethanol before use. Please refer to **Reconstitution of Solutions.**
- If precipitation forms in **Buffer BB**, incubate at 55°C - 65°C with occasional mixing until precipitate is completely dissolved.

Pre-set waterbath to 65°C.
Pre-heat **Elution Buffer** at 65°C.

1. Blood lysis

Add 200µl of **Bufer BB** into a 200µl blood sample in a microcentrifuge tube. Mix thoroughly by pulsed-vortexing. Add 20µl of **Proteinase K** and mix immediately. Incubate at 65°C for 10 min.

Ensure that the Buffer BB is mixed homogeneously with blood sample before addition of Proteinase K. Blood samples may vary in the number of leukocytes depending on the donor. Processing too many cells may lead to overloading of the column. Therefore, ensure that there are not more than $5x10^6$ leukocytes in your sample. Users are not recommended to use more than 400µl sample. If the sample volume is more than 200µl, adjust the volume of buffers and Proteinase K to be added proportionately.

Optional: Removal of RNA

If RNA-free DNA is required, add 20µl of RNase A (DNase-Free, 20mg/ml). Mix and incubate at 37°C for 10 min.

2. Addition of ethanol

Add 200µl of absolute ethanol. Mix immediately and thoroughly to obtain a homogeneous solution.

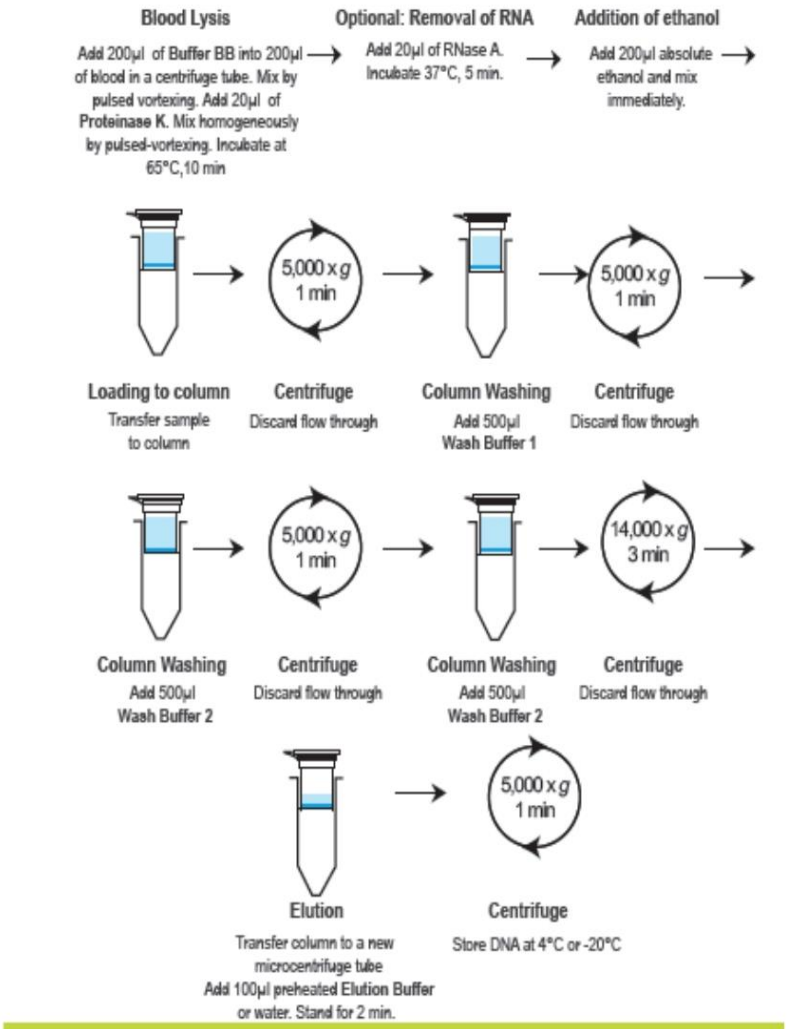
Mix immediately to prevent any uneven precipitation of nucleic acids due to high local ethanol concentrations.

Troubleshooting

Please note that by not adhering to the recommended protocols, unsatisfactory results related to yield and quality of DNA may occur. If problems arise, please refer to the following:

Problem	Possibility	Suggestions
Low DNA yield	*Blood sample is not stored properly*	*Store blood sample in small aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles.*
	Incomplete blood lysis	*Ensure* **Buffer BB** *and blood sample are mixed by pulsed-vortexing before addition of* **Proteinase K**.
		Ensure **Proteinase K** *is mixed homogeneously with the mixture of* **Buffer BB** *and blood sample.*
	Addition of ethanol was neglected	*Repeat purification with new blood sample.*
	Column clogged	*Please refer to the suggestion for 'Incomplete blood lysis.*
		Ensure **Wash Buffer 1** *is applied to the column.*
	Column not placed at fixed orientation during centrifugation	*Place the column which has a triangle mark on the edge, at a fixed position during centrifugation at all times.*
	Proteinase K *activity is decreased*	*For long term storage, ensure* **Proteinase K** *is stored at 4*°C or -20°C.
	Wash Buffer 1 and **Wash Buffer 2** *are applied in wrong order*	*Ensure* **Wash Buffer 1** *is applied before* **Wash Buffer 2.** *Repeat purification with a new blood sample.*

Problem	Possibility	Suggestions
	Wash Buffer 1 and **Wash Buffer 2** are reconstituted wrongly	*Please refer to the 'Reconstitution of Solution'. Repeat purification with a new blood sample.*
	Column is not dried before addition of **Elution Buffer**	*Ensure column is spun dry at maximum speed for 3 minutes after addition of* **Wash Buffer 2.**
	Elution is not performed properly	*Pre-heat* ***Elution Buffer*** *to 65°C-70°C for eluting DNA.*
		Incubate column at room temperature for 2 minutes after addition of **Elution Buffer**.
		Ensure that the **Elution Buffer** *used is a low salt buffer or water with a pH range of 7.0 - 8.5.*
Low Purity ($A_{260/280}$)	*Incomplete blood lysis*	*Refer to problem "Low DNA yield".*
	Proteinase K *activity is decreased*	*Refer to problem "Low DNA yield"*
	Wash Buffer 1 *is not applied*	*Ensure that* **Wash Buffer 1** *is applied to the column before addition of* **Wash Buffer 2.**
DNA degradation / smearing	*Incomplete blood lysis*	*Refer to problem "Low DNA yield"*
	Blood sample is not stored properly	*Refer to problem "Low DNA yield".*
Poor performance of eluted DNA in downstream applications	*Eluted DNA contains traces of ethanol*	*Centrifuge the column at maximum speed for 3 min during second washing of column with* **Wash Buffer 2.**
	TE buffer is used to elute DNA. EDTA in TE buffer may inhibit subsequent enzymatic reaction	*Use* ***Elution Buffer*** *or water with a pH range of 7.0-8.5.*



Contact : info@vivantechnologies.com

Annexe 03

MnlI

MnlI a été reformulé avec de l'albumine recombinante (rAlbumine) en commençant par le lot #10161943.

Nous sommes ravis d'annoncer que tous les tampons de réaction sont désormais exempts de BSA. L'Office a commencé à remplacer ses tampons réactionnels contenant du BSA en avril 2021 par des tampons contenant de l'albumine recombinante (rAlbumine) pour les enzymes de restriction et certaines enzymes modifiant l'ADN. Pour plus de détails, consultez www.neb.com/BSA-free.

Isoschizomers | Code à une seule lettre | Prononciation:

- Time-Saver™ qualifié pour la digestion en 5-15 minutes
- 100% d'activité dans rCutSmart™ Tampon (plus de 210 enzymes sont disponibles dans le même tampon) permettant des doubles digestions plus faciles
- Les enzymes de restriction de type IIS reconnaissent les séquences d'ADN asymétriques et se clivent en dehors de leur séquence de reconnaissance
- Site de coupe enzymatique de restriction: CCTC (7/6)

Unit Definition

One unit is defined as the amount of enzyme required to digest 1 µg of λ DNA in 1 hour at 37°C in a total reaction volume of 50 µl.

Reaction Conditions

1X		rCutSmart™	Buffer
Incubate at 37°C			
1X		**rCutSmart™**	**Buffer**
50	mM	Potassium	Acetate
20		mM	Tris-acetate
10	mM	Magnesium	Acetate
100	µg/ml	Recombinant	Albumin
(pH 7.9 @ 25°C)			

Activity in NEBuffers

NEBuffer™	r1.1:	75%
NEBuffer™	r2.1:	100%
NEBuffer™	r3.1:	50%
rCutSmart™	**Buffer:**	**100%**

Diluent Compatibility

- Diluent B

Storage Buffer

10	mM		Tris-HCl
300	mM		NaCl
1	mM		DTT
0.1	mM		EDTA
500	µg/ml	Recombinant	Albumin
50%			Glycerol

pH 7.4 @ 25°C

Heat Inactivation

65°C for 20 minutes

Methylation Sensitivity

dam methylation:	Not	Sensitive
dcm methylation:	Not	Sensitive

CpG Methylation: Not Sensitive