

N° d'ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur 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



Mémoire de master

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biochimie et Immunologie

Présenté par : ABDELKAOUI Nedjwa

THÈME

Etude épidémiologique rétrospective de
la maladie de Crohn dans la région de
Sidi Bel Abbes

Soutenu le : Juillet 2021

Devant le jury composé de :

Président : KANOUN Khedoudja	MCA	UDL Sidi Bel Abbes
Encadreur : HARIR Noria	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Co-encadreur : BENAÏSSA Zahira	Doctorante	UDL Sidi Bel Abbes
Examinatrice : ZEMRI Khalida	MCA	UDL Sidi Bel Abbes
Examinatrice : ZAHZEH Meriem	MCA	UDL Sidi Bel Abbes

Année universitaire : 2020 -2021

Remerciements



- ❖ Au nom d'**ALLAH** le plus grand merci lui revient de m'avoir donné la foi, la patience, l'espoir, la volonté et le courage de réaliser ce travail et d'achever mes études.
 - ❖ J'exprime tout d'abord mes profonds remerciements à **Pr.HARIR Noria** qui j'ai été honoré de sa confiance en acceptant la direction de ce travail, je tenais à saluer de sa disponibilité, sa générosité et sa persévérance au travail qui sont pour moi valeur d'exemple.
 - ❖ Je tenais à remercier très sincèrement mon Co-encadreur **Mlle BENAÏSSA Zahira** pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa patience et sa confiance qu'elle m'a apportée tout au long de réalisation de ce mémoire.
 - ❖ Je voudrais également exprimer mes vifs remerciements les membres du jury qui me fondent l'honneur de juger ce mémoire.
 - ❖ Je tiens à remercier infiniment toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la réalisation de ce mémoire.
 - ❖ Je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.
-

Dédicace



Avec un énorme plaisir et un cœur ouvert, je dédie ce modeste travail à :

- ❖ Ma très chère mère **Zineb** pour le soutien qu'elle m'a apporté durant toute cette période, j'adresse au ciel mes vœux les plus ardents pour la conservation de sa santé et sa vie.
 - ❖ La plus belle créature que Dieu a créée, qui m'a aidé à découvrir le savoir un trésor inépuisable mon cher père **Mohammed** (paix à son âme) tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines et ta persévérance.
 - ❖ Mes chers frères et mes adorables sœurs à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.
 - ❖ Ma meilleure amie et ma sœur de cœur **BENSENOUCI Kheira** en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.
 - ❖ Mes amies toutes les heures qu'ont passées ensemble, en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs qu'on a accumulés.
 - ❖ La promotion Biochimie Immunologie 2020-2021 je vous souhaite un bon courage.
 - ❖ Toutes celles et ceux qui me donnent des raisons d'être ce que je suis et surtout d'être moi-même.
 - ❖ Le plus grand merci à moi-même pour avoir étudié et travaillé dur, j'ai trébuché et me suis battu pour obtenir enfin mon diplôme.
-

Résumé

Introduction : La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elle a été décrite pour la première fois en 1932 et reste jusqu'à nos jours une maladie idiopathique. Elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec un grand risque d'apparition de manifestations extra-intestinales.

Objectif : Notre travail vise à décrire les caractéristiques cliniques, para-cliniques de la maladie de Crohn dans la wilaya de Sidi Bel Abbès.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective réalisée sur 9 patients diagnostiqués avec une maladie de Crohn et opérés au niveau du service chirurgical de l'hôpital HASSANI Abdelkader de Sidi Bel Abbès.

Résultats : Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 77.8% avec un sexe ratio H/F de 0.285. La tranche d'âge la plus touchée était 20-40 ans soit à 44.4%. La majorité des malades ont présenté une localisation iléo-caecale (44.4%), le phénotype inflammatoire était plus fréquent (64.3%) par rapport aux autres phénotypes. Les douleurs abdominales étaient le symptôme le plus fréquent (41.2%). 44.4 % des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi la plus fréquente était l'articulaire (33.3%). Les principaux facteurs de risque notés étaient l'appendicectomie avec (44.4 %) et le tabagisme à 33.3 %.

Conclusion : Cette étude a permis de mieux comprendre les mécanismes pathologiques de la maladie de Crohn dans la région de Sidi Bel Abbès et identifier quelques aspects épidémiologiques.

Mots clé : Maladie de Crohn, Epidémiologie, Phénotype, Sidi Bel Abbès.

Abstract

Background: Crohn's disease part of the chronic inflammatory bowel diseases. It was described for the first time in 1932 and remains to this day an idiopathic disease. It can affect any part of the digestive tract, from the mouth to the anus, with a great risk of the appearance of extra-intestinal manifestations.

Objective: Our work aims to describe the clinical and para-clinical characteristics of Crohn's disease in the wilaya of Sidi Bel Abbas.

Material and methods: This is a retrospective epidemiological study of 9 patients diagnosed with Crohn's disease and surgery at the surgical department of the hospital HASSANI Abdelkader Sidi Bel Abbas.

Results: Our results showed a male predominance of 77.8% with an M / F sex ratio of 0.285, the most affected age group is 20-40 years (44.4%). The majority of patients presented an ileocecal localization (44.4%), the inflammatory phenotype was more frequent (64.3%) compared to other phenotypes. Abdominal pain was the most common symptom (41.2%). 44.4% of patients had extra-intestinal manifestations; among the most common was articular (33.3%). The main risk factors noted were appendectomy with (44.4%), smoking 33.3%.

Conclusion: This study led to a better understanding of the pathological mechanisms of crohn's disease in the Sidi Bel Abbas region and identified some epidemiological aspects.

Key words: Crohn's disease, Epidemiology, Phenotype, Sidi Bel Abbas.

مُلَخَّص

مقدمة: مرض كرون هو أحد أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة. تم وصفه لأول مرة في عام 1932 وما زال مرضاً مجهول السبب حتى يومنا هذا. يمكن أن يؤثر على أي جزء من الجهاز الهضمي، من الفم إلى فتحة الشرج، مع وجود مخاطر كبيرة لظهور مظاهر خارج الأمعاء.

الهدف: يهدف عملنا إلى وصف الخصائص السريرية وشبه السريرية لمرض كرون في ولاية سيدي بلعباس.

الطريقة: هذه دراسة وبائية بأثر رجعي أجريت على 9 مرضى تم تشخيص إصابتهم بمرض كرون وأجريت لهم العملية الجراحية في قسم الجراحة بمستشفى حساني عبد القادر بسيدي بلعباس.

النتائج: أظهرت نتائجنا هيمنة الذكور بنسبة 77.8% مع وجود نسبة بين الإناث والذكور تبلغ 0.285، والفئة العمرية الأكثر تأثراً هي 20-40 عاماً (44.4%). وكان أغلب المرضى يعانون من لفائفي (44.4%)، وكان النمط الظاهري الملتهب أكثر شيوعاً (64.3%) مقارنة بالنماذج الظاهرية الأخرى. كان ألم البطن أكثر الأعراض شيوعاً (41.2%). وكان 44.4% من المرضى يعانون من المظاهر الخارج معوية، من بين الأكثر شيوعاً كان الألام المفصلية (33.3% في المائة). وكانت عوامل الخطر الرئيسية التي لوحظت هي استئصال الزائدة الدودية مع (44.4%)، والتدخين 33.3%.

الخلاصة: أتاحت هذه الدراسة الوصول إلى فهم أفضل للآليات المرضية لمرض كرون في منطقة سيدي بلعباس والتعرف على بعض الجوانب الوبائية.

الكلمات المفتاحية: مرض كرون، علم الأوبئة، النمط الظاهري، سيدي بلعباس.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

مُلَخَّص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....01

Etude bibliographique

Chapitre I : Maladie de Crohn

I.1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :	04
I.2. Définition de la maladie de Crohn :	05
I.3. Epidémiologie de la maladie de Crohn :	06
I.3.1. Maladie de Crohn dans le monde :	06
I.3.2. La maladie de Crohn en Algérie :	08
I.3.3. Distribution selon l'âge et le sexe :	08
I.3.3.1. Selon l'âge :.....	08
I.3.3.2. Selon le sexe :.....	08
I.4. Etiologie de la maladie de Crohn :	08
I.4.1. Les facteurs génétiques :	09
I.4.1.1. Susceptibilité familiale :.....	09
I.4.1.2. Susceptibilité ethnique :.....	09
I.4.1.3. Les gènes associés à la maladie de Crohn :.....	10
I.4.2. Les facteurs environnementaux :	10
I.4.2.1. Le tabagisme :.....	11
I.4.2.2. L'alimentation :.....	11
I.4.2.3. L'appendicectomie :.....	12

I.4.2.4. Les contraceptifs oraux :.....	12
I.4.2.5. Le stress :.....	12
I.4.2.6. La répartition socio-économique et sédentarité :.....	12
I.4.3. Le microbiote intestinal :.....	13
I.4.4. Les facteurs immunologiques :.....	14
I.4.4.1. Altération de la barrière épithéliale :.....	14
I.4.4.2. La régulation des cytokines :.....	14
I.4.4.3. Les cellules dendritiques :.....	15
I.5. Classification :.....	15

Chapitre II : Mécanismes de la physiopathologie

II.1. Physiopathologie de la maladie de Crohn :.....	19
II.1.1. La barrière intestinale :.....	19
II.1.2. Rôle de l'immunité :.....	20
II.1.2.1. Réponse immunitaire innée :.....	21
II.1.2.2. Réponse immunitaire acquise :.....	21
II.1.3. Rôle de la génétique :.....	23
II.1.3.1. Gène CARD15/NOD2 :.....	23
II.1.3.2. Autophagie :.....	24

Chapitre III : Aspect clinique et diagnostic

III.1. Les signes cliniques de la maladie de Crohn :.....	27
III.1.1. Les manifestations intestinales :.....	27
III.1.1.1. Symptômes cliniques :.....	27
III.1.1.2. Une atteinte proctologique :.....	27
III.1.2. Les manifestations extra-intestinales :.....	28
III.1.3. Les complications associées à la maladie de Crohn :.....	30
III.1.3.1. Développement de cancer :.....	30
III.1.3.2. Dénutrition et carences :.....	31

III.2. Diagnostic de la maladie de Crohn :	31
III.2.1. Imagerie :	31
III.2.2. Endoscopie :	32
III.2.3. Anatomie pathologique :	34
III.2.3.1. Macroscopie :.....	35
III.2.3.2. Microscopie :.....	35
III.2.4. Biologie :	35
III.2.5. Diagnostic différentiel :	36

Chapitre IV : Traitements de la maladie de Crohn

IV.1. Traitements de la maladie de Crohn :	38
IV.1.1. Traitement médical :	38
IV.1.1.1. L'acide 5-aminosalicylique :.....	38
IV.1.1.2. Les corticoïdes :.....	38
IV.1.1.3. Les immunosuppresseurs :.....	39
IV.1.1.4. Les anti-TNF α :.....	40
IV.1.1.5. Antibiothérapies :.....	40
IV.1.1.6. Probiotiques :.....	40
IV.1.2. Traitement chirurgical :	41
IV.1.2.1. Proctocolectomie :.....	41
IV.1.2.2. Iléostomie :.....	41
IV.1.2.3. Chirurgie de résection intestinale :.....	41
IV.1.3. Régime alimentaire :	42

Etude expérimental

Chapitre I : Matériels et méthodes

I.1. Objectif du travail :	45
I.2. Type d'étude :	45
I.3. Recueils de données :	45
I.4. Analyses statistiques :	46

Chapitre II : Résultats et discussions

II.1. Répartition selon les années d'admission hospitalière :.....	48
II.2. Répartition selon le sexe des patients:.....	49
II.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge :.....	50
II.4. Répartition des patients selon la localisation de la maladie :.....	51
II.5. Répartition des patients selon le phénotype histologique :.....	52
II.6. Répartition des patients selon les antécédents médicaux :.....	53
II.7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :.....	54
II.8. Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux :.....	55
II.9. Répartition des patients selon la région :.....	56
II.10. Répartition des patients selon les symptômes :.....	57
II.11. Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives :.....	58
II.12. Répartition des patients selon les complications digestives :.....	59
II.13. Répartition des patients selon le diagnostic :.....	60
II.14. Répartition des patients selon le bilan biologique :.....	61
II.15. Répartition des patients selon l'anatomie pathologique :.....	62
II.15.1. Répartition des patients selon l'étude microscopique :.....	62
II.15.2. Répartition des patients selon l'étude macroscopique :.....	63
II.16. Répartition des patients selon le traitement médical :.....	64
II.17. Répartition des patients selon le traitement chirurgical :.....	65
II.18. Répartition des patients selon l'appendicectomie :.....	66
II.19. Répartition des patients selon la stomie :.....	67
II.20. Répartition des patients selon le tabagisme :.....	68
<i>Conclusion</i> :.....	69
<i>Références bibliographiques</i>	

Liste des abréviations

5 ASA: 5-AminoSalicylique

ATG16L1: Autophagy Related 16 Like 1

CARD15 : Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15

CD : Cellule Dendritique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CRP: C - reactive protein

GE : Granulome Epithélioïde

GI : Gastro-Intestinaux

H/F : Homme/femme

HTA : Hypertension Artérielle

ICAM: Inercellular Cell Adhesion Molecule

IFN: Interféron

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IRGM: Immunity-Related GTPase family M protein

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LP : Lymphoplasmocytaire

LPS: Lipopolysaccharide

LRR: Leucine-Rich Repeat

LT: Lymphocyte T

MC: Maladie de Crohn

MEI: Manifestations Extra- Intestinales

MICI: Maladie Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NF-Kb: Nuclear Factor-Kappa

NFS: Numération et Formule Sanguine

NK: Natural Killer

NLR: NOD Like Receptor

NOD: Nucleotide Oligomerization Domain

PCR: Polymerase Chain Reaction

PRR : Pattern Recognition Receptors

RAS : Rien A Signaler

RCH: Rectocolite Hémorragique

SPA: Spondylarthrite Ankylosante

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Th: Lymphocyte T - helper

TLR: Toll-like Receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor- alpha

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure 1 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales	06
Figure 2 : Théorie pathogénique de la maladie de crohn.	09
Figure 3 : Représentation schématique du gène et de protéine CARD15/NOD2 et les trois mutations les plus fréquentes.	10
Figure 4 : Atteintes digestives de la maladie de crohn.....	16
Figure 5 : Phénotype de la maladie de crohn	16
Figure 6 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B).	20
Figure 7 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC.	22
Figure 8 : Pyoderma gangrenosum dans la maladie de crohn.....	29
Figure 9 : Uvéite dans la maladie de crohn.....	29
Figure 10 : Granulome (Flèches) dans la maladie de crohn.....	33
Figure 11 : Ulcérations coliques au cours d'une maladie de crohn.	34
Figure 12 : Muqueuse colique, maladie de crohn active.....	34
Figure 13 : Répartition des patients selon les années d'admission hospitalière	48
Figure 14 : Répartition selon le sexedes patients	49
Figure 15 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	50
Figure 16 : Répartition des patients selon la localisation de la maladie	51
Figure 17 : Répartition des patients selon le phénotype histologique.....	52
Figure 18 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux	53
Figure 19 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	54

Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux.....	55
Figure 21 : Répartition des patients selon les symptômes	57
Figure 22 : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.....	58
Figure 23 : Répartition des patients selon les complications digestives	59
Figure 24 : Répartition des patients selon le diagnostic.....	60
Figure 25 : Répartition des patients selon le bilan biologique	61
Figure 26 : Répartition des patients selon l'étude microscopique	62
Figure 27 : Répartition des patients selon l'étude macroscopique	63
Figure 28 : Répartition des patients selon le traitement médical	64
Figure 29 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical.....	65
Figure 30 : Répartition des patients selon l'appendicectomie	66
Figure 31 : Répartition des patients selon la stomie.....	67
Figure 32 : Répartition des patients selon le tabagisme	68

Liste des tableaux

Tableau I : Différences entre la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique 04

Tableau II : Incidence et prévalence de la maladie de crohn dans le monde 07

Tableau III : Comparaison des classifications de Montréal et Paris dans la maladie de crohn
..... 17

Tableau IV : Manifestations extra-intestinales de la maladie de crohn 30

Tableau V : Avantages et inconvénients des différentes méthodes non invasives d'imagerie
médicale dans la maladie de crohn..... 32

Tableau VI : Répartition des patients selon la région 56

Introduction :

L'histoire naturelle d'une maladie correspond à la description de son évolution au cours du temps, de son diagnostic jusqu'à la guérison ou la mort. Il s'agit d'une composante majeure de l'épidémiologie descriptive. Différentes études en population ayant analysé l'histoire naturelle de la maladie de Crohn (MC) à travers le monde (**Peyrin-Biroulet et al. 2010**).

La maladie de Crohn, ou maladie inflammatoire régionale de l'intestin, est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'étiologie inconnue, décrite par Bernard Crohn en 1932. On pensait à l'origine qu'elle n'affectait que l'intestin grêle. Il a également été identifié plus tard dans le côlon. Cette maladie doit être distinguée de la colite hémorragique ulcéreuse (une autre maladie inflammatoire d'étiologie inconnue), avec laquelle elle présente de nombreuses similitudes en ce qui concerne les caractéristiques cliniques, anatomiques, pathologiques, radiologiques et développementales (**Păunică 2016**).

La maladie de Crohn se caractérise par une inflammation et peut atteindre n'importe quel site du tube digestif (de la bouche à l'anus), toutefois elle se localise principalement au niveau du côlon, à la partie terminale de l'intestin grêle et à la région ano-périnéale.

Il existe deux groupes distincts de patients âgés atteints de la maladie de Crohn :

- Ceux qui sont diagnostiqués à un plus jeune âge et qui progressent vers un âge plus avancé avec leur maladie ;
- Et ceux diagnostiqués à un âge avancé.

Il est de plus en plus reconnu que la présentation clinique, l'histoire naturelle de la maladie et la gestion de la maladie diffèrent dans ces deux groupes et présentent une entité distincte. La plupart des études sur l'innocuité et l'efficacité des traitements ne font pas de distinction entre ces deux groupes, et de nombreux essais cliniques impliquant des produits biologiques excluent les patients sur la base de l'âge (**Marteau, Allez, et Jian 2013**).

L'objectif principal de ce modeste travail est de déterminer l'aspect épidémiologique de la maladie de Crohn. Au niveau du service chirurgical de l'hôpital HASSANI Abdelkader de Sidi Bel Abbès (CHU).

Etude bibliographique

Chapitre I : Maladie de Crohn

Généralité :**I.1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) :**

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin. Ce groupe correspond à deux grandes affections : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (**Tableau I**).

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales. Elles sont parfois difficiles à distinguer l'une de l'autre (**Duclos 2017**).

Tableau I : Différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (Dalibon 2015).

	MC	RCH
Segment du tube digestif concerné	N'importe lequel de la bouche à l'anus	Uniquement le gros intestin
Histologie	Atteinte de toute l'épaisseur du tissu intestinal Présence de granulomes	Atteinte de la muqueuse uniquement Absence de granulomes
Sténose	Fréquente	Peu communes
Saignement	Fréquent	Systématique
Atteinte anale	Fréquente	Jamais
Atteinte rectale	1 cas sur 2	Systématique

I.2. Définition de la maladie de Crohn :

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

En 1913, le chirurgien écossais, Dalziel a donné le premier compte sur la maladie de Crohn lorsqu'il a publié un rapport dans un journal médical écossais, décrivant pour la première fois cette maladie. Malheureusement, la revue n'était pas bien connue dans la communauté médicale, donc il n'a pas pu créer une prise de conscience considérable pour la communauté **(Kirsner 1988)**.

Par conséquent, cette entité pathologique a été retrouvée en 1932 par Burrill Bernard Crohn (1884- 1983), un chirurgien à l'hôpital Mount Sinai, à New York, en décrivant plusieurs cas d'une affection localisée à la moitié terminale de l'intestin grêle (ou iléon). Il a alors nommé cette nouvelle pathologie d'après lui-même **(Mennecier, 2011)**.

La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. D'origine méconnue et multifactorielle, elle atteint différentes parties du tube digestif et se caractérise par des phases de poussées et de rémissions **(Reyt 2019)**.

Son atteinte est transmutable, se définissant par une atteinte muqueuse pouvant s'étendre à toutes les couches de la paroi. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques, notamment sur la présence, en histologie, d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire. Elle évolue par poussées, entrecoupées de rémissions, et peut se compliquer de sténoses, d'abcès et de fistules. Le but du traitement est de cicatrifier les lésions avant la survenue de complications irréversibles **(Klotz et al. 2015)**.

I.3. Epidémiologie de la maladie de Crohn :

La prévalence la plus élevée de la maladie de Crohn se trouve parmi les populations à haut niveau de vie (Europe de l'Ouest et Amérique du Nord), avec une fréquence de 2 à 5 fois plus élevée chez la race blanche. L'apparition de la maladie survient entre 15 et 35 ans, mais il existe également de rares cas d'apparition à l'accouchement ou à plus de 60 ans. Les hommes et les femmes sont à peu près également touchés (Păunică 2016).

I.3.1. Maladie de Crohn dans le monde :

Les incidences les plus élevées de MC sont observées en Europe occidentale et nordique, en Amérique du Nord et en Nouvelle-Zélande (Cosnes et al. 2011).

En Europe elle est estimée à 3,9-7 cas pour 100 000 habitants et en Amérique du Nord 3.1-14.6 cas pour 100 000 habitants (Boirivant et Cossu 2012).

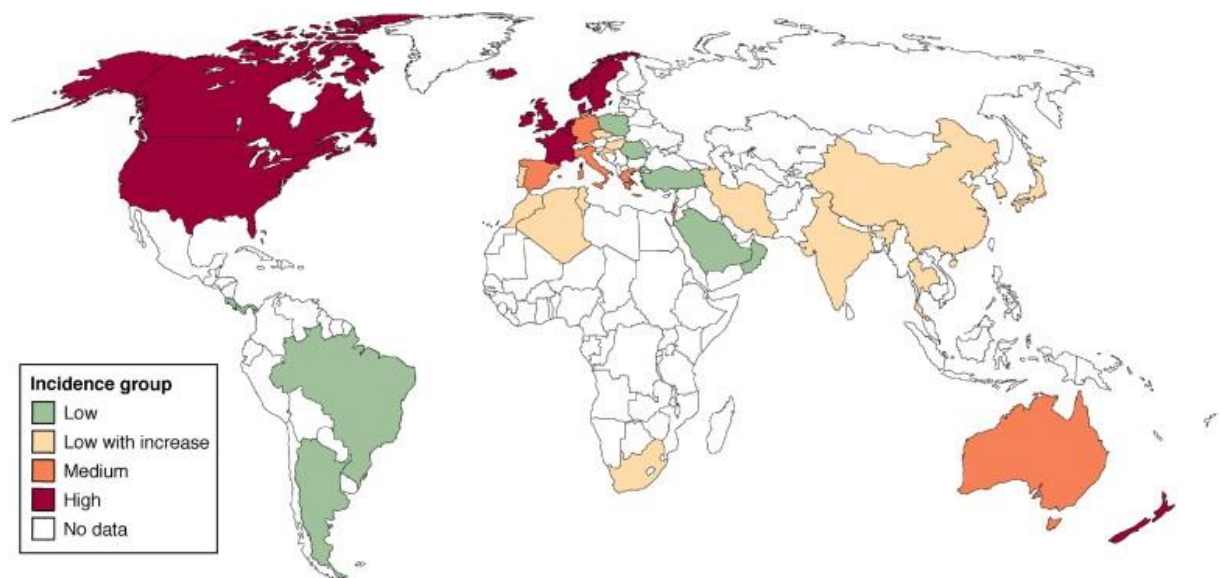


Figure 1 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (Cosnes et al. 2011)

L'incidence de la MC montre donc de grandes disparités selon les pays (**Figure 1**), mais elle évolue dans le temps. Ainsi une augmentation de son incidence est observée depuis 50 ans et dans presque toutes les régions du globe (**Tableau II**). Cette augmentation a touché les pays occidentaux, mais aussi des pays où, il y a encore 15 ans, la maladie était peu répandue comme la Corée du Sud, la Chine, l'Inde, l'Iran, l'Afrique du Nord ou encore la Thaïlande et le Japon (**Tableau II**). Au début des années 2000, l'incidence annuelle était de 1,3 pour 100 000 habitants en Corée du Sud contre 6,6 en Allemagne (**Tableau II**). Par contre des pays comme le Brésil, la Turquie et la Pologne restent peu touchés (**Cosnes et al. 2011**).

Tableau II : Incidence et prévalence de la maladie de crohn dans le monde (Cosnes et al. 2011)

Country	Dates of studies (references)	Incidence (/10 ⁵)	Prevalence (/10 ⁵)
Japan	1974 ⁹⁹	0.08	5.8
	1991 ¹⁰⁰	0.5	21.2
	2005 ¹⁰¹		
South Korea	1986–1990 ¹⁰²	0.5	11.2
	2001–2005 ¹⁰²	1.3	
Romania	2002–2003 ²⁷	0.5	8.3
Croatia Zagreb	1980–1989 ¹⁰³	0.7	
	2000–2004 ¹⁰⁴	7.0	
Primorsko-Goranska			
Czech Republic	1999 ¹⁰⁵	1.5	
South Africa	1980–1984 ¹⁰⁶	2.6 (White)	
		1.8 (Colored)	
		0.3 (Black)	
Spain	1981–1988 ¹⁰⁷	1.6	19.8
Navarra	2001–2003 ¹⁰⁸	5.9	
Northern Spain	2000–2002 ³³	7.5	
French West Indies	1997–1999 ¹⁵	1.9	
Hungary	1977 ¹⁰⁹	0.4	52.9
	2001 ¹⁰⁹	4.7	
Italy (8 cities)	1989–1992 ¹¹⁰	2.3	40.0
Italy (Florence)	1978 ¹¹¹	1.9	
	1992 ¹¹¹	3.4	
Finland (Helsinki)	1985 ¹¹²	3.0	
Greece (Crete)	1990–1994 ¹¹³	3.3	
Northern Greece	1983–2005 ¹¹⁴	0.9	
12 Southern European cities ^a	1991–1993 ³¹	3.6	
Olmsted County, Minnesota	1940–1993 ¹¹⁵	5.8	133
Denmark	1990–2000 ⁴	7.9	174
	1979–1987 ¹¹⁶	4.1	54
Copenhagen County	2003–2005 ¹	8.6	151
North Jutland	1978–1982 ¹⁸	4.1 ^b ; 3.21	
	1998–2002 ¹⁸	10.7 ^b ; 8.5	
Sweden			
Orebro	1983–1987 ¹¹⁷	6.7	146
Stockholm	1955–1989 ¹¹⁸	4.6	
Stockholm	1990–2001 ¹¹⁹	8.3	
South Norway	1990–1993 ¹²⁰	5.8	
Wales (Cardiff)	1986–1990 ²	5.6	
	1996–2005 ⁸	6.6	
8 North European cities ^a	1991–1993 ³¹	6.3	
Northern France	1988–2005 ²³	6.3	
Germany	2004–2006 ¹¹	6.6	
Canada			
Alberta	1977–1981 ⁶	10	44.4
Manitoba	1989–1994 ⁷	14.6	198.5
British Columbia	1998–2000 ⁵	8.8	161
Nova Scotia	1998–2000 ⁵	20.2	319
United Kingdom (Derby)	1951 ¹²¹	0.7	
	1985 ¹²¹	6.7	
New Zealand (Canterbury)	2004–2005 ¹²	16.5	155.2

NOTE. Colored refers to persons of a mixed origin.

^aMulticenter European study that included 8 northern and 12 southern areas.

^bWomen; men.

I.3.2. La maladie de Crohn en Algérie :

La maladie de Crohn, connue comme étant fréquente dans les pays développés, se voit de plus en plus dans les pays en voie de développement avec une incidence annuelle de 1,49 nouveaux cas/an/100 000 habitants en Algérie (2003–2006), et touche habituellement le sujet jeune (20–30 ans) (**Damouche et al. 2016**).

I.3.3. Distribution selon l'âge et le sexe :

I.3.3.1. Selon l'âge :

En fait l'âge du diagnostic présente une répartition bimodale avec un premier pic entre 20 et 30 ans, puis un second, bien moins marqué, entre 50 et 70 ans (**Cosnes et al. 2011**).

I.3.3.2. Selon le sexe :

La MC est une pathologie plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un « sex-ratio » H/F de 0,7 à 0,8. Cela est observé surtout dans les régions de forte incidence (**Cosnes et al. 2011**).

I.4. Étiologie de la maladie de Crohn :

L'étiologie de la maladie de Crohn est jusqu'à présent incomplètement comprise, il est toutefois globalement admis qu'elle s'agit d'une pathologie multifactorielle complexe, qui implique en proportion variable, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces pathologies (**Figure 2**). L'hypothèse étiologique actuelle décrit cette pathologie comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés (**Kökten et al. 2016**).

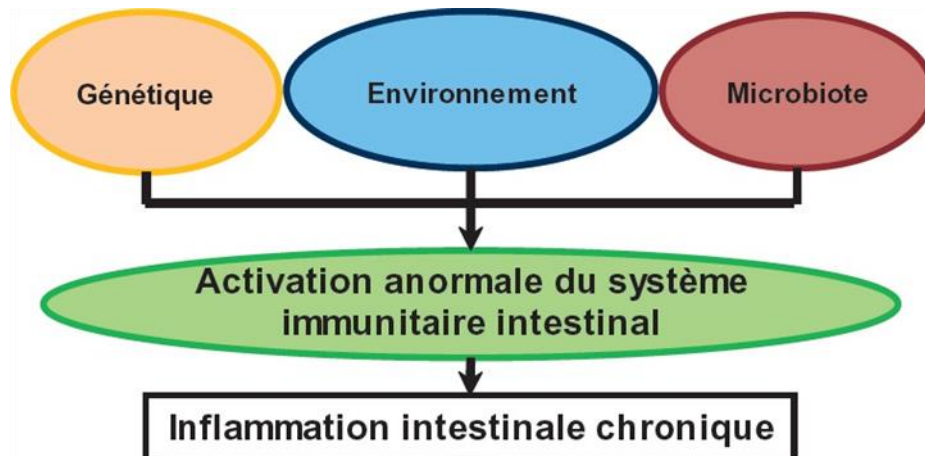


Figure 2 : Théorie pathogénique de la maladie de crohn (Kökten et al. 2016).

I.4.1. Les facteurs génétiques :

I.4.1.1. Susceptibilité familiale :

Des facteurs génétiques sont impliqués dans la survenue de la maladie de Crohn. Dès 1934, le Docteur Burill B. Crohn décrivait des formes familiales. Actuellement, 8 à 10 % des patients atteints ont un ou plusieurs parents atteints. Lorsqu'un parent est atteint, le risque de transmission est d'environ 5,6 % pour ses apparentés au premier degré. Si les deux parents sont atteints, ce risque s'élève à 36 % (Klotz et al. 2015).

Les études réalisées chez des jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la maladie de Crohn chez les jumeaux monozygotes est de 20% à 62% alors qu'il baisse à 6% pour les jumeaux dizygotes, ce qui confirme une forte contribution génétique à la pathogénie de la maladie de Crohn, vu que les jumeaux homozygotes présentent une identité génétique plus que les jumeaux dizygotes (Cortot et al. 2009 ;Halfvarson et al. 2003).

I.4.1.2. Susceptibilité ethnique :

Les études sur la susceptibilité ethnique de la maladie de Crohn ont révélé que la prévalence de la maladie de Crohn est 2 à 4 fois plus élevée chez les Juifs que dans toute autre population est maintenue indépendamment de la situation géographique et de la période. Le plus grand risque au sein de la population juive est vu chez les juifs ashkénazes par rapport aux juifs séfarades ou orientaux (Ahmad.T et al. 2001).

I.4.1.3. Les gènes associés à la maladie de Crohn :

Une association entre la maladie et plusieurs gènes ou loci chromosomiques a été identifiée et notamment NOD2-CARD15 (Marteau, Allez, et Jian 2013).

Le gène CARD15/NOD2 a été le premier découvert sur le chromosome 16. Son rôle dans la maladie de Crohn est actuellement confirmé. Son rôle est de participer par l'intermédiaire de la paroi bactérienne à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis à vis de bactéries. Nous voyons donc que la flore ou les infections situées dans le tube digestif peuvent intervenir comme facteur favorisants (Mennecier, 2011). Ce gène présente trois mutations chez seulement 50% des malades et tout de même chez 20% des sujets sains (Figure 3) (Klotz et al. 2015).

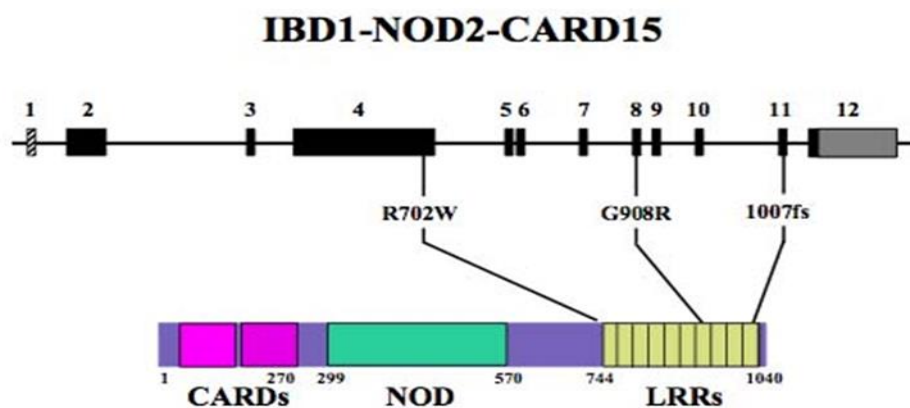


Figure 3 : Représentation schématique du gène et de protéine CARD15/NOD et les trois mutations les plus fréquentes (Mennecier, 2011).

I.4.2. Les facteurs environnementaux :

Divers facteurs environnementaux sont considérés comme des facteurs de risque de MC, notamment le tabagisme, l'alimentation, l'appendicectomie, Contraceptifs oraux, stress et répartition socio-économique et sédentarité (Danese et Fiocchi 2006). De façon générale, ces facteurs peuvent altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation. Les mécanismes par lesquels ces facteurs induisent ou réactivent une MC quiescente ne sont pas encore bien compris (Zhang 2014).

I.4.2.1. Le tabagisme :

La maladie de Crohn survient deux fois plus souvent chez les fumeurs ; 50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic (**Cortot et al. 2009**). Les effets délétères du tabagisme sur le cours de la maladie de Crohn comprennent une plus grande récurrence après des interventions chirurgicales, augmentation d'opérations et de complications et une qualité de vie réduite (**Lindberg, Järnerot, et Huitfeldt 1992**). Bien que le mécanisme exact de l'effet du tabagisme sur la maladie de Crohn est encore à démontrer, plusieurs mécanismes ont été suggérés ;

- ✓ La nicotine ou le tabagisme induit une altération de la motilité intestinale, réduisant ainsi la tonalité et la contractilité du muscle lisse (modulée par l'oxyde nitrique) (**Green et al. 2000**).
- ✓ L'un des facteurs liant le tabagisme et la maladie de Crohn pourrait être la perméabilité intestinale (**Suenaert et al. 2000**).
- ✓ L'augmentation de la concentration de monoxyde de carbone amplifie l'affaiblissement de la capacité de vasodilatation dans les microvaisseaux chroniquement enflammés, ce qui entraîne une ischémie et résulte à l'ulcération et la fibrose (**Hatoum et al. 2003**).

Le tabac reste le facteur le plus largement étudié dans la MC. Il a des effets opposés selon les MICI ; favorisant le développement de la MC, mais protégeant contre la recto-colite hémorragique (RCH) (**Scaldferrri et Fiocchi 2007**).

I.4.2.2. L'alimentation :

Habitudes alimentaires pourraient expliquer les différences risques de développer une MC, les antigènes alimentaires constituant avec les bactéries, la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. Il est donc normal que de nombreuses études furent menées afin de mettre en évidence un rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie de la MC.

Régime pauvre en fibres, (légumes et fruits), surconsommation de sucres raffinés, de graisses et protéines animales, de margarine, de fast-food, de graisses cuites, de microparticules, chaîne du froid non respectée, consommation d'eau du robinet, etc. ont été étudiés, mais aucun n'a été formellement identifié. L'association la plus constante est celle

qui relie l'augmentation de la consommation de saccharose et l'apparition de la maladie de Crohn (**Cortot et al. 2009**).

I.4.2.3. L'appendicectomie :

Malgré que l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant environ 70% du risque d'apparition de cette pathologie. En ce qui concerne la maladie de Crohn, il a été suggéré qu'une ablation de l'appendice provoque un déséquilibre du système immunitaire intestinal, ce qui peut être responsable ou coresponsable de l'initiation de la maladie (**Cortot et al. 2009**).

I.4.2.4. Les contraceptifs oraux :

Les études ont montré que les femmes qui consomment des contraceptifs oraux ont presque deux fois plus de chance de développer la maladie de Crohn que celles qui ne les prennent pas (**Timmer, Sutherland, et Martin 1998**). Mais ce risque reste toujours à l'état modéré et dépend de la durée de la prise et du dosage du contraceptif lui-même. Par contre, l'évolution de la maladie en elle-même ne serait pas influencée par la prise de ces hormones. Les contraceptifs oraux pourraient participer aux lésions de la maladie de Crohn en favorisant les lésions thrombotiques vasculaire gastro-intestinales (**Cortot et al. 2009**).

I.4.2.5. Le stress :

Le stress a longtemps été proposé comme facteur de risque dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin. L'étude rétrospective de Goodhand et al a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. Cependant le lien de causalité entre stress et MC reste à démontrer (**Goodhand et al. 2012**).

I.4.2.6. La répartition socio-économique et sédentarité :

Les études concernant le statut socioprofessionnel des malades atteints de la maladie de Crohn ont donné des résultats assez variés. La majorité des auteurs a retrouvé un excès de représentation des couches socioéconomiques favorisées, et une diminution de fréquence chez les agriculteurs (**Jantchou, Monnet, et Carbonnel 2006**).

L'hypothèse de l'hygiène reste la principale théorie proposée pour expliquer l'association entre cette augmentation rapide de l'incidence et de la prévalence de MC dans le monde et plusieurs autres maladies inflammatoires auto-immunes et chroniques. Cette hypothèse suggère que l'augmentation est due à un changement radical et rapide d'un mode de vie sale

avec une exposition microbienne élevée à un mode de vie propre avec une faible exposition microbienne causée par une alimentation et une eau plus sûres, une utilisation généralisée d'antibiotiques, de vaccins, un manque de parasites, et moins d'infections, qui tous ensemble se traduisent par une grande amélioration de l'hygiène et de l'assainissement des populations touchées (**Scaldaferri et Fiocchi 2007**).

I.4.3. Le microbiote intestinal :

On sait qu'un très grand nombre de micro-organismes colonisent l'intestin et forment des communautés complexes ou microbiote. Les associations hôte-microbiote évoluent généralement vers des relations bénéfiques. Les bactéries du tractus gastro-intestinal fournissent des nutriments essentiels et empêchent la colonisation par des agents pathogènes opportunistes. De plus, ils contribuent au développement anatomique et au fonctionnement du système immunitaire muqueux. Chez l'adulte, il a été démontré que le microbiote normal contenait non seulement des espèces bactériennes qui empêchent le développement de l'inflammation, mais également des micro-organismes qui induisent une inflammation dans des conditions particulières (**Boirivant et Cossu 2012**).

De nombreuses études ont examiné la flore intestinale dans la MC dans les segments enflammés et non enflammés, et ont constaté qu'il y a une biodiversité significativement réduite dans le microbiome fécal chez les patients atteints de la MC par rapport à celle des témoins sains. D'autres recherches ont également montré que le microbiote chez les patients atteints de la MC est instable que chez l'individu sain. Dans un intestin sain, les Firmicutes et Bacteroidetes phyla prédominent, et contribuent à la production de substrats métaboliques épithéliaux. En revanche, le microbiote est caractérisé par un manque relatif de Firmicutes et de Bacteroidetes, et une surreprésentation des entérobactéries dans la MC; pendant ce temps, une réduction de *Clostridium* spp (**Zhang 2014**).

Au fil des années, plusieurs micro-organismes, tels que *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia tracomatis*, *Escherichia coli*, Cytomégalovirus, *Saccharomyces cerevisiae*, ainsi que d'autres, ont été proposés comme ayant un rôle étiologique. En particulier, *Mycobacterium paratuberculosis* en tant qu'agent de la MC a reçu et continue de recevoir une attention considérable (**Danese et Fiocchi 2006**).

I.4.4. Les facteurs immunologiques :

La maladie de Crohn est un processus inflammatoire chronique typique de l'intestin qui, par définition, est dû à des anomalies du système immunitaire intestinal, pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes immunologiques qui semblent à agir en parallèle l'un l'autre ou en succession (**Baumgart et Carding 2007**).

I.4.4.1. Altération de la barrière épithéliale :

La barrière épithéliale, en tant qu'une première ligne de défense, limite la pénétration d'antigènes au système immunitaire de la muqueuse. Cette couche formée de l'épithélium intestinal recouvert de mucus, est un médiateur crucial impliqué dans la génération de la tolérance immunitaire, l'inflammation contrôlée vis-à-vis des antigènes intestinaux, et des réponses contre les pathogènes. Les sujets atteints de la maladie de Crohn présentent une perméabilité intestinale anormale et un défaut dans la production de mucus intestinal. La perméabilité intestinale élevée et son altération de la réponse aux stimuli luminaux ou muqueux chez les patients de la maladie de Crohn est le résultat d'une prédisposition génétique qui est influencée par des facteurs environnementaux (**Baumgart et Carding, 2007 ; Kucharzik et al. 2006**).

I.4.4.2. La régulation des cytokines :

On observe chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la libération consécutive de quantités élevées de cytokines pro-inflammatoires, aboutissant finalement à un processus inflammatoire accablant et dommageable dans l'intestin. C'est un profil de cytokine individuel entraîné par les cellules Th1, Th2 ou Th17 qui conduit à la manifestation de la maladie de Crohn (**Boirivant et Cossu 2012**).

- ✓ **TNF- α** : La réponse inflammatoire dans la MC est caractérisée par une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. Le TNF- α l'une des cytokines pro-inflammatoires sécrétée par les cellules de l'immunité innée (macrophages, monocytes, neutrophiles, cellules NK) suite à leur stimulation par des LPS bactériens. De plus, les cellules Th1 et Th2 produisent également du TNF- α , à la suite de leur activation par les cellules présentatrices d'antigènes (**Boirivant et Cossu 2012 ; Kaser, Zeissig, et Blumberg 2010**).

- ✓ **IFN- γ , IL-12 et IL-23** : - Grâce à l'étude de patients, il est apparu que la MC est entraînée par la production d 'IFN- γ et d'IL12.
- Cette production se fait si la sous-unité p40 de l'IL-12 s'accouple avec la sous-unité p19 pour former la cytokine hétérodimère IL23.
- L'IL-23 en tant que moteur central de la pathologie intestinale chronique, stimule des réponses effectrices conservées, caractérisées par la production d'IL-17A, d'IFN- γ et d'IL-22, par plusieurs populations des leucocytes intestinaux (**Bouma et Strober 2003 ;Oppmann et al. 2000**).

I.4.4.3. Les cellules dendritiques :

- Les cellules dendritiques sont les cellules clés dans le contrôle de l'immunité contre les agents pathogènes et de la tolérance envers les commensaux.
- Elles expriment tout le spectre des TLR et des NOD, leur permettant de faire la distinction entre les commensaux et les agents pathogènes et d'activer ou de faire taire les réponses des lymphocytes T.
- La fonction des cellules dendritiques est régulée par leur emplacement, leur nombre et leur état de maturation (**Baumgart et Carding 2007**).
- Les CDs de patients atteints de maladie de Crohn présentent des défauts dans la réalisation de plusieurs tâches immunologiques notamment, l'induction du processus d'autophagie, le trafic bactérien et la présentation d'antigène médiée par le CMH de classe II sur les LT CD4 +.Ceci est dû à l'expression de variant de gènes d'autophagie associés à la maladie de Crohn, en particulier, l'ATG16L1 ou le NOD2 (**Cooney et al. 2010**).

I.5. Classification :

La maladie de Crohn atteint n'importe quel segment du tube digestif, mais plus particulièrement le grêle terminal (iléon) et le côlon. Parmi les patients 18 à 30% ont une forme iléale pure, 20 à 48% ont une forme colique pure, 12 à 44% ont une atteinte iléo-colique et 6 à 20% ont une forme touchant le tube digestif à n'importe quel endroit en amont du dernier mètre d'intestin grêle (**Figure 4**) (**Mennecier, 2011**).

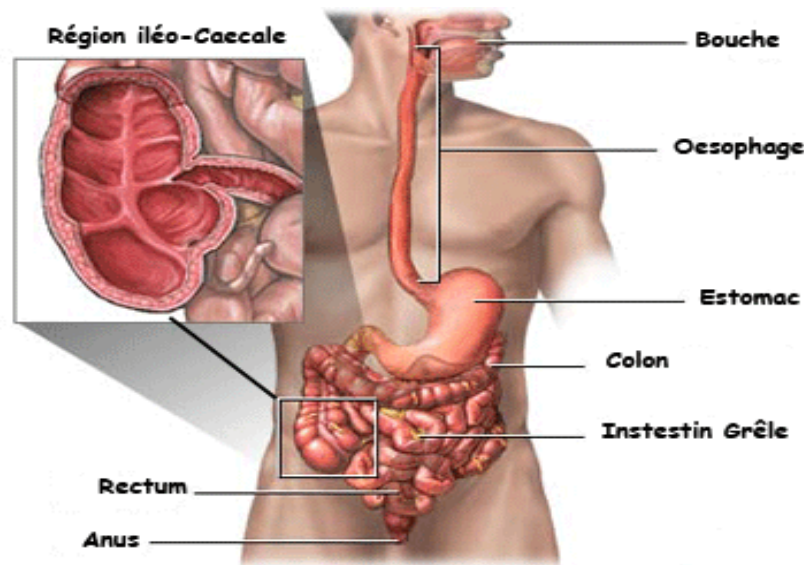


Figure 4 : Atteintes digestives de la maladie de crohn (Mennecier, 2011).

La classification de la MC est potentiellement un précieux outil d'aide au suivi du patient malade, notamment en termes d'évolution de la pathologie mais surtout en ce qui concerne le choix d'un traitement adapté. Cependant, elle reste un domaine complexe dans la mesure où il n'existe pas de consensus international et que chaque clinicien a tendance à se référer à une classification différente (Figure 5) (Tableau III) (Satsangi 2006).

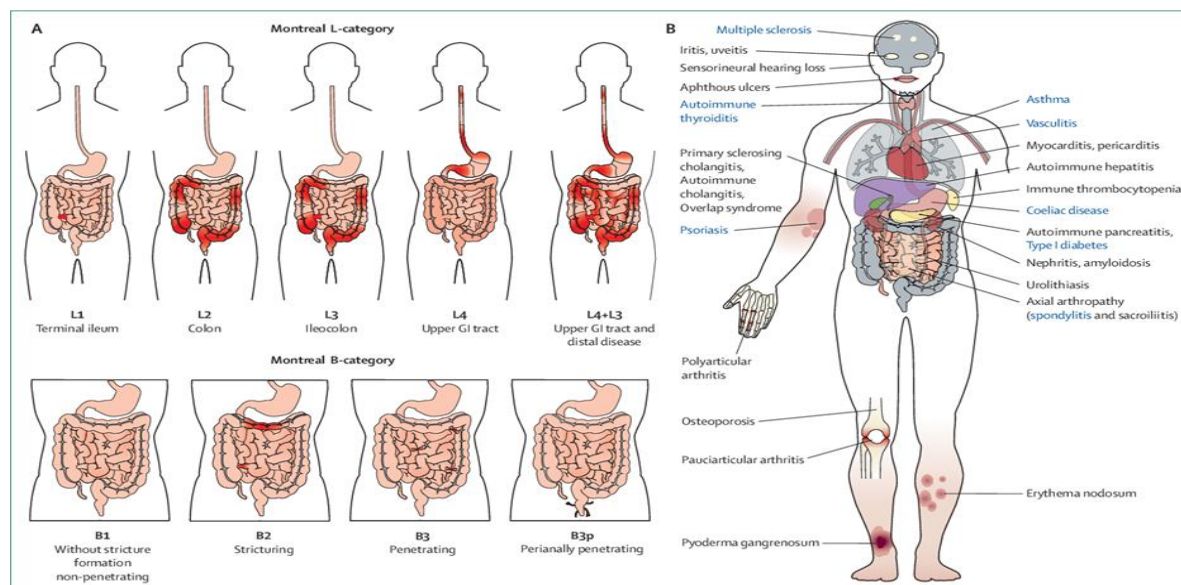


Figure 5 : Phénotype de la maladie de crohn (Baumgart et Sandborn 2012)

Tableau III : Comparaison des classifications de Montréal et Paris dans la maladie de crohn (Laass, Roggenbuck, et Conrad 2014).

	Classification de Montréal	Classification de Paris
Age au diagnostic (A)	A1 : avant 17 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : après 40 ans	A1 : avant 10 ans A1b : entre 10 et 16 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : après 40 ans
Localisation (L)	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastro-intestinal (GI) supérieur. L4 n'est pas exclusif et peut être ajouté à L1-L3	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4a : tractus GI supérieur proximal au ligament de Treitz L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon
Phénotype (B et p)	B1 : non sténosant, non fistulisant B2 : sténosant B3 : fistulisant p : atteinte péri-anale. Peut-être ajouté à B1-B3 si atteinte périanale concomitante	B1 : non sténosant, non fistulisant B2 : sténosant B3 : fistulisant B2B3 : à la fois sténosant et pénétrant, soit en même temps soit à des moments différents p : atteinte périanale
Croissance (jeune)	-	G0 : pas de retard de croissance G1 : retard de croissance

Chapitre II : Mécanismes de la physiopathologie

II.1. Physiopathologie de la maladie de Crohn :

L'étiologie de la MC reste inconnue mais l'atteinte de la muqueuse intestinale est liée à un dysfonctionnement de l'immunité. Les hypothèses actuelles portent sur la survenue, chez les individus présentant des facteurs de risque génétiques, d'interactions anormales entre le système immunitaire et la flore intestinale qui provoque une réaction inflammatoire. L'étude des modèles animaux, les progrès des études génomiques et la meilleure connaissance de la physiologie cellulaire permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la MC sans toutefois en élucider tous les mécanismes pathogéniques (**Hisamatsu et al. 2013**).

II.1.1. La barrière intestinale :

La barrière intestinale dispose de multiples structures qui préviennent la pénétration de microorganisme ou de composés toxiques (**Kamada et al. 2013**) :

- Des défenses supplémentaires contre l'invasion bactérienne consistent en des cellules épithéliales spécialisées, notamment des cellules caliciformes et des cellules de Paneth. Les cellules caliciformes régulent la production de mucus et de facteurs qui contribuent à la réparation épithéliale et à la régulation de l'inflammation. Les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens tels que les α -défensines. Le mucus intestinal recouvre l'épithélium, limitant ainsi le contact entre les bactéries et les cellules épithéliales. La régénération et la réparation épithéliales servent à contrôler et finalement à résoudre la réponse inflammatoire à une blessure. Dans la maladie intestinale inflammatoire, cependant, la réponse inflammatoire entraîne souvent une lésion épithéliale continue, qui provoque des érosions, des ulcérations et une diminution de la production de défensine. Le résultat est une exposition accrue aux microbiotes intestinaux et amplification de la réponse inflammatoire.
- Une barrière muqueuse intacte dépend des jonctions intercellulaires, qui aident à sceller l'espace entre les cellules épithéliales adjacentes (l'espace paracellulaire), et les jonctions serrées, qui sont les éléments clés du joint. Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, l'espace paracellulaire à une perméabilité accrue et la régulation des jonctions serrées est défectueuse. Ces anomalies peuvent être dues

à un défaut primaire de la fonction barrière ou peuvent être le résultat d'une inflammation (Abraham et Cho 2009).

II.1.2. Rôle de l'immunité :

Le système immunitaire permet une protection de l'organisme envers une large variété d'agents étrangers. Il induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative (Figure 6) (Zhang 2014).

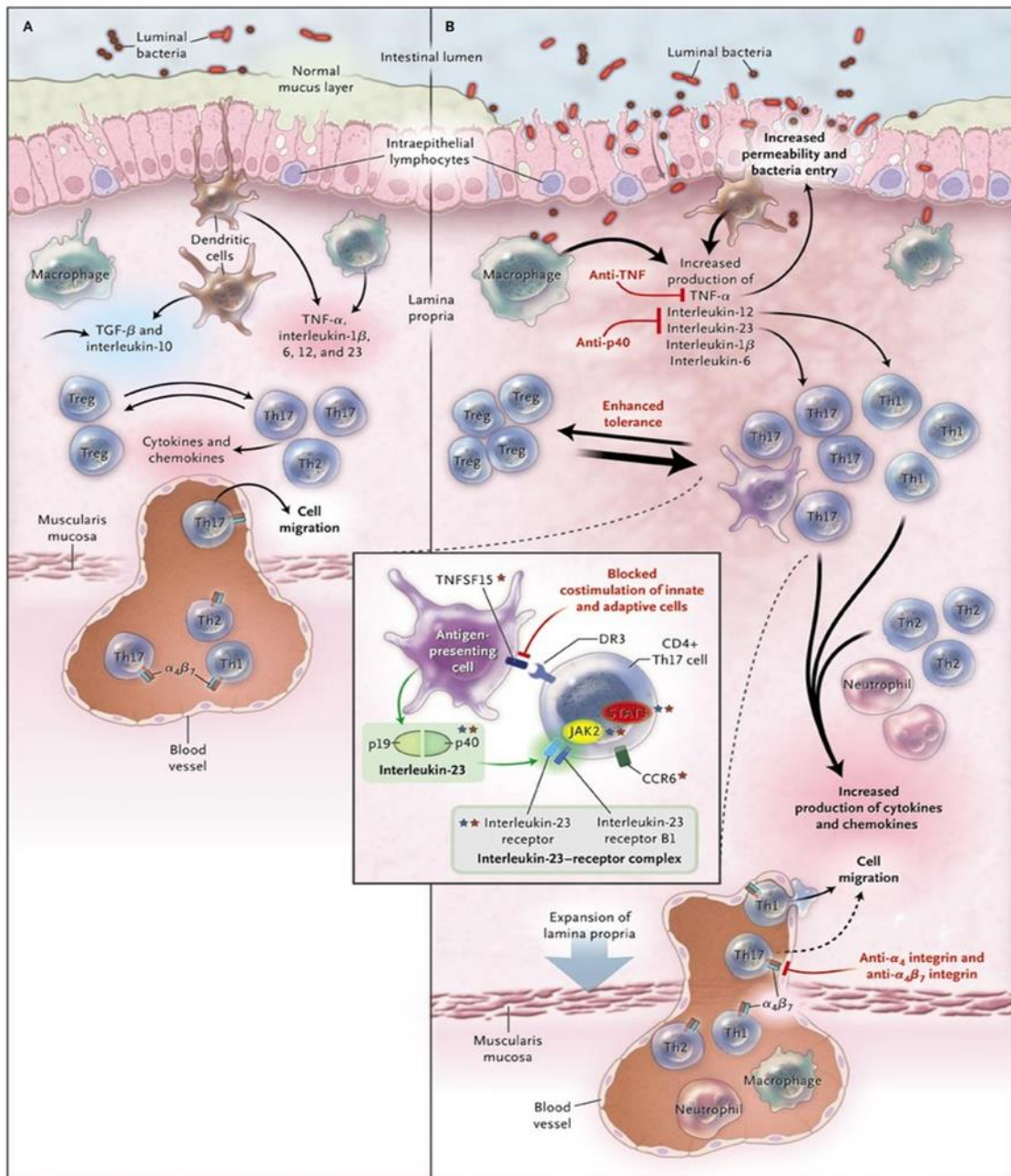


Figure 6 : Le système immunitaire intestinal dans l'état sain (Panneau A) et en cas de maladie (Panneau B) (Abraham et Cho, 2009).

II.1.2.1. Réponse immunitaire innée :

La réponse immunitaire innée représente notre première ligne de défense contre les agents pathogènes. Il est non spécifique, permettant au corps de répondre rapidement aux stimuli souvent en quelques minutes ou quelques heures.

Elle est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène grâce à des récepteurs de reconnaissance comme les récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des cellules et les récepteurs NOD-like cytoplasmiques (NLR). Les comportements des cellules participant à la réponse immunitaire innée et l'expression et les fonctions des récepteurs TLR et NLR sont modifiées chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin. Les études d'associations pangénomiques ont permis de montrer que la mutation du gène NOD2 la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC était associée à une réponse immunitaire diminuée après présentation du LPS dans l'intestin. Une telle colonisation provoque une stimulation antigénique persistante, et donc une activation du système immunitaire en permanence (**Zhang 2014**).

Les nombres de macrophages et de cellules dendritiques sont significativement augmentés dans la lamina propria chez les patients atteints de MC. La production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines est également augmentée de même que l'expression des molécules d'adhérence. Les lymphocytes Th1 et les cytokines Th17 impliquées dans l'immunité innée par exemple IL-12, IL-23 et IL-27 sont particulièrement activés dans la MC (**Abraham et Cho 2009**).

Les molécules telles que la molécule ICAM-1 (« Intercellular cell adhesion molecule 1 ») sont nécessaires à l'attachement des lymphocytes circulants à l'endothélium activé. Cet attachement constitue la première étape de l'extravasation des cellules mononuclées et des polynucléaires dans un contexte inflammatoire. La concentration des ICAM-1 circulante est augmentée chez les patients atteints de MC (**Baumgart et Sandborn 2012**).

II.1.2.2. Réponse immunitaire acquise :

Contrairement à la réponse immunitaire innée, l'immunité adaptative est hautement spécifique, prend souvent plusieurs jours pour répondre et dépend du type et du nombre de cellules T.

La réponse immunitaire acquise met en jeu les lymphocytes B et T qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effecteurs : cytokines et anticorps. A l'inverse de la réponse innée, cette réponse est hautement spécifique et confère une immunité de longue durée. Il est admis

que cette réponse est la plus impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (Zhang 2014).

Des études ont également montré une augmentation massive du nombre de lymphocytes B et par conséquent de la quantité d'immunoglobulines libérées dans les liquides corporels, de 2 fois pour les IgA, 5 fois pour les IgM et de 30 fois pour les IgG (Baklien et Brandtzaeg 1975).

Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1, Th2 ou encore en lymphocytes Th17. La réponse Th1 semble être impliquée dans la MC tandis que la réponse Th2 entrainerait la rectocolite hémorragique (Xavier et Podolsky 2007).

Les lymphocytes Th1 sont induits par l'IL-12 et l'IL-2 et provoquent la sécrétion de grandes quantités d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12. Ces cellules seraient impliquées dans le développement de la maladie de Crohn ; ceci a été prouvé par des taux augmentés d'interféron γ et d'interleukine 12 dans le sang des patients atteints de MC. Ces deux cytokines sont produites par les lymphocytes Th1 de la lamina propria (Pallone et Monteleone 1998).

La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (Figure 7) La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée tandis que les lymphocytes T Régulateurs sont inhibés et produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC (Brand 2009).

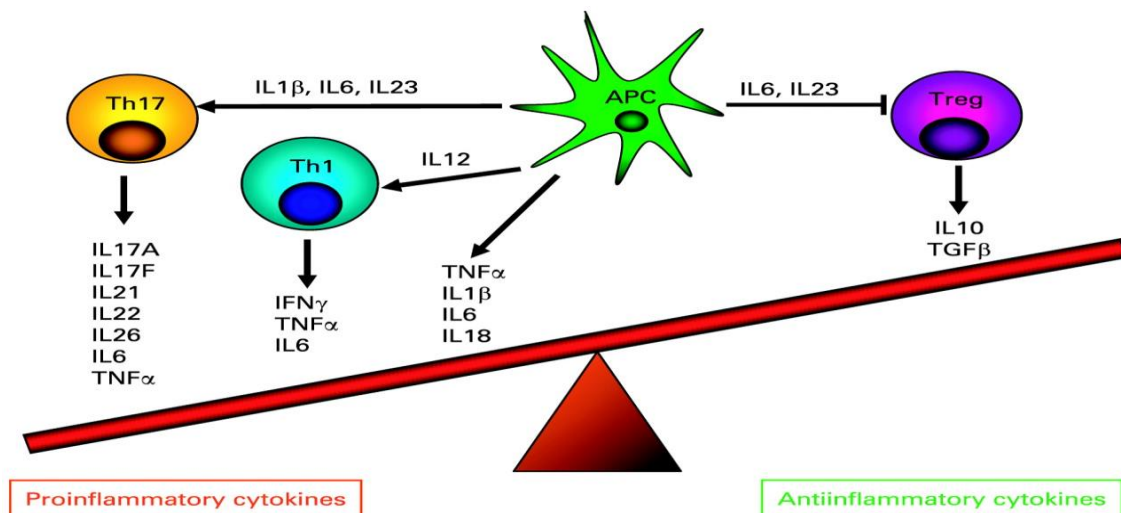


Figure 7 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC (Brand 2009).

L'IL-17A et l'IL-17F, produites par les lymphocytes Th17, ont des effets pro-inflammatoires par l'activation de diverses cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles (**Zhang 2014**).

Par ailleurs, les cellules endothéliales sont activées dans la MC et participent au développement de la maladie en permettant le recrutement des plaquettes et des leucocytes. Le recrutement des leucocytes a un rôle central dans le déclenchement et la progression de la maladie. Des nombreuses familles de molécules d'adhérence majoritairement exprimées sur la surface de l'endothélium cellulaire et aux niveaux des espaces intracellulaires sont impliquées dans ce phénomène (**Danese et Fiocchi 2006 ; Scaldaferrri et Fiocchi 2007**).

II.1.3. Rôle de la génétique :

La preuve d'une contribution génétique dans les maladies inflammatoires intestinales est clairement établie, en particulier pour la MC. Il a été montré que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteinte augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie (**Bengtson et al. 2009**).

Une méta-analyse de Franke et al, datant de 2010, reposant sur les résultats des études d'associations pangénomiques, ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC et 47 dans la RCH. Les loci communs aux deux pathologies sont au nombre de 28. La composante génétique de la MC est donc particulièrement complexe et implique de très nombreux gènes, dont le gène CARD15 (**Franke et al. 2010**).

II.1.3.1. Gène CARD15 /NOD2 :

Le premier gène à avoir été associé à la MC est le gène CARD15 (« Caspase recruitment domain-containing protein15 ») porté par le chromosome 16 et connu aussi sous le nom de NOD2. Ce gène joue un rôle important dans la défense de l'organisme en stimulant la réponse immunitaire par la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens. Un variant du gène est présent chez un malade sur deux, mais également chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni suffisant ni nécessaire pour induire l'expression de la MC (**Gaya et al. 2006**).

La protéine CARD15 est impliquée dans l'immunité innée : elle est capable d'activer NF-κB qui lui-même induit l'expression de nombreuses molécules pro-inflammatoires. Les mutations principales associées à la MC entraînent une inhibition de la production de NF-κB (**Esmaily et al. 2011**).

Un gène CARD 15 mutant ne parvient pas à provoquer l'élimination des *Salmonella* présentes au niveau des cellules épithéliales car l'élimination des bactéries invasives nécessite l'activation de NF- κ B. Il est également possible qu'un gène CARD 15 défectueux conduise à une augmentation de la colonisation par des bactéries de la lumière intestinale et plus particulièrement au niveau des cryptes intestinales. Le gène CARD est exprimé constitutivement dans les cellules de Paneth qui sont les principales cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens telles que les α -défensines (**Petnicki-Ocwieja et al. 2009**).

Les mutations du gène CARD15 sont associées en particulier au phénotype iléal distal de la MC. Une mutation hétérozygote augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une MC, tandis qu'une mutation homozygote augmente de ce risque de 40 fois (**Farmer et Michener 1986**).

14 études d'association pangénomiques chez des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin ont été réalisées, permettant la mise en évidence de 71 loci potentiellement impliqués dans le développement de la MC. Bien que le rôle des loci identifiés nécessite encore des décennies de recherche, ils pourraient ne représenter que 25% de la variabilité génétique présente dans la MC. Un séquençage profond et des études fonctionnelles supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de ces loci sur une prédisposition à la MC (**Henderson et Satsangi 2011 ; Rivas et al. 2011**).

Cet aperçu global, rendu possible grâce aux études d'associations pangénomiques, a permis la découverte de gènes candidats impliqués dans des voies qui intègrent le contrôle de la fonction de la barrière intestinale, de la réponse des muqueuses aux bactéries de la lumière intestinale et de la réponse immunitaire secondaire en aval. Outre NOD2/CARD15, les deux voies qui suscitent actuellement le plus d'intérêt sont l'autophagie (la dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes et l'élimination de micro-organismes pathogènes) et la voie IL12-IL23 (cytokines impliquées dans la différenciation des cellules Th1 et Th17) (**Rivas et al. 2011**).

II.1.3.2. **Autophagie :**

L'analyse des gènes impliqués dans la MC a révélé plusieurs mécanismes biologiques qui semblent être cruciaux dans l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin. Parmi ces mécanismes, l'autophagie implique plusieurs gènes dont les polymorphismes sont associés à la MC. Il s'agit notamment des gènes qui codent les protéines de la signalisation au cours du processus d'autophagie, (ULK1, ATG4 et ATG16L1), des protéines de régulation comme IRGM (Immune-related GTPase family M), et LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2),

des récepteurs de reconnaissance (PRR Pattern Recognition Receptors) impliqués dans l'induction de l'autophagie tels que NOD2 et Toll-like Receptor 4 (TLR4). Ces polymorphismes sont associés à des mutations codantes dans les séquences de protéines matures. En plus des études génétiques, des études fonctionnelles devront être réalisées pour déterminer la relation de causalité entre ces polymorphismes et le risque de MC (**Henckaerts et al. 2011 ; Parkes et al. 2007**).

Cependant, l'autophagie est un processus homéostatique retrouvé dans toutes les cellules et la fréquence des allèles à risque dans la MC est relativement élevée dans la population générale. Aussi l'impact des polymorphismes à risque dans les gènes reliés à l'autophagie pourrait nécessiter un déclencheur supplémentaire pour révéler un phénotype délétère et conduire à une inflammation symptomatique chronique (**Cadwell et al. 2010**).

Chapitre III : Aspect clinique et diagnostic

III.1. Les signes cliniques de la maladie de Crohn :

Les signes cliniques dépendent de la localisation des lésions et peuvent avoir une intensité variable. Les sujets atteints de colite présentent souvent des évacuations anormales, glairo-sanglantes, des douleurs abdominales, des coliques et des troubles du transit avec diarrhée ou constipation (**Marteau, Allez, et Jian 2013**).

III.1.1. Les manifestations intestinales :

III.1.1.1. Symptômes cliniques

Dans la maladie de Crohn colique, les signes digestifs sont fortement représentés :

- **La diarrhée chronique** est le signe le plus fréquent et multifactoriel. Elle peut survenir comme parmi des séquelles de résection intestinale, malabsorption des acides biliaires, pullulation microbienne chronique et après des formations des fistules grêlo-grêlique ou grêlo-colique.
- **Les douleurs abdominales** sont peu intenses et caractérisées par une évolution, par crise. Elle indique l'existence d'une sténose incomplète sur un segment digestif.
- **Le rectorragie** s'agit d'une émission par l'anus de sang rouge non digéré indépendamment ou avec les selles (selles sanglantes) provenant souvent des lésions au niveau du rectum. En cas de maladie de Crohn les rectorragies massives sont rares (**Balian et al. 2008**).

La maladie de Crohn intestinale, retrouvée essentiellement chez l'adulte jeune, s'accompagne de signes généraux :

Fatigue, perte pondérale, diarrhées chroniques avec rectorragie, fièvre, pâleur, perte d'appétit, nausées et vomissements (**Dalibon 2015**).

III.1.1.2. Une atteinte proctologique :

- **Fissure anale** : C'est une petite plaie douloureuse au niveau de la peau de l'anus, apparaissant rosée et superficielle quand elle est récemment formée et en cas d'une fissure chronique, la plaie est creuse avec un fond fibreux et un épaissement de la peau. Les fissures anales se manifestent souvent par une constipation chronique ou des saignements. Selon les proctologues, le risque de

développer les fissures anales s'aggrave lorsque l'installation de la maladie de Crohn est proche de l'anus (**L'assurance maladie, 2015 ; Denis et al. 2013**).

- **Les fistules et les abcès :** Avec une atteinte transmurale de l'intestin, l'avancement de la fissure dans ces autres structures crée une fistule, associé éventuellement avec des abcès. Les sites de fistule les plus fréquents sont ; périanal (54%), entéro-entérique (24%), recto-vaginal (9%), entéro-cutané (6%) et entérovésiculaire (3%) (**Schwartz et al. 2002**).

Les fistules anopérinéales sont les plus fréquentes dans la maladie de Crohn (54%) et elles présentent la principale cause des abcès ano-périnéaux. Elles se font à cause d'une infection bactérienne avec un point de départ à la glande d'Hermann et Desfossés, formant un petit abcès toujours intra-sphinctérien au départ, qui peut secondairement diffuser et extérioriser ses contenus vers le bas jusqu'à la peau de la marge anale pour former un orifice externe qui permet l'écoulement d'un liquide séro-purulent par intermittence ou en continu (**Zeitoun et al. 2016**). Dans la maladie de Crohn, le risque de formation de ces fistules augmentent lorsque la maladie implique l'intestin distal (**Hellers et al. 1980**).

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

III.1.2. Les manifestations extra-intestinales (MEI) :

La maladie de crohn est associée à une variété de manifestations extra-intestinales (MEI), La fréquence des MEI observée chez les patients varie de 25% (**Ardizzone et al. 2008 ; Barreiro-de Acosta et al. 2007**).

De nombreuses MEI associées à la maladie de Crohn sont cliniquement plus sévères que la maladie intestinale elle-même. Les manifestations inflammatoires de la peau (**Figure 8**), des yeux (**Figure 9**), de la cavité buccale, du foie et des articulations sont des MEI dites 'primaires' puisqu'elles sont directement liées à l'activité de la maladie. D'autres, tels que le cholélithiase, la néphrolithiase et la neuropathie obstructive, sont associées au

dysfonctionnement de l'intestin grêle, donc elles sont considérées comme des complications secondaires, causées par la malnutrition, l'inflammation chronique ou les effets 26 thérapeutiques secondaires (Ardizzone et al. 2008 ; Weismüller et al. 2008).



Figure 8 : Pyoderma gangrenosum dans la maladie de crohn (Menecier, 2011).



Figure 9 : Uvéite dans la maladie de crohn (Menecier, 2011).

Il peut être difficile de distinguer de véritables MEI des complications extra-intestinales dues au dysfonctionnement intestinal ou aux effets secondaires du traitement comme mentionné ci-dessus. Le (**Tableau IV**) montre les MEI directement associées à l'activité de maladie de Crohn et celles qui surviennent comme effet secondaire sans relation directe avec l'activité de la maladie (**Rothfuss, Stange, et Herrlinger 2006**).

Tableau IV : Manifestations extra-intestinales de la maladie de crohn (Rothfuss, Stange, et Herrlinger 2006).

MEI associés à l'activité de la maladie	MEI non associés à l'activité de la maladie
<ul style="list-style-type: none"> • Musculo-squelettique Arthrite, Artériopathies périphériques • Dermatologique Érythème noueux, Stomatite Aphteuse • Oculaire Sclérite, Épisclérite 	<ul style="list-style-type: none"> • Musculo-squelettique La sacroéélite, Spondylarthrite ankylosante • Dermatologique Pyodermagangrenosum • Oculaire Uvéite • Maladie hépatobiliaire Cholangite sclérosante primaire • Événements thromboemboliques vasculaires • Néphrolithiase rénale

III.1.3. Les complications associées à la maladie de Crohn :

III.1.3.1. Développement de cancers :

Les patients atteints de MC ont un risque accru de cancer du côlon. Cependant, avoir la MC n'implique pas automatiquement le développement d'un cancer ; en fait, 90 % des patients atteints de MC ne développent pas de cancer. Bien qu'il existe un lien entre la MC et un risque

accru de développer un cancer, ce risque est particulièrement accru chez les patients qui ont eu une MC pendant une longue période de temps (**Calabrò et Sternberg, 2010**).

III.1.3.2. Dénutrition et carences :

La diminution des apports alimentaires est de loin la principale cause de dénutrition au cours de la MC. Une dénutrition par malabsorption et pertes digestives dont la fréquence est corrélée avec une localisation des lésions au niveau du grêle, lieu d'absorption des nutriments; des carences protéiques et vitaminiques (vitamine B12 et folates notamment) qui conduisent à une aggravation de l'anémie causée par les pertes digestives ; des troubles de l'ostéosynthèse (ostéopénie,ostéoporose), particulièrement surveillés devant des pertes électrolytiques intéressant le calcium (**Dalibon 2015**).

III.2. Diagnostic de la maladie de Crohn :

Le diagnostic est, dans la majorité des cas, évoqué par le médecin traitant suite à une consultation qui a lieu en période de poussée. Le patient consulte habituellement pour des douleurs abdominales, des diarrhées auxquelles s'associent parfois des atteintes de la région péri-anale, des signes généraux et/ou des manifestations secondaires (**Guide médecine 2008**).

Il ne repose sur aucun test spécifique mais sur un faisceau d'arguments associant des signes cliniques, biologiques et des examens complémentaires (endoscopie, histologie et imagerie) (**Dalibon 2015**).

III.2.1. Imagerie :

Dans la maladie de Crohn révélée par des douleurs abdominales, un scanner abdomino-pelvien a souvent été réalisé en première intention. Il évoque le diagnostic devant un épaississement pariétal digestif, des adénomégalies inflammatoires, une infiltration mésentérique (signe dit « du peigne »). Il permet diagnostiquer des complications aiguës : perforations, fistules, abcès. L'entéro-IRM est devenu un outil de qualité et central dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Elle est réalisée dans le bilan d'extension initial pour rechercher une atteinte du grêle, analyser l'inflammation transmurale et péri-intestinale, mesurer l'extension de l'atteinte, rechercher des complications telle que des sténoses, fistules, et abcès(**Tableau V**) (**Klotz et al. 2015**).

Tableau V : Avantages et inconvénients des différentes méthodes non invasives d'imagerie médicale dans la maladie de crohn (**Herfarth 2013**).

	Avantages	Inconvénients
Echographie	<ul style="list-style-type: none"> - Simple, rapide, peu coûteuse. - Aucune irradiation 	<ul style="list-style-type: none"> - Opérateur-dépendant. - Absence de standardisation. - Quantification de l'inflammation difficile.
Scanner	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan rapide et complet de l'état inflammatoire et des lésions. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'informations sur la mobilité intestinale.
IRM	<ul style="list-style-type: none"> - les rayonnements sont sans dangers pour le patient. - Détection des lésions inflammatoires actives. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'information sur la mobilité intestinale (sauf si fluoroscopie associée). - Longue et coûteuse. - Pas toujours disponible.

III.2.2. Endoscopie :

Les examens d'endoscopie digestive sont obligatoires pour visualiser les atteintes du tube digestif et surtout pour réaliser des biopsies.

En effet, l'anomalie histologique spécifique de la maladie de Crohn est le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire (**Figure 10**) qui est le plus souvent présent dans une muqueuse saine en apparence. Il est très rarement mis en évidence lors de la première poussée. Il est mis en évidence seulement dans 30 % à 50 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. Les fissures « transmuraux » histologiques sont aussi assez caractéristiques de la maladie de Crohn (**Mennecier, 2011**).

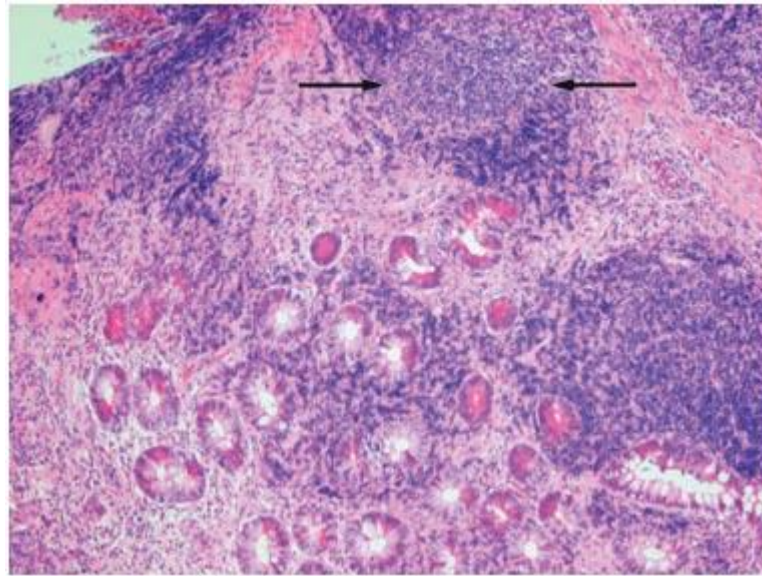


Figure 10 : Granulome (Flèches) dans la maladie de crohn (Mennecier, 2011).

Lors de ces examens d'endoscopies, des lésions endoscopiques évocatrices de maladie de Crohn peuvent être visibles (**Figure 11**) : des ulcérations aphthoïdes, des ulcérations en carte de géographie, des ulcérations en rails. Mais attention, si ces lésions sont évocatrices elles ne signifient pas obligatoirement le diagnostic de maladie de Crohn car elles ne sont pas spécifiques et peuvent se voir au cours des colites bactériennes. Nous verrons par la suite la difficulté de diagnostic avec ces atteintes infectieuses. Un caractère plus spécifique de la maladie de Crohn est le caractère discontinu et multi-segmentaire des lésions endoscopiques (**Mennecier, 2011**).

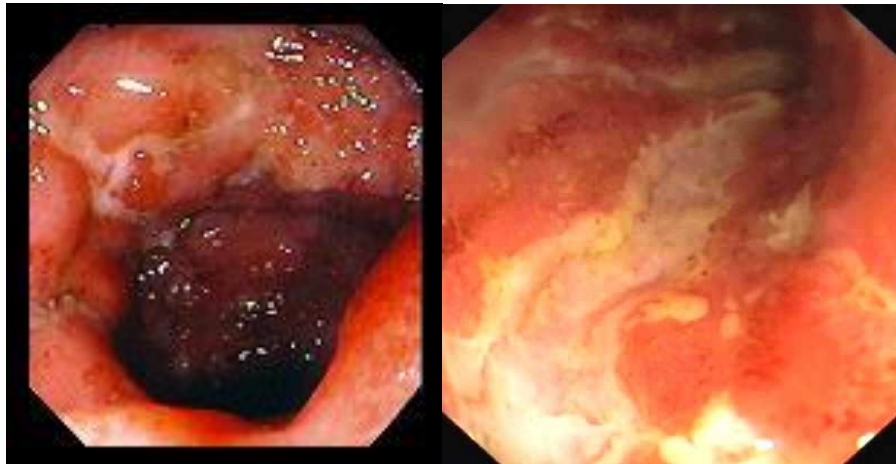


Figure 11 : Ulcérations colique au cours d'une maladie de crohn (Mennecier, 2011).

III.2.3. 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 géantocellulaire sans nécrose caséuse. Ce granulome n'est jamais présent au cours de la RCH et pose définitivement le diagnostic de maladie de Crohn(**Figure 12**) (Klotz et al. 2015).

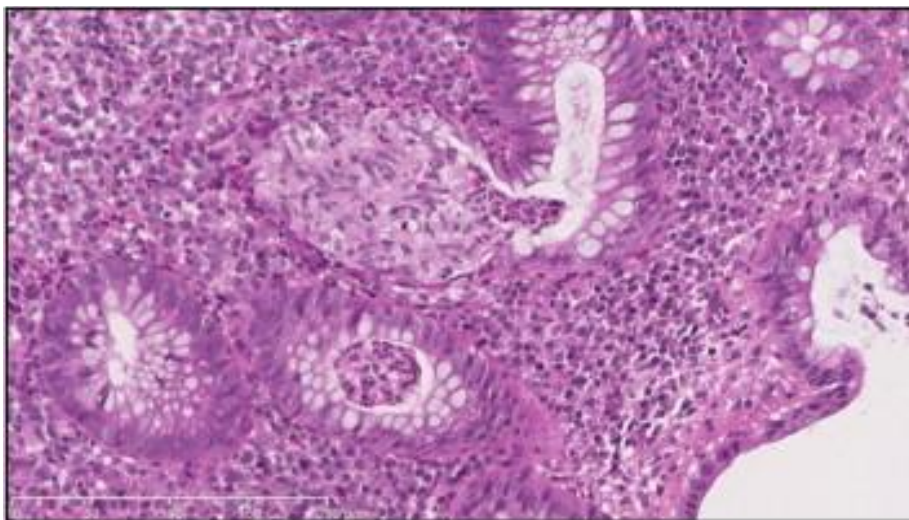


Figure 12 : Muqueuse colique, maladie de crohn active : cryptite et granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse (Klotz et al. 2015).

III.2.3.1. 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) :

1. Ulcérations muqueuses.
2. Fissures muqueuses isolant des îlots de muqueuse (aspect en pavé).
3. Fistules.
4. Sténoses.
5. Modifications mésentériques ; avec hypertrophie de la graisse mésentérique et sclérolipomatose (**Balian et al. 2008**).

III.2.3.2. Microscopie :

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

1. Anomalies architecturales :

- Atteinte des cryptes coliques avec aspect irrégulier, perte de l'aspect parallèle et rectiligne, parfois atrophie.

2. 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 caséuse.
- 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**).

III.2.4. Biologie :

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique de la MC. Plusieurs tests de laboratoires biologiques sont potentiellement utiles dans la prise en charge des malades de la maladie de Crohn :

- Une numération et formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une anémie, (diminution du taux d'hémoglobine), d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquetose

- La recherche d'un syndrome inflammatoire : le syndrome inflammatoire est caractérisé par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP).
- L'évaluation de l'état nutritionnel et la recherche de carences en vitamines et en micronutriments : dosage des protides sanguins, cholestérolémie, albuminémie et bilan électrolytique (calcium, magnésium...) et dosages des oligo-éléments et des différentes vitamines (**Klotz et al. 2015**).

III.2.5. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel entre une maladie de Crohn avec d'autres pathologies intestinales peut être difficile surtout celles qui sont manifestées dans les mêmes localisations et par les symptômes similaires que ceux de la maladie de Crohn (**Marteau, Allez, et Jian 2013**).

Un diagnostic différentiel infectieux est nécessaire au moment du diagnostic. Une coproculture avec recherche de toxine du *Clostridium difficile* et un examen parasitologique des selles sont réalisés systématiquement. Une recherche de cytomégalovirus (CMV) par PCR (polymerasechainreaction) est effectuée chez des malades immunodéprimés, une colite à CMV pouvant mimer une colite inflammatoire. Devant une iléite isolée, une infection par *Yersinia enterocolitica* et *Campylobacter jejuni*, voire une tuberculose doivent être éliminées (**Herfarth 2013**).

Chapitre IV : Traitements de la maladie de crohn

IV.1. Traitement de la maladie de Crohn :

L'étiologie de la MC restant, à ce jour, inconnue et les mécanismes d'entretien des lésions et de survenue des poussées sujets d'hypothèses variées, les traitements proposés sont tous symptomatiques, visant avant tout à diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et ne sont aucunement curatifs. Malgré les nombreux médicaments disponibles, les crises sont parfois difficiles à maîtriser et la chirurgie s'avère souvent nécessaire pour lever une occlusion. Le but du traitement est donc de maintenir une qualité de vie aussi proche que possible de la normale. Le choix du traitement va dépendre de la localisation des lésions, de l'intensité des symptômes, de la présence éventuelle de complications et de manifestations extra-intestinales, mais aussi de la tolérance du patient aux traitements. Il faut arriver à un rapport bénéfice-risque optimal (**Boirivant et Cossu 2012**).

IV.1.1. Traitement médical :

IV.1.1.1.L'acide 5-aminosalicylique :

Sont des comprimés anti-inflammatoires intestinaux, son absorption intestinale est limitée et il agit directement sur la muqueuse. Du fait de sa bonne tolérance et de sa faible toxicité, il est utilisé en première intention et comme traitement d'entretien, dans les formes modérées de la maladie (**Reyt 2019**).

Les principaux dérivés 5-ASA utilisés par voie orale sont :

- ✓ **La sulfasalazine (Salazopyrine®)** : qui délivre le 5-ASA dans le côlon mais comporte une partie sulfamidée, source d'effets secondaires.
- ✓ **L'olsalazine (Dipentum®)** : constituée de deux molécules de 5-ASA qui se séparent dans le côlon mais qui a l'inconvénient d'occasionner parfois une diarrhée.
- ✓ **La mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®)** : molécule de 5-ASA protégée de l'absorption par un enrobage permettant une libération intestinale iléocolique (**Lémann 2007**).

IV.1.1.2. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont les médicaments les plus efficaces pour traiter les poussées. Leurs risques thérapeutiques sont cependant gênants, aussi une alternative aux corticostéroïdes

systémiques doit-elle être trouvée quand un malade apparaît « corticodépendant » (**Marteau, Allez, et Jian 2013**).

Prednisolone (**SOLUPRED®**), prednisone (**CORTANCYL®**) sont utilisés par voie orale à raison de ½ à 1 mg/kg par jour per os pendant plusieurs semaines, suivi d'un arrêt à dose dégressive quand une amélioration est observée. La diminution ne doit pas être brutale pour éviter une rechute de la maladie (corticodépendance) ou un syndrome de sevrage des corticoïdes (**Lémann 2007**).

Le Budésonide (**ENTOCORT®, MIKICORT®**) est un corticoïde oral à action locale. Il est présenté sous forme de gélules gastrorésistantes dosées à 3 mg. Il diffuse faiblement dans la circulation sanguine, ce qui limite ses effets indésirables. Il est indiqué dans le traitement des poussées légères et modérées touchant l'iléon (dernier segment de l'intestin) et le côlon ascendant à raison de 9 mg par jour (**Lémann 2007 ;Reyt 2019**).

Les effets secondaires des corticoïdes administrés au long cours sont nombreux : troubles hydroélectrolytiques, endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing, diabète, (rétention hydro sodée, hypertension artérielle), musculosquelettiques (ostéoporose, amyotrophie), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome). Une excitation et des insomnies sont aussi fréquemment observées. Une surveillance particulière du patient traité par anticoagulants oraux, anti diabétiques et médicaments hypo kaliémians est nécessaire en raison d'interactions possibles (**Reyt 2019**).

IV.1.1.3. Les immunosuppresseurs :

Une symptomatologie sévère et persistante nécessite l'administration de médicaments immunosuppresseurs, ainsi qu'une nutrition parentérale. Les immunosuppresseurs utilisés habituellement dans la maladie de Crohn sont représentés par (**Păunică 2016**) :

- ✓ **Azathioprine (IMUREL®)** : L'azathioprine, qui agit par son métabolite actif, la 6-mercaptopurine, est utilisé pour le traitement de patients réfractaires ou dépendants aux traitements par corticoïdes, à raison de 2 à 2,5 mg/kg/j pour **IMUREL®**. La 6-mercaptopurine (**PURINETHOL®**) a la même efficacité à la dose de 1,5 mg/kg par jour (**Marteau, Allez, et Jian 2013**). Les effets indésirables de l'azathioprine sont graves, fréquents et dose-dépendants. Ils sont les leucopénies et thrombopénies et de myélosuppression (**Engel et Neurath 2010**).
- ✓ **Méthotrexate** : Il est administré pour le traitement de la MC à la dose de 25 mg par semaine de préférence par voie injectable. De l'acide folique est prescrit en

parallèle pour diminuer sa toxicité (**Klotz et al. 2015**). Les effets secondaires sont troubles digestifs, hépatopathies (stéatose, fibrose), pneumopathie (**Lémann 2007**).

IV.1.1.4. Les anti-TNF α :

Les anticorps monoclonaux anti TNF α (tumornecrosis factor alpha), se lient à cette cytokine proinflammatoire pour en limiter l'action. Ils sont utilisés dans la MC active, fistulisée ou en remplacement d'un traitement corticoïde ou immunosuppresseur inefficace ou mal toléré. La tuberculose évolutive et toute autre infection sévère sont des contre-indications à leur utilisation. Ce traitement entraîne un risque plus élevé de survenue de tumeurs malignes (cutanées, hématologiques...) et bénignes ainsi que d'infections graves (**Engel et Neurath 2010**).

- ✓ **Infliximab (REMICADE®)** : Il est administré en perfusion intraveineuse, en traitement d'attaque, à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Une fois la rémission obtenue, le traitement d'entretien consiste en l'administration de la même dose toutes les 8 semaines (**Lémann 2007**).
- ✓ **Adalimumab (HUMIRA®)** : Est administré par voie sous-cutanée, à 160 milligrammes initialement, à 80 milligrammes 2 semaines plus tard, puis à 40 milligrammes toutes les deux semaines en traitement d'entretien (**Klotz et al. 2015**).

IV.1.1.5. Antibiothérapies :

Ont une certaine efficacité dans les poussées légères ou modérées de maladie de Crohn mais sont surtout utilisés dans les fistules anopérinéales. Le métronidazole (1-1,5 g/j) et la ciprofloxacine (1g/j) sont les plus employés. L'usage de la ciprofloxacine est cependant discuté en raison du risque de sélection de germes résistants (**Lémann 2007**).

IV.1.1.6. Probiotiques :

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

IV.1.2. Traitement chirurgical :

Environ deux tiers des personnes atteintes de la maladie de Crohn devront avoir recours à une intervention chirurgicale à un moment donné dans leur vie. Une intervention chirurgicale devient nécessaire pour soulager les symptômes qui ne répondent pas à un traitement médical ou pour corriger des complications telles que l'obstruction intestinale, perforation, hémorragie, abcès douloureux ou poches de pus causées par l'infection.

La chirurgie pour but d'enlever une partie de l'intestin qui peut aider à soulager la douleur mais elle n'élimine pas la maladie. Les personnes atteintes de la maladie de Crohn ont souvent besoin plus d'une opération parce que l'inflammation a tendance à revenir à la zone jouxtant celle où l'intestin malade a été supprimé (**Mennecier, 2011**).

IV.1.2.1. Proctocolectomie :

Certaines personnes qui ont la maladie de Crohn doivent avoir une proctocolectomie, une procédure qui est effectuée par un chirurgien spécialisé. La proctocolectomie est une intervention chirurgicale qui a pour objet d'enlever le rectum et toute ou partie du côlon. Les patients vont recevoir une sédation et une anesthésie générale. La plupart des patients devront rester à l'hôpital pendant 1 à 2 semaines et le rétablissement complet peut prendre 4 à 6 semaines (**Mennecier, 2011**).

IV.1.2.2. Iléostomie :

Pendant la proctocolectomie, le chirurgien effectue également une iléostomie, une opération qui fixe l'iléon à une ouverture pratiquée dans l'abdomen, appelée stomie. Une poche de stomie sera ensuite portée par le patient, à l'extérieur du corps, afin de recevoir les selles. La poche doit être vidée plusieurs fois par jour. Une infirmière spécialement formée, apprendra au patient comment nettoyer, soigner et changer la poche de stomie, ainsi qu'à protéger la peau autour de la stomie. La majorité des personnes ayant une poche de stomie sont capables de vivre une vie normale et active (**Mennecier, 2011**).

IV.1.2.3. Chirurgie de résection intestinale :

Parfois, seule la partie malade de l'intestin est enlevée et une iléostomie n'est pas nécessaire. L'intestin est coupé au-dessus et au-dessous de la zone malade et les extrémités

des tronçons sains sont reconnectés, ce que l'on appelle résection intestinale. Cette chirurgie nécessite une sédation et une anesthésie générale. La plupart des interventions nécessitent un séjour à l'hôpital de plusieurs jours, et la guérison complète peut prendre 3 à 4 semaines.

Parce que la maladie de Crohn revient souvent malgré la chirurgie, il est nécessaire de peser soigneusement les avantages et les risques par rapport à d'autres traitements.

Les personnes qui doivent prendre cette décision doivent obtenir des informations auprès de spécialistes gastro-intestinaux (GI) et, si possible, avec d'autres personnes ayant eu recours à une chirurgie intestinale. Des organisations de défense des patients peuvent suggérer des groupes de soutien et autres ressources d'information (**Mennecier, 2011**).

IV.1.3. Régime alimentaire :

Aucun facteur alimentaire n'a de rôle clairement établi dans la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin mais simplement de diminuer ou de faire disparaître certains symptômes de la maladie. Le régime doit être adapté aux symptômes de la maladie et à l'état nutritionnel du patient. Il est donc différent chez chaque malade selon que sa maladie est en "poussée évolutive" ou en rémission"(**Andersen et al. 2012**).

Lors des phases actives de la maladie, l'alimentation a trois rôles essentiels :

- Maintenir ou restaurer un bon état nutritionnel grâce à des apports suffisants en protéines, en vitamines, en sels minéraux et oligo-éléments ;
- Diminuer la diarrhée quand elle présente, d'où un régime pauvre en fibres alimentaires et en lactose appelé « sans résidus » ;
- La nutrition entérale à débit constant et la nutrition parentérale totale permettent de contribuer à obtenir la phase de rémission, utiles dans certaines formes sévères. Cela permet le repos plus ou moins important du tube digestif. Cela est très utilisé chez l'enfant et l'adolescent car a un effet positif en cas de cassure de la courbe staturo-pondérale (**Marteau, Allez, et Jian 2013**).

Cependant, certains aliments semblent jouer un rôle protecteur tel que les fibres végétales ou le poisson. A l'inverse, la viande rouge et le sucre sont considérés comme potentiellement responsables de crises plus intenses et plus fréquentes et sont à éviter.

Certains médecins essaient de mettre en place un régime adapté avec l'aide du patient pour contrôler et prévenir les crises. Cependant, aucun consensus n'a été établi et il est conseillé à chaque patient d'identifier et établir lui-même les aliments qui semblent jouer un rôle protecteur ou délétère dans son propre cas, afin de trouver le régime qui lui convient le mieux (**Andersen et al, 2012**).

Etude expérimentale

Chapitre I : Matériels et Méthodes

I.1. Objectif du travail :

Objectif principale de ce travail est d'étudier les paramètres épidémiologiques, cliniques et para-cliniques des patients atteints de la maladie de Crohn au niveau du CHU de la wilaya de Sidi Bel-Abbés.

I.2. Type d'étude :

Nous avons établi une étude épidémiologique rétrospective analytique de 9 dossiers des deux sexes confondus atteints d'une maladie de Crohn recueillis au niveau du service de chirurgie du Centre Hospitalo-Universitaire HASSANI Abdelkader (CHU) de sidi bel abbés entre 2009 et 2020.

I.3. Recueils des données :

L'étude des dossiers a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation incluant les données suivantes :

- Les années d'admission hospitalière
- Le sexe
- La tranche d'âge
- La localisation
- Le phénotype
- Les antécédents médicaux
- Les antécédents familiaux
- Les antécédents chirurgicaux
- La région
- Les symptômes
- Les manifestations extra-digestives
- Les complications digestives
- Le diagnostic

- Le bilan biologique
- L'anatomie pathologique
- La microscopie
- La macroscopie
- Traitement médical
- Traitement chirurgical
- L'appendicectomie
- La stomie
- Le tabagisme

I.4. Analyses statistiques :

La saisie des données a été faite sur Excel « 2013 », puis le traitement statistique a été effectué via le logiciel SPSS22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation ; Chicago, IL. Août 2013).

Chapitre II : Résultats et discussions

II.1. Répartition selon les années d'admission hospitalière :

Nous avons remarqué une fluctuation dans le nombre de cas enregistré chaque année (Figure 13).

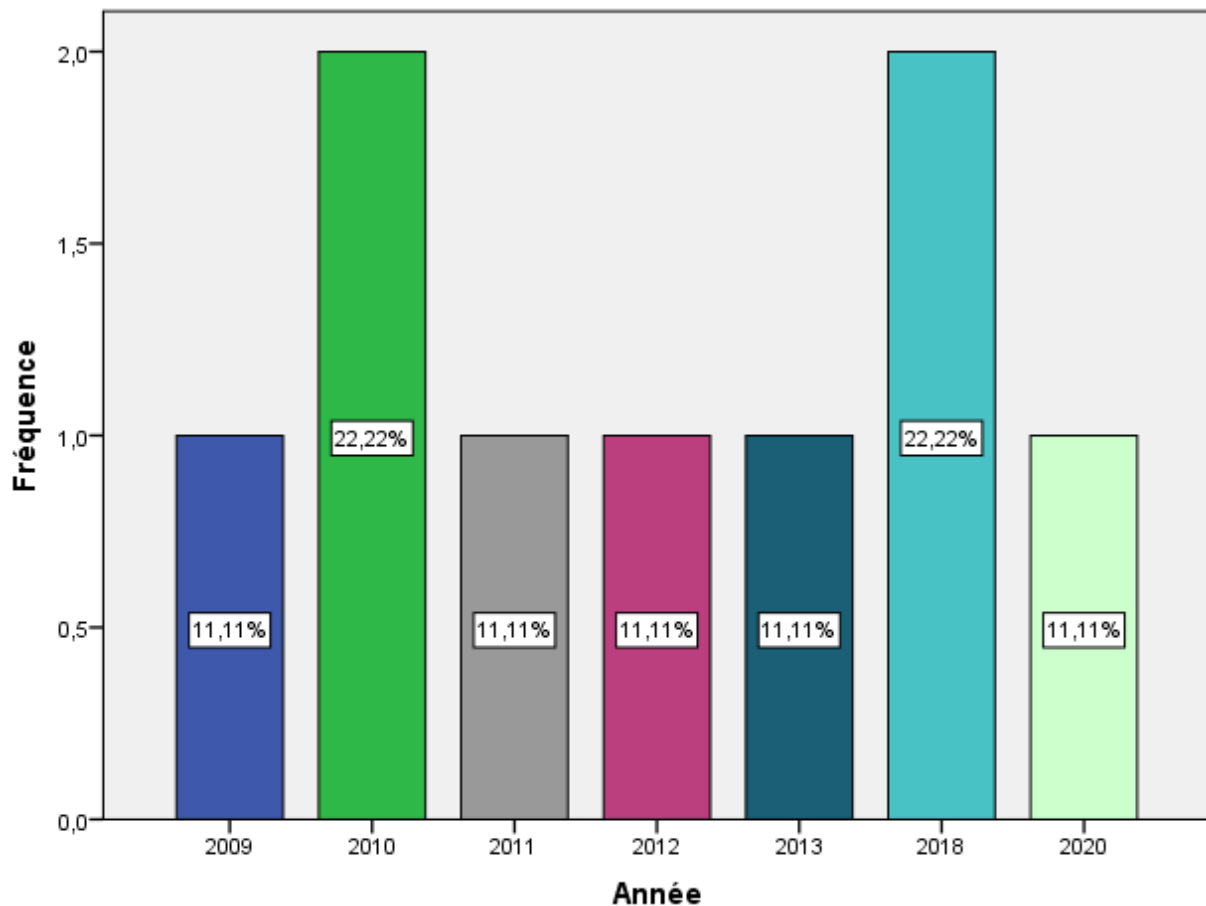


Figure 13 : Répartition selon les années d'admission hospitalière

La maladie de Crohn est une maladie répandue à travers le monde et chaque année, de nombreux cas sont enregistrés. L'étude de (Kugathasan et al. 2017) a enregistré 913 cas entre 2008-2012 au Canada. L'étude de (Hammada et al. 2011) a enregistré 180 cas entre 2003-2007 à Constantine.

II.2. Répartition selon le sexe des patients :

Les résultats nous montrent une prédominance masculine avec 77.8% et une sex-ratio H/F de 0.285 (Figure 14).

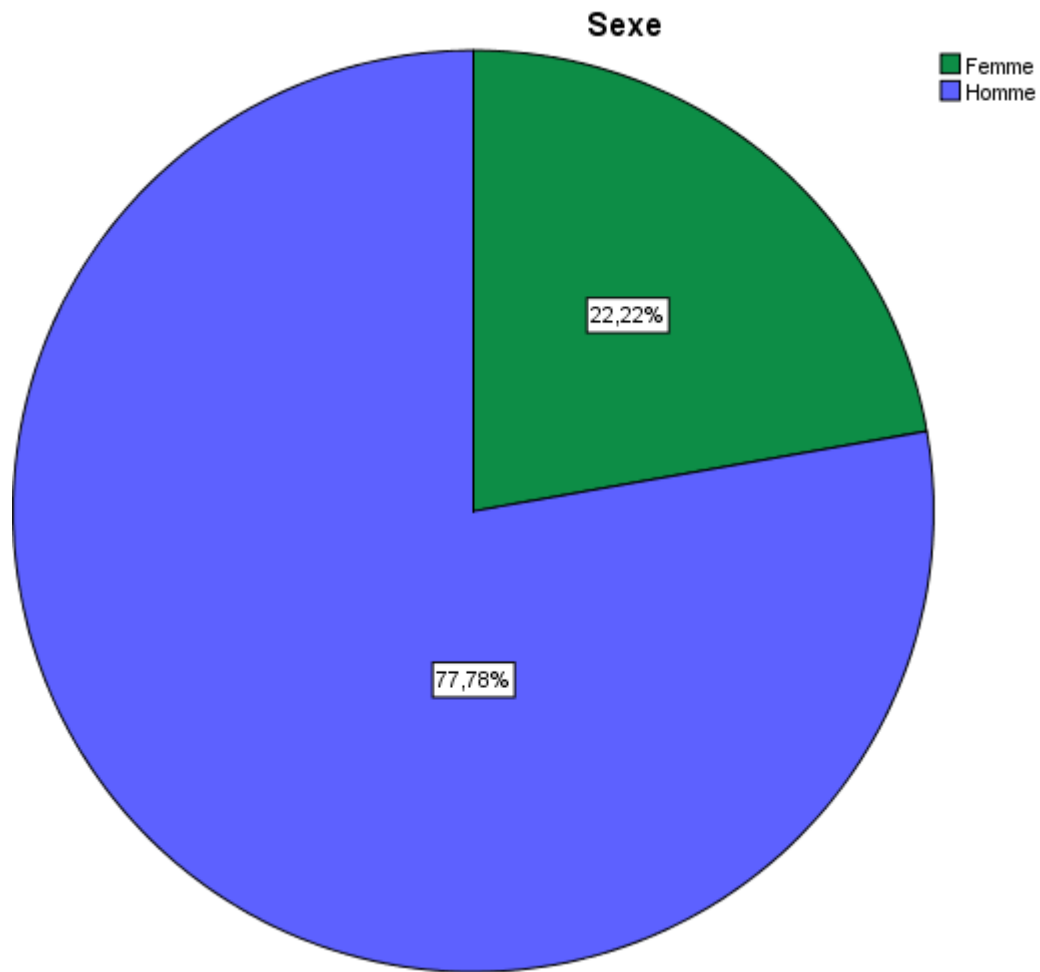


Figure 14 : Répartition selon le sexe des patients

Plusieurs séries à travers le monde ont pu démontrer une prédominance masculine (Balamane et al. 2013), (Solberg et al. 2007), (Cosnes et al. 2011) qui sont cohérents avec nos résultats par contre incompatibles avec ceux de (Guanesh et al. 2007), (Herzog et al. 2018) où la prédominance était féminine.

II.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge :

Nous remarquons que l'âge des patients s'échelonnait de 17 ans à 78 ans avec une moyenne d'âge de 37.11 ans (37.11 ± 18.14). Les patients les plus touchés faisaient partie de la tranche d'âge [20-40] avec un pourcentage de 44.4% (**Figure15**).

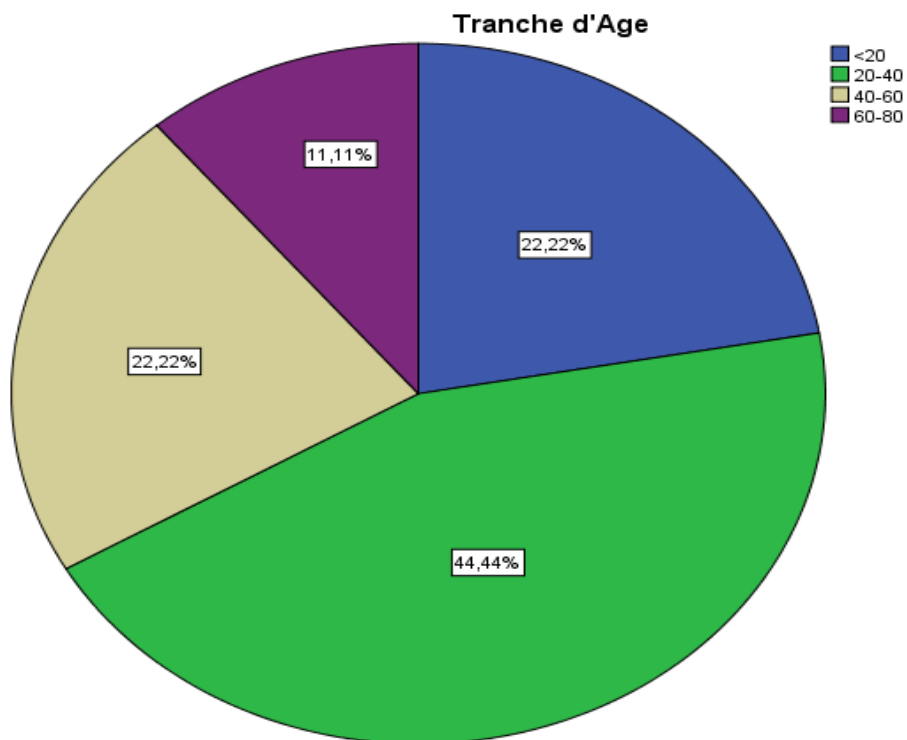


Figure 15 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Nos résultats sont similaires aux résultats de (Balamane et al. 2013), (Cosnes et al. 2011), (Bernstein et al. 2006), et (Abraham et Cho 2009).

II.4. Répartition des patients selon la localisation de la maladie :

Dans notre série, il existait une nette prédominance de la localisation iléo-caecale chez 44.4% des cas, suivie par la localisation colique à 33.3%, et 22.2% pour la localisation iléo-colique (**Figure 16**).

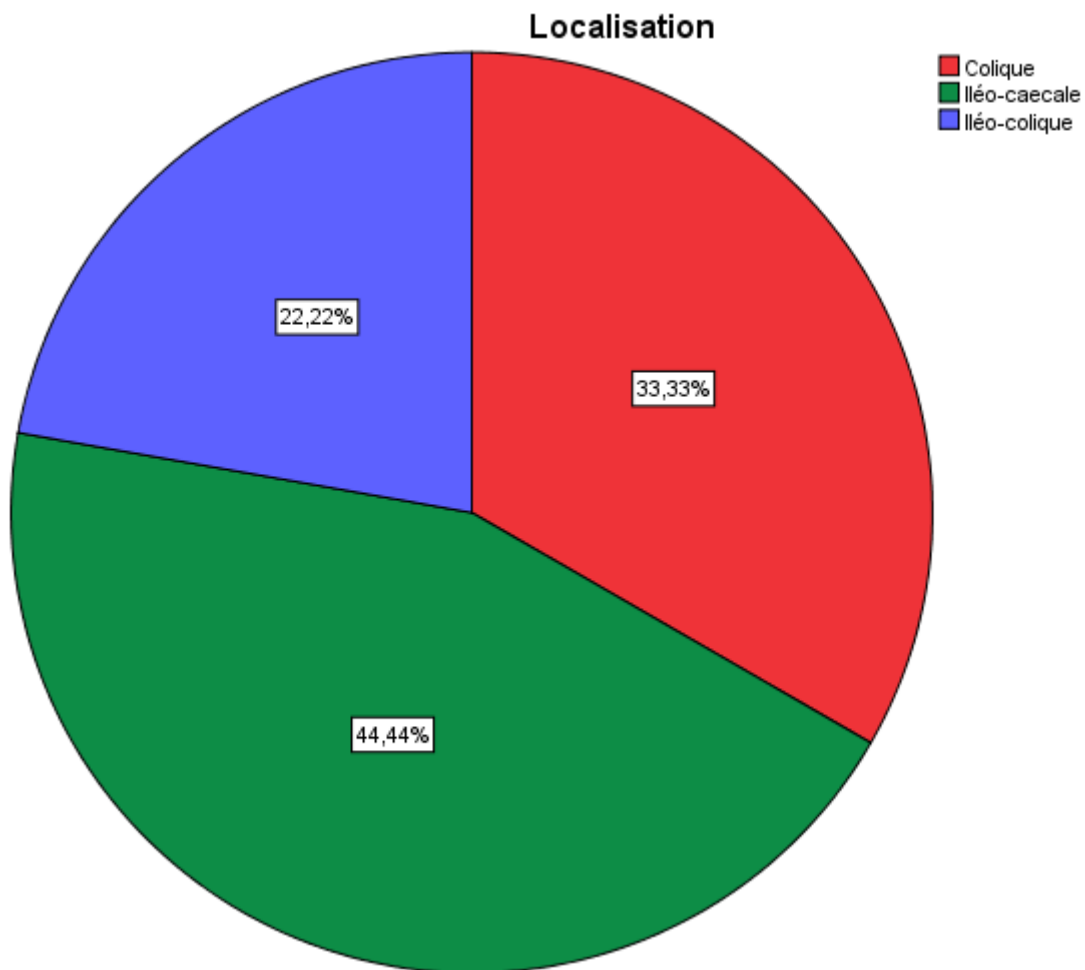


Figure 16 : Répartition des patients selon la localisation de la maladie

La localisation la plus fréquemment retrouvée était l' iléo-cæcale avec un pourcentage de 42,1% dans l'étude de (**Damouche et al. 2016**), à 39% selon (**Hammada et al., 2011**). Par contre selon l'étude de (**Herzog et al. 2018**) la localisation iléo-colique était la plus fréquente. Ces résultats sont en concordance avec les nôtres.

II.5. Répartition des patients selon le phénotype histologique :

Selon le phénotype, la répartition montrait que 64.3% des patients avaient une maladie de type inflammatoire, 21.4% avaient le type sténosant et 14.3% avaient le type fistulant (Figure 17).

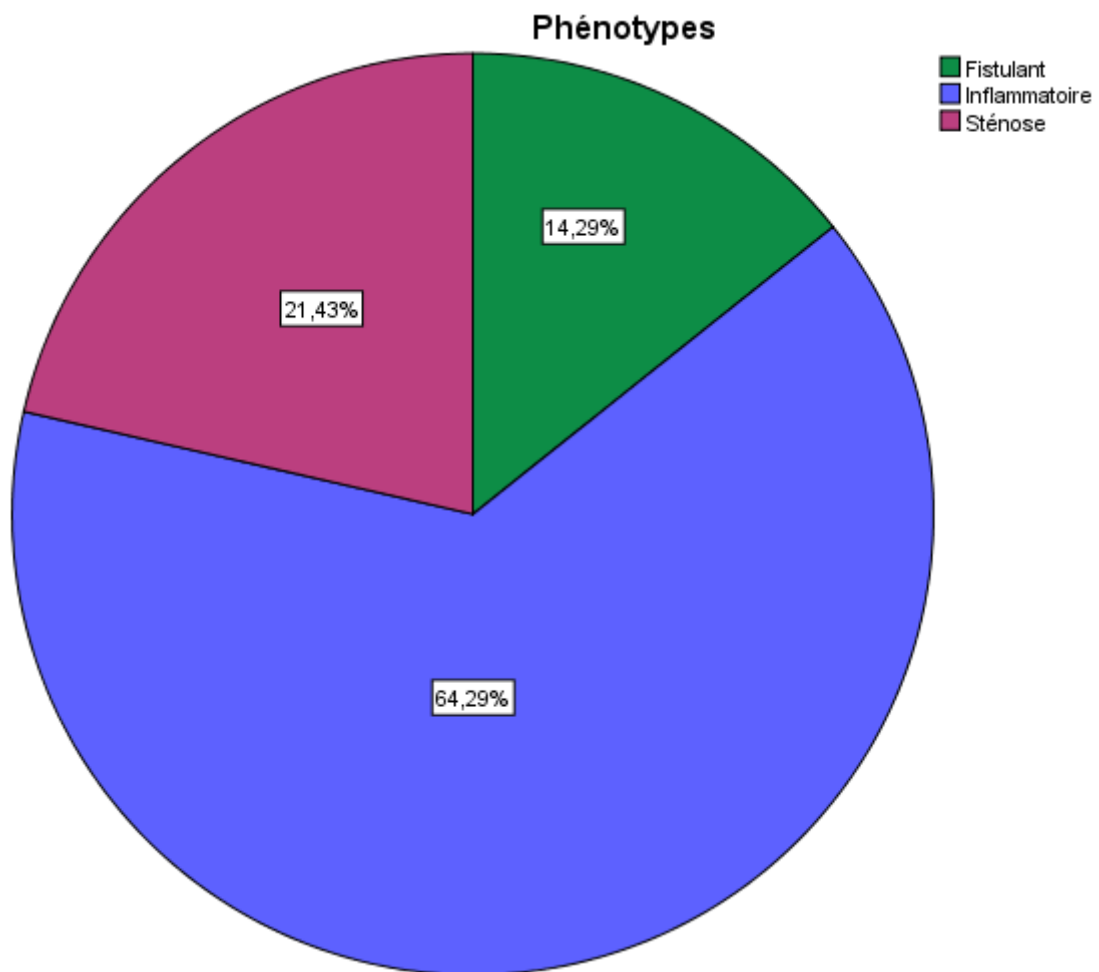


Figure 17 : Répartition des patients selon le phénotype histologique

Ces résultats sont en concordance avec les résultats de (Solberg et al. 2007), (Herzog et al. 2018), (Leong et al., 2004), (Flamant et al., 2013), où le type inflammatoire est dominant suivi par le type sténosant et fistulant avec une petite fréquence.

II.6. Répartition des patients selon les antécédents médicaux :

Chez notre population l'antécédent personnel le plus apparent était l'HTA et la maladie de Parkinson avec 14.3%. 7.14% des cas présentaient une Cardiopathie, une Cholecystectomie, un Diabète, un Glaucome et une SPA. 35.7% des patients ne présentaient pas d'antécédents médicaux (**Figure 18**).

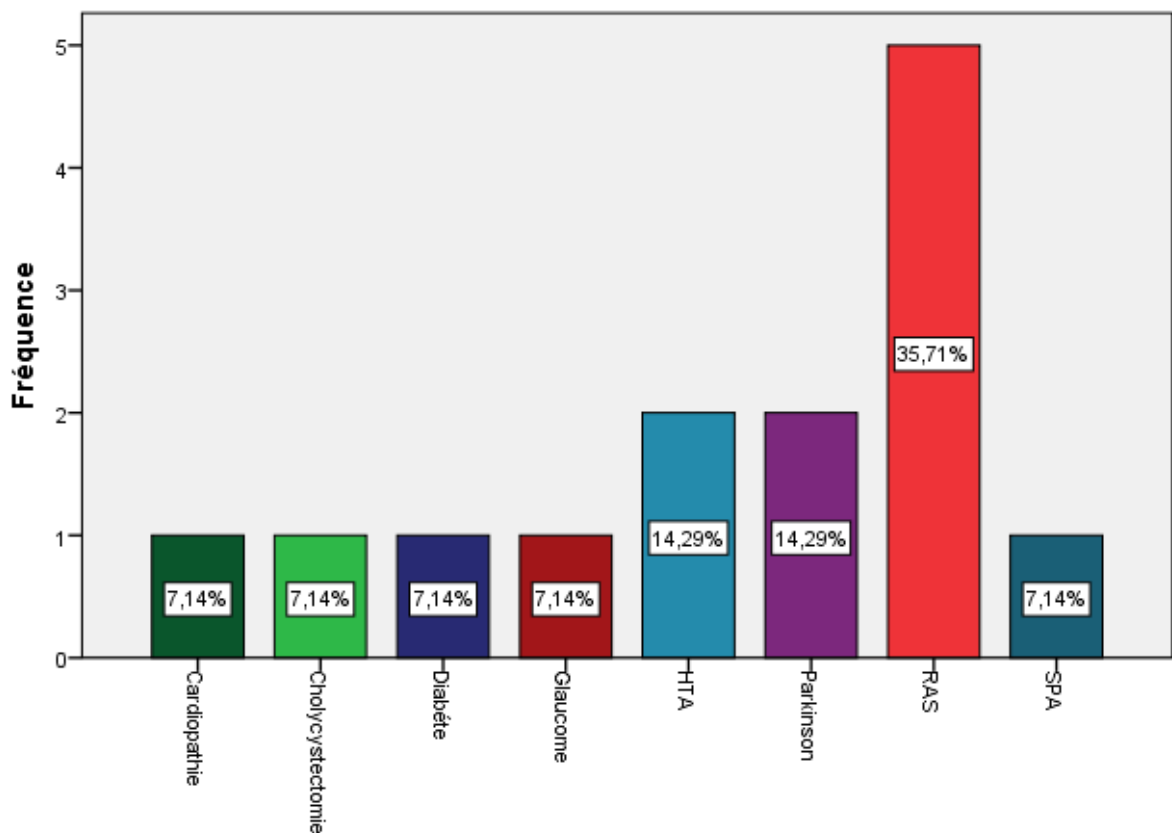


Figure 18 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Nos résultats sont approximativement similaires avec ceux de l'étude de (**Damouche et al. 2016**) où le diabète était présent chez 20,6 % des patients, 5,3 % de l'HTA chez 99 patients, 5,1 % de la polykystose rénale chez 95 patients et ensuite 4,7 % des pyélonéphrites chez 93 patients.

II.7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

Parmi les patients, seuls 11.1% présentaient des antécédents familiaux. (Figure 19).

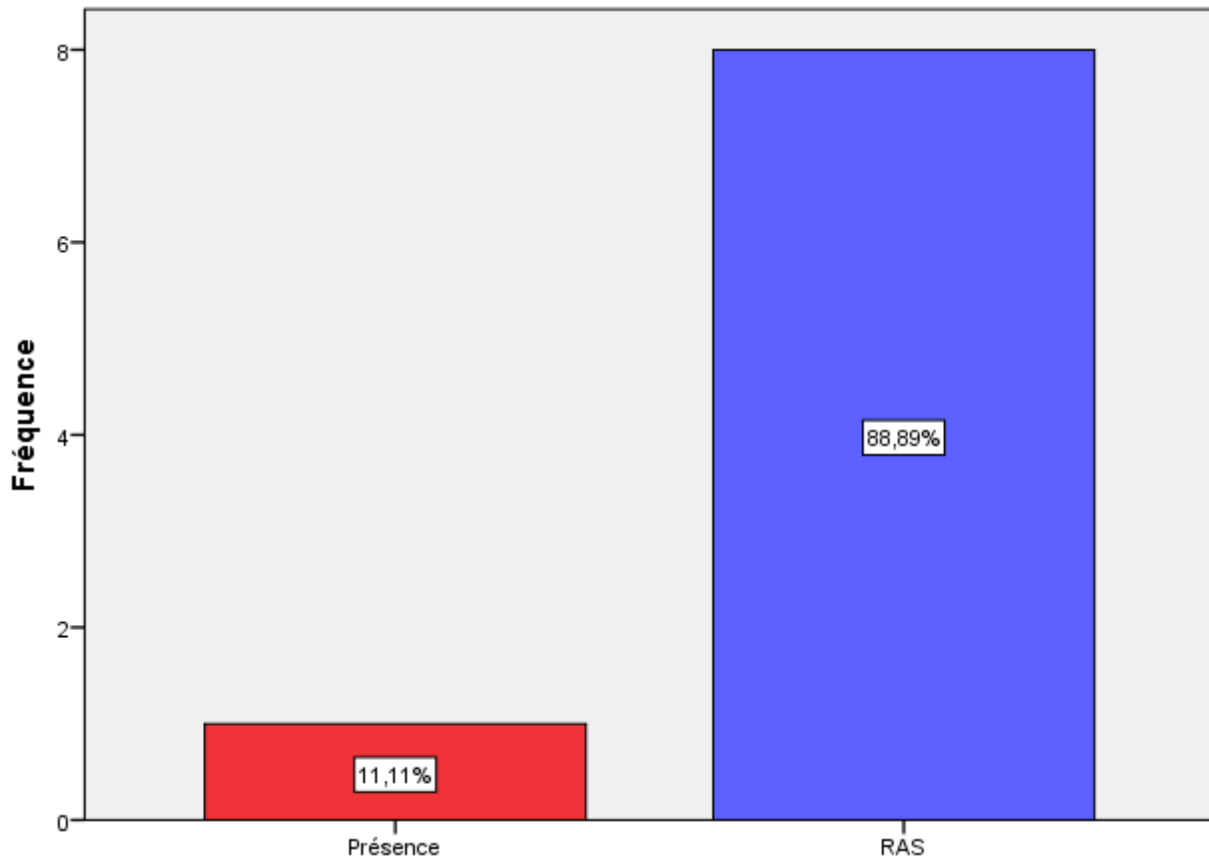


Figure 19 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Ce résultat est compatible avec celui de (Farmer et Michener 1986). On suggère que le facteur génétique est incriminé dans la maladie de Cohn. Barret et all ont confirmé 11 locus chromosomiques impliqués dans la maladie de Crohn contenant les gènes notamment ATG16L1, IRGM, NOD2, IL23R, MST1, PTGER4 etc (Barrett et al. 2008).

II.8. Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux :

Dans notre étude nous avons noté que 21.4% des patients qui avaient subi une appendicectomie, 14.3% des patients un abcès péritonéal, une fistule, et une MC, 7.1% des patients avaient subi une colostomie et une résection iléale (**Figure 20**).

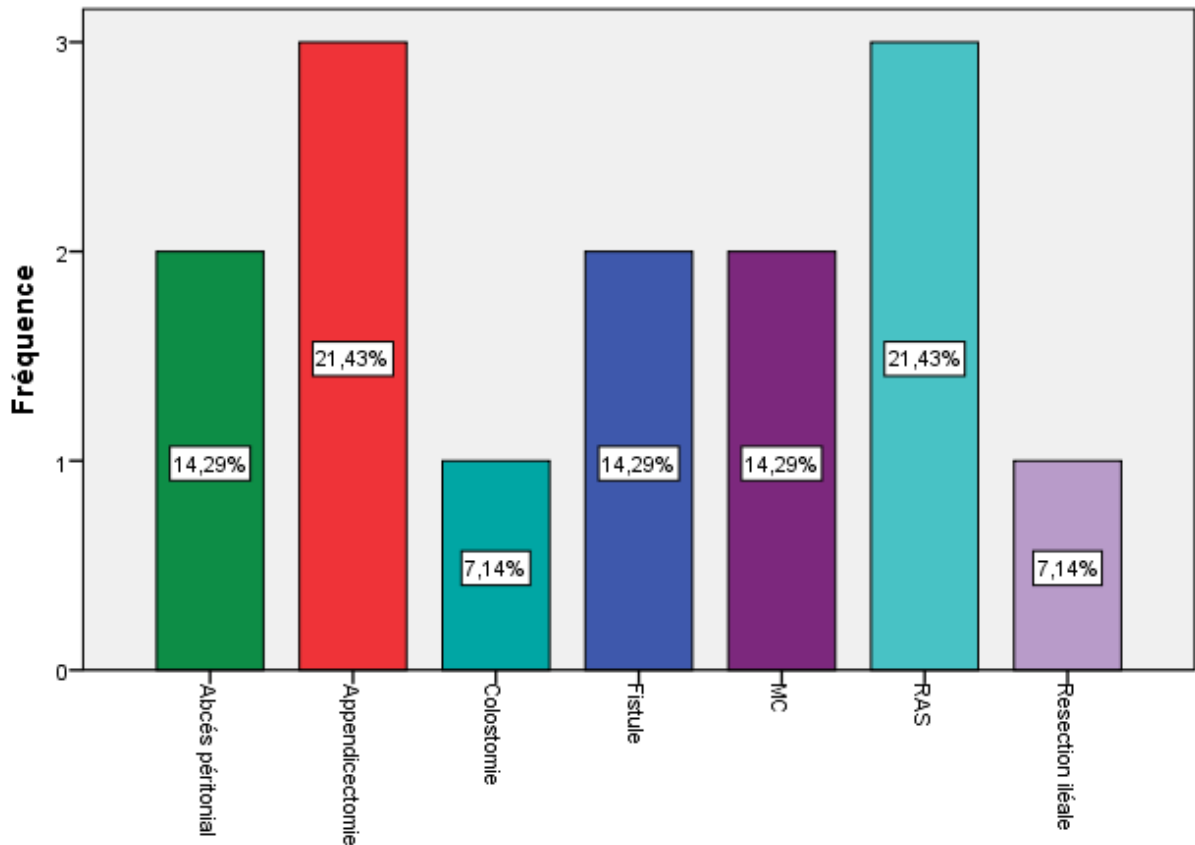


Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux

De même, selon les résultats des ATCD chirurgicaux obtenues, les résultats de (**Herzog et al. 2018**) ont montrée sur 481 patients, 111 patients ont subi un abcès péritonéal, fistule et 36% selon les résultats de(**Leong, Lau, et Sung 2004**).

II.9. Répartition des patients selon la région :

Les patients venant des régions rurales représentaient un taux de 33.3% alors que ceux des régions urbaines représentaient un taux de 66.7% (**Tableau VI**).

Tableau VI : Répartition des patients selon la région

	Fréquence	Pourcentage
Rural	3	33,3
Urbain	6	66,7
Total	9	100,0

Plusieurs études ont montré que la plupart des personnes touchées par la maladie de Crohn habitaient dans les régions urbaines (**Hammada et al. 2011**), (**Bernstein et al. 2006**). Ce qui coïncide avec nos résultats.

II.10. Répartition des patients selon les symptômes :

Selon les dossiers médicaux, 41.2% des patients avait des douleurs abdominales, dont 17.6% une diarrhée et 11.8% une altération de l'état général, un amaigrissement, des vomissements, et 1 seul patient souffrait d'arrêt de matière et de gaz (Figure 21).

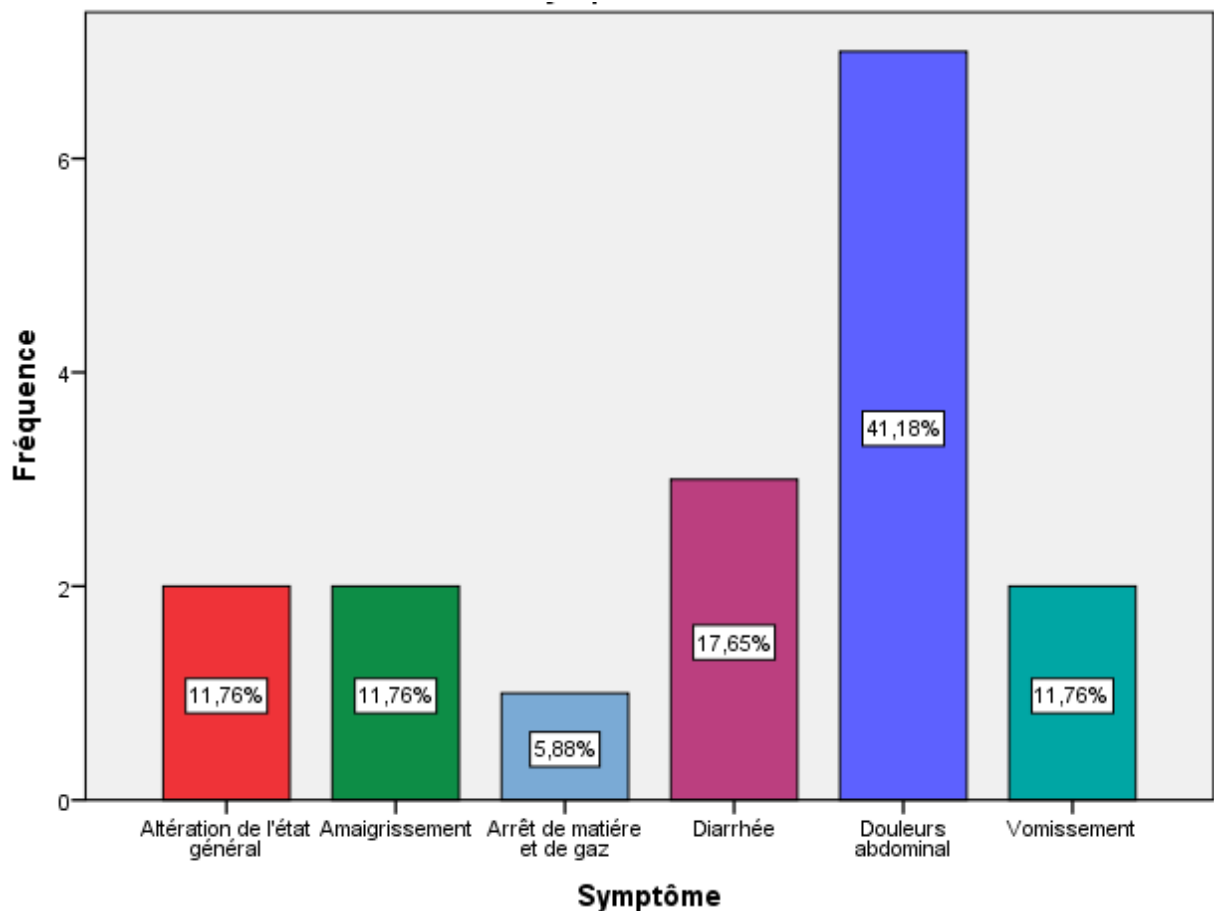


Figure 21 : Répartition des patients selon les symptômes

Ce résultat est en accord avec les études de (Liu et al. 2016) et (Hammada et al. 2011), mais incomparable avec celle du (Leong, Lau, et Sung 2004) où le pourcentage de la diarrhée était égal au pourcentage des douleurs abdominales. En revanche, selon (Flamant et al. 2013) le pourcentage de diarrhée est le plus élevé. D'autres ont montré que les patients atteints de la maladie de Crohn avaient une osmolarité d'eau fécale élevée. L'acide lactique et / ou les acides gras à faible chaîne déficients peuvent aussi moduler la diarrhée (Vernia et al. 1988).

II.11. Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives :

A propos des manifestations extra-digestives, les résultats nous ont montré que la majorité des patients ne présentaient pas de manifestation extra-intestinale, 33.3% avaient des complications articulaires, et 11.1% patients présentaient des complications dermatologiques (Figure 22).

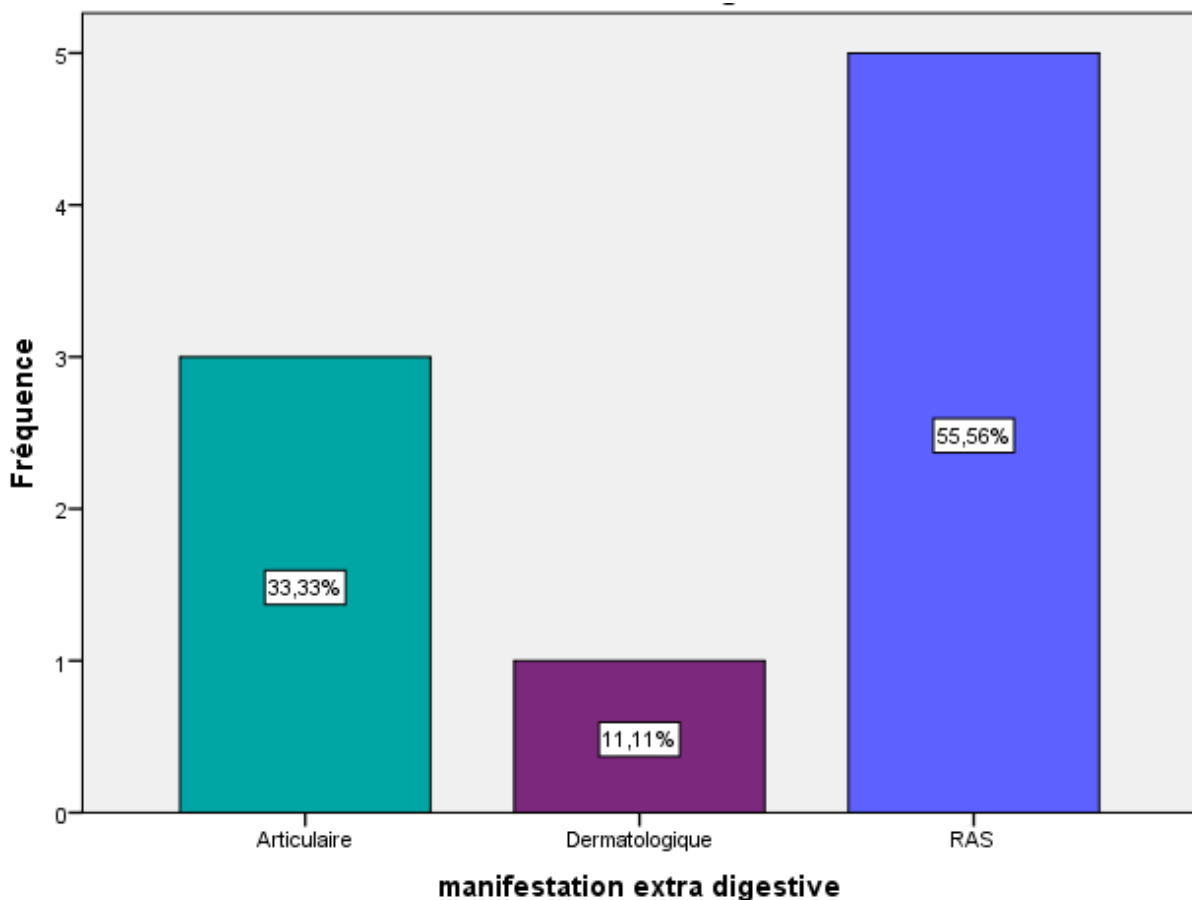


Figure 22 : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives

Ceci est en concordance avec les résultats obtenus par (Hammada et al. 2011) et (Fumery et al. 2016) dont les manifestations extra-intestinales étaient absentes chez plus de 80% des patients. Les manifestations les plus fréquentes sont les manifestations articulaires avec d'autres manifestations moins fréquentes.

II.12. Répartition des patients selon les complications digestives :

La répartition selon les complications provoquées par la maladie de Crohn montre que 55.6% des cas avaient des fistules anales, les abcès étaient remarquables chez 22.2% (2 cas), et seulement (11.1%) des malades avaient une sténose (**Figure 23**).

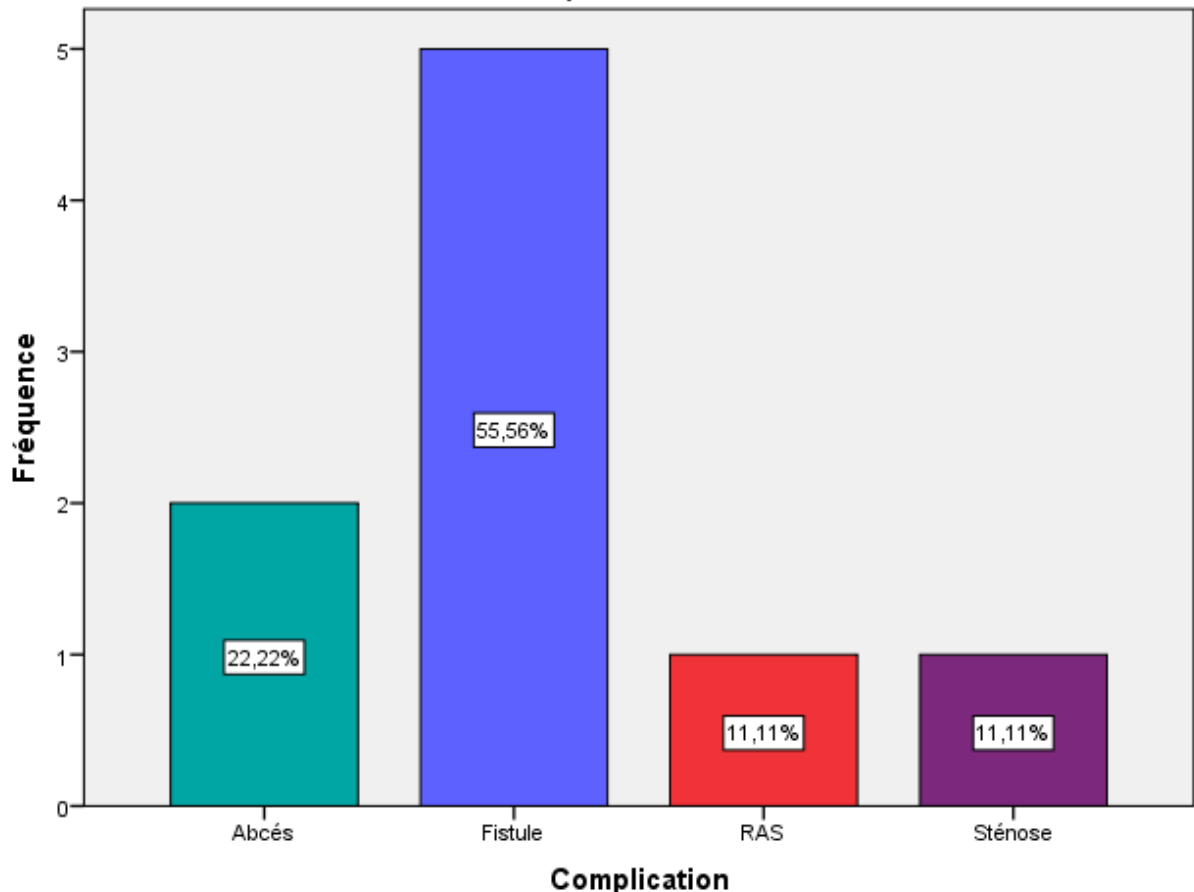


Figure 23 : Répartition des patients selon les complications digestives

Nos résultats sont en accord avec les résultats de Buchmann et al et Ingle et Loftus (**Buchmann et al. 1980**), (**Ingle et Loftus, 2007**) où le pourcentage de la fistule était élevé. Une étude menée en France a révélé qu'il y avait un risque accru de rétrécissement de la fistule anale chez les patients ayant eu une appendicectomie antérieure (**Cosnes et al. 2006**).

Par contre les résultats de Herzog et al (**Herzog et al. 2018**) montraient que le pourcentage de sténose était le plus élevé.

II.13. Répartition des patients selon le diagnostic :

30% de nos patients avaient une occlusion intestinale, 20% une fistule et 10% avaient un abcès de la FID, un abcès intra-péritonéal, une ablation d'une partie du colon ascendant, une sténose grêlique et une sténose iléale (**Figure 24**).

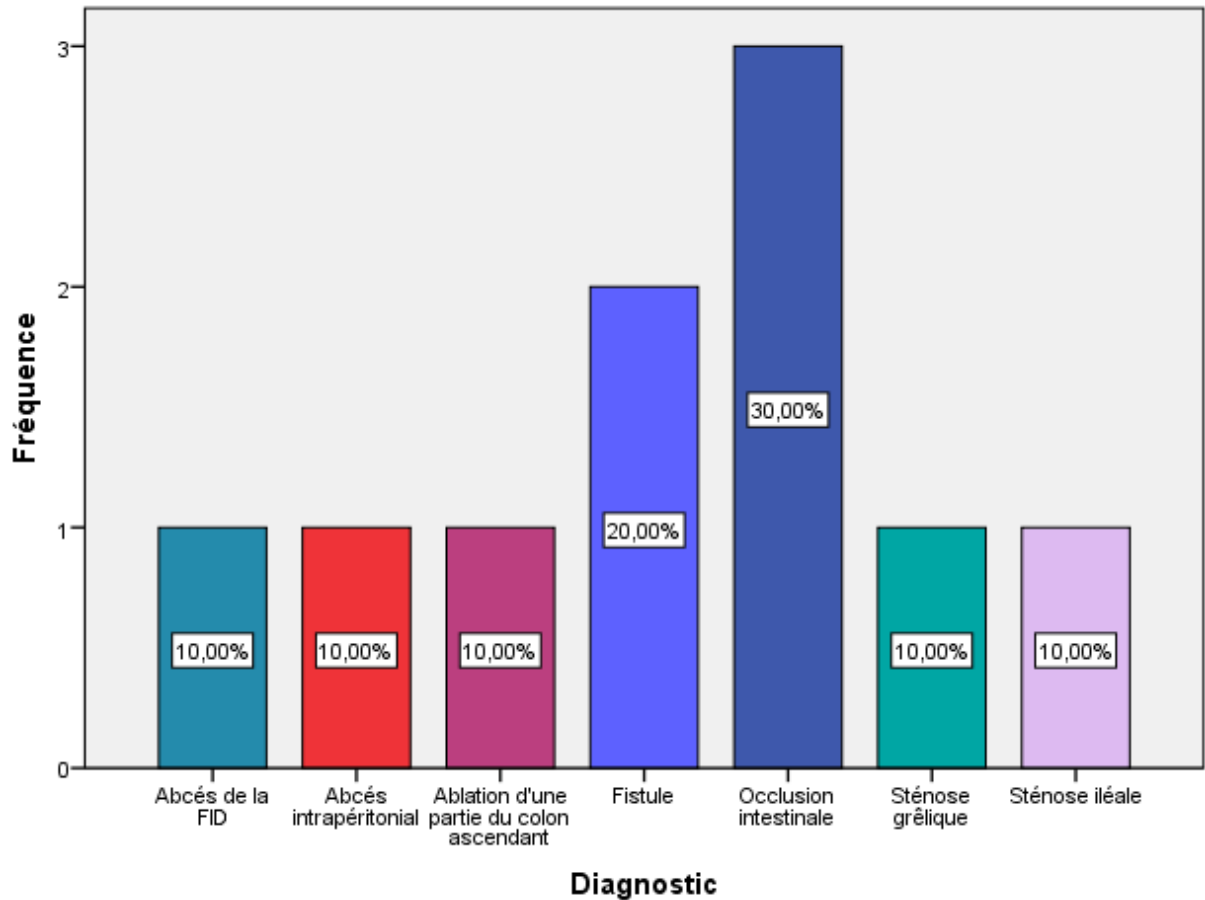


Figure 24 : Répartition des patients selon le diagnostic

Selon les résultats de Peyrin et al (**Peyrin-Biroulet et al. 2010**) sur les patients atteints de la maladie de Crohn, 33% avaient une occlusion intestinale, et 17% avaient une fistule ; ce qui est similaire à nos résultats.

II.14. Répartition des patients selon le bilan biologique :

Selon les analyses biologiques 33.3% des patients présentaient des résultats de CRP positif, 28.6% des patients présentaient des résultats de VS positif, 23.8% des patients présentaient un syndrome anémique et 4.8% des patients présentaient une hyperalbuminémie, une hyperleucocytose et une hypocalcémie (**Figure 25**).

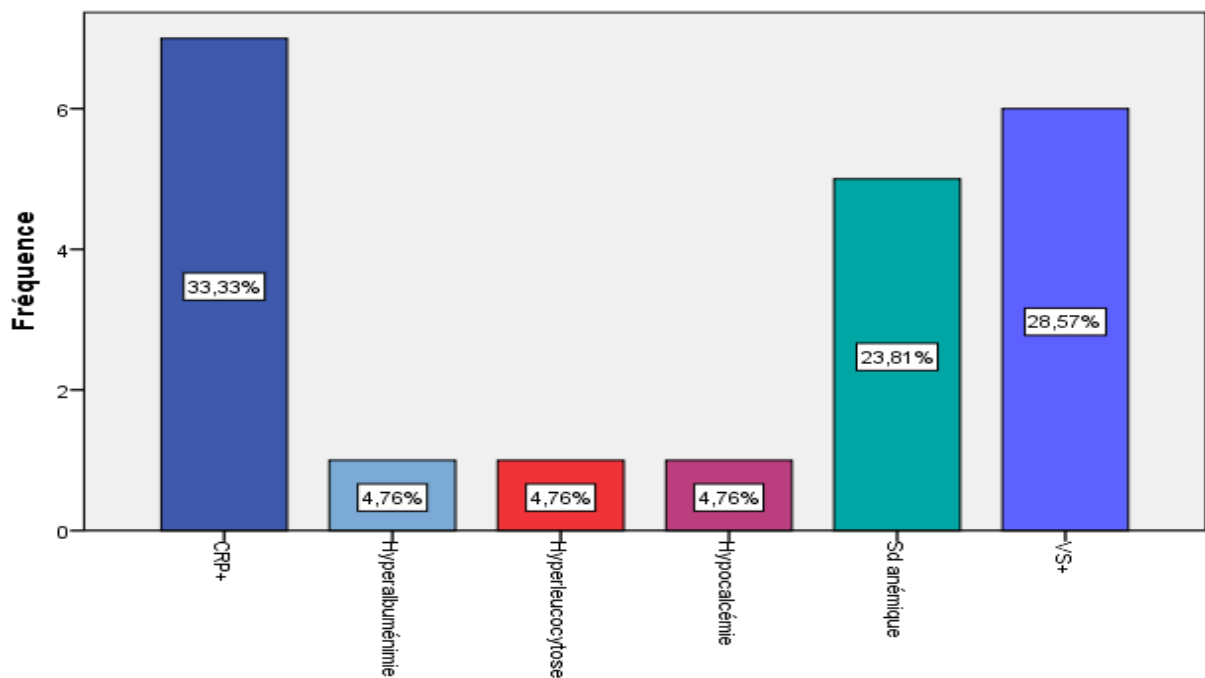


Figure 25 : Répartition des patients selon le bilan biologique

Le paramètre biologique qui a été identifié comme un prédicateur d'une évolution clinique plus sévère de la maladie de Crohn est la protéine C-réactive (CRP) (**Peyrin-Biroulet et al. 2010**). L'étude de Cohen et al (**Cohen, Padlipsky, et Yerushalmy-Feler 2020**) montrait que les patients avec des manifestations extra-intestinales avait un taux de CRP de 10.5 mg/L par rapport aux patients sans manifestations extra-intestinales à 7.5 mg/L. L'étude de Alper et al (**Alper, Zhang, et Pashankar 2017**) montrait que 64% des patients avaient une CRP positive et 54% des patients avaient une VS positive. Ces résultats concordent avec nos résultats. L'étude de Laffolie et al (**Laffolie et al. 2017**) montrait que l'anémie était légèrement plus fréquente dans la MC (65,2 %) que dans la RCH (60,2 %).

II.15. Répartition des patients selon l'anatomie pathologique :

II.15.1. Répartition des patients selon l'étude microscopique :

L'examen microscopique a révélé que 17.6% des patients présentaient un infiltrat inflammatoire polymorphe et une ulcération, dont 11.8% une fissure, un granulome épithélioïdes et géantocellulaires, un infiltrat inflammatoire pariétal et une Inflammation chronique granulomateuse. 5.9% avaient une hyperplasie des troncs nerveux, un infiltrat inflammatoire dense et un parenchyme siège adénite réactionnelle (**Figure 26**).

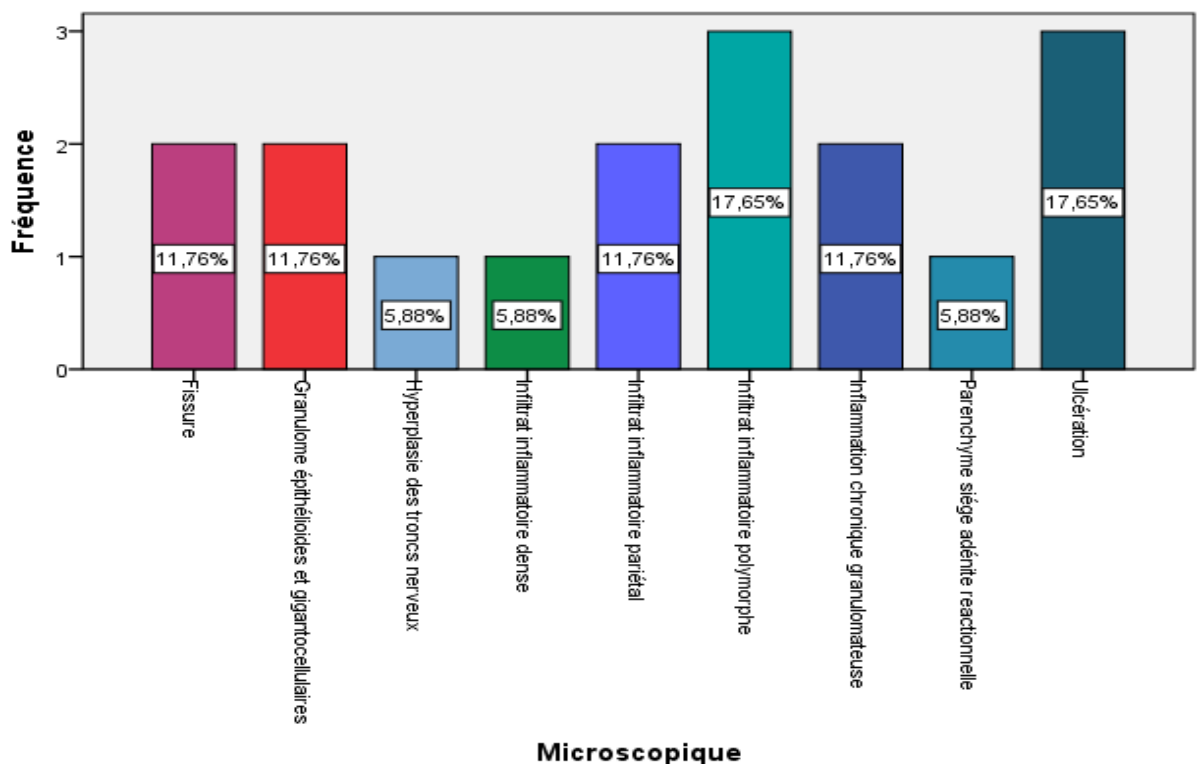


Figure 26 : Répartition des patients selon l'étude microscopique

Au microscope, l'infiltration du plasmocyte lymphocytaire et la collagénation massive englobent toutes les couches de la paroi intestinale, entraînant dans le temps une sténose. La lésion caractéristique est un granulome sarcoïde, présent à la fois dans la paroi intestinale et dans les ganglions adjacents. C'est un complexe de cellules épithéliales et de cellules multinucléées géantes entourées d'un noyau lymphocytaire périphérique. La nécrose axonale des nerfs autonomes représente une lésion histologique précoce, caractéristique de la maladie de Crohn (**Păunică 2016**).

II.15.2. Répartition des patients selon l'étude macroscopique :

L'examen macroscopique a révélé un épaississement de la paroi digestive avec sclérolipomatose chez 41.7% des patients, 16.7% présentaient un épaississement de la paroi digestive et une formation polypoïde, 8.3% une hyperplase, une sténose et une ulcération (**Figure 27**).

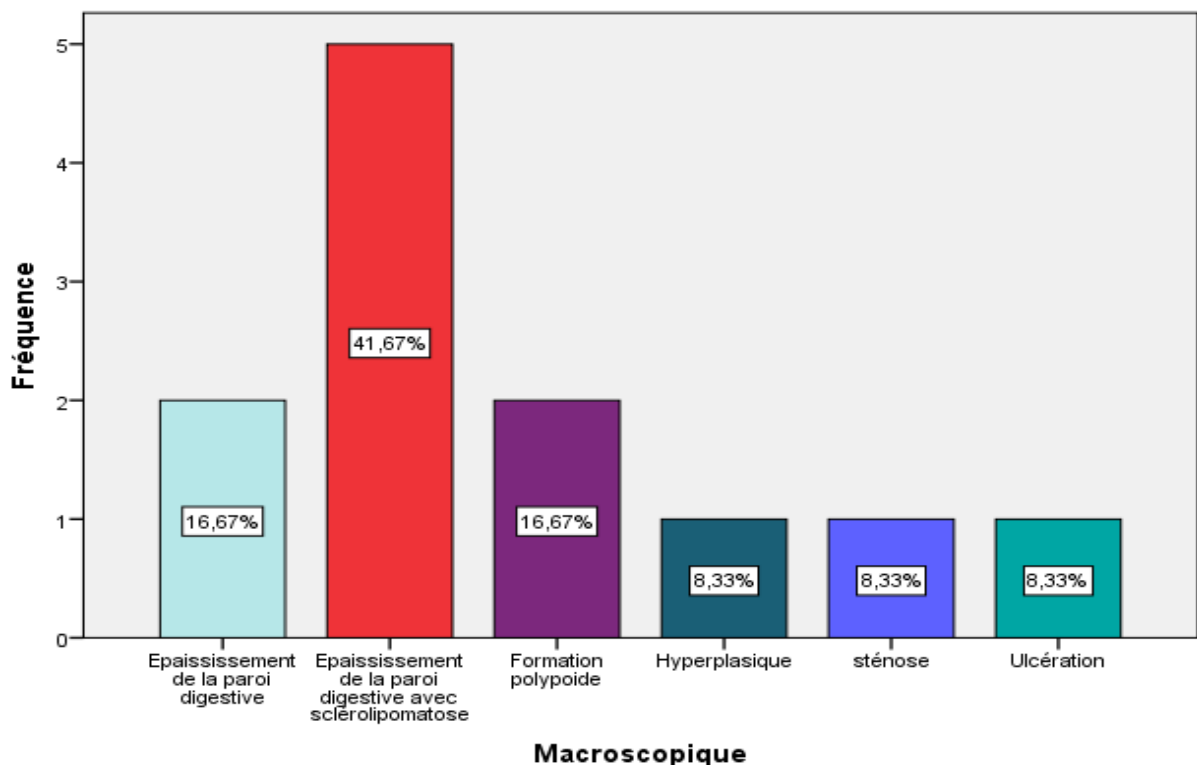


Figure 27 : Répartition des patients selon l'étude macroscopique

Macroscopiquement, la paroi du côlon apparaît épaisse, congestive, œdémateuse et souvent fibreuse, phénomènes conduisant à la formation de sténoses qui s'accompagnent de sclérolite mésothéliale et d'adénopathies régionales.

Au cours de l'ouverture de la muqueuse colique se trouve le siège de l'ulcère, sous forme d'ulcères aftoïdes ronds et bien définis, qui présentent des auréoles hyperémiques séparées les uns des autres par les muqueuses. Avec le temps, ils fusionnent et fusionnent pour devenir linéaires, sous la forme de faisceaux sécants délimitant des ulcères entre les zones tissulaires normales (pavé). Les fissures peuvent aller plus loin même au-delà de la paroi intestinale, provoquant l'apparition de plusieurs fistules (**Păunică 2016**).

II.16. Répartition des patients selon le traitement médical :

Les résultats obtenus montraient que 40% des patients étaient traités par 5-asa, dont 26.7% des patients prenaient d'autres traitements et des corticoïdes et 1 seul patient traité par un traitement non mentionné soit à 6.7% (**Figure 28**).

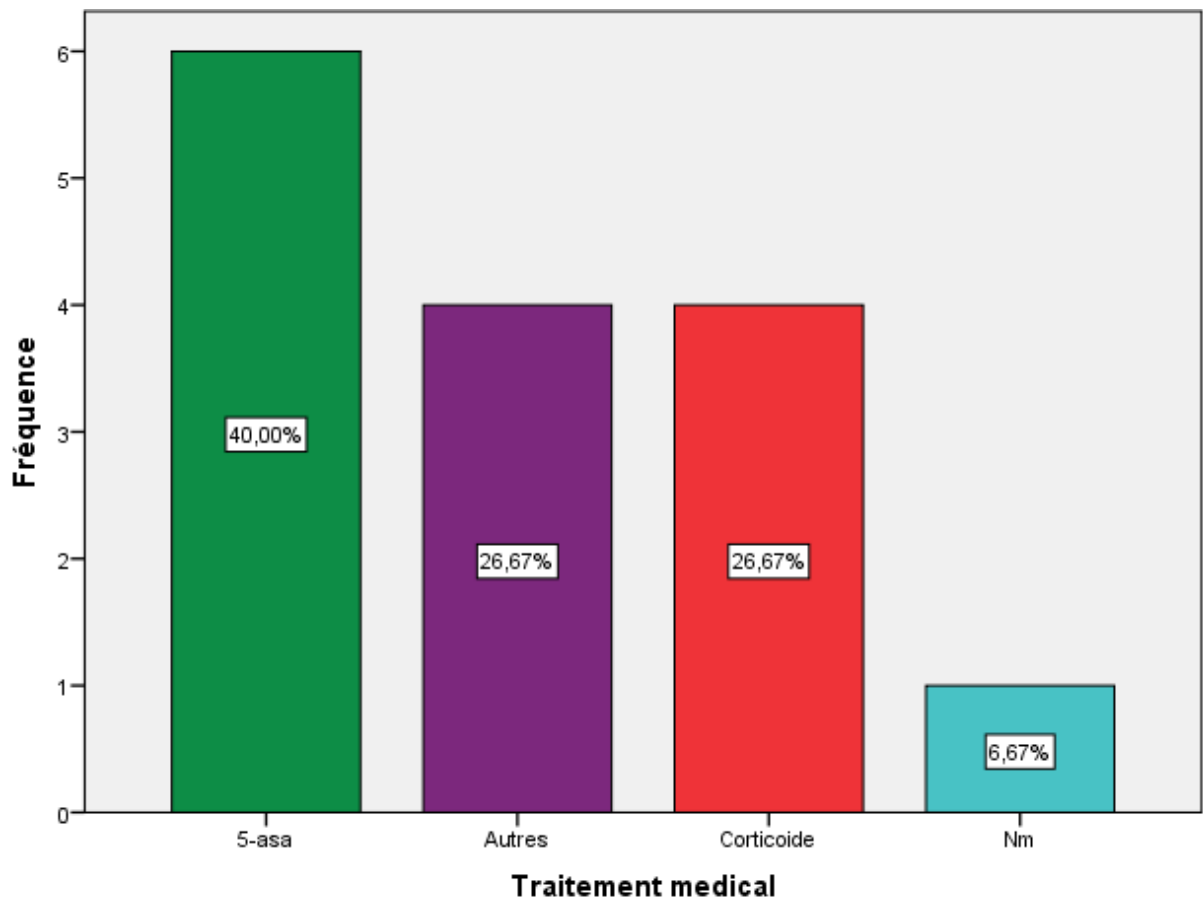


Figure 28 : Répartition des patients selon le traitement médical

La majorité des patients suivaient un traitement médical pour soulager les douleurs. Certaines études (**Liu et al. 2016**), (**Goodhand et al. 2012**), (**Cantoro et al. 2020**) ont montré que la plupart des patients étaient traités par les 5-asa et les corticoïdes. Ce qui s'accorde avec nos résultats.

II.17. Répartition des patients selon le traitement chirurgical :

Parfois, un traitement chirurgical devient nécessaire puisque 44.4% des patients ont eu une résection iléo-caecale avec anastomose iléale, 22.2% hémi-colectomie, 11.1% une résection colique, une résection iléo colique avec anastomose iléale et une résection sigmoïdienne (**Figure 29**).

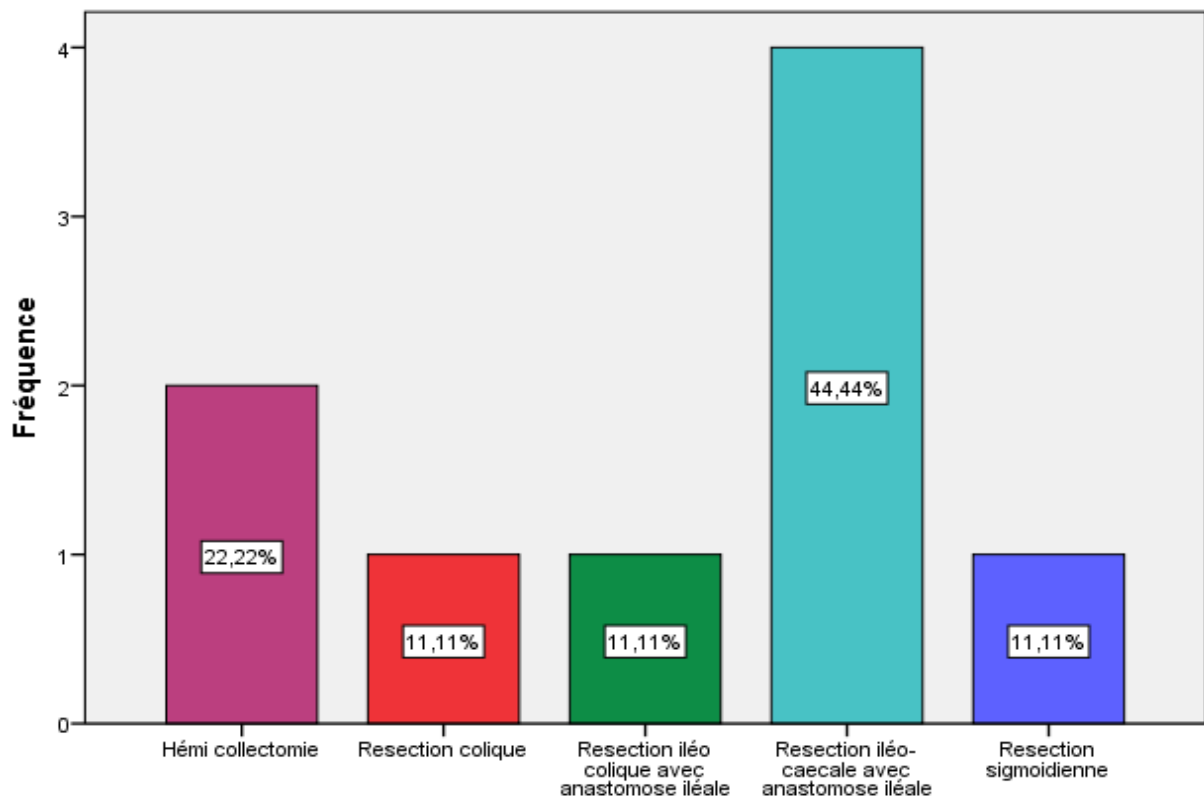


Figure 29 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical

Le traitement médical représente la thérapie primaire chez la majorité des patients affectés (**Argeny et al. 2016**). Cependant la chirurgie reste le dernier recours chez les patients qui ne répondent pas à la médication (**Riss et al. 2014**). Dans notre cas, le risque de chirurgie était la résection iléo-caecale avec anastomose iléale. Ces résultats sont similaires à d'autres études, puisque la résection locale était souvent nécessaire. La résection iléo-caecale est plus commune dans l'étude de Triantafillidis et al (**Triantafillidis et al. 2000**). Alors que, dans l'étude de Flamant et al, plusieurs patients n'avaient pas subi de traitements chirurgicaux (+50%) (**Flamant et al. 2013**).

II.18. Répartition des patients selon l'appendicectomie :

Dans notre série d'étude, (44.4%) des patients avaient subi une appendicectomie (Figure 30).

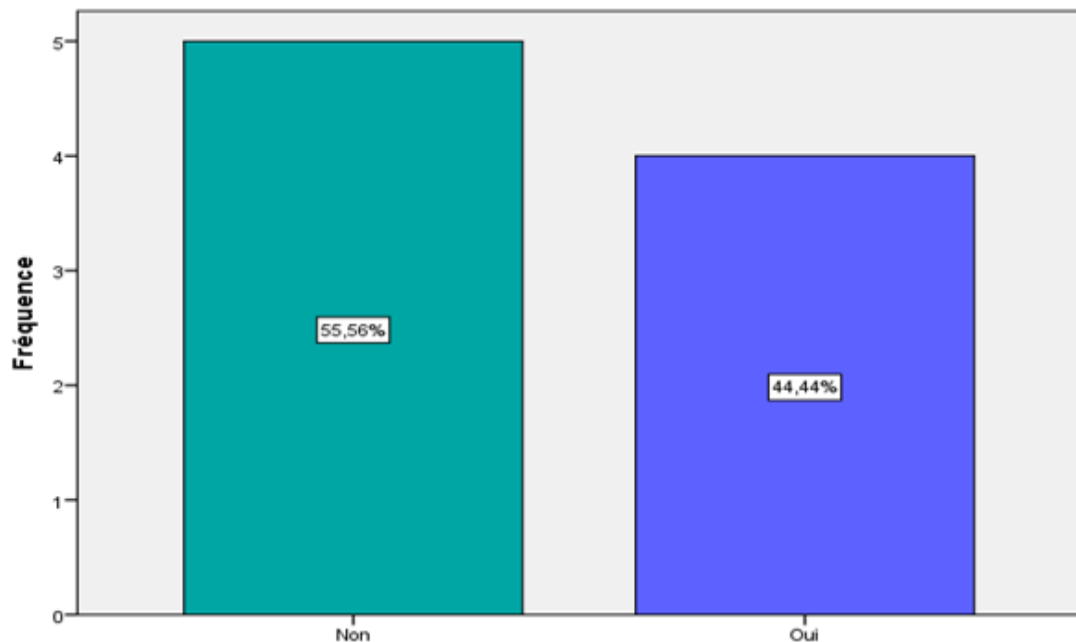


Figure 30 : Répartition des patients selon l'appendicectomie

En effet, certaines études ont montré que l'appendicectomie n'était pas un facteur de risque dans la MC, d'autres données le contrariaient, ce qui se manifeste par une augmentation de l'apparition de la maladie et aggrave le pronostic (Corazza, Formagnana, et Lenti 2019)(Kim et Taleban 2019).

La relation entre une appendicectomie et le risque de développer la maladie de Crohn a été largement examinée. Une augmentation du risque de développer une maladie de Crohn après une appendicectomie est élevée seulement durant les 4 ans qui suivent l'appendicectomie mais par la suite le risque est faible (Kaplan et al. 2008).

II.19. Répartition des patients selon la stomie :

Dans notre étude, 44.4% des patients ne présentaient pas une stomie. Par contre 55.6% présentaient une stomie, dont 33.3% avaient une iléostomie et 22.2% une colostomie (**Figure 31**).

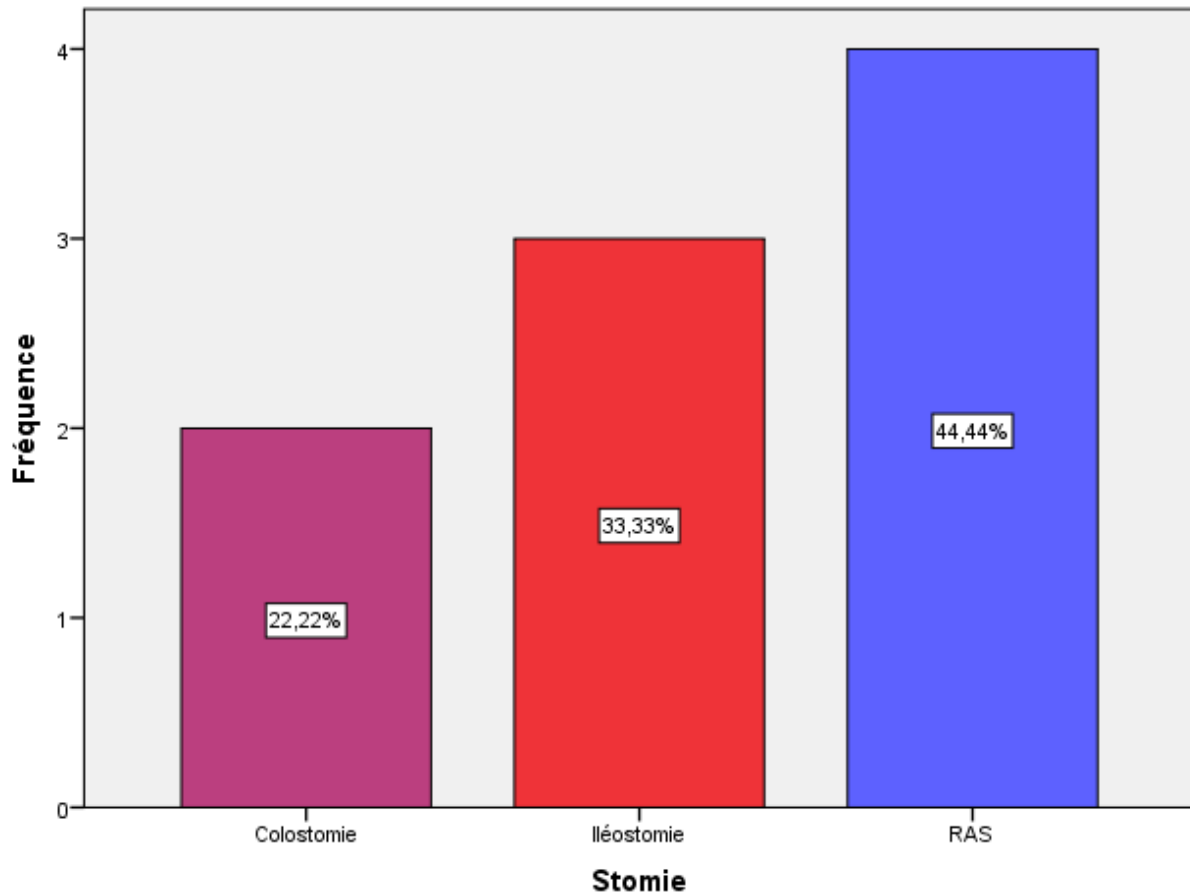


Figure 31 : Répartition des patients selon la stomie

Les résultats de (**Herzog et al. 2018**) sont en contradiction avec les nôtres. En effet sur 481 patients seulement 159 présentaient une stomie. De même, pour les résultats de (**Nordgren et al. 1992**) sur 136 patients 55 avaient subi une stomie dont 36 une iléostomie et 19 une colostomie.

II.20. Répartition des patients selon le tabagisme :

Les résultats obtenus montrent que le pourcentage des fumeurs atteints de la maladie de Crohn était de 33.3%, contre des non-fumeurs à 66.7% (Figure 32).

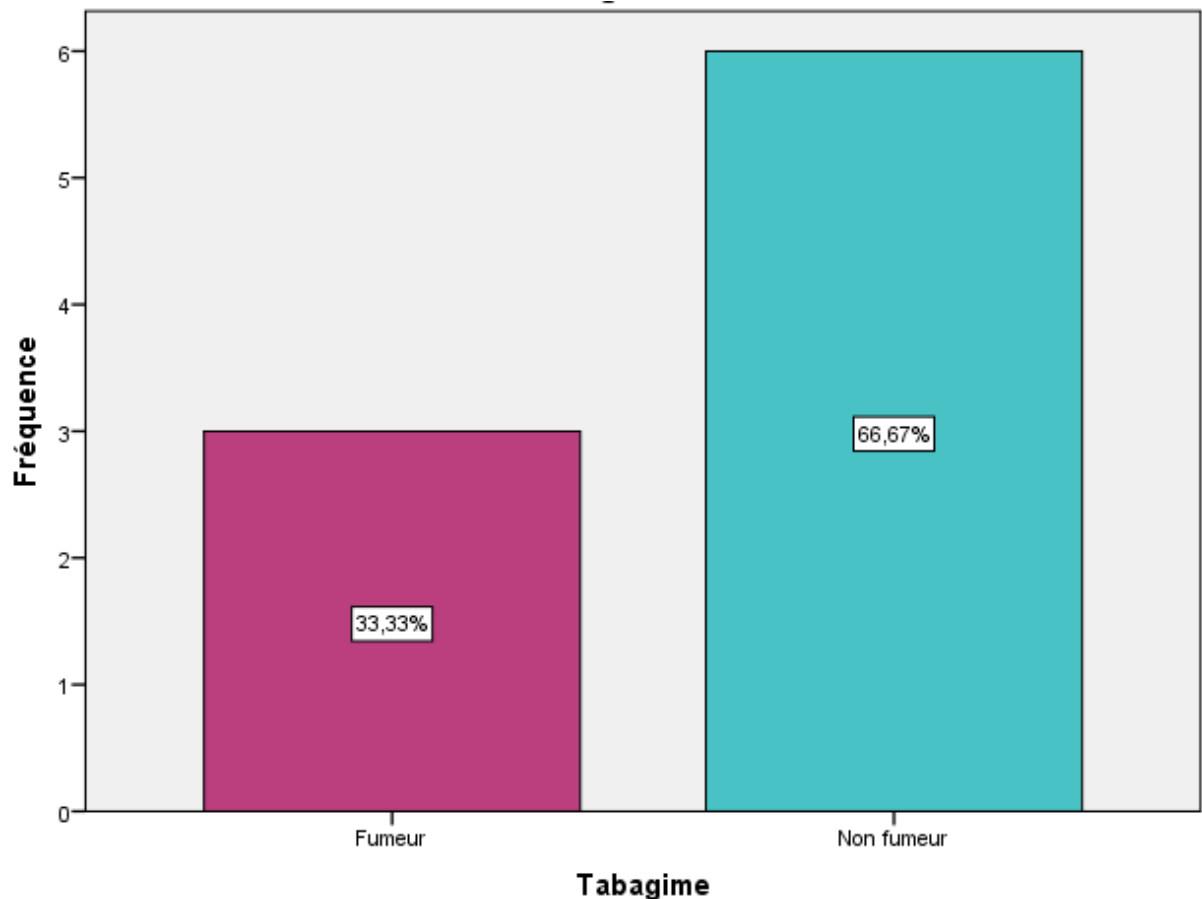


Figure 32 : Répartition des patients selon le tabagisme

Ce résultat n'est pas en accord avec les résultats de (Solberg et al. 2007), (Guanesh et al. 2007). Ceci pourrait être dû au fait que notre population est constituée de 22.2% de femmes et que la majorité des femmes algérienne ne sont pas fumeuses.

Les résultats de (Cosnes et al. 2011) ont montré que l'incidence de la maladie de Crohn est faible chez les populations à taux élevé de fumeur (Asie, Afrique) et élevée chez certaines populations à faible taux de tabagisme (Suède, Canada).

Il a été constaté que certains facteurs tels que tabac, alcoolisme et l'appendicectomie étaient des facteurs de risque chez les patients atteints de la MC (Feuerstein et Cheifetz 2017).

Conclusion

La maladie de Crohn reste une affection chronique, progressive, dont l'évolution à long terme est difficilement prévisible.

Au terme de notre étude, nous retenons que la maladie de Crohn est plus fréquente chez les personnes entre 20 et 40 ans avec une prédominance masculine.

Les relations existantes entre les facteurs de risques mondialement connus tels que le tabagisme, l'appendicectomie, les antécédents familiaux et l'installation de la maladie de Crohn sont encore mal connues.

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

La maladie de Crohn est généralement prise en charge médicamenteuse, mais un pourcentage important de patients nécessitera une intervention chirurgicale.

Suite à cette étude, nous tenons à sensibiliser toutes les tranches d'âge sur cette maladie et les conséquences que peuvent subir les patients. Nous tenons à responsabiliser chacun de nous aussi bien sur la gestion de son quotidien que sur l'hygiène alimentaire et sur tous les fléaux sociaux à savoir tabagisme, alcool, etc....

Références bibliographiques

A

Abraham, Clara, et Judy H. Cho. 2009. « Inflammatory Bowel Disease ». *New England Journal of Medicine* 361 (21): 2066-78.

Ahmad, T., J. Satsangi, D. McGovern, M. Bunce, et D. P. Jewell. « The Genetics of Inflammatory Bowel Disease: REVIEW: THE GENETICS OF IBD ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15, n° 6 (12 juin 2001): 731-48.

Alper, Arik, Lucy Zhang, et Dinesh S. Pashankar. 2017. « Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity ». *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 65 (2): e25-27.

Andersen, Vibeke, Anja Olsen, Franck Carbonnel, Anne Tjønneland, et Ulla Vogel. « Diet and Risk of Inflammatory Bowel Disease ». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 44, n° 3 (mars 2012): 185-94.

Ardizzone, S., P. Sarzi Puttini, A. Cassinotti, et G. Bianchi Porro. « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease ». *Digestive and Liver Disease* 40 (juillet 2008): S253-59.

Argeny, Stanislaus, Anton Stift, Martina Mittlböck, Amy C. Lord, Svenja Maschke, Mathias Schneeweiß, et Stefan Riss. 2016. « Advanced Age Impacts Surgical Characteristics and Postoperative Course in Patients with Crohn's Disease ». *International Journal of Surgery* 33 (septembre): 182-86.

B

Baklien, K, et P Brandtzaeg. « Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. » *Clinical and Experimental Immunology* 22, n° 2 (novembre 1975): 197-209.

Balamane A, Smail N, Benhabyles A. Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger. Association Algérienne de Développement de la Formation Continue et d'évaluation des Pratiques Médicales en Hépatogastroentérologie, 2013. Disponible sur : <http://www.sahgeed.com/upload/files/RCCMC2013/1-BALAMANE.pdf>

Balian A, Assi F, Boufarah R et al. Hépatogastro-Entérologie Médicale et Chirurgicale 7ème édition. Vernazobres-Gregoire 99, bd de l'hôpital 75013 Paris, 2008 ; 245p 246p.

Barreiro-de Acosta, Manuel, J. Enrique Domínguez-Muñoz, M. Concepcion Nuez-Pardo de Vera, Antonio Lozano-León, Aurelio Lorenzo, et Salvador Peña. « Relationship between Clinical Features of Crohn's Disease and the Risk of Developing Extraintestinal Manifestations ». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 19, n° 1 (janvier 2007): 73-78.

Barrett, Jeffrey C., Sarah Hansoul, Dan L. Nicolae, Judy H. Cho, Richard H. Duerr, John D. Rioux, Steven R. Brant, et al. « Genome-Wide Association Defines More than 30 Distinct Susceptibility Loci for Crohn's Disease ». *Nature Genetics* 40, n° 8 (août 2008): 955-62.

Baumgart, Daniel C, et Simon R Carding. « Inflammatory Bowel Disease: Cause and Immunobiology ». *The Lancet* 369, n° 9573 (mai 2007): 1627-40.

Baumgart, Daniel C, et William J Sandborn. « Crohn's Disease ». *The Lancet* 380, n° 9853 (novembre 2012): 1590-1605.

Bengtson, May-Bente, Camilla Solberg, Geir Aamodt, Jørgen Jahnsen, Bjørn Moum, Jostein Sauar, et Morten H. Vatn. « Clustering in Time of Familial IBD Separates Ulcerative Colitis from Crohn's Disease ». *Inflammatory Bowel Diseases* 15, n° 12 (décembre 2009): 1867-74.

Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *American journal of gastroenterology*. 2006; 101: 1559-1568.

Boirivant, M, et A Cossu. « Inflammatory Bowel Disease: Inflammatory Bowel Disease ». *Oral Diseases* 18, n° 1 (janvier 2012): 1-15.

Bouma, Gerd, et Warren Strober. « The Immunological and Genetic Basis of Inflammatory Bowel Disease ». *Nature Reviews Immunology* 3, n° 7 (juillet 2003): 521-33.

Brand, S. « Crohn's Disease: Th1, Th17 or Both? The Change of a Paradigm: New Immunological and Genetic Insights Implicate Th17 Cells in the Pathogenesis of Crohn's Disease ». *Gut* 58, n° 8 (août 2009): 1152-67.

Buchmann, Peter, Michael R.B. Keighley, Robert N. Allan, Henry Thompson, et John Alexander-Williams. « Natural History of Perianal Crohn's Disease ». *The American Journal of Surgery* 140, n° 5 (novembre 1980): 642-44.

C

Cadwell, Ken, Khushbu K. Patel, Nicole S. Maloney, Ta-Chiang Liu, Aylwin C.Y. Ng, Chad E. Storer, Richard D. Head, Ramnik Xavier, Thaddeus S. Stappenbeck, et Herbert W. Virgin. « Virus-Plus-Susceptibility Gene Interaction Determines Crohn's Disease Gene Atg16L1 Phenotypes in Intestine ». *Cell* 141, n° 7 (juin 2010): 1135-45.

Calabrò F, Sternberg CN. Crohn's Disease and Cancer. In: Roberto Tersigni, Cosimo Prantera (eds.). *Crohn's Disease; A Multidisciplinary Approach*. Springer-Verlag Italia. 2010; doi 10.1007/978-88-470-1472-5.

Cantoro, Laura, Marco Vincenzo Lenti, Rita Monterubbianesi, Michele Cicala, Diana Giannarelli, Claudio Papi, Anna Kohn, et Antonio Di Sabatino. « Early-onset versus late-onset Crohn's disease: An Italian cohort study ». *United European Gastroenterology Journal* 8, n° 1 (février 2020): 52-58.

Cohen, Shlomi, Jacqueline Padlipsky, et Anat Yerushalmy-Feler. « Risk Factors Associated with Extraintestinal Manifestations in Children with Inflammatory Bowel Disease ». *European Journal of Clinical Nutrition* 74, n° 5 (mai 2020): 691-97.

Cooney, Rachel, John Baker, Oliver Brain, Benedicte Danis, Tica Pichulik, Philip Allan, David J P Ferguson, Barry J Campbell, Derek Jewell, et Alison Simmons. « NOD2 Stimulation Induces Autophagy in Dendritic Cells Influencing Bacterial Handling and Antigen Presentation ». *Nature Medicine* 16, n° 1 (janvier 2010): 90-97.

Corazza, Gino Roberto, Pietro Formagnana, et Marco Vincenzo Lenti. 2019. « Bringing Complexity into Clinical Practice: An Internistic Approach ». *European Journal of Internal Medicine* 61 (mars): 9-14.

Cortot, A., G. Pineton de Chambrun, G. Vernier-Massouille, B. Vigneron, et C. Gower Rousseau. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33, n° 8-9 (août 2009): 681-91.

Cosnes, Jacques, Corinne Gower-Rousseau, Philippe Seksik, et Antoine Cortot. « Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases ». *Gastroenterology* 140, n° 6 (mai 2011): 1785-1794.e4.

Cosnes, Jacques, Philippe Seksik, Isabelle Nion-Larmurier, Laurent Beaugerie, et Jean-Pierre Gendre. 2006. « Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 12 (8): 1235-42.

D

Dalibon, Pierre. « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes ». *Actualités Pharmaceutiques* 54, n° 545 (avril 2015): 20-24.

Damouche, I., N. Boumansour, H. Boukhari, K. Reguieg, R. Tedjani, et N. Midoun. « Aspects épidémiologiques de la maladie de Crohn dans la région de l'Oranie, Algérie ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 64 (septembre 2016): S228-29.

Danese, Silvio, et Claudio Fiocchi. « Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases ». *World Journal of Gastroenterology* 12, n° 30 (2006): 4807.

Duclos, B. « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales ». *JMV- Journal de Médecine Vasculaire* 42, n° 2 (mars 2017): 91-92.

Denis J, Genansia R, Puy- Montbrun T. Lésions anales et périanales de la maladie de Crohn, Proktos.com, 2013 [en ligne]. Consulté le 8 juin 2021.

<https://www.proktos.com/professionnels-de-sant%c3%a9/outils-pratiques/proctologie-pratique/l%c3%a9sions-anales-et-p%c3%a9rianales-de-la-maladie-de-crohn>.

E

Engel, Matthias A., et Markus F. Neurath. « New Pathophysiological Insights and Modern Treatment of IBD ». *Journal of Gastroenterology* 45, n° 6 (juin 2010): 571-83.

Esmaily, Hadi, Amanollah Vaziri-Bami, Amir Ebrahim Miroliaee, Maryam Baeeri, et Mohammad Abdollahi. « The Correlation between NF-KB Inhibition and Disease Activity by Coadministration of Silibinin and Ursodeoxycholic Acid in Experimental Colitis: Silibinin-Ursodeoxycholic Acid Combination Ameliorate TNBS-Induced Colitis in Rats ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 25, n° 6 (décembre 2011): 723-33.

F

Farmer, Richard G., et William M. Michener. « Association of Inflammatory Bowel Disease in Families ». *The Genetics and Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease* 11 (1986): 17-26.

Feuerstein, Joseph D., et Adam S. Cheifetz. 2017. « Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management ». *Mayo Clinic Proceedings* 92 (7): 1088-1103.

Flamant, Mathurin, Caroline Trang, Olivier Maillard, Sylvie Sacher-Huvelin, Marc Le Rhun, Jean-Paul Galmiche, et Arnaud Bourreille. « The Prevalence and Outcome of Jejunal Lesions Visualized by Small Bowel Capsule Endoscopy in Crohn's Disease: » *Inflammatory Bowel Diseases* 19, n° 7 (juin 2013): 1390-96.

Franke, Andre, Dermot P B McGovern, Jeffrey C Barrett, Kai Wang, Graham L Radford-Smith, Tariq Ahmad, Charlie W Lees, et al. « Genome-Wide Meta-Analysis Increases to 71 the Number of Confirmed Crohn's Disease Susceptibility Loci ». *Nature Genetics* 42, n° 12 (décembre 2010): 1118-25.

Fumery, M., D. Duricova, C. Gower-Rousseau, V. Annese, L. Peyrin-Biroulet, et P. L. Lakatos. « Review Article: The Natural History of Paediatric-Onset Ulcerative Colitis in Population-Based Studies ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 43, n° 3 (février 2016): 346-55.

G

Gaya, Daniel R, Richard K Russell, Elaine R Nimmo, et Jack Satsangi. « New Genes in Inflammatory Bowel Disease: Lessons for Complex Diseases? » *The Lancet* 367, n° 9518 (avril 2006): 1271-84.

Goodhand, J. R., F. I.S. Greig, Y. Koodun, A. McDermott, M. Wahed, L. Langmead, et D. S. Rampton. « Do Antidepressants Influence the Disease Course in Inflammatory Bowel Disease? A Retrospective Case-Matched Observational Study »: *Inflammatory Bowel Diseases* 18, n° 7 (juillet 2012): 1232-39.

Green, J. T., C. Richardson, R. W. Marshall, J. Rhodes, H. C. Mckirdy, G. A. O. Thomas, et G. T. Williams. « Nitric Oxide Mediates a Therapeutic Effect of Nicotine in Ulcerative Colitis: NICOTINE, NITRIC OXIDE AND ULCERATIVE COLITIS ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 14, n° 11 (27 novembre 2000): 1429-34.

Guide_medicin_crohn_web.pdf ». s. d. Consulté le 14 mai 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medicin_crohn_web.pdf.

Gunesh, S., G. A. O. Thomas, G. T. Williams, A. Roberts, et A. B. Hawthorne. 2007. « The Incidence of Crohn's Disease in Cardiff over the Last 75 Years: An Update for 1996-2005: CROHN'S DISEASE INCIDENCE IN CARDIFF 1931-2005 ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 27 (3): 211-19.

H

Halfvarson, Jonas, Lennart Bodin, Curt Tysk, Eva Lindberg, et Gunnar Järnerot. « Inflammatory Bowel Disease in a Swedish Twin Cohort: A Long-Term Follow-up of Concordance and Clinical Characteristics ». *Gastroenterology* 124, n° 7 (juin 2003): 1767-73.

Hammada, T., M. -C. Lemdaoui, F. Boutra, D. Zoughailech, et H. Asselah. « Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne ». *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* 5, n° 4 (décembre 2011): 293-302.

Hatoum, Ossama A, David G Binion, Mary F Otterson, et David D Gutterman. « Acquired Microvascular Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Loss of Nitric Oxide-Mediated Vasodilation ». *Gastroenterology* 125, n° 1 (juillet 2003): 58-69.

Hellers, G., O. Bergstrand, S. Ewerth, et B. Holmström. « Occurrence and Outcome after Primary Treatment of Anal Fistulae in Crohn's Disease ». *Gut* 21, n° 6 (juin 1980): 525-27.

Henckaerts, Liesbet, Isabelle Cleynen, Marko Brinar, Jestinah Mahachie John, Kristel Van Steen, Paul Rutgeerts, et Séverine Vermeire. « Genetic Variation in the Autophagy Gene ULK1 and Risk of Crohn's Disease ». *Inflammatory Bowel Diseases* 17, n° 6 (juin 2011): 1392-97.

Henderson, Paul, et Jack Satsangi. « Genes in Inflammatory Bowel Disease: Lessons from Complex Diseases ». *Clinical Medicine (London, England)* 11, n° 1 (février 2011): 8-10.

Herfarth, Hans. « Update Imaging in Inflammatory Bowel Diseases ». *Digestive Diseases* 31, n° 3-4 (2013): 345-50.

Herzog, Denise, Nicolas Fournier, Patrick Buehr, Vanessa Rueger, Rebekka Koller, Klaas Heyland, Andreas Nydegger, et al. « Age at Disease Onset of Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Later Extraintestinal Manifestations and Complications ». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 30, n° 6 (juin 2018): 598-607.

Hisamatsu, Tadakazu, Takanori Kanai, Yohei Mikami, Kazuaki Yoneno, Katsuyoshi Matsuoka, et Toshifumi Hibi. « Immune Aspects of the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease ». *Pharmacology & Therapeutics* 137, n° 3 (mars 2013): 283-97.

I

Ingle, S.B., et E.V. Loftus. « The Natural History of Perianal Crohn's Disease ». *Digestive and Liver Disease* 39, n° 10 (octobre 2007): 963-69.

J

Jantchou, Prévost, Elisabeth Monnet, et Franck Carbonnel. « Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus) ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 30, n° 6-7 (juillet 2006): 859-67.

K

Kamada, Nobuhiko, Grace Y Chen, Naohiro Inohara, et Gabriel Núñez. « Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota ». *Nature Immunology* 14, n° 7 (juillet 2013): 685-90.

Kaplan, Gilaad G., Timothy Jackson, Bruce E. Sands, Morten Frisch, Roland E. Andersson, et Joshua Korzenik. « The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy: A Meta-Analysis ». *The American Journal of Gastroenterology* 103, n° 11 (novembre 2008): 2925-31.

Kaser, Arthur, Sebastian Zeissig, et Richard S. Blumberg. « Inflammatory Bowel Disease ». *Annual Review of Immunology* 28, n° 1 (mars 2010): 573-621.

Kim, David, et Sasha Taleban. 2019. « A Comprehensive Review of the Diagnosis and Pharmacological Management of Crohn's Disease in the Elderly Population ». *Drugs & Aging* 36 (7): 607-24.

Kirsner, Joseph B. « Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease ». *Journal of Clinical Gastroenterology* 10, n° 3 (juin 1988): 286-97.

Klotz, Caroline, Marion Dhooge, Ammar Oudjit, Maximilien Barret, Frédéric Beuvon, Stanislas Chaussade, Romain Coriat, et Vered Abitbol. « Prise en charge de la maladie de Crohn ». *La Presse Médicale* 44, n° 4 (avril 2015): 411-17.

Kökten, Tunay, Franck Hansmannel, Hasan Melhem, et Laurent Peyrin-Biroulet. « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ». *Hegel* N° 2, n° 2 (2016): 119-29.

Kucharzik, Torsten, Christian Maaser, Andreas Lügering, Martin Kagnoff, Lloyd Mayer, Stephan Targan, et Wolfram Domschke. « Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies ». *Inflammatory Bowel Diseases* 12, n° 11 (novembre 2006): 1068-83.

Kugathasan, Subra, Lee A Denson, Thomas D Walters, Mi-Ok Kim, Urko M Marigorta, Melanie Schirmer, Kajari Mondal, et al. « Prediction of Complicated Disease Course for Children Newly Diagnosed with Crohn's Disease: A Multicentre Inception Cohort Study ». *The Lancet* 389, n° 10080 (avril 2017): 1710-18.

L

Laass, Martin W., Dirk Roggenbuck, et Karsten Conrad. « Diagnosis and Classification of Crohn's Disease ». *Autoimmunity Reviews* 13, n° 4-5 (avril 2014): 467-71.

Laffolie, Jan de, Martin W. Laass, Dietmar Scholz, Klaus-Peter Zimmer, Stephan Buderus, et CEDATA-GPGE Study Group. 2017. « Prevalence of Anemia in Pediatric IBD Patients and Impact on Disease Severity: Results of the Pediatric IBD-Registry CEDATA-GPGE® ». *Gastroenterology Research and Practice* 2017: 1-8.

L'assurance maladie. Fissure anale ; Définition, causes, symptômes et évolution, 2015 [en ligne]. Consulté le 8 juin 2021.

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fissure-anale/definition-causes-symptomes-evolution>.

Lemann M, Bonnet J, Allez M et al. Lésions ostéo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastro-enterol Clin Biol.* 2004 ; 28(suppl 5): 75-82

Lémann, Marc. « Traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 191, n° 6 (juin 2007): 1125-41.

Leong, Rupert W.L., James Y. Lau, et Joseph J.Y. Sung. « The Epidemiology and Phenotype of Crohn's Disease in the Chinese Population: » *Inflammatory Bowel Diseases* 10, n° 5 (septembre 2004): 646-51.

Lindberg, E., G. Järnerot, et B. Huitfeldt. « Smoking in Crohn's Disease: Effect on Localisation and Clinical Course ». *Gut* 33, n° 6 (juin 1992): 779-82.

Liu, Song, Jie Ding, Meng Wang, Wanqing Zhou, Min Feng, et Wenxian Guan. « Clinical Features of Crohn Disease Concomitant with Ankylosing Spondylitis: A Preliminary Single-Center Study ». *Medicine* 95, n° 28 (juillet 2016): e4267.

M

Marteau, P., M. Allez, et R. Jian. « Maladie de Crohn ». *EMC - Traité de médecine AKOS* 8, n° 2 (avril 2013): 1-8.

Mennecier D. maladie de Crohn : atteinte digestive et extra digestive. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 7 juin 2021.

<http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>

Mennecier D. maladie de Crohn. Chirurgie pour la maladie de Crohn. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 8 juin 2021.

<http://maladiedecrohn.eu/chirurgie-pour-la-maladie-de-crohn>.

Mennecier D. maladie de Crohn. Examens. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 15 mai 2021. <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>.

Mennecier D. maladie de Crohn. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 27 avril 2021. <http://hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>

Mennecier D. maladie de Crohn. Hepatoweb, 2011 [en ligne]. Dernière mise à jour le 12 mai 2013. Consulté le 20 avril 2021. <http://hepatoweb.com/Maladie-de-Crohn.php>.

N

Nordgren, S., S. Fasth, et L. Hultén. « Anal Fistulas in Crohn's Disease: Incidence and Outcome of Surgical Treatment ». *International Journal of Colorectal Disease* 7, n° 4 (décembre 1992): 214-18.

O

Oppmann, Birgit, Robin Lesley, Bianca Blom, Jackie C Timans, Yuming Xu, Brisdell Hunte, Felix Vega, et al. « Novel P19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12 ». *Immunity* 13, n° 5 (novembre 2000): 715-25.

P

Pallone, F, et G Monteleone. « Interleukin 12 and Th1 Responses in Inflammatory Bowel Disease ». *Gut* 43, n° 6 (1 décembre 1998): 735-36.

Parkes, Miles, Jeffrey C. Barrett, Natalie J. Prescott, Mark Tremelling, Carl A. Anderson, Sheila A. Fisher, Roland G. Roberts, et al. « Sequence Variants in the Autophagy Gene IRGM and Multiple Other Replicating Loci Contribute to Crohn's Disease Susceptibility ». *Nature Genetics* 39, n° 7 (juillet 2007): 830-32.

Păunică, Ioana. « Diagnostic and Treatment Difficulties in Crohn's Disease ». *Journal of Clinical and Investigative Surgery* 1, n° 2 (1 novembre 2016): 47-53.

Petnicki-Ocwieja, Tanja, Tomas Hrcir, Yuen-Joyce Liu, Amlan Biswas, Tomas Hudcovic, Helena Tlaskalova-Hogenova, et Koichi S. Kobayashi. « Nod2 Is Required for the Regulation of Commensal Microbiota in the Intestine ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, n° 37 (15 septembre 2009): 15813-18.

Peyrin-Biroulet, Laurent, Edward V Loftus, Jean-Frederic Colombel, et William J Sandborn. « The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts ». *American Journal of Gastroenterology* 105, n° 2 (février 2010): 289-97.

R

Reyt, Vincent. « La maladie de Crohn et son traitement ». *Actualités Pharmaceutiques* 58, n° 583 (février 2019): 44-48.

Riss, S., I. Schuster, P. Papay, F. Herbst, M. Mittlböck, P. Chitsabesan, et A. Stift. 2014. « Surgical Recurrence after Primary Ileocolic Resection for Crohn's Disease ». *Techniques in Coloproctology* 18 (4): 365-71.

Rivas, Manuel A., MéliSSa Beaudoin, Agnes Gardet, Christine Stevens, Yashoda Sharma, Clarence K. Zhang, Gabrielle Boucher, et al. « Deep Resequencing of GWAS Loci Identifies Independent Rare Variants Associated with Inflammatory Bowel Disease ». *Nature Genetics* 43, n° 11 (9 octobre 2011): 1066-73.

Rothfuss, Katja S, Eduard F Stange, et Klaus R Herrlinger. « Extraintestinal Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Diseases ». *World Journal of Gastroenterology* 12, n° 30 (2006): 4819.

S

Satsangi, J. « The Montreal Classification of Inflammatory Bowel Disease: Controversies, Consensus, and Implications ». *Gut* 55, n° 6 (1 juin 2006): 749-53.

Scalaferrri, Franco, et Claudio Fiocchi. « Inflammatory Bowel Disease: Progress and Current Concepts of Etiopathogenesis ». *Journal of Digestive Diseases* 8, n° 4 (novembre 2007): 171-78.

Schwartz, David A., Edward V. Loftus, William J. Tremaine, Remo Panaccione, W.Scott Harmsen, Alan R. Zinsmeister, et William J. Sandborn. « The Natural History of Fistulizing Crohn's Disease in Olmsted County, Minnesota ». *Gastroenterology* 122, n° 4 (avril 2002): 875-80.

Solberg, Inger Camilla, Morten H. Vatn, Ole Høie, Njaal Stray, Jostein Sauar, Jørgen Jahnsen, Bjørn Moum, et Idar Lygren. « Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study ». *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5, n° 12 (décembre 2007): 1430-38.

Suenaert, Bulteel, Den Hond, Hiele, Peeters, Monsuur, GhooS, et Rutgeerts. « The Effects of Smoking and Indomethacin on Small Intestinal Permeability ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 14, n° 6 (2000): 819-22.

T

Timmer, Antje, Lloyd R. Sutherland, et Francois Martin. « Oral Contraceptive Use and Smoking Are Risk Factors for Relapse in Crohn's Disease ». *Gastroenterology* 114, n° 6 (juin 1998): 1143-50.

Triantafillidis, J. K., A. Emmanouilidis, D. Nicolakis, T. Ifantis, P. Cheracakis, et E. G. Merikas. « Crohn's Disease in the Elderly: Clinical Features and Long-Term Outcome of 19 Greek Patients ». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 32, n° 6 (septembre 2000): 498-503.

V

Vernia, P., A. Gnaedinger, W. Hauck, et R. I. Breuer. « Organic Anions and the Diarrhea of Inflammatory Bowel Disease ». *Digestive Diseases and Sciences* 33, n° 11 (novembre 1988): 1353-58.

W

Weismüller, Tobias J., Jochen Wedemeyer, Stefan Kubicka, Christian P. Strassburg, et Michael P. Manns. « The Challenges in Primary Sclerosing Cholangitis – Aetiopathogenesis, Autoimmunity, Management and Malignancy ». *Journal of Hepatology* 48 (2008): S38-57.

X

Xavier, R. J., et D. K. Podolsky. « Unravelling the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease ». *Nature* 448, n° 7152 (juillet 2007) : 427-34.

Z

Zeitoun JD, Chryssostalis A, Lefevre J. Hépatologie Gastro- Entérologie Chirurgie Digestive. Editions Vernazobres-Grego, 99 bd de l'hôpital 75013 Paris. 2016 ; 117p et 237p.

Zhang, Yi-Zhen. « Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis ». *World Journal of Gastroenterology* 20, n° 1 (2014): 91.

Résumé

Introduction : La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elle a été décrite pour la première fois en 1932 et reste jusqu'à nos jours une maladie idiopathique. Elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec un grand risque d'apparition de manifestations extra-intestinales.

Objectif : Notre travail vise à décrire les caractéristiques cliniques, para-cliniques de la maladie de Crohn dans la wilaya de Sidi Bel Abbès.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective réalisée sur 9 patients diagnostiqués avec une maladie de Crohn et opérés au niveau du service chirurgical de l'hôpital HASSANI Abdelkader de Sidi Bel Abbès.

Résultats : Nos résultats ont montré une prédominance masculine de 77.8% avec un sexe ratio H/F de 0.285. La tranche d'âge la plus touchée était 20-40 ans soit à 44.4%. La majorité des malades ont présenté une localisation iléo-caecale (44.4%), le phénotype inflammatoire était plus fréquent (64.3%) par rapport aux autres phénotypes. Les douleurs abdominales étaient le symptôme le plus fréquent (41.2%). 44.4 % des malades avaient des manifestations extra-intestinales, parmi la plus fréquente était l'articulaire (33.3%). Les principaux facteurs de risque notés étaient l'appendicectomie avec (44.4 %) et le tabagisme à 33.3 %.

Conclusion : Cette étude a permis de mieux comprendre les mécanismes pathologiques de la maladie de Crohn dans la région de Sidi Bel Abbès et identifier quelques aspects épidémiologiques.

Mots clé : Maladie de Crohn, Epidémiologie, Phénotype, Sidi Bel Abbès.