

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou



Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master de Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

La réponse des malades de Crohn aux
biothérapies anti-TNF est directement associée
au type de localisation de l'atteinte : étude
rétrospective et analyse immunobiologique

Présenté par :

KHERCHAOUI Soulef et MEBROUKI Sarah

Soutenu le 02/07/2024

Membres du Jury :

Président : Pr. Benahmed Djilali A. Professeur à l'UMMTO

Encadreur : Dr. Yezid H. Maître de Conférences A (UMMTO)

Co-encadreur : Pr. Boudena H. Professeur au CHU-Tizi Ouzou

Examineur : Mr. Tahi Zahir. Maître-assistant A à l'UMMTO

Année Universitaire 2023-2024

Remerciements

On remercie Allah le tout puissant de nous ouvrir les portes du savoir, de nous avoir aidé dans les moments difficiles et de nous avoir permis d'être ce que nous sommes devenus.

Nos remerciements s'adressent aussi à nos familles pour leurs présence permanente, leurs soutient et les prières

A notre encadreur Dr. Yezid Hocine

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers notre encadreur, Monsieur Yezid H, maitre de conférences de classe A, à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour son dévouement, ses précieux conseils qui ont été des piliers essentiels dans la réussite de ce travail.

A notre co-encadreur Pr. Boudena Hassina

Nous adressons notre sincère reconnaissance au professeur Boudena la cheffe de service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Nedir Mohammed de Tizi Ouzou pour son accueil chaleureux au sein de son service et pour avoir mis à notre disposition tous les éléments nécessaires à la réalisation et à la réussite de ce travail.

Aux membres du Jury

Nous adressons nos remerciements aux membres du Jury Pr. Benahmed Djillali A. Professeur à l'UMMTO. Mr Tahi Zahir. Maitre-assistant A à l'UMMTO, pour nous avoir honorés de juger et examiner notre travail.

Résumé

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), conséquence d'une interaction entre l'environnement et un terrain génétique, où tous les segments du tractus gastro-intestinal peuvent être touchés. Les atteintes iléales et coliques sont actuellement reconnues comme des entités distinctes. Cependant, les mécanismes physiopathologiques distinguant la MC iléale de la MC colique restent mal-connues. Notre étude s'intéresse particulièrement à la détermination des profils de patients MC prise en charge au niveau du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Tizi Ouzou, en mettant un accent particulier sur l'importance de la localisation des atteintes de la MC. La plupart des patients présentent un phénotype inflammatoire au moment du diagnostic, mais avec le temps, des complications (rétrécissements, fistules ou abcès) se développeront chez la moitié des patients, entraînant souvent une intervention chirurgicale. Notre recherche a pour dessein d'explorer les disparités entre les lésions iléales et coliques de la maladie de Crohn. Pour cela, nous avons examiné la relation entre l'efficacité des biothérapies anti-TNF et la localisation de la lésion au niveau de l'hôpital du jour. Nous avons ensuite évalué les différences caractérisant les atteintes iléales versus coliques du point de vue endoscopique et histologique.

Mots clés : Maladie de Crohn, Physiopathologie, Lésions, Biothérapie, Endoscopie, Histologie.

Abstract

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD), the result of an interaction between the environment and a genetic background, where all segments of the gastrointestinal tract can be affected. Ileal and colonic disorders are currently recognized as distinct entities. However, the pathophysiological mechanisms distinguishing ileal CD from colonic CD remain poorly understood. Our study is particularly interested in determining the profiles of MC patients treated at the hepato-gastroenterology department of Tizi Ouzou University Hospital, with particular emphasis on the importance of the location of MC damage. Most patients present with an inflammatory phenotype at diagnosis, but over time, complications (strictures, fistulas, or abscesses) will develop in half of patients, often leading to surgical intervention. Our research aims to explore the disparities between ileal and colonic lesions of Crohn's disease. To do this, we examined the relationship between the effectiveness of anti-TNF biotherapies and the location of the lesion at the hospital level. We then evaluated the differences characterizing ileal versus colonic involvement from an endoscopic and histological point of view.

Key-words : Crohn Disease, Pathophysiology, Lesions, Biotherapy, Endoscopy, Histology.

Liste des abréviations

- 5-ASA** : Acide 5-aminosalicylique.
- ACCA** : IgA Anti-Chitoïose Carbohydrate Anti body.
- AIEC** : Adherent Invasive Escherichia coli.
- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- ALCA** : IgG Anti-Laminaribioside Carbohydrate Antibody.
- AMCA** : IgG Anti-Mannobioside Carbohydrate Antibody.
- AMP** : Antimicrobial peptides.
- ANCA** : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antigen.
- ASCA** : Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae.
- ATG16L1** : Autophagy-related-gene 16-like1.
- BCL 2** : B-cell lymphoma 2.
- BCR** : B cell receptor.
- CARD** : Caspase Recruitment Domain-containing Protein.
- Cbir-1** : Cross reactive carbohydrate determinant 1.
- CDAI** : Crohn's Disease Activity Index.
- CDEIS** : Crohn disease endoscopic index scor.
- CEI** : Cellules épithéliales intestinales.
- CF** : Calprotectine fecale.
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- CPA** : Cellule présentatrice d'antigène.
- CRP** : Protéine C réactive.
- DC** : Cellules dendritique.
- EN** : Entérale nutrition.
- GALT** : Gut-associated lymphoïde tissue.
- GWAS** : Genome-wide association study.
- HBD** : Human Beta-Defensin.

HBI : Harvey Bradshaw index.

HD : Human Defensin.

HLA : Human leukocyte Antigen.

IFN- γ : Interferon gamma.

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

IRGM : Immunity related GTPase M.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

JAK : Janus kinase.

Kir : Killer immunoglobulin-like receptors.

LB : Lymphocyte B.

LI : Indice de Lémann.

LTh : Lymphocyte T helper.

LT reg : Lymphocyte T régulateur.

LRRK2 : Leucine-Rich Repeat Kinase 2.

MAIT : Mucosal-Associated Invariant T cells.

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue.

MAMP : Microbe-Associated Molecular Patterns.

MC : Maladie de Crohn.

MDP : Muropeptides Derived From Peptidoglycan.

M-tor : Mechanistic target of rapamycin.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

NF κ B : Nuclear Factor-kappa B.

NK : Naturel killer.

NLR : Nod like Receptor.

NOD : Nucleotid-binding Oligomerization Domain.

OmpC : Outer Membrane Protein C.

PRR : Pattern Recognition Receptors.

RCH : Recto-Colite Hemorragique.

ROS : Reactive Oxygen Species.

SMP : Syndromes Myeloproliferatifs.

T bet : T-Box expressed in T cells.

TCR : T-cell Receptor.

TGF- β : Facteur de croissance transformant β .

TFH : Lymphocytes T folliculaires helper.

TLR : Toll like receptor.

TNF α : Tumor Necrosis Factor-alpha.

TYK : tyrosine kinase

ULK1 : Unc-51-like kinase 1.

Liste des figures

Figure 1 : Schéma illustrant le système digestif humain dans son ensemble.....	3
Figure 2 : Cartographie montrant la prévalence globale de la MC dans le monde entre 1990 et 2016.	6
Figure 3 : Schématisation de la structure primaire de la protéine NOD2 humaine portant les trois mutations courantes associées à la MC.....	11
Figure 4 : Photographie endoscopique d'une ulcération iléale longitudinale à fond fibrineux au cours de la maladie de Crohn.....	21
Figure 5 : Observation au microscope d'une analyse histologique d'une muqueuse colique, chez un patient présentant une maladie de Crohn active.....	22
Figure 6 : Anatomie et composants de la barrière intestinale.	34
Figure 7 : Schématisation de la voie de l'autophagie.	40
Figure 8 : Rôles du gène NOD2 dans les conditions homéostatiques.	46
Figure 9 : Rôle de NOD2 dans la maladie de Crohn.	47
Figure 10 : Sous-ensembles et fonctions des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale en cas de la maladie de Crohn.	57
Figure 11 : Schéma illustrant la localisation des différentes atteintes de la MC selon la classification de Montréal.	63
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.....	74
Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge.	75
Figure 14 : Répartition des deux sexes masculins et féminins selon l'âge.....	76
Figure 15 : Répartition des patients selon des daïras de la wilaya de Tizi Ouzou et d'autres wilayas.	77

Figure 16 : Répartition des patients selon les facteurs de risque : le tabac, l'appendicectomie, l'alcool et les antécédents familiaux.	78
Figure 17 : Répartition des patients selon la localisation de la maladie.	79
Figure 18 : Répartition des patients selon les phénotypes de la maladie.	80
Figure 19 : Répartition des phénotypes de la maladie selon sa localisation.	81
Figure 20 : Répartition des patients selon la présence des manifestations intra-digestives et extra-digestives.	82
Figure 21 : Répartition des patients selon les manifestations intra-digestives.	83
Figure 22 : Répartition des manifestations intra-digestives selon la localisation de l'atteinte...	84
Figure 23 : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.	85
Figure 24 : Répartition des manifestations extra-digestives selon la localisation de l'atteinte..	86
Figure 25 : Répartition de la concentration sérique positive de la CRP en fonction de la localisation de l'atteinte.	87
Figure 26 : Variation de nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la maladie.	88
Figure 27 : Répartition des taux d'hémoglobine selon la localisation de la maladie.....	89
Figure 28 : Répartition de taux d'albumine sérique selon la localisation de la maladie.	90
Figure 29 : Répartition des patients selon le sexe.	91
Figure 30 : Représentation de la répartition des patients selon l'âge.	92
Figure 31 : Représentation de la répartition des patients selon la localisation de la maladie...	93
Figure 32 : Représentation de la répartition des patients selon le phénotype de la maladie.....	94
Figure 33 : Représentation des traitements appliqués lors de la maladie de Crohn.....	95
Figure 34 : Représentation des différentes indications a la biothérapie.....	96

Figure 35 : Représentation de la réponse au traitement initiale de l’Infliximab en fonction la localisation de l’atteinte.....	97
Figure 36 : Représentation de la réponse au traitement d’entretien de l’Infliximab en fonction la localisation de l’atteinte.....	98
Figure 37 : Représentation de la réponse au traitement initiale d’Adalimumab en fonction la localisation de l’atteinte.....	99
Figure 38 : Représentation de la réponse au traitement d’entretien d’adalimumab en fonction la localisation de l’atteinte.....	100
Figure 39 : Exploration endoscopique du l’iléon et le colon de la maladie de Crohn. A : ulcère superficiel, B : aspect polypodies, C : lésion érythémateuse.....	101
Figure 40 : Observation microscopique des lymphocytes purifiées à partir de biopsies de patients atteints de la MC.....	101
Figure 41 : Observation microscopique des lymphocytes purifiées à partir de sang de patients atteints de la MC.....	102

Liste des tableaux

Tableau (I) : Paramètres de distinction entre la Rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.	4
Tableau (II) : Classification de Vienne et de Montréal de la maladie de Crohn.....	25

Table de matières

Remercîments

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste de figures

Liste des tableaux

Introduction Générale.....1

Chapitre I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN

1. Tube digestif.....3

2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....4

3. Maladie de Crohn.....5

3.1. Définition.....5

3.2. Historique5

4. Epidémiologie.....5

4.1. Dans le monde.....5

4.2. En Algérie.....7

4.3. Répartition de la MC selon l'âge, le sexe et les conditions sociaux économiques.....7

4.3.1. Age.....7

4.3.2. Sexe.....7

4.3.3. Conditions socio-économiques.....8

5. Etiologie8

5.1. Facteurs environnementaux.....	8
5.1.1. Tabagisme.....	8
5.1.2. Alimentation.....	9
5.1.3. Prises de médicaments.....	9
5.1.4. Autres facteurs environnementaux.....	9
5.2. Facteurs génétiques.....	10
• Nucleotide Oligomérisation Domain 2(NOD2).....	10
• IL23R.....	11
• ATG16L1.....	12
5.3. Dysbiose.....	12
6. Symptomatologie de la MC.....	12
6.1. Manifestations générales.....	13
6.2. Manifestations digestives.....	13
6.2.1. Douleurs abdominales.....	13
6.2.2. Diarrhée.....	13
6.3. Manifestations extra-digestives.....	14
6.3.1. Manifestations articulaires.....	14
6.3.1. Manifestations cutanées.....	14
6.3.2. Manifestations oculaires.....	14
6.3.3. Manifestations hépatobiliaires.....	15
6.3.4. Anémie.....	15
6.3.5. Manifestations thromboemboliques	15
7. Complications de la maladie de Crohn.....	16
7.1. Lésions anopérinéales.....	16

7.1.1. Abscès	16
7.1.2. Fistules.....	16
7.1.3. Sténose.....	17
7.2. Cancer.....	17
7.3. Décès.....	17
8. Signes biologiques.....	18
8.1. Marqueurs de l'inflammation.....	18
8.1.1. Protéine C-réactive (CRP).....	18
8.1.2. Calprotectine fécale (CF).....	18
8.2. Marqueurs immunologiques.....	19
8.2.1. Auto-anticorps anti-ASCA et anti-ANCA.....	19
8.2.2. Anticorps anti-OmpC.....	19
8.2.3. Anticorps anti-Cbir1.....	19
8.2.4. Nouveaux biomarqueurs de la MC.....	20
9. Diagnostic.....	20
9.1. Endoscopie.....	20
9.2. Histologie.....	21
9.3. Imagerie.....	22
9.3.1. Echographie.....	23
9.3.2. Tomodensitométrie.....	23
9.3.3. IRM.....	23
9.4. Examens biologiques.....	24
10. Classification.....	25
11. Prise en charge.....	27

11.1.	Aminosalicylates.....	27
11.2.	Corticostéroïdes.....	27
11.3.	Immunosuppresseurs.....	28
11.4.	Anti-facteurs de nécrose tumorale (anti-TNF α).....	28
11.5.	Inhibiteurs de JAK (Janus Kinase).....	29
11.6.	Médicaments anti-IL-12/IL-23.....	29
11.7.	La chirurgie.....	30
11.8.	Alimentation	30

Chapitre II : IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN

1.	Barrière intestinale.....	32
1.1.	Paroi intestinale saine.....	33
1.2.	Altération de la barrière intestinale.....	34
2.	Altération de la composante du microbiote intestinale	35
3.	Autophagie.....	37
3.1.	Mécanisme d'autophagie à l'état sain	38
3.2.	Autophagie dans la MC.....	40
	• La variante génétique ATG16L1 T300A.....	40
4.	Système immunitaire intestinale.....	41
5.	Rôle de l'immunité innée dans la MC.....	42
5.1.	Peptides antimicrobiens (AMP).....	42
5.2.	Mutation du gène NOD et la maladie de Crohn.....	44
5.3.	Cellules épithéliales.....	48
5.4.	Cellules dendritiques.....	48
5.5.	Macrophages.....	49

5.6. Neutrophiles.....	50
5.7. Cellules Naturel Killer (NK).....	51
5.8. Lymphocytes T invariants associées à la muqueuse (MAIT).....	52
6. Rôle de l'immunité adaptative dans la MC.....	54
6.1. Réponse lymphocytaire T.....	54
6.1.1. Lymphocytes T auxiliaires.....	55
6.1.2. Lymphocytes T régulateurs	58
6.1.3. Balance entre les LTh17 et les LT régulateurs.....	59
6.1.4. Lymphocytes T mémoires (LT mémoires).....	59
6.2. Réponse lymphocytaire B.....	61

Chapitre III : COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

1. Introduction.....	63
2. Evolution clinique de la maladie.....	64
3. Variation des signes biologiques.....	64
4. Variations génétiques.....	65
5. Variation dans les peptides anti microbiens (AMP).....	66
6. Variation dans la réponse immunitaire	67
7. Variation dans la composition du microbiote intestinale.....	67
8. Prise en charge.....	69

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

1. Etude rétrospective 1 : profil épidémiologique des patients du service.....	71
2. Etude rétrospective 2 (Evaluation de la réponse aux Anti-TNF).....	72

3. Endoscopie.....	72
4. Examen histologique.....	73
5. Purification de lymphocytes à partir des biopsies de patients MC.....	73
6. Purification de lymphocytes à partir du sang de patients MC.....	73

Chapitre V : Résultats et discussion

1. Etude rétrospective 1 : profil épidémiologique des patients du service	74
1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	74
1.2. Répartition des patients selon l'âge.....	75
1.3. Répartition des patients selon l'association de l'âge et le sexe	75
1.4. Répartition géographique des patients.....	76
1.5. Répartition des patients selon les facteurs de risque.....	77
1.6. Répartition des patients selon la localisation de la MC.....	78
1.7. Suivis des phénotypes de la MC.....	79
1.8. Suivis du phénotype de la MC en fonction de la localisation de l'atteinte.....	80
1.9. Suivis des manifestations intra-digestives et extra-digestives chez les patients.....	81
1.10. Manifestations intra-digestives.....	82
1.11. Evaluation des manifestations intra-digestives en fonction de la localisation de l'atteinte.....	83
1.12. Manifestations extra-digestives.....	84
1.13. Suivis des manifestations extra-digestives en fonction de la localisation de l'atteinte.....	85
1.14. Suivis de la répartition des taux de la CRP sérique en fonction de la localisation de l'atteinte.....	86

1.15.	Etude de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la MC.....	87
1.16.	Evaluation de taux d'hémoglobine en fonction de la localisation de la MC.....	88
1.17.	Suivis de la variation de la concentration de l'albumine sérique en fonction de la localisation de la MC.....	89
2.	Evaluation de l'efficacité de la réponse aux traitements anti-TNF chez les malades MC en fonction de la localisation des atteintes.....	90
2.1.	Répartition des patients selon le sexe.....	90
2.2.	Répartition des patients selon l'âge.....	91
2.3.	Répartition des patients selon la localisation de la MC.....	92
2.4.	Répartition des patients selon le phénotype de la MC.....	93
2.5.	Présentation des différents types de traitements anti-TNF.....	94
2.6.	Suivis des indications des anti-TNF α	95
2.7.	Etude de l'efficacité du traitement anti-TNF en fonction de la localisation de l'atteinte.....	96
2.7.1.	Réponse au traitement initiale par l'Infliximab en fonction de la localisation de l'atteinte.....	96
2.7.2.	Réponse au traitement d'entretien de l'Infliximab en fonction de la localisation de l'atteinte.....	97
2.7.3.	Réponse au traitement initiale d'Adalimumab en fonction de la localisation de l'atteinte.....	98
2.7.4.	Réponse au traitement d'entretien d'Adalimumab en fonction de la localisation de l'atteinte.....	99
3.	Endoscopie.....	100
4.	Purification des lymphocytes à partir des biopsies de patients atteints de la MC.....	101

5. Purification des lymphocytes à partir de sang de patients atteints de la MC.....	102
6. Discussion et perspective.....	103
7. Conclusion.....	104
Références bibliographiques.....	105

ANNEXE

Introduction Générale

Les MICI sont des pathologies qui correspondent à une inflammation chronique du système digestif (principalement de l'intestin) évoluant par poussées inflammatoires de durées variables. Ces pathologies regroupent deux entités principales, la maladie de Crohn (MC) d'une part et la rectocolite hémorragique (RCH) d'autre part, diagnostiquées en fonction de l'observation chez le patient de critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques précis (Kökten et *al.*, 2016).

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'ensemble du tractus digestif, évoluant par poussées et qui peut provoquer des lésions transmurales. Elle est reconnue depuis longtemps comme une maladie invalidante, évolutive et destructrice, ce qui entraîne des coûts sociétaux élevés et une charge importante en termes de qualité de vie (Le Berre et *al.*, 2020). Sur la base des données épidémiologiques, génétiques et immunologiques, la MC est considérée comme un trouble hétérogène d'étiologie multifactorielle dans lequel la génétique et l'environnement interagissent pour manifester la maladie (Gajendran et *al.*, 2018).

La découverte de gènes associés à la reconnaissance bactérienne et à l'immunité innée (NOD2, ATG16L1, IL23R... etc.) a apporté des connaissances majeures sur la pathogenèse de la maladie (Torres et *al.*, 2017), par exemple la reconnaissance du motif MDP par le récepteur NOD2 (codé par le gène NOD2/CARD15) provoque la sécrétion de peptides antimicrobiens, tels que les défensines qui protègent l'hôte de l'invasion bactérienne. Les patients atteints de MC secrètent moins de défensines, cette réduction étant encore plus importante chez les patients ayant une mutation sur le gène CARD15 (Lamoril et *al.*, 2007).

Les MC iléales et coliques sont reconnues comme des entités distinctes. Cette considération est bien étayée par la combinaison de données cliniques (histoire naturelle de la maladie, efficacité des traitements et suivi de la réponse), épidémiologiques (statut tabagique, âge et sexe) et biologiques (génétique, microbiote, immunologie et graisse mésentérique). Cependant, les mécanismes physiopathologiques distinguant la MC iléale de la MC colique restent mal définis (Pierre et *al.*, 2021)

Introduction Générale

Notre étude s'intéresse à la caractérisation des profils de malades de Crohn suivi dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou. Dans un premier temps, une analyse épidémiologique a été effectuée sur des patients hospitalisés pour leur maladie de Crohn au niveau du service qui a permis de confronter les divers profils de cette maladie au sein de la population locale avec des cas provenant de différentes régions d'Algérie. Un accent particulier est mis sur la caractérisation différentielle des profils des patients en fonction de la localisation des atteintes de la maladie. La seconde étude rétrospective réalisée au niveau de l'hôpital du jour (HDJ) du service s'est focalisée au suivi de l'influence de la localisation des atteintes : iléale, colique et iléo-colique sur l'efficacité des réponses aux biothérapies anti-TNF notamment l'Adalimumab (ADA), l'Infliximab (IFX) ou l'Infliximab combiné avec un immunosuppresseur et ceci durant le traitement initial et tout au long de la période du suivi du traitement d'entretien des patients au niveau de l'hôpital du jour du service. La partie expérimentale de notre étude s'est focalisée sur la comparaison entre les manifestations iléales et coliques chez les patients atteints de la maladie de Crohn à travers le suivi des paramètres endoscopiques et histologiques des patients à localisation iléale versus colique. Ensuite, dans le but de caractériser les profils immunologiques des patients MC à différentes localisations, nous avons procédé à la purification de lymphocytes à partir des biopsies des patients.

1. Le tube digestif

Le système digestif est un ensemble d'organes qui remplit de nombreuses fonctions vitales, notamment le transport des aliments et des déchets, la digestion, l'absorption des nutriments et de l'eau, ainsi qu'une fonction de barrière protégeant contre les agents pathogènes ingérés. Le foie et le pancréas, qui se connectent au tractus gastro-intestinal par le système canalaire hépato-pancréatique, assurent également des fonctions exocrines, endocrines et métaboliques essentielles, notamment la sécrétion d'enzymes biliaires et digestives, la régulation de la glycémie et la détoxification du sang (Zorn, 2017).

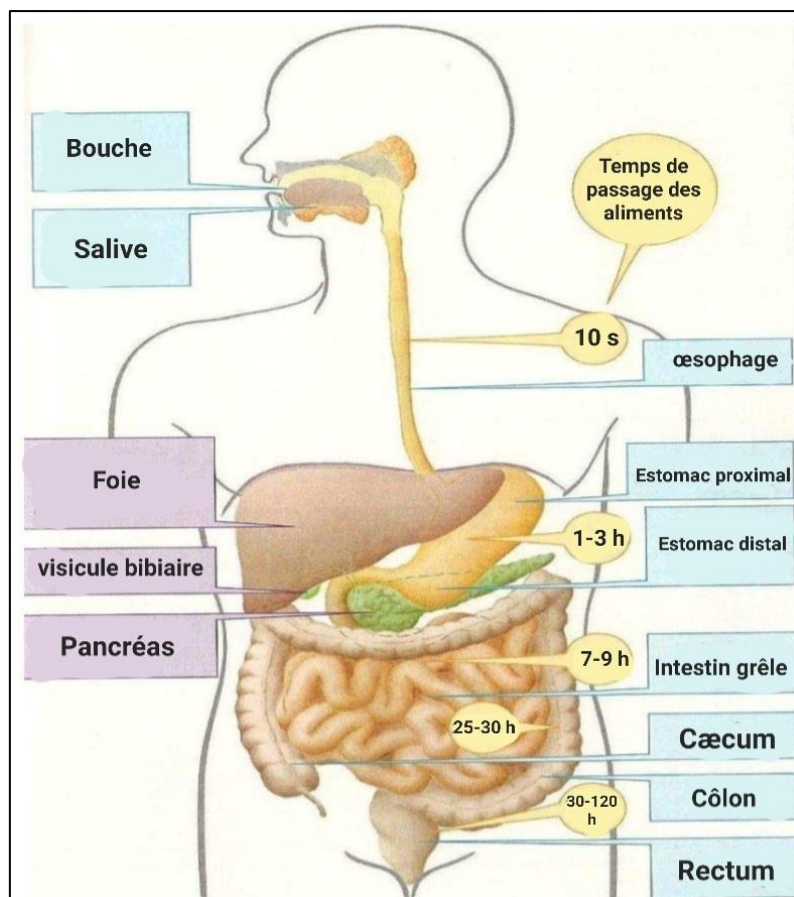


Figure 1 : Schéma illustrant le système digestif humain dans son ensemble. On y voit la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas, ainsi que le temps de passage des aliments dans chaque partie de tube digestif : 10 secs pour l'ingestion, 1 à 3 h pour l'estomac, 7 à 9 h pour l'intestin grêle, 25 à 30h pour le gros intestin et 30 à 120 h pour le rectum (Sibernagl et Despoulos, 2008).

Le tube digestif appelé aussi le tractus gastro-intestinal humain est composé de plusieurs organes différents et peut être divisé en tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur. Le tractus gastro-intestinal supérieur fait référence à la bouche, à l'œsophage, au duodénum gastrique, au jéjunum et à l'iléon, tandis que le côlon, le rectum et l'anus constituent le tractus gastro-intestinal inférieur (Greenwood-Van Meerveld *et al.*, 2017).

2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont deux maladies multifactorielles dont les mécanismes étiopathogéniques sont en partie communs, comme en témoignent leur ressemblance anatomo-clinique, leur réponse aux mêmes traitements et leur épidémiologie commune (Hugot & Viala, 2015).

Bien qu'il existe de nombreuses différences entre la MC et la RCH, elles sont toutes deux caractérisées par des symptômes intestinaux, qui peuvent être observés chez 25 à 40 % des patients atteints de MICI. Bien que la plupart des organes soient touchés par ces maladies, les symptômes apparaissent d'abord au niveau des yeux, de la peau, du foie et des articulations (Saeid Seyedian *et al.*, 2019).

Tableau I : Paramètres de distinction entre le RCH et la MC (Lamoril *et al.*, 2007).

	RCH	MC
Localisation	Colon, rectum et anus	De la bouche à l'anus Atteinte segmentaire ou plurisegmentaire
Lésions anatomopathologique	Limite à la muqueuse et à la sous muqueuse	Toute la paroi intestinale est atteinte (surtout la sous-muqueuse) Présence inconstante des granulomes
Clinique	Débute entre 30 ans et 50 ans	Débute entre 20 et 40 ans. Mais elle peut démarrer chez les enfants
Génétique	Pas d'association avec le gène NOD2	Association avec le gène NOD2
Facteurs environnementaux	Pas de relation avec le tabac	Effet aggravant du tabac

Pour 15% des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et on parle alors de « Colite indéterminée » (Kökten et *al.*, 2016).

3. La maladie de Crohn

3.1. Définition

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du tractus gastro-intestinal dont les symptômes évoluent de manière récurrente et rémittente. Tous les segments du tractus gastro-intestinal peuvent être touchés, les plus courants étant l'iléon terminal et le côlon. L'inflammation est généralement segmentaire, asymétrique et transmurale. C'est également une maladie évolutive qui entraîne des lésions intestinales (Torres et *al.*, 2017) et dans certains cas, elle peut entraîner une morbidité et un handicap importants. L'évolution de la maladie peut augmenter et diminuer avec le temps (Aniwan et *al.*, 2017).

3.2. Historique

La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932. Cette année-là, Crohn, Ginzburg et Oppenheimer présentèrent leurs observations de patients présentant une forme d'iléite régionale qu'ils purent différencier des autres affections inflammatoires non spécifiques de l'intestin et, en particulier, des infections tuberculeuses avec lesquelles on l'avait probablement confondu auparavant. Ensuite, les travaux de Brooke en 1959 et ceux de Lockhart-Mummery et Morson en 1960 décrivaient la maladie de Crohn du gros intestin (Tyldesley, 1979).

4. Epidémiologie

4.1. Dans le monde

Historiquement, la maladie de Crohn touche le plus souvent les Blancs européens. En particulier, on enregistre une forte prévalence de la MC chez les juifs d'origine ashkénaze. L'impact des caractéristiques ethniques et raciales sur la prévalence de la MC ne peut donc pas

être sous-estimé, car le nombre de cas signalés pour cette maladie est plus faible chez les Noirs africaines. Cependant, au cours de la dernière décennie, l'incidence a augmenté chez les populations asiatiques et hispaniques. Des études ont également montré que les personnes qui émigrent de régions à faible prévalence vers des régions à forte prévalence courent un risque accru de survenu de MICI, en particulier chez les enfants de ces personnes qui sont alors nés dans des zones à forte prévalence (Flynn & Eisenstein, 2019) (Saeid Seyedian et *al.*, 2019).

De nos jours, l'incidence de la MC est plus élevée dans les pays occidentaux, allant de 10 à 30 cas pour 100 000 personnes/ans, touchant jusqu'à 0,5 % de la population générale (Aniwan et *al.*, 2017). Il a été rapporté que la situation géographique peut affecter la prévalence de la MC. En conséquence, la prévalence de la MC en Afrique, en Asie et en Europe du Sud était inférieure à celle de la Scandinavie, de l'Angleterre et de l'Amérique du Nord (Saeid Seyedian et *al.*, 2019).

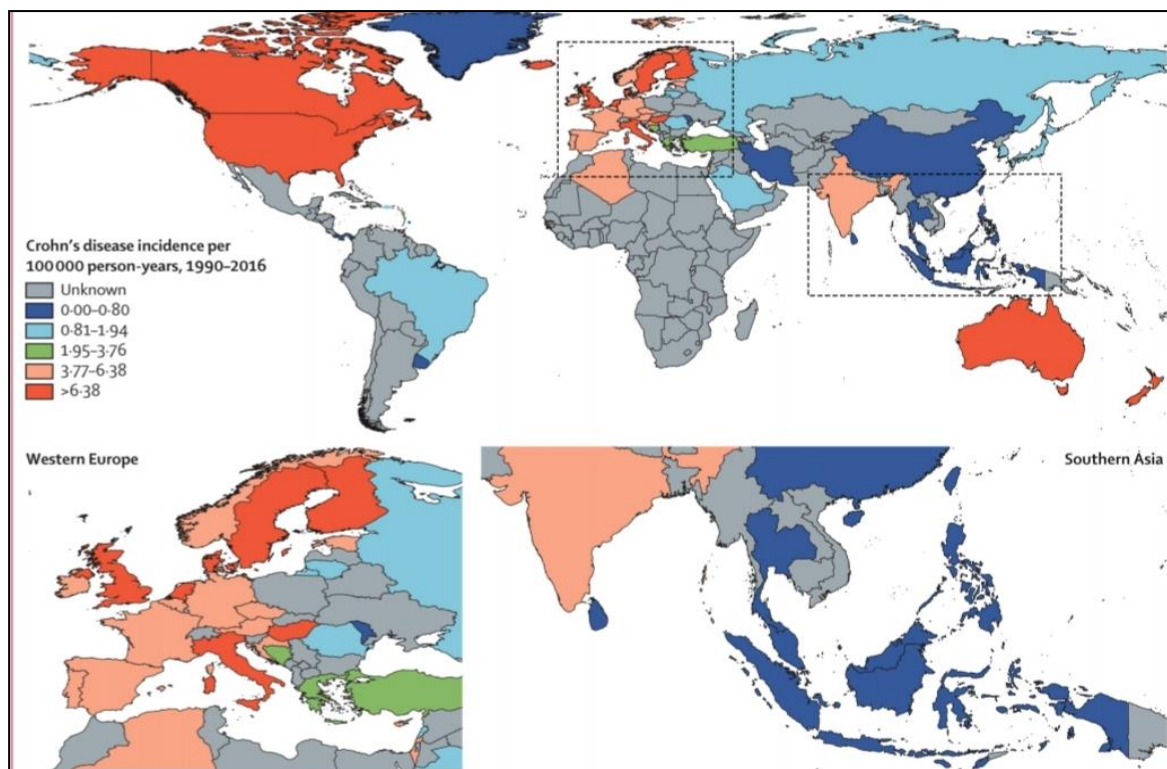


Figure 2 : Cartographie montrant la prévalence globale de la MC dans le monde entre 1990 et 2016 (Ng et *al.*, 2016) .

4.2.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 et touche habituellement le sujet jeune (pic 20–30 ans). L'incidence annuelle du Crohn en Algérie connaît une recrudescence situant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire (Damouche et *al.*, 2016) .

Cent dix-huit patients atteints de MC ont été recrutés au sein de deux services de gastro-entérologie à Alger : 50 patients de l'hôpital central des armées Ain Naadja avec un sex-ratio H/F de 36/14 et 68 patients du CHU Mustapha Bacha avec un sex-ratio H/F de 42/26. Le groupe comprend 78 hommes contre 40 femmes, avec une moyenne d'âge de $34\pm 12,46$ ans. La maladie évolue depuis au moins 5 ans avec un âge moyen au diagnostic de $29,45\pm 11,08$ ans (Aida et *al.*, 2018) .

4.3.Répartition de la MC selon l'âge, le sexe et les conditions sociaux économiques

4.3.1. Age

Le diagnostic de la MC est posé le plus fréquemment chez les patients au cours de la période de 20 ans, ce qui n'empêche pas que le diagnostic soit posé à tous les âges ; 10 à 15 % des cas sont diagnostiqués avant le stade adulte (Loftus & Sandborn, 2002). Il est à signaler la présence d'un pic plus petit, décrit entre 50 et 60 ans (Torres et *al.*, 2017). D'une façon habituelle, l'incidence annuelle diminue avec l'âge (Shivananda et *al.*, 1996).

4.3.2. Sexe

Dans la plupart des études, on observe une légère prédominance féminine de la MC (Loftus & Sandborn, 2002), mais plusieurs études ont démontré l'absence de différence significative entre les sexes (Shivananda et *al.*, 1996).

4.3.3. Conditions socio-économiques

L'incidence et la prévalence de la maladie de Crohn sont plus élevées dans les pays développés que dans les pays en voie de développement et dans les zones urbaines que dans les zones rurales. Il est remarquable que les zones à faible incidence et prévalence aient observé une augmentation constante des taux de maladies inflammatoires de l'intestin, presque parallèlement à leur développement (Torres *et al.*, 2017).

5. Etiologie

L'étiologie et la pathogenèse de la MC ne sont pas complètement établies. Les données actuelles suggèrent que la maladie est une conséquence d'une altération de l'homéostasie du système immunitaire de la muqueuse intestinale chez des individus génétiquement prédisposés sous l'influence de certains facteurs environnementaux (Ballester Ferré *et al.*, 2018).

5.1. Facteurs environnementaux

5.2.1. Le tabagisme

Le rôle du tabagisme dans le risque de développement d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) a été évoqué dès le début des années 1980. En 1982, Harries *et al* notaient une faible proportion (8 %) de fumeurs chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, contrastant avec une proportion plus élevée (44 %) chez ceux qui présentaient une maladie de Crohn (MC) (Harries *et al*, 1982). De même, Somerville *et al* en 1984, au Royaume-Uni, notaient que les patients atteints de MC étaient plus souvent fumeurs que les témoins (Underner *et al.*, 2016). Le tabagisme est le facteur environnemental le mieux étudié ; il est associée à un risque deux fois plus élevé de maladie de Crohn (Torres *et al.*, 2017).

De plus, les facteurs environnementaux n'ont pas été identifiés à l'unanimité parmi les populations. L'Asie et l'Afrique, malgré des taux de tabagisme élevés, présentent une très faible incidence de la maladie de Crohn. À l'inverse, les pays d'Europe du Nord présentent une incidence très élevée de la maladie de Crohn malgré de faibles taux de tabagisme (Torres *et al.*, 2017).

5.1.2. L'alimentation

Étant donné que les aliments pénètrent d'abord dans le système digestif, on peut dire que le régime alimentaire peut affecter dans une certaine mesure la prévalence de la MC (Saeid Seyedian et *al.*, 2019). Certaines études ont suggéré qu'une alimentation riche en sucre, en acides gras oméga-6, en acides gras polyinsaturés, en graisses totales, en huile et en viande augmente le risque de MC, alors qu'une alimentation riche en fibres et en fruits diminue le risque de MC (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

5.1.3. Prises de médicaments

Une association plus importante pour la maladie de Crohn que pour la colite ulcéreuse est observée avec la prise de différentes classes d'antibiotiques. Notamment, lors de l'exposition au cours des premières années de vie. Également, la prise de plusieurs cures d'antibiotiques contribue à l'augmentation du risque de maladie comparativement à une seule cure. D'autres médicaments ont été associés aux MC, notamment les AINS, les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie post-ménopausique.

L'association de la MC avec les AINS était plus forte lors de l'administration de doses élevées avec des durées d'utilisation prolongées. Les AINS peuvent déclencher des rechutes chez un tiers des patients. L'utilisation de contraceptifs oraux confère un risque accru de maladie de Crohn, mais l'ampleur de cet effet diminue avec l'arrêt de son utilisation (Ananthakrishnan, 2015).

5.1.4. Autres facteurs environnementaux

Il paraît de plus en plus claire que les bonnes conditions sanitaires dans les pays développés pourraient expliquer l'association de la proportion de patient souffrant de MICI avec le niveau d'industrialisation des pays. En provoquant la baisse de l'exposition à des agents microbiens et parasitaires, l'amélioration des conditions d'hygiène pourrait contribuer à une fragilisation de l'immunité en provoquant une défaillance dans la stimulation du système immunitaire. Cette défaillance instaure alors une réponse immunitaire excessive lors de l'exposition ultérieure à des antigènes environnementaux (Kökten et *al.*, 2016).

Le stress peut influencer l'inflammation intestinale par divers mécanismes via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires, l'activation des macrophages et l'altération de la perméabilité intestinale et la perturbation de la composante du microbiote (Ananthakrishnan, 2015).

5.2. Facteurs génétiques

La survenue de la MC chez des membres de la même famille a été signalée dans les 6 années suivant l'article original décrivant cette maladie (Wills et *al.*, 1997). De manière générale, environ 12 % des patients présentent des antécédents familiaux de maladie de Crohn (Torres et *al.*, 2017).

Si les deux parents sont atteints, le risque que leur progéniture développe la maladie est estimé à un sur trois. Les taux de concordance de développement de la MC chez les jumeaux monozygotes sont de 20 à 50 % et pour les jumeaux dizygotes, de 10 %, ce qui suggère la présence de prédisposition génétique significative mais pas complète (Gajendran et *al.*, 2018).

Bien que les facteurs de risque génétiques ne soient pas bien élucidés, plus de 200 gènes ont été associés au développement des MICI (Feuerstein & Cheifetz, 2017), l'étude Genome-wide association study (GWAS) a trouvé plus de 30 allèles spécifiques à la MC impliquées dans la reconnaissance des microbes par le système immunitaire inné et également associées avec le mécanisme d'autophagie. Par exemple les gènes NOD2, IL23R, HLA-II, STAT3, JAK2, ATG16L1, IRGM, LRRK2...etc. Les gènes présentant les associations les plus fortes à la MC sont impliqués dans la réponse immunitaire aux microbes, comme la reconnaissance innée des bactéries (NOD2), la réponse inflammatoire aux microbes (IL23R) et le mécanisme d'autophagie (ATG16L1) (Kaplan, 2015).

- **Nucléotide Oligomérisation Domain 2(NOD2)**

L'étude GWAS a montré que NOD2 représente un des facteurs génétiques les plus importants associés au risque de survenue de la MC iléale (Roda et *al.*, 2020). Les patients porteurs de gènes NOD2/CARD15 hétérogènes ont un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer une MC, tandis que ceux ayant des allèles homogènes ont un risque de 20 à 40 fois plus élevé de développer une MC (Gajendran et *al.*, 2018).

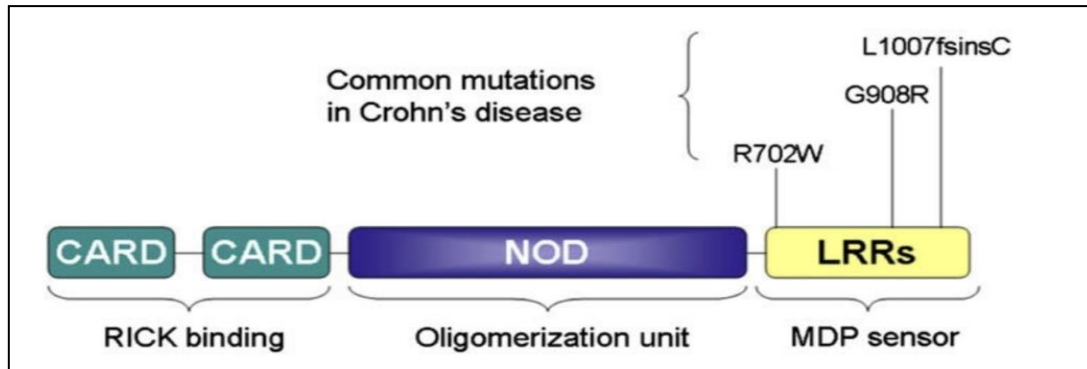


Figure 3 : Schématisation de la structure primaire de la protéine NOD2 humaine portant les trois mutations courantes associées à la MC. CARD, domaine de recrutement et d'activation de caspase ; NOD, domaine d'oligomérisation des nucléotides ; LRR, région riche en leucine (Yamamoto & Ma, 2009).

Le gène NOD2 code pour une molécule intracellulaire {Nod Like Receptor} (NLR) activable par des composants de la paroi bactérienne : les mucopeptides (MDP) dérivés du peptidoglycane. Il participe donc à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis-à-vis des bactéries. Trois mutations de ce gène sont associées à la susceptibilité pour la maladie de Crohn, R702W (arginine [R] en tryptophane [W] sur la position 702 de la protéine), G908R (glycine [G] en arginine [R] sur la position 908 de la protéine) et l'insertion de la base cytosine en position 1007) (Tamzaourte et *al.*, 2017).

- **IL23R**

Le gène IL23R code pour la protéine IL23R qui est fortement exprimé sur la membrane cellulaire des Lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires. L'IL-23R interagit avec l'IL-23 qui est impliqué dans la médiation de l'activité pro-inflammatoire via la stimulation de la différenciation des LTh17 pour produire de l'IL-17 (Naser, 2012). Plusieurs polymorphismes mono-nucléotidiques de l'IL23R ont été associés à la susceptibilité à la MC dans les populations d'origine européenne. Deux d'entre eux, rs1004819 G > A et rs7517847 T > G, ont montré une forte association avec la MC. Il a également été suggéré que l'allèle rs1004819 : A présente un facteur de risque de la MC, tandis que l'allèle rs7517847 : G confère une protection contre le développement de la maladie (Naser, 2012).

- **ATG16L1**

Le gène ATG16L1 est situé sur le chromosome 2 (Naser, 2012). Les polymorphismes ATG16L1 sont également liés à la maladie de Crohn, comme NOD2. Il existe 9 variantes génétiques d'ATG16L1 associés à la maladie de Crohn (rs13412102, rs12471449, rs6431660, rs1441090, rs2289472, rs2241880, rs2241879, rs3792106 et rs4663396) (Salem *et al.*, 2015). Le variant génétique le plus courant et la plus étudiée de l'ATG16L1 est la rs2241880 ; portant la mutation T300A. Cette variante T300A augmente la sensibilité de la protéine ATG16L1 au clivage de la protéine caspase-3 et diminue sa fonction (Guan, 2019).

5.3. La dysbiose

Le microbiote intestinal est composé de différentes espèces bactériennes vivant en symbiose avec l'organisme et jouant un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal (Kökten *et al.*, 2016). Le microbiote intestinal peut être influencé par l'alimentation, les probiotiques, les prébiotiques, les antibiotiques, les enzymes exogènes et d'autres facteurs environnementaux (Guan, 2019). Le microbiote intestinal est composé majoritairement de 4 phylabactériens : *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*, dont les proportions sont finement régulées en permanence (Kökten *et al.*, 2016). La dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn comprend une diminution des bactéries *Bacteroides* et *Firmicutes* et une augmentation des *protéobactéries* et des *Actinobactéries* (Torres *et al.*, 2017).

6. Symptomatologie de la MC

Les manifestations cliniques de la MC dépendent de la localisation de la maladie, de la gravité de l'inflammation et du comportement de la maladie (Torres *et al.*, 2017). Certains patients peuvent présenter des symptômes pendant des années avant le diagnostic de la MC (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

6.1. Manifestations générales

Des symptômes systémiques sont souvent observés dans la MC. La fatigue est courante en raison de l'inflammation et de la malabsorption persistante (Flynn & Eisenstein, 2019). Une fièvre légère pourrait être une manifestation d'un processus inflammatoire dans la MC, alors qu'une fièvre élevée suggère souvent un abcès intra-abdominal ou présence d'une infection (Gajendran et *al.*, 2018). Les patients atteints de la MC subissent souvent une perte de poids significative au moment de leur diagnostic. La perte de poids est multifactorielle en raison de la diarrhée chronique, de la malabsorption et de l'anorexie dérivée de la peur de manger (Flynn & Eisenstein, 2019).

6.2. Manifestations digestives

6.2.1. Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont généralement associées à des coliques et persistent souvent plusieurs années avant le diagnostic. Elles sont fréquemment associées à la présence de selles et soulagées après l'évacuation de celles-ci. En raison de la prédilection pour l'atteinte de l'iléon terminal, la douleur se localise fréquemment dans le quadrant inférieur droit. Cette douleur peut être aiguë et sévère, imitant souvent une appendicite. Le plus souvent, elle est d'apparition insidieuse avec des poussées et des rémissions (Flynn & Eisenstein, 2019). Les douleurs abdominales peuvent être accompagnées de vomissements (Wills et *al.*, 1997).

6.2.2. Diarrhée

La diarrhée est le symptôme le plus courant de la MC active en raison d'une diminution de l'absorption d'eau et d'une augmentation de la sécrétion d'électrolytes (Gajendran et *al.*, 2018). La diarrhée due à la MC est généralement aqueuse, mais peut être sanglante (Flynn & Eisenstein, 2019). La diarrhée sanglante est relativement rare dans la maladie de Crohn et le site d'origine de l'hémorragie reflète généralement la répartition de la maladie (Wills et *al.*, 1997). La diarrhée est souvent épisodique et peut également persister par intermittence pendant de nombreuses années avant le diagnostic (Flynn & Eisenstein, 2019).

6.3. Manifestations extra-digestives

6.3.1. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont les manifestations extra-digestives les plus courantes (survenant chez environ 40 % des patients). Ces arthropathies sont classées en deux types. L'arthrite périphérique pauci articulaire (type1) se présente comme une arthrite aiguë asymétrique impliquant six articulations ou moins (principalement les grosses articulations). Il est autolimité, avec des épisodes durant moins de 10 semaines. Cela est en corrélation avec l'activité intestinale des MICI. L'arthrite périphérique poly-articulaire (type 2) se présente comme une arthrite symétrique impliquant les petites articulations (Yamamoto & Ma, 2009) (Malik et Aurelio, 2023).

6.3.2. Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont fréquentes chez les patients atteints de MICI ; 9 à 19 % des patients atteints de la maladie de Crohn. Les lésions cutanées peuvent également apparaître suite à une malabsorption et à une malnutrition ainsi qu'à des traitements spécifiques (Ott & Schölmerich, 2013). Parmi les affections les plus courantes on trouve l'érythème noueux (EN) qui apparaît fréquemment sous la forme de nodules sous-cutanés sensibles et surélevés sur les membres inférieurs. Ces nodules apparaissent rouges/violets, mesurent de 1 à 5 cm et surviennent plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. L'EN est une maladie spontanément résolutive qui coïncide avec l'activité intestinale des MICI et s'améliore avec le traitement de ces dernières (Malik et Aurelio, 2023).

6.3.3. Manifestations oculaires

Des manifestations oculaires sont rapportées chez 2 à 6 % des patients atteints de MC (Ott & Schölmerich, 2013). Les manifestations oculaires les plus courantes comprennent l'épisclérite, la sclérite et l'uvéite. L'épisclérite se manifeste par des sensations de brûlure oculaire, d'irritation, de douleur et de rougeur. L'épisclérite doit être différenciée cliniquement de la sclérite, car cette dernière est une affection grave qui se manifeste par une douleur et une sensibilité oculaires sévères. Enfin, l'uvéite se manifeste par des douleurs oculaires, une photophobie, une vision floue et des maux de tête (Malik et Aurelio, 2023).

6.3.4. Manifestations hépatobiliaires

Plusieurs patients atteints de MICI sont affectés par des manifestations hépatopancréato-biliaires (HPB) au cours de l'évolution de leur maladie (Ott & Schölmerich, 2013). La cholangite sclérosante primitive (CSP) est la manifestation hépatobiliaire la plus courante des MICI. Elle se manifeste par des douleurs dans le quadrant supérieur droit, de la fièvre, de la fatigue, une jaunisse, des démangeaisons et une perte de poids. La CSP progresse indépendamment de l'activité des MICI intestinales et par conséquent, le traitement des MICI n'améliore pas la condition. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une iléite sévère ou une résection iléale entraîne une malabsorption des sels biliaires qui contribue à la formation de calculs biliaires (Malik et Aurelio, 2023).

6.3.5. Anémie

L'anémie ferriprive peut avoir un effet marqué sur la qualité de vie des patients atteints de MICI. Théoriquement, la substitution orale du fer est une méthode efficace pour traiter la carence en fer. Cependant, en raison de sa mauvaise digestibilité, notamment en cas de maladie active, la supplémentation en fer est recommandée principalement par voie intraveineuse.

Une carence en vitamine B peut entraîner une anémie. En raison de l'absorption de ces vitamines dans l'iléon, les patients atteints de la maladie de Crohn sont plus fréquemment touchés que les patients atteints de colite ulcéreuse. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de la maladie de Crohn après résection des parties distales de l'iléon, car ils présentent un risque élevé de développer une carence en vitamine B12 en fonction de la longueur des segments intestinaux réséqués (Ott & Schölmerich, 2013).

5.1.2. Manifestations thromboemboliques

Les thromboembolies sont des symptômes extra-intestinaux qui peuvent entraîner une morbidité et une mortalité. Plusieurs études ont rapporté un risque deux à quatre fois plus élevé de thrombose veineuse chez les patients atteints de MC, alors que l'embolie artérielle est moins fréquente (Ott & Schölmerich, 2013). Ces troubles surviennent indépendamment de l'activité de la maladie intestinale. Les troubles les plus courants comprennent les cardiopathies

ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire (Malik et Aurelio, 2023).

6. Complications de la maladie de Crohn

6.1. Lésions anopérinéales

On appelle lésions anopérinéales de la maladie de Crohn, l'ensemble des lésions attribuées à la maladie de Crohn qui touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale (Agharbi, 2019).

7.1.1. Abscesses

Les abscesses intra-abdominaux surviennent chez 10 à 30 % des patients atteints de maladie de Crohn. Ils apparaissent suite à une inflammation transmurale de la paroi intestinale qui aboutit à une perforation avec suppuration intra-péritonéale. La majorité des abscesses intra-abdominaux se développe aux dépens de l'iléon terminal (Pariente & Bouhnik, 2011). Les abscesses peuvent constituer le stade initial d'une fistule anale ou se développer à partir d'une fistule anale préexistante (Atienza & Ksiazka, 2015).

6.1.2. Fistules

Les complications perforantes telles qu'une fistule sont fréquentes et doivent être considérées comme des complications graves au cours de l'évolution de la maladie (De Groof et al., 2014). Les fistules peuvent survenir dans n'importe quelle partie de l'intestin, elles peuvent être externes ou internes. Les fistules internes peuvent être entéro-entériques ou situées entre les intestins et une structure adjacente. Les fistules externes naissent de l'intestin et communiquent avec la peau (Marrero et al., 2008).

La fistule est une communication anormale entre deux surfaces épithéliales, elle relie deux surfaces ou lumières différentes et elles sont nommées en fonction des surfaces ou des organes qu'elles relient. Le nom commence par l'organe primaire d'origine de la fistule puis la surface ou l'organe auquel elle se connecte. Des exemples courants de fistules intestinales sont : la fistule entéro-entérique, la fistule entéro-vésicale, la fistule entéro-colique, la fistule entéro-

atmosphérique et la fistule recto-vaginale (Farooqi et Tuma, 2023).

6.1.3. Sténose

En cas d'atteinte iléale de la MC, le phénotype sténosant est observé dans 15 % des cas au diagnostic et dans 43 % des cas après 10 ans d'évolution de la maladie. Les formes sténosantes de la MC se traduisent le plus souvent par une douleur postprandiale associée à une sensation de blocage des gaz. Cependant, il n'existe pas de parallèle entre la présence de sténose, la sévérité anatomique et l'expression clinique. En effet, certaines sténoses serrées peuvent être totalement asymptomatiques ou se traduire par de simples épisodes de (Pariente & Bouhnik, 2011).

6.2. Cancer

La maladie de Crohn est associée à un risque accru de tumeurs malignes gastro-intestinales, notamment le carcinome/lymphome de l'intestin grêle, le cancer colorectal, ainsi que le carcinome résultant d'une fistule périanale. Une méta-analyse a montré que le risque de cancer de l'intestin grêle et de cancer colorectal est significativement plus élevé chez les patients atteints de MC que dans la population générale (Yamamoto & Ma, 2009).

Les personnes atteintes de MICI courent également un risque de développer des tumeurs malignes extra-intestinales, telles que le cholangio-carcinome, le cancer de la peau, les hémopathies malignes, le cancer génito-urinaire, le cancer du col de l'utérus et le cancer de la prostate (Faye et *al.*, 2022).

6.3. Décès

Les patients atteints de MC ont une mortalité légèrement plus élevée que la population générale. La mortalité a légèrement diminué au cours des 30 dernières années, bien que cette diminution ne soit pas statistiquement significative. La plupart des décès sont liés aux conséquences de la MC (malnutrition, complications postopératoires, cancer intestinal), tandis que le tabagisme, plus répandu dans la MC, pourrait être à l'origine d'autres décès (dus à des maladies respiratoires, des infections et des maladies des organes urinaires) (Cosnes et *al.*, 2011).

7. Signes biologiques

7.1. Marqueurs de l'inflammation

7.1.1. La protéine C-réactive (CRP)

La CRP est une protéine synthétisée de manière constitutive dans les hépatocytes. Dans la MC, la CRP est également produite par les adipocytes mésentériques et des concentrations élevées d'ARNm de la CRP exprimés ont été mises en évidence dans la graisse mésentérique des patients atteints de MC (Ma et *al.*, 2019).

L'état d'inflammation ou la présence de lésion tissulaire dans la MC induit l'activation des macrophages et des lymphocytes T par l'interleukine IL-1 β ainsi que le facteur de nécrose tumorale (TNF α) augmente la sécrétion d'IL-6 avec une stimulation ultérieure en aval de la synthèse hépatique de CRP (Ma et *al.*, 2019).

Cependant la CRP sérique n'est pas spécifique à la MC et peut être élevée en réponse à tout processus inflammatoire et/ou infectieux, ce qui signifie qu'il n'est pas un marqueur exclusif d'une maladie inflammatoire de l'intestin (Penna et *al.*, 2021).

7.1.2. La Calprotectine fécale (CF)

Bien que de nombreux biomarqueurs fécaux candidats aient été évalués, la CF est la plus largement disponible et la mieux étudiée. La CF est une protéine cytosolique des neutrophiles liant le calcium et le zinc et dotée d'un large éventail de fonctions intra et extracellulaire, notamment la défense antibactérienne et antifongique (Ma et *al.*, 2019).

La calprotectine se trouve dans divers fluides corporels proportionnellement à la gravité de l'inflammation existante ; en bonne santé, sa concentration dans les selles est environ six fois supérieure à celle du plasma normal, d'où l'idée selon laquelle la mesure de la calprotectine fécale serait probablement un marqueur sensible et spécifique de l'inflammation gastro-intestinale. De faibles concentrations de biomarqueurs (CF < 50 μ g/g) sont associées à un faible risque d'apparition de la MC (Ma et *al.*, 2019).

7.2. Marqueurs immunologiques

7.2.1. Les auto-anticorps anti-ASCA et anti-ANCA

Les modifications de l'immunité humorale associées à la MC comprennent la présence dans le sérum de deux types d'anticorps : les anticorps anti-cytoplasmiques des neutrophiles (ANCA) et les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA). Les premiers constituent un groupe hétérogène d'anticorps, principalement à isotype IgG, ils sont détectés plus fréquemment chez les patients atteints de RCH. Les ASCA, de leur côté, peuvent être de type IgG ou IgA, étant identifiés majoritairement chez les patients atteints de MC (Gisbert et *al.*, 2003). Les tests combinés de ces 2 anticorps sont utiles pour le diagnostic de la MC. Le profil ASCA+/ANCA- augmente la spécificité et la valeur prédictive positive pour le diagnostic de la MC par rapport à ASCA+ en tant que résultat isolé (Esters & Vermeire, 2002).

7.2.2. Anticorps anti-OmpC

Les porines OmpC sont des protéines transmembranaires bactériennes avec une structure en β barrel, qui forme un canal permettant le transport passif des composés hydrophiles (Choi & Lee, 2019). L'anticorps anti-porine C de la membrane externe (OmpC) est un anticorps dirigé contre une protéine de la membrane externe d'*Escherichia coli*. Les IgA anti-OmpC sont positives dans 55 % des cas de MC, 5 à 10 % des cas de Colite Ulcéreuse et 5 % des cas de colite non-MICI (Xiong et *al.*, 2014).

7.2.3. Anticorps anti-Cbir1

La flagelline (Cbir1) est une sous-unité protéique du flagelle, un appendice en forme de fouet qui permet la motilité bactérienne. Le Cbir1 a été identifié comme un antigène immuno-dominant et colitogène de la flore microbienne entérique chez la souris. Traditionnellement, la flagelline était considérée comme un facteur de virulence qui contribue à l'adhésion et à l'invasion des cellules hôtes, mais elle est désormais apparue comme un puissant activateur immunitaire. Après s'être liée au récepteur Toll-like-5 (TLR5), la flagelline active NF- κ B et favorise la production de cytokines pro-inflammatoires (Hajam et *al.*, 2017) (Mitsuyama, 2016). Il a été observé que l'anti-CBir1, un anticorps dirigé contre la flagelline, était associé au

comportement strict des patients atteints de MC (Environ 50 % des patients atteints de la MC présentent une réactivité sérique des IgG à CBir1, contre 6 % des patients atteints de la RCH) ainsi qu'à la durée de leur maladie. En combinaison avec d'autres biomarqueurs sériques, l'anti-CBir1 peut être utilisé pour distinguer la MC de la RCH et évaluer la progression de la maladie (Papp, 2007) (Zhou et *al.*, 2016).

7.2.4. Nouveaux biomarqueurs de la MC

En plus des ASCA, 3 nouveaux anticorps anti-glycanes comme biomarqueurs sérologiques dans le diagnostic des MICI ont également été découverts, notamment les anticorps IgA anti-chitobioside glucidique (ACCA), les anti-laminaribioside glucidique IgG (ALCA) et les anti-mannobioside glucide IgG (AMCA). Le chitobioside est un composant de la chitine glycané à base de N-acétyl-glucosamine, tandis que le laminaribioside est la base structurelle de la laminarine et le mannobioside est un dimère de mannose lié en 1,3. Ces trois antigènes se trouvent tous sur les parois cellulaires des champignons, des levures et des bactéries.

Récemment, deux autres nouveaux anticorps anti-glycane évalués dans le diagnostic des MICI sont les anticorps IgA anti-laminarine (anti-L) et les anticorps IgA anti-chitine (anti-C). La sensibilité des anti-L et des anti-C chez les patients atteints de MICI est relativement faible (17,99 et 10,25 %, respectivement) par rapport aux ASCA et pANCA, mais la spécificité est élevée (96,68 et 97,67 %, respectivement). Par conséquent, la combinaison des anti-L et des anti-C avec les ASCA et les pANCA contribue à la différenciation de la MC de la RCH (Zhou et *al.*, 2016).

8. Diagnostic

8.1. Endoscopie

L'endoscopie par fibre optique flexible, avec sa capacité inhérente d'échantillonnage de tissus, est devenue une modalité majeure dans l'évaluation des patients atteints de la maladie de Crohn suspectée ou connue (Wills et *al.*, 1997).

L'endoscopie gastro-intestinale supérieure (Fibroscope) ou inférieure (Coloscopie) est couramment utilisée pour confirmer le diagnostic de MC, évaluer la localisation de la maladie et obtenir des tissus pour une évaluation histo-pathologique. L'aspect endoscopique de la MC est très variable et change avec l'activité et la durée de la maladie. Dans les cas précoces d'une MC légère, la muqueuse semble normale à l'endoscopie ou de petits ulcères aphteux sont souvent observés. Ces ulcères aphtiques résultent de l'expansion du follicule lymphoïde sous-muqueux. Dans les cas modérés de maladie, les ulcères aphtiques fusionnent en ulcères plus gros, qui peuvent prendre l'apparence d'une étoile (ulcères étoilés). À mesure que la gravité de la maladie augmente, un œdème et des lésions sous-muqueuses peuvent entraîner des calculs de la muqueuse, qui sont plus souvent observés dans la colite MC que dans la RHC. Les patients atteints d'une maladie grave peuvent présenter des ulcères serpiginieux étendus, linéaires et profonds (Gajendran et *al.*, 2018).

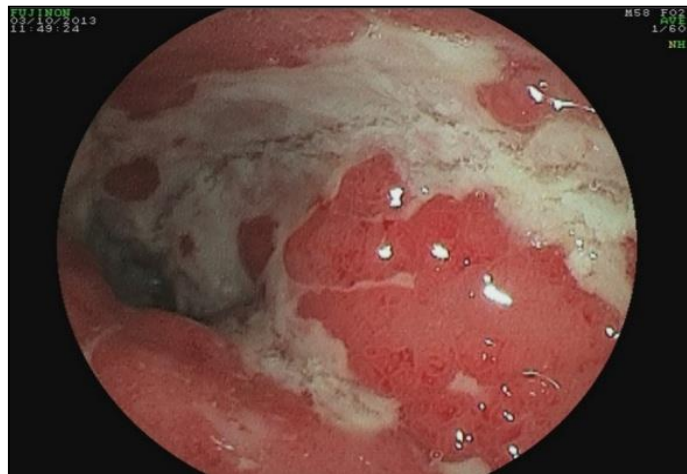


Figure 4 : Photographie d'une endoscopie d'une ulcération iléale longitudinale à fond fibrineux au cours de la maladie de Crohn (Klotz et *al.*, 2015)

8.2. Histologie

L'histologie basée sur au moins deux échantillons prélevés séparément sur au moins cinq sites le long du côlon, y compris le rectum et l'iléon terminal pendant l'iléo-colonoscopie et conservés séparément est reconnue comme étant la référence pour confirmer à la fois le diagnostic et la classification de la maladie (Tontini, 2015).

Le diagnostic de la MC est posé sur la présence de signes évocateurs d'une inflammation chronique focale ou d'extension variable dans la paroi. La présence d'anomalies des cellules de la crypte, un épaissement de la paroi, l'existence inconstante d'un granulome est un argument histologique important au diagnostic (Lamoril *et al.*, 2007).

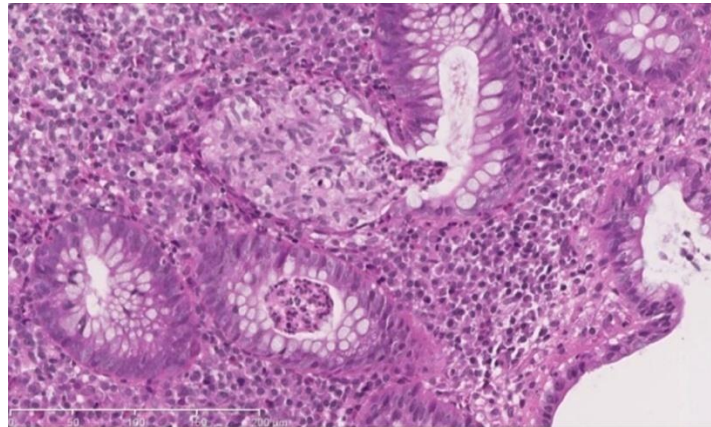


Figure 5 : Observation au microscope d'une analyse histologique d'une muqueuse colique, chez un patient présentant une maladie de Crohn active : crypte et granulome épithelioide et gigantocellulaire sans nécrose caseuse (GX 40) (Klotz *et al.*, 2015).

8.3. Imagerie

Bien que les maladies du côlon et de l'iléon peuvent être identifiées par endoscopie, l'absence ou la présence de ces types de maladies n'exclut pas la maladie dans le reste de l'intestin (Flynn & Eisenstein, 2019).

La radiographie abdominale plane et verticale et la radiographie standard doivent être les premières études d'imagerie chez les patients gravement malades lorsqu'une perforation est suspectée, elle recherche des signes de dilatations segmentaires de l'intestin grêle et/ou du côlon et la présence de fistules ou de sténoses. Leurs principaux avantages résident dans leur portabilité, leur disponibilité, leur faible coût et leur faible exposition aux radiations (Gajendran *et al.*, 2018) (Lamoril *et al.*, 2007).

D'autres examens radiologiques peuvent aussi compléter la radiologie standard pour étudier notamment les zones non explorables par colonoscopie comme l'intestin grêle ou l'iléon (Lamoril *et al.*, 2007).

8.3.1. Echographie

L'échographie est une technique simple, inoffensive, largement disponible et bien tolérée par les patients qui permet de détecter un épaissement de la paroi intestinale, des adénopathies régionales et des complications telles que les abcès. Il est principalement utile dans l'exploration de l'iléon terminal, du côlon ascendant, descendant et sigmoïde ; tandis que le jéjunum, l'iléon proximal, le côlon transverse et le rectum sont plus difficiles à évaluer.

L'administration de produit de contraste ou l'utilisation du Doppler augmente sa sensibilité et sa spécificité, de sorte que, entre des mains expertes, elle est similaire à l'IRM ou à la Tomodensitométrie (Ballester Ferré et *al.*, 2018).

8.3.2. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est la technique de choix dans les cas où l'IRM n'est pas disponible, chez les patients souffrant de claustrophobie ou dans les situations graves nécessitant un diagnostic urgent. Elle permet d'évaluer la présence d'un épaissement de la paroi intestinale, d'adénopathies régionales, d'une atteinte de la graisse mésentérique et de complications telles que les abcès, les rétrécissements ou les fistules. Un contraste oral ou intraveineux est également administré pour rendre certaines parties de l'intestin plus visibles sur l'image (Ballester Ferré et *al.* 2018). La tomodensitométrie montre une sensibilité comprise entre 71 % et 80 % et une spécificité comprise entre 90 % et 98 % (Schreyer et *al.*, 2004). Cependant, la prise de conscience croissante des risques potentiels des rayonnements ionisants en tomodensitométrie a favorisé le développement de techniques d'imageries par résonance magnétique comme alternative à la tomodensitométrie (Mojtahed & Gee, 2018).

8.3.3. IRM

Au cours des 10 dernières années, il y a eu un net passage de la tomodensitométrie vers l'IRM comme principale modalité d'imagerie transversale dans la maladie de Crohn (Mojtahed & Gee, 2018). Il s'agit d'un test doté de sensibilité et de spécificité très élevées pour évaluer la maladie périanale. Elle est réalisée par administration oral ou intraveineuse de produits de contraste (Ballester Ferré et *al.*, 2018).

Les indications standard actuelles de l'IRM chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn comprennent l'évaluation de la répartition de la maladie au moment du diagnostic initial, l'évaluation de l'activité de la maladie chez les personnes présentant des récives symptomatiques, l'évaluation et le suivi de la progression des manifestations extra-intestinales ou extra-luminales de la maladie de Crohn, et la planification du traitement chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn (Mojtahed & Gee, 2018).

L'imagerie IRM présente de nombreux avantages, en plus de l'absence de rayonnement, elle fournit des informations tridimensionnelles statiques et dynamiques de l'intestin grêle, donne une résolution améliorée du contraste des tissus mous avec une incidence plus faible d'événements indésirables par rapport à la tomodensitométrie réalisée avec des agents de contraste iodés. Il présente également certaines limites telles que le coût élevé, la variation dans la qualité de l'image et une résolution spatiotemporelle inférieure (Yoon et *al.*, 2015).

8.4. Examens biologiques

Il n'existe aucun test biologique qui identifie spécifiquement la maladie de Crohn mais les prélèvements sanguins peuvent révéler une anémie, une élévation anormale du nombre de globules blancs, un faible taux d'albumine et d'autres anomalies témoignant de la présence d'une inflammation, comme par exemple l'augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) ou celui du taux de protéine C réactive (CRP), le médecin peut également réaliser des tests hépatiques (Walfish 2022). Plusieurs types d'anticorps sérologiques antimicrobiens ont été identifiés comme étant pertinents pour le diagnostic de la MC, notamment les ASCA, les anti-OmpC, anti-CBir1 et d'autres anticorps antiglycanes nouvellement découverts (AMCA, ALCA, ACCA, Anti-L et Anti-C) (Xiong et *al.*, 2014). Les marqueurs sérologiques existants ont tendance à avoir une faible sensibilité et spécificité, car les maladies auto-immunes, les processus infectieux et les inflammations en dehors du tractus gastro-intestinal peuvent entraîner l'élévation de ces marqueurs. En revanche, les marqueurs fécaux, tels que la calprotectine (CF) et la lactoferrine fécale, ont tendance à être plus spécifiques de l'inflammation intestinale. Cependant, il n'a pas été démontré que la CF est capable de différencier la MC de la RCH (Burakoff et *al.*, 2015).

9. Classification

La classification de Vienne a été élaborée en 1998 pour classer la MC en fonction de l'âge au moment du diagnostic, de la localisation et du comportement de la maladie. En 2005, la classification de Vienne a été modifiée, menant à la classification de Montréal, qui contient les mêmes 3 catégories avec des changements mineurs dans chacune. Les modifications comprenaient une catégorie supplémentaire pour l'âge précoce au moment du diagnostic (≤ 16 ans), un modificateur pour la localisation proximale de la maladie (L1–3, \pm L4) et la séparation de la maladie péri-anale du comportement de la maladie pénétrante comme le démontre le tableau II.

Tableau II : Classification de Vienne et de Montréal de la maladie de Crohn (Aniwan et *al.*, 2017).

Variable	Classification de Vienne	Classification de Montréal
Age du diagnostic (A)	A1 : < 40 ans A2 : \geq 40 ans	A1 : \leq 16 ans A2 : 17 – 40 ans A3 : > 40 ans
Localisation de la maladie (L)	L1 : iléal L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : tractus gastro-intestinalesupérieure*	L1 : iléal L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : tractus gastro-intestinale supérieure*
Comportement de la maladie (B)	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : pénétrant	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : pénétrant P : atteinte péri-anale**

* L4 est ajoutée à L1-L3 en cas de maladie gastro-intestinale supérieure Co-existante (pas exclusive).

** P est ajouté à B1-B3 en cas de maladie péri-anale Co-existante (pas exclusif).

L'expérience acquise dans la conception des essais cliniques de la maladie de Crohn au cours des 25 dernières années a conduit à la création d'un certain nombre de paramètres spécifiques à la maladie pour mesurer l'activité de cette dernière (Loftus & Sandborn, 2002).

Le plus connu d'entre eux est l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI). Cet indice a été utilisé comme principal critère de jugement dans de nombreux essais médicaux qui ont finalement conduit à l'approbation réglementaire de divers médicaments (Walters et *al.*, 2011).

Huit variables déterminent le score CDAI : le nombre de selles liquides, l'étendue des douleurs abdominales, le bien-être général, la survenue de symptômes extra-intestinaux, la nécessité de médicaments anti-diarrhéiques, la présence de masses abdominales, l'hématocrite et le poids corporel (Loftus & Sandborn, 2002). La maladie de Crohn légèrement active est définie par un CDAI 150-220, la maladie de Crohn modérée à sévère a généralement un CDAI 220-450 et la maladie grave est définie par un CDAI > 450 (Lahiff et *al.*, 2013).

La nécessité d'établissement d'un journal du patient sur 7 jours était l'inconvénient majeur du CDAI. Conscients de ces problèmes et pour simplifier les calculs, Harvey et Bradshaw ont modifié le CDAI pour créer l'indice Harvey-Bradshaw [HBI] en utilisant une seule lecture d'une seule journée pour les entrées du journal et en excluant 3 variables : poids corporel, hématocrite, et l'utilisation de médicaments contre la diarrhée (Best, 2006).

L'indice de sévérité endoscopique de la maladie de Crohn (CDEIS) est considéré comme la norme pour évaluer la gravité endoscopique de la MC. C'est un système de notation dans lequel six variables endoscopiques (présence d'ulcères profonds, d'ulcères superficiels, sténose non ulcérée, sténose ulcérée, proportion de surface ulcérée et proportion de surface affectée par la maladie) sont évaluées dans chacun des cinq segments iléo-coliques : Rectum, sigmoïde et côlon gauche, côlon transverse, côlon droit et iléon. Les scores CDEIS vont de 0 à 44 et des scores plus élevés indiquent une maladie plus grave (Koutroumpakis & Katsanos, 2016).

L'indice de Lémann (LI) est un instrument basé sur l'imagerie pour mesurer les lésions structurelles cumulatives de l'intestin chez les patients atteints de MC. Cet indice combine la localisation, la gravité, l'étendue des lésions intestinales, l'endoscopie et les antécédents de résection chirurgicale. Il permet aux cliniciens d'examiner la progression de la maladie et de

mesurer l'impact de différentes stratégies thérapeutiques sur les résultats à long terme des patients atteints de MC (Liu et *al.*, 2018).

10. Prise en charge

Le traitement de la MC dépend de la gravité, de la localisation et du sous-type de la maladie (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Pour l'instant, comme il n'existe aucun antidote contre la MC, l'objectif de la thérapie est d'induire et maintenir les rémissions, minimiser les effets secondaires du traitement, et améliorer la qualité de vie (Sindhu et *al.*, 2021).

11.1. Les aminosalicylates

Les aminosalicylates sont une classe de médicaments qui délivrent le composant actif, la mésalamine, aux tissus cibles (Gade et *al.*, 2020). Les aminosalicylates (par exemple, sulfasalazine, d'acide 5-aminosalicylique, olsalazine) sont efficaces dans les atteintes actives iléales, iléocoliques ou coliques (Lamoril et *al.*, 2007).

L'efficacité et le mécanisme d'action précis des produits à base d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) dans le traitement de la MC sont controversée. Il a été démontré qu'ils inhibent les enzymes cyclooxygénase et lipoxygénase de la voie métabolique de l'acide arachidonique et diminuent ainsi la formation de prostaglandines et de leucotriènes pro-inflammatoires. Environ 20 à 25 % des patients prenant des médicaments à base de 5-ASA arrêtent leurs prises en raison des effets secondaires. Les effets secondaires comprennent des maux de tête, des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements et des éruptions cutanées (Gajendran et *al.*, 2018).

11.2. Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes couramment utilisés sont la cortisone, la prednisone, la prednisolone, l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, la béclométasone et le budésonide. Les corticostéroïdes réduisent l'inflammation et induisent la rémission de la MC active. Ils sont couramment prescrits lorsque les composés 5-ASA sont inefficaces. Ces agents agissent en supprimant la transcription de l'interleukine 17 (IL-17) et le métabolisme de l'acide arachidonique et en stimulant l'apoptose des lymphocytes dans l'intestin (Gade et *al.*, 2020).

Environ 28 % des patients deviennent dépendants aux stéroïdes ; Le budésonide et la prednisolone ne sont pas efficaces pour maintenir la rémission et en raison des effets secondaires associés à une exposition prolongée aux corticostéroïdes (diabète, perte osseuse, hypertension et infections), l'arrêt de ces médicaments et leur remplacement par des agents immunosuppresseurs devrait être un objectif thérapeutique majeur (Torres et *al.*, 2017).

11.3. Les immunosuppresseurs

Les thiopurines et le méthotrexate sont les immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans la prise en charge de la MC (Gajendran et *al.*, 2018). Ces immunosuppresseurs ne doivent être envisagés qu'en traitement d'entretien. Plusieurs études ont rapporté que l'utilisation de la thiopurine dans la maladie de Crohn est associée à une réduction du recours à la chirurgie et présente un bénéfice modeste dans le maintien de la rémission.

Les thiopurines doivent être utilisées avec prudence chez les jeunes et chez les personnes âgées présentant un risque accru de développer une tumeur maligne. Malgré certaines preuves d'efficacité, le méthotrexate a été peu utilisé dans le traitement des MICI, probablement parce que les MICI touchent principalement les jeunes et sont contre-indiquées chez les femmes enceintes. Compte tenu d'un rapport bénéfice-risque favorable, le méthotrexate est de plus en plus utilisé pour traiter la maladie de Crohn (Torres et *al.*, 2017).

11.4. Les Anti-facteurs de nécrose tumorale (anti-TNF α)

Les patients atteints de MC produisent trop de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), une protéine qui aide à réguler les cellules immunitaires et l'inflammation dans le corps. Une quantité disproportionnée de TNF- α peut provoquer une activation immunitaire excessive, entraînant une inflammation intestinale et symptômes de la MC (Gade et *al.*, 2020).

Les anticorps monoclonaux anti-TNF- α , tels que l'Infliximab (IFX) et l'Adalimumab (ADA), exercent des effets thérapeutiques en inhibant les réponses inflammatoires et les lésions tissulaires associées au TNF- α (Cai et *al.*, 2021). Les médicaments anti-TNF- α sont les agents les plus puissants disponibles pour traiter la maladie de Crohn, mais leur utilisation est limitée aux patients qui n'ont pas répondu au traitement aux stéroïdes ou aux thiopurines (Torres et *al.*,

2017). Ils peuvent être utilisés en première intention en cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, car l'utilisation prolongée des corticostéroïdes peut entraîner une tolérance, ce qui signifie que le corps nécessite des doses de plus en plus élevées pour obtenir le même effet (Klotz et *al.*, 2015).

11.5. Inhibiteurs de JAK (Janus Kinase)

Ces dernières années, de nombreuses études axées sur la voie JAK-STAT ont proposé de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer le traitement des MICI. Les protéines JAK, une famille de tyrosine kinases intracellulaires comprenant JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2), jouent un rôle dans la transmission de signaux médiés par les cytokines via la voie STAT. Ces kinases sont activées par divers récepteurs de cytokines, entraînant une inflammation par la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, ainsi que l'activation des lymphocytes B (Bretto et *al.*, 2023). Dans les MICI, les cytokines associées à la pathogenèse de la maladie comprennent l'IL-5, l'IL-9, l'IL-13 et l'IL-33 pour la RCH, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-27 et l'interféron (IFN)- γ pour la MC et IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-23 et TNF- α pour les deux (Núñez et *al.*, 2023).

Plusieurs inhibiteurs de JAK ont été approuvés au fil des années, trois d'entre eux peuvent être utilisés pour traiter les patients atteints de MC modérée à sévère : le Tofacitinib, le Filgotinib et le Upadacitinib ; ces médicaments bloquent l'activation de la voie JAK/STAT ainsi que l'activité de plusieurs cytokines impliquées dans la médiation de l'inflammation est stoppée (Bretto et *al.*, 2023) (Rogler, 2020).

11.6. Médicaments anti-IL-12/IL-23

L'IL-12 et l'IL-23 sont d'importantes cytokines pro-inflammatoires dans l'inflammation intestinale, principalement produites par les cellules présentatrices d'antigènes. L'IL-12 est composée des sous-unités p35 et p40, et l'IL-23 est composée des sous-unités p40 et p19. Des études précliniques ont suggéré que l'IL-12 et l'IL-23 sont impliquées dans le processus physiopathologique des MICI et jouent un rôle dans l'induction et le maintien de l'inflammation intestinale. Plusieurs études ont suggéré que les antagonistes de l'IL-12/23 constituent des

options thérapeutiques potentielles pour le traitement des MICI (Cai et al., 2021).

L'Ustekinumab (CNTO 1275) et le Briakinumab (ABT-874) sont des médicaments biologiques qui suppriment l'activation du système immunitaire et réduisent l'inflammation associée à la maladie de Crohn. Ce sont des anticorps monoclonaux IgG qui ciblent la sous-unité p40 commune des interleukine-12 et interleukine-23 (IL-12/23p40). Ils peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. De nombreuses personnes atteintes de la maladie de Crohn échouent à un traitement conventionnel à base de corticostéroïdes ou à un traitement à base de produits biologiques (par exemple l'Infliximab) ou développent des effets secondaires importants. Un médicament tel que l'Ustekinumab peut constituer une alternative efficace pour ces personnes) (Davies et al., 2019) (MacDonald et al., 2016)

11.7. La chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue en grande partie le dernier recours dans la prise en charge de la maladie de Crohn et est utilisée pour le traitement de complications spécifiques et lorsque le traitement médical s'est révélé inadéquat (Wills et al., 1997). La chirurgie est indiquée dans un certain nombre de situations, notamment la MC sténosante accompagnée de symptômes obstructifs, la MC fistulisée ou péri-anales accompagnée de complications infectieuses ou de problèmes liés au drainage de la fistule, l'échec d'un traitement médical, la dépendance aux stéroïdes, la dysplasie ou le cancer (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Parmi les chirurgies existantes il y'a la résection intestinale et l'astomie (Sindhu et al., 2021). En général, une révision endoscopique est indiquée entre 3 et 6 mois après l'intervention chirurgicale (Ballester Ferré et al., 2018).

11.8. Alimentation

La MC implique un catabolisme et besoins énergétiques accrus, ce qui donne lieu à une incidence élevée de malnutrition énergétique et protéique. C'est pourquoi le soutien nutritionnel est essentiel dans le traitement des patients. De plus, la nutrition entérale (EN) est recommandée comme traitement de première intention pour induire une rémission de la MC (Ballester Ferré

et *al.*, 2018). Après avoir administré de l'EN à leurs patients pendant 3 semaines, Voitk et *al.*, en 1970 ont noté une amélioration des indices inflammatoires et des états nutritionnels, ce qui les a amenés à proposer l'EN comme traitement primaire. En tant que thérapie primaire, l'EN fournit les besoins nutritionnels quotidiens complets grâce à des formulations liquides administrées par voie orale ou via des sondes nasogastriques ou de gastrotomies sur une période de 6 à 8 semaines. La nutrition entérale a montré son efficacité dans le contrôle de l'activité de la maladie, le maintien d'une rémission clinique et la lutte contre la malnutrition chez les patients atteints de la MC (Hansen & Duerksen, 2018).

1. La Barrière intestinale

La barrière intestinale est une entité fonctionnelle complexe, tant en ce qui concerne les cellules qui la composent que les éléments mécaniques et biochimiques qui y sont associés. C'est la première barrière rencontrée par les bactéries intestinales, les agents pathogènes et les antigènes alimentaires, elle assure une homéostasie constante avec le contenu luminal de l'intestin (Hugot & Viala, 2015).

La barrière intestinale est composée de plusieurs couches. La couche externe comprend la couche de mucus, le microbiote intestinal commensal et les protéines de défense telles que les peptides antimicrobiens (AMP) et les immunoglobulines de sécrétion de type IgA. Les cellules épithéliales intestinales (CEI) constituent la couche intermédiaire, tandis que la partie interne est composée de cellules immunitaires de l'immunité innée et adaptative (Di Tommaso *et al.*, 2021).

Les cellules souches pluripotentes épithéliales intestinales résident dans les cryptes (cryptes de Lieberkühn) et génèrent des cellules qui migrent vers les villosités supérieures où a lieu leur différenciation finale. Bien que la plupart des cellules de la monocouche soient des entérocytes, les divers rôles joués par l'épithélium intestinal découlent de la présence d'autres cellules spécialisées dans la sécrétion de mucus (cellules caliciformes), la sécrétion de défensines (cellules de Paneth), la sécrétion d'hormones et de neuropeptides (cellules entérochromaffines) et l'absorption d'antigènes à partir de la lumière intestinale (cellules M) (Salvo Romero *et al.*, 2015).

La présence de jonctions serrées intercellulaires entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries du lumen. Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées (Kökten *et al.*, 2016).

1.1. La paroi intestinale saine

L'épithélium intestinal constitue une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes) sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes de la lumière intestinale. Des peptides antimicrobiens sont synthétisés et sécrétés dans le mucus par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et leurs propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées.

Les antigènes présents sur les bactéries lumineuses peuvent être détectés et internalisés via endocytose par les cellules M présentes dans l'épithélium pour être ensuite transférés aux cellules dendritiques présentes dans le dôme sous-épithélial au niveau des plaques de Peyer. Cette reconnaissance lumineuse des bactéries pathogènes permet de les éliminer avant qu'elles se multiplient et envahissent la muqueuse.

Lorsque des bactéries réussissent à envahir la muqueuse, leurs antigènes peuvent également être reconnus par les cellules dendritiques (DC) au niveau de la lamina propria. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les DC activés présentent ces antigènes aux LT CD4⁺ naïfs pour induire leur activation et différenciation. Les lymphocytes B (LB) sont également activés par ces antigènes afin de sécréter des Immunoglobulines A (IgA) qui vont protéger les muqueuses (Kökten et *al.*, 2016).

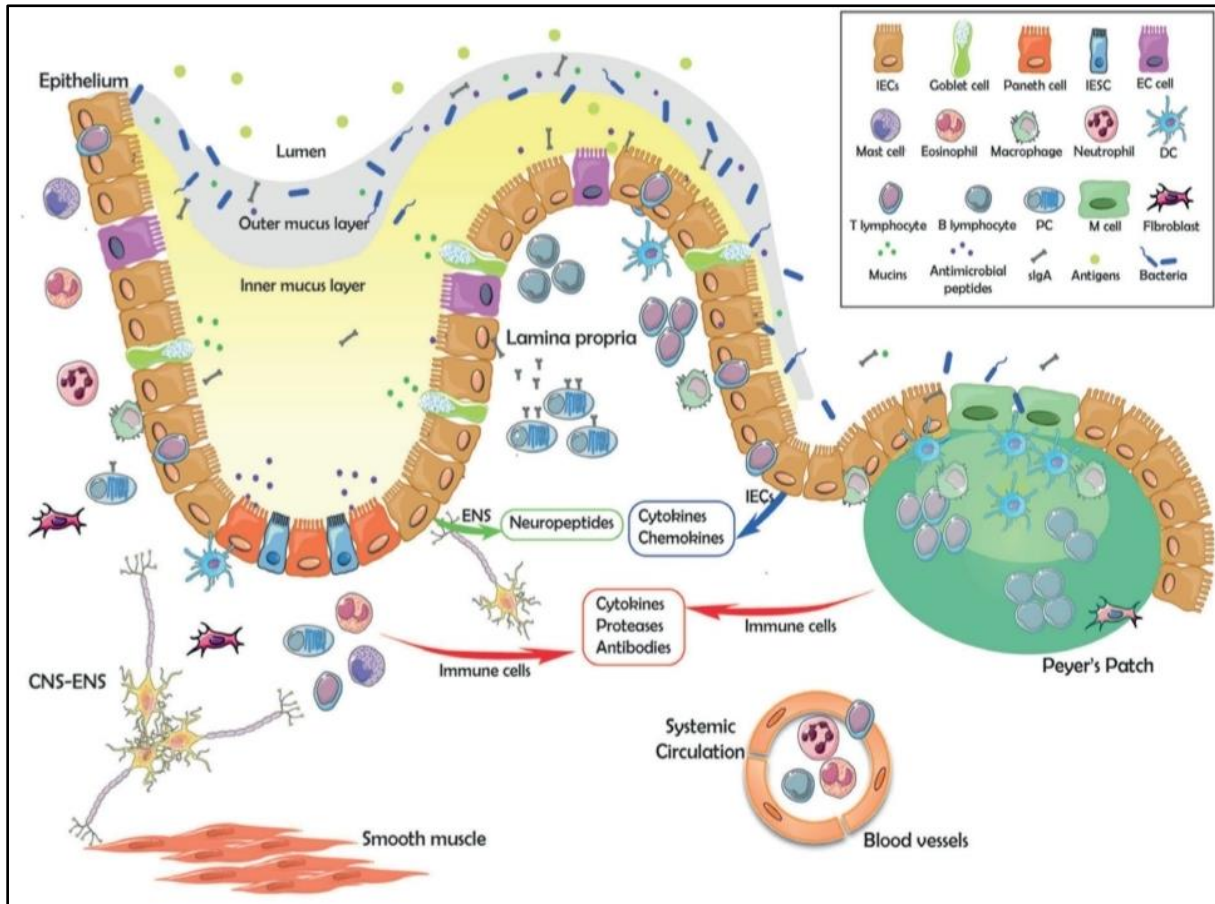


Figure 6 : Anatomie et composants de la barrière intestinale. La muqueuse intestinale comprend une couche de cellules épithéliales colonnaires polarisées et une région sous-épithéliale qui contient la lamina propria, le système nerveux entérique, le tissu conjonctif et les couches musculaires. L'épithélium comprend des entérocytes, des cellules caliciformes (qui synthétisent et libèrent les mucines), des cellules de Paneth (qui synthétisent des peptides antimicrobiens), des cellules entérochromaffines (qui produisent des hormones et d'autres substances) et des cellules souches intestinales. Au-dessus de la barrière épithéliale se trouve la couche de mucus interne (impénétrable aux bactéries), qui contient du glycocalyx ; cette couche se trouve à son tour sous-jacente à la couche de mucus externe, qui contient le microbiote, les IgA sécrétés, les mucines et les peptides antimicrobiens. Les lymphocytes intraépithéliaux se trouvent au-dessus de la membrane basale, sous la jonction serrée. La lamina propria comprend un tissu lymphoïde diffus composé de macrophages, de cellules dendritiques, de plasmocytes, de lymphocytes T et parfois de neutrophiles, et un tissu lymphoïde structuré constitué de plaques de Peyer, qui contiennent des cellules M, des cellules dendritiques et des lymphocytes (CNS : Système nerveux central ; ENS : Système nerveux entérique ; IEC : Cellule épithéliale intestinale ; ISC : Cellule souche intestinale ; ECC : Cellule entérochromaffine ; sIgA : IgA de sécrétion) (Salvo Romero et *al.*, 2015).

1.2. Altération de la barrière intestinale

De multiples voies d'activation du système immunitaire qui se chevauchent sont dérégulées dans la maladie de Crohn. L'épithélium intestinal, représentée par une couche unique importante d'épithélium cylindrique, produit du mucus et des facteurs antimicrobiens, établissant une zone tampon entre le contenu luminal et lui-même. Un défaut dans l'un des composants de la barrière peut entraîner la perturbation de cette zone tampon (Torres et *al.*, 2017) contribuant ainsi à une activation excessive du système immunitaire muqueux, suivi de l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients atteints de MC (Kökten et *al.*, 2016).

Les facteurs environnementaux (tabac, stress, alimentation...etc.) et génétiques (polymorphismes génétiques) contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries « protectrices » et l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères ». Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir ainsi la lamina propria (Kökten et *al.*, 2016).

2. Altération de la composante du microbiote intestinale

L'intestin de l'homme est colonisé par des milliards de micro-organismes viraux, fongiques, bactériens, collectivement appelés microbiote. Ils sont présents sur toutes les surfaces des barrières. Le tractus gastro-intestinal, en particulier l'iléon distal et le côlon, contient le plus grand nombre et la plus grande diversité de bactéries (Chang, 2020).

L'intestin des mammifères profite de son association avec ces bactéries commensales symbiotiques qui permettent le déroulement de nombreux processus physiologiques normaux, tels que la digestion et la production de nutriments. Plus important encore, le microbiote intestinal est crucial pour la protection contre la colonisation par des agents pathogènes, le

développement et la régulation du système immunitaire (Ahluwalia et al., 2017).

Les patients atteints de MC présentent une diversité d'espèces microbiennes réduites et une composition microbienne plus instable au fil du temps par rapport aux individus sains. Ce phénomène est appelé dysbiose microbienne. Les changements les plus décrits sont la réduction des *Firmicutes* et des *Bacteroides*, et une augmentation des *Actinobactéries* et des *Protéobactéries* (De Bruyn & Vermeire, 2017).

Une augmentation relative des *protéobactéries*, principalement *E.coli*, a été observée chez des patients atteints de MC, en particulier au niveau du microbiote associé aux muqueuses, par rapport aux échantillons fécaux. La souche *E. coli* associée à la MC est dotée de propriétés pro-inflammatoires. La souche invasive de *E.coli* (AIEC : Adherent Invasive Escherichia coli) a été isolée à l'origine chez des patients adultes atteints de MC. L'augmentation des bactéries pathogènes capables d'adhérer à l'épithélium intestinal affecte la perméabilité de l'intestin, modifie la diversité et la composition du microbiote intestinal et induit des réponses inflammatoires en régulant l'expression de gènes inflammatoires, conduisant ainsi à l'induction d'une inflammation intestinale (Nishida et al., 2018).

En revanche, certaines sous-populations microbiennes pourraient conférer une protection contre les maladies. Les bactéries appartenant au phylum des *Firmicutes* sont souvent moins fréquentes chez les personnes atteintes de MC. En particulier, l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, une bactérie productrice de butyrate appartenant au phylum *Firmicutes*, cette espèce survient moins fréquemment chez les patients atteints de MICI que chez les témoins sains et est inversement corrélée à la gravité de la récurrence endoscopique après résection (Ananthakrishnan, 2015). Des études ont montré que les cellules mononuclées du sang périphérique humain (PBMC) stimulées par *F. prausnitzii* induisent la production de la cytokine IL-10 et inhibent la production de cytokines inflammatoires, telles que l'IL-12 et l'IFN- γ (Nishida et al., 2018).

Plusieurs autres agents sont décrits pour être impliqués dans la MC : *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis* produisant une entérotoxine, *Mycobacterium avium* sous-espèce paratuberculosis (MAP)...etc (Rahmouni et al., 2016). Les bactéries du groupe MAP (*Mycobacterium avium* sous-espèce paratuberculosis), induisent, chez les ruminants, une

entérocolite granulomateuse chronique qui présente une histologie similaire à celle observée dans les MICI, son évolution temporelle est également semblable à celle des MICI. Ces bactéries ont été retrouvées avec une fréquence augmentée chez des patients atteints de MC, mais son rôle précis reste controversé.

Bacteroides fragilis : C'est un sous-groupe de souches de *Bacteroides fragilis*, nommé ETBF (*Bacteroides fragilis entérotoxigène*), elle sécrète une métalloprotéase pro-inflammatoire stimulant la forte expression de l'interleukine-17 (IL-17). En outre, la perméabilité des cellules épithéliales intestinales peut être augmentée en raison de la présence de l'entérotoxine de *B. fragilis* (BFT), ce qui entraîne une intensification dans l'internalisation de différentes bactéries entériques (Zamani et al., 2017).

Clostridium spp : Une grande variété de toxines, et d'autres enzymes protéolytiques, qui augmentent la perméabilité de la muqueuse et permettent la pénétration en profondeur des bactéries, sont produites par des souches de *Bacteroides* et de *Clostridium*. Ces bactéries présentent des facteurs de virulence nécessaires pour coloniser l'intestin, traverser la barrière épithéliale, interagir avec les macrophages, et induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules infectées et les macrophages (Rahmouni et al., 2016).

Listeria monocytogenes : C'est un bacille à Gram positif, il est un pathogène d'origine alimentaire responsable de la listériose, une infection souvent fatale évoluant en septicémie et méningite (surtout chez le nouveau-né). Des observations récentes indiquent que cette bactérie peut être responsable, chez la personne immunocompétente, d'une inflammation de la muqueuse évoluant en gastro-entérite fébrile. *L. monocytogenes* peut pénétrer soit directement par la muqueuse par l'entérocyte, soit indirectement, via les plaques de Peyer (Miranda-Bautista et al., 2014) (Rahmouni et al., 2016).

3. Autophagie

Le terme autophagie ou « auto-alimentation », fait principalement référence à un processus de dégradation lysosomiale intracellulaire destiné au recyclage des protéines à demi vie longue ou bien celle endommagées pour le maintien de l'homéostasie cellulaire normale.

L'autophagie est un processus essentiel à la survie cellulaire qui agit en dégradant les protéines et les lipides membranaires, fournissant ainsi des acides aminés et des acides gras libres pouvant être utilisés à la fois pour la synthèse des protéines et la production de l'ATP (Salem et *al.*, 2015).

L'autophagie joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative, notamment dans la régulation de la mort cellulaire, la reconnaissance et la présentation des antigènes et leur élimination afin d'assurer l'homéostasie des LT et LB. Par ailleurs, il a été démontré que l'autophagie est un processus fortement impliqué dans l'apparition de maladies auto-immunes et de l'inflammation chronique (Kökten et *al.*, 2016).

L'autophagie est regroupée en trois grandes catégories : la microphagie (micro-autophagie), l'autophagie médiée par une chaperonne (CMA) et la macrophagie (macro-autophagie) (Alula & Theiss, 2023). La macro-autophagie est découverte comme un processus catabolique caractérisé par la séquestration des matériaux à dégrader dans des auto-phagosomes à double membrane, qui sont ensuite fusionnés avec des lysosomes pour être dégradés. La micro-autophagie est une forme non sélective d'autophagie, par laquelle les matériaux cytoplasmiques à dégrader sont engloutis via l'invagination des membranes lysosomiales/vacuolaires. L'autophagie médiée par les chaperonnes est une forme d'autophagie sélective reposant sur la présentation de chaperonnes via certains motifs cibles dans les protéines substrats et les chaperonnes lysosomiales (Shao et *al.*, 2021).

3.1. Mécanisme d'autophagie à l'état sain

Le processus autophagique se déroule à travers plusieurs phases distinctes : initiation, élongation du phagophore, fermeture, maturation des auto-phagosomes et dégradation (Salem et *al.*, 2015). La voie de l'autophagie est étroitement régulée par plusieurs voies de signalisation, notamment la voie mécaniste cible de la Rapamycine (mTOR), qui inhibe l'autophagie en présence de nutriments et de facteurs de croissance, et aussi la voie de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), qui stimule l'autophagie en réponse à l'épuisement énergétique.

La première étape de l'autophagie est la formation d'une structure membranaire appelée membrane d'isolement ou phagophore. Celle-ci est initié par l'activation d'un complexe de protéines, appelé complexe ULK1 (Unc-51-like kinase 1). ULK1 régule la protéine transmembranaire ATG9, qui agit comme initiateur de la formation du phagophore en recrutant des lipides provenant de diverses sources cellulaires (Alula & Theiss, 2023).

Le complexe Beclin 1 est un régulateur clé de l'élongation des phagophores, il est composé de Beclin 1, d'ATG14, de sous-unité catalytique de phosphatidylinositol 3-kinase de type 3 (PIK3C3) et de la sous-unité régulatrice de phosphatidylinositol 3-kinase 4 (PIK3R4).

Beclin1 et ATG14 sont phosphorylés par le complexe ULK1, favorisant ainsi la formation du complexe PIK3C3 pour convertir le phosphoinositide (PI) en lipides PIP3 (Phosphatidylinositol). La chaîne légère 3 associée aux microtubules (LC3) est traitée par ATG4 pour produire LC3I. Ce dernier est ensuite activé par clivage protéolytique de sa région C-terminale par la cystéine protéase ATG4. Ensuite, ATG3 et ATG7 conjuguent la phosphatidyléthanoamine (PE) à LC3I, produisant la forme lipidée, appelée LC3II, qui est liée à la membrane de l'auto-phagosome en formation. L'élongation est ensuite dirigée par ATG12, ATG5 et ATG16L1 jusqu'à ce que l'auto-phagosome soit fermé par deux bicouches membranaires lipidiques interne et externe distinctes. Au fur et à mesure que le phagophore se forme, le matériel cytoplasmique peut être englouti sans discernement ou une cargaison spécifique peut être sélectionnée via des molécules adaptatrices (SQSTM1) (Alula & Theiss, 2023). Enfin, l'auto-phagosome chargé mûrit par fusion avec le lysosome, favorisant la dégradation du contenu auto-phagosomale par les enzymes lysosomiales (Glick et *al.*, 2010).

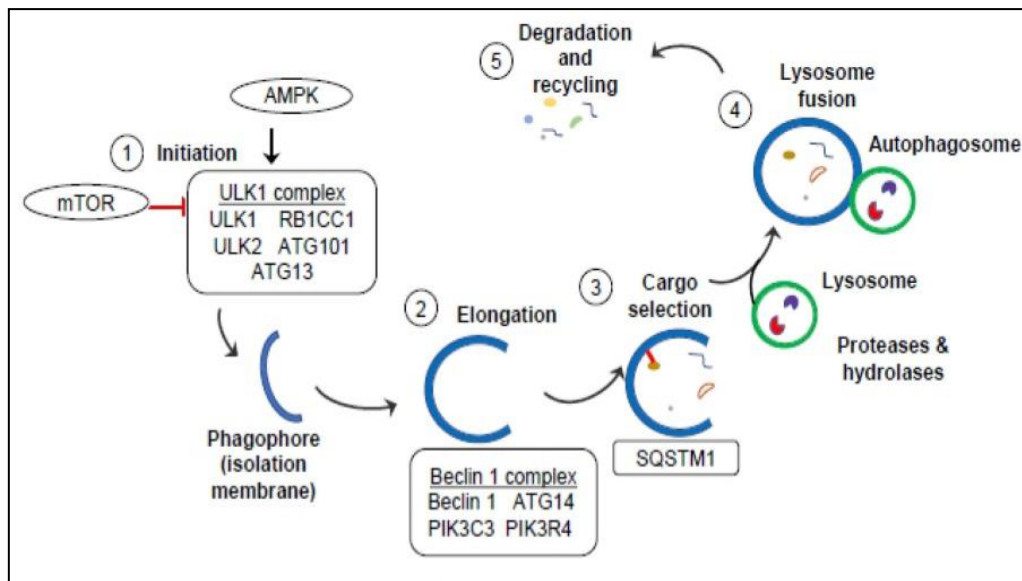


Figure7 : Schématisation de la voie de l'autophagie. (1) la protéine mTOR inhibe l'initiation de l'autophagie, tandis que le stress (tel qu'une infection bactérienne ou la présence des espèces réactives de l'oxygène) active l'AMPK qui favorise l'activation du complexe ULK1 conduisant à la formation d'un phagosome. (2, 3) La formation du complexe Beclin-1 facilite l'élongation du phagosome et l'engloutissement de la cargaison dans l'auto-phagosome entièrement formé. (4, 5) Les lysosomes contenant des enzymes digestives (protéases et hydrolases) fusionnent avec l'auto-phagosome où la cargaison est dégradée (Alula & Theiss, 2023).

3.2. Autophagie dans la MC

Un dysfonctionnement dans l'autophagie peut entraîner une altération de la clairance bactérienne et une susceptibilité accrue aux infections. La dérégulation de l'autophagie a été impliquée dans un certain nombre de maladies, notamment le cancer, les troubles neurodégénératifs, les infections, les maladies auto-immunes, les troubles métaboliques et la MC. La dérégulation de l'autophagie a été impliquée dans la pathogenèse de la MC. Des études génétiques ont identifié les gènes ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2, ULK1, ATG4 et TCF4 comme facteurs de susceptibilité à cette maladie. On pense que les allèles de susceptibilité à la MC altèrent le processus d'autophagie, conduisant à une accumulation de composants cellulaires endommagés, conduisant à une reconnaissance et une élimination bactériennes intracellulaires inefficaces et générant en conséquence une inflammation accrue dans l'intestin (Alula & Theiss, 2023).

- **La variante génétique ATG16L1 T300A**

La mutation T300A du gène ATG16L1 est associée à un risque accru de développer une MC, et plusieurs études ont suggéré que cette mutation pourrait altérer l'autophagie dans les cellules épithéliales intestinales et des cellules immunitaires, contribuant ainsi au développement de cette maladie (Alula & Theiss, 2023).

Certaines études ont montré que le déficit en ATG16L1 supprime la capacité des cellules à former des auto-phagosomes, ce qui entraîne la perturbation de l'absorption de l'antigène et une clairance insuffisante des bactéries entériques ainsi qu'un état hyper-inflammatoire caractérisé par une sécrétion accrue d'IL1 β , d'IL18 et d'IL6. Cette carence pourrait affecter la composition du microbiote en favorisant la croissance des souches d'AIEC et d'*Y. enterocolica* lors de la survenue des poussées chez les patients atteints de maladie de Crohn à localisation iléale. Des études sur la variante commune d'ATG16L1 associée au risque, à savoir le mutant T300A, ont rapporté l'existence d'un fort impact sur le contrôle des bactéries et la génération de réponses des lymphocytes T CD4+ spécifiques à l'antigène en raison d'une réponse immunitaire innée altérée (Salem et *al.*, 2015).

4. Système immunitaire intestinale

Le système immunitaire des muqueuses du tractus gastro-intestinal est un système complexe à multiples facettes impliquant une interaction entre plusieurs composants, qui fonctionnent pour maintenir un état de non-réactivité aux bactéries commensales non pathogènes, aux auto-antigènes et aux antigènes alimentaires, tout en assurant une protection de l'hôte contre les organismes pathogènes et en préservant l'intégrité de la muqueuse intestinale. Cet équilibre homéostatique entre le système immunitaire intestinal et sa charge en antigènes est une ligne fine que le système immunitaire gastro-intestinal doit parcourir, et lorsqu'il est perturbé cela peut entraîner des dysfonctionnements et des maladies du tractus gastro-intestinal, notamment l'apparition des MICI (Dubinsky, 2008).

Le système immunitaire associé aux muqueuses (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) comprend environ 80 % des cellules immunitaires de l'organisme et constitue le plus important système lymphoïde chez les mammifères. Le MALT possède des sites inducteurs, où

les lymphocytes naïfs sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et des sites effecteurs, où les cellules effectrices contrôlent localement les agents étrangers. Par exemple, le tissu lymphoïde associé au tractus digestif (gut-associated lymphoreticular tissue, GALT) comprend les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, l'appendice ou encore les amygdales, organes lymphoïdes organisés qui constituent les principaux sites d'induction des réponses immunitaires intestinales. Les sites effecteurs muqueux sont constitués par l'épithélium de revêtement où se concentrent les lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE) et les anticorps sécrétoires, notamment les IgA sécrétoires (S-IgA). Le compartiment sous-épithélial, ou chorion, constitue un site effecteur diffus où s'accumulent les cellules effectrices (cellules NK-like, macrophages, lymphocytes B et T) (Reumaux et *al.*, 2003).

5. Rôle de l'immunité innée dans la MC

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Contrairement à la réponse adaptative, la réponse immunitaire innée est non spécifique et ne confère pas de mémoire immune (Geremia et *al.*, 2014). Elle est assurée par les fonctions de la barrière de la muqueuse intestinale, les protéines antibactériennes, le pH acide de l'estomac pour limiter la croissance microbienne, les cellules immunitaires innées et les différentes cytokines (Guan, 2019).

Les cellules du système immunitaire inné peuvent détecter le microbiote intestinal et répondre aux motifs structuraux conservés présents sur les micro-organismes, connus sous le nom de motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), cette réponse est réalisée de manière non spécifique. Cela permet le déclenchement de réponses inflammatoires rapides et efficaces contre l'invasion microbienne (Geremia et *al.*, 2014).

5.1. Les peptides antimicrobiens (AMP)

Les peptides antimicrobiens (AMP) sont une classe de peptides généralement composés de 12 à 50 résidus d'acides aminés. Ce sont des effecteurs importants du système immunitaire inné et forment la première ligne de défense pour se protéger contre les infections pathogènes. Ces molécules ont évolué pour offrir une large gamme de protection contre divers pathogènes, notamment les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les virus, les archées, les

champignons et les parasites. D'abord grâce à leur activité antimicrobienne directe et ensuite grâce à leur capacité à modifier le système immunitaire en modulant les réponses immunitaires innées et adaptatives. Les AMP constituent une famille largement distribuée dans diverses formes de vie, des micro-organismes aux humains. Les AMP sont produites par des cellules épithéliales intestinales spécifiques, des cellules de Paneth, ainsi que par des cellules immunitaires du tractus gastro-intestinal (Duarte-Mata & Salinas-Carmona, 2023) (Gubatan et *al.*, 2021) (Luo & Song, 2021).

Les familles des AMP les plus étudiées sont les défensines et les cathélicidines (Duarte-Mata & Salinas-Carmona, 2023). En raison de leur charge positive, les défensines peuvent lyser les bactéries ou inhiber leur croissance par différents mécanismes, notamment en perméabilisant la membrane bactérienne chargée négativement et en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Ils peuvent également neutraliser les toxines bactériennes sécrétées pour réduire l'infection bactérienne (Wills et *al.*, 1997).

Les deux principales classes connues de défensines comprennent les α -défensines et les β -défensines. Les humains expriment six isotypes des α -défensines sous forme de granules de neutrophiles et de cellules de Paneth appelées peptides neutrophiles humains (HNP). Les défensines humaines 5 et 6 (HD5 et HD6) sont les seules α -défensines produites dans le tractus gastro-intestinal par les cellules de Paneth). Les β -défensines sont exprimées par les entérocytes de l'intestin grêle et du gros intestin. Les β -défensines intestinales les plus décrites comprennent les β -défensines humaines 1 à 4 (hBD-1, hBD-2, hBD-3 et hBD-4) (Duarte-Mata & Salinas-Carmona, 2023) (Gubatan et *al.*, 2021) (Wills et *al.*, 1997).

La cathélicidine, également connue sous le nom de LL-37 ou hCAP18, est un peptide antimicrobien, exprimé par des cellules épithéliales différenciées du côlon ainsi que par des cellules immunitaires résidentes dans le tractus gastro-intestinal, notamment les neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les mastocytes. Son principal mécanisme d'activité à des concentrations élevées consiste à perturber les membranes bactériennes, leurs fonctions immuno-modulatrices se produisent à des concentrations nettement plus faibles (Gubatan et *al.*, 2021). Des études récentes ont montré que le LL-37 est impliqué dans la physiopathologie de divers troubles inflammatoires. Cependant, il existe peu de rapports faisant état d'une expression de LL-37 dans les MICI. Une étude a montré que l'expression de l'ARNm muqueux

de LL-37 est plus élevée chez les patients atteints de RCH par rapport à son taux chez les patients atteints de la MC (Kusaka et *al.*, 2017).

5.2. Mutation du gène NOD et la maladie de Crohn

Les récepteurs NOD-Like (NLR) sont une famille de 23 récepteurs intracellulaires (PRR) capables de répondre aux agents pathogènes envahisseurs et aux signaux de stress endogènes grâce à la reconnaissance des motifs PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), y compris les molécules de surface bactériennes, et les motifs moléculaires associés au danger (DAMP), tels que l'ATP ou l'acide urique. NOD1 (CARD4) et NOD2 (CARD15) ont été les premiers découverts et sont donc les deux membres les plus étudiés de la famille NLR. NOD1 est fortement exprimé et reconnaît l'acide γ D-glutamyl-mésodiaminopimélique (iE-DAP), présent dans toutes les bactéries à Gram négatif ainsi que dans certaines bactéries à Gram positif (c'est-à-dire *Bacillus* et *Listeria*). NOD2 est exprimé dans divers types de cellules et détecte le muramyl dipeptide (MDP), un motif conservé dans toutes les bactéries Gram-négatives et Gram-positives (De Bruyn & Vermeire, 2017).

Grâce à leurs régulations de la production des cytokines/chimiokines pro-inflammatoires, des peptides antimicrobiens, de l'immunité adaptative et de l'autophagie, NOD1 et NOD2 peuvent favoriser l'homéostasie intestinale en améliorant la fonction de barrière épithéliale et la résistance à l'invasion des agents pathogènes pouvant conduire à une colite infectieuse (Trindade & Chen, 2020).

Les mécanismes par lesquels les variantes de NOD2 contribuent à la pathogenèse de la MC restent mal-élucidés, mais plusieurs hypothèses ont été proposées. La première suggère que les variantes génétiques de NOD2 altèrent la reconnaissance et la clairance bactérienne et conduisent ainsi à un état inflammation anormal par des voies de signalisation indépendantes de NOD2. Les cellules de Paneth situées dans les cryptes de l'intestin grêle et sécrétant des protéines et des peptides antibactériens tels que les α -défensines expriment fortement NOD2. Notamment, les variantes du gène NOD2 associés à la MC confèrent une susceptibilité au développement de lésions iléales, mais pas coliques, ce qui correspond à l'emplacement des cellules de Paneth. De plus, une expression altérée des α -défensines a été observée chez les patients atteints de MC iléale.

Une autre hypothèse reliant certaines variantes de NOD2 au développement de la MC implique le rôle récemment découvert de NOD2 et son implication dans la voie de l'autophagie. NOD2 interagit et recrute la protéine de l'autophagie ATG16L1 sur la membrane plasmique au niveau des sites d'entrée bactériens. De plus, la stimulation par NOD2 favorise la formation d'auto-phagosomes dans la cellule hôte. Les variantes NOD2 associés à la MC sont incapables de recruter ATG16L1 et en conséquence présentent un mécanisme d'autophagie altéré en réponse aux bactéries (Sheedy et *al.*, 2017).

La dernière hypothèse suggère que NOD2 régule négativement la signalisation des récepteurs TLR et que les mutations de NOD2 entraînent un dérèglement de la signalisation des TLR et provoque une inflammation accrue. De manière constante, la production d'IL-12 induite par le TLR est augmentée dans les macrophages et les DC déficients en gène NOD2. Ce modèle ne propose que NOD2 agisse comme un frein pour amortir les réponses immunitaires et que les mutations sur NOD2 favorisent la réponse Th1 dérégulée médiée par le TLR dans l'intestin. De plus, NOD2 régule positivement la production d'IL-10 en réponse à une stimulation microbienne, tandis que les variantes de NOD2 associés à la MC inhibent la transcription de l'IL-10 induite par le MDP dans les monocytes humains. Ce dernier reflète probablement, en partie, l'altération globale des réponses immunitaires au MDP dans les cellules homozygotes portant des mutations NOD2 associées à la MC (Cai et *al.*, 2021).

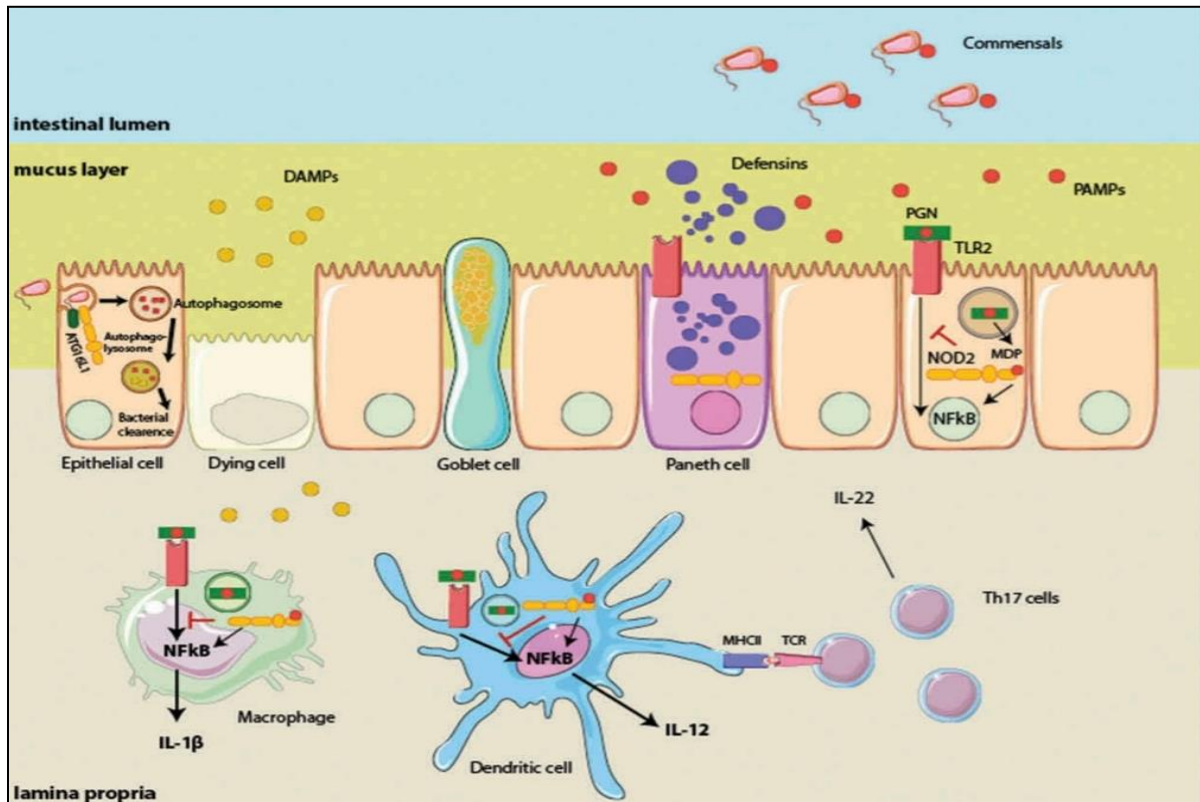


Figure 8 : Rôles du gène NOD2 dans les conditions homéostatiques. NOD2 joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale via la production de protéines anti-microbiennes (par exemple les α -défensines) par les cellules de Paneth et via la sécrétion du mucus par les cellules caliciformes. NOD2 régule négativement la signalisation du TLR2 et limite donc l'activation de NF- κ B via TLR2. Les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes capables de sécréter l'IL-12 et de l'IL-1 β en réponse au MDP, ces cellules relient le système immunitaire inné au système immunitaire adaptatif. NOD2 et les bactéries commensales fonctionnent sous forme de boucle de rétroaction, dans laquelle les bactéries commensales favorisent l'expression de NOD2, ce qui empêche une expansion excessive et assure une composition équilibrée. NOD2 est également impliqué dans l'autophagie, car il recrute ATG16L1 sur la membrane basolatérale et initie ainsi la formation d'auto-phagosome, conduisant à la clairance bactérienne. Ces processus sont fondamentaux pour maintenir la tolérance contre les commensaux et pour susciter une réponse immunitaire contre les agents pathogènes. Abréviations : ATG16L1, protéine 16 liée à l'autophagie comme 1 ; DAMP, motifs moléculaires associés au danger ; IFN, interféron ; IL, interleukine ; MDP, muramyl-dipeptide ; CMH II, complexe majeur d'histocompatibilité II ; NOD2, domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides 2 ; NF- κ B, facteur nucléaire kappa B ; PAMP, motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ; PGN, peptidoglycane ; TCR, récepteur des lymphocytes T ; Th1, T helper 1 ; TLR, Toll like récepteur (De Bruyn & Vermeire, 2017).

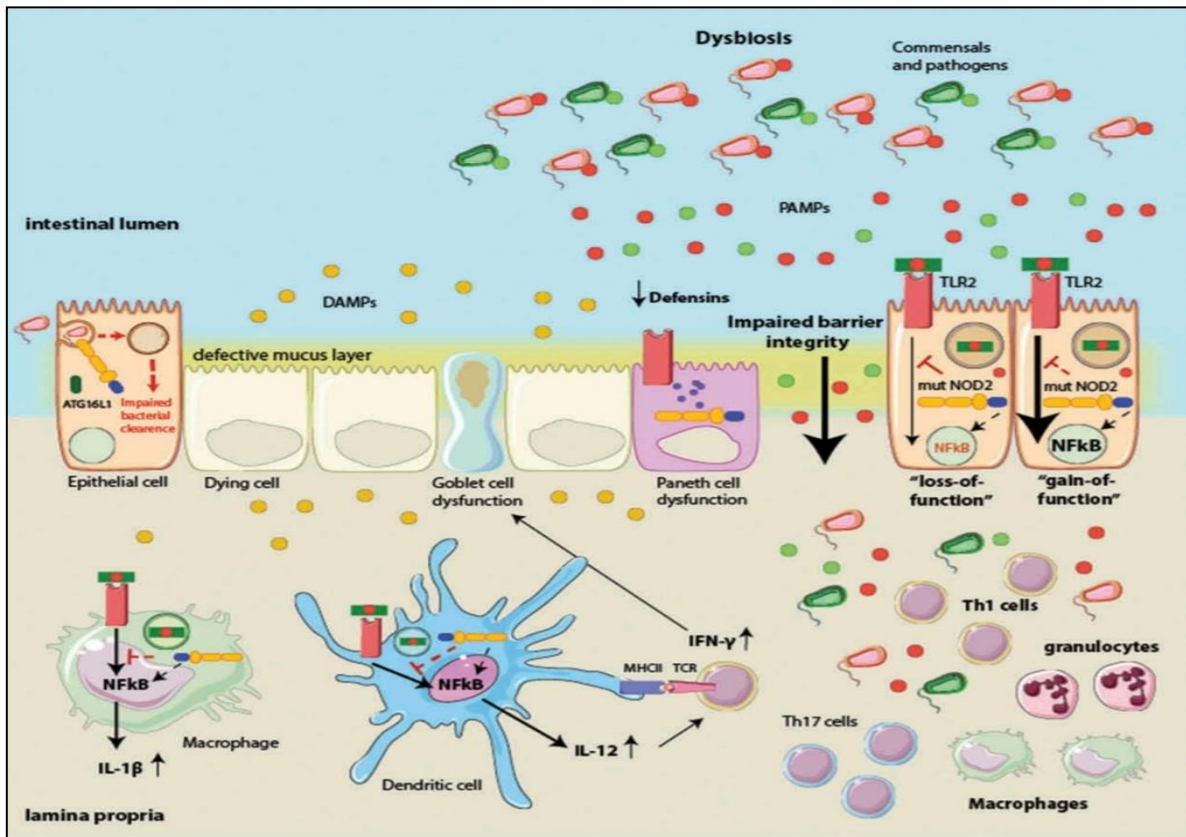


Figure 9 : Rôle de NOD2 dans la maladie de Crohn. Les mutations de NOD2 sont associées à une production réduite des α -défensines et du mucus, entraînant une altération de l'intégrité de la barrière intestinale. Le mutant NOD2 est incapable de se lier au MDP et, par conséquent, l'activation du NF- κ B et l'expression ultérieure des cytokines pro-inflammatoires sont altérées (« perte de fonction »). En revanche, le mutant NOD2 n'est pas capable de supprimer la signalisation TLR2 et conduit donc à une hyper-activation de NF- κ B via activation du TLR2 du PGN (« gain de fonction »). Cela entraîne une expression accrue de l'IL-12, de l'IL-1 β et de l'IFN- γ , entraînant des dommages supplémentaires de la couche épithéliale et une migration des cellules immunitaires vers le tissu enflammé. Les mutations de NOD2 entraînent également des réponses autophagiques défectueuses en raison de l'échec du recrutement d'ATG16L1, ce qui entraîne une altération de la clairance bactérienne. Enfin, la boucle de rétroaction entre les bactéries commensales et NOD2 est perturbée par des mutations de NOD2, ce qui conduit activement à la dysbiose. Abréviations : ATG16L1, protéine 16 liée à l'autophagie comme 1; DAMP, motifs moléculaires associés au danger ; IFN, interféron ; IL, interleukine; MDP, muramyldipeptide; CMH II, complexe majeur d'histocompatibilité II ; NOD2, domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides 2 ; NF- κ B, facteur nucléaire kappa B ; PAMP, motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ; PGN, peptidoglycane; TCR, récepteur des lymphocytes T ; Th1, T helper 1 ; TLR, Toll Like récepteur (De Bruyn & Vermeire, 2017).

5.3. Les cellules épithéliales

Les cellules épithéliales intestinales sont au cœur du dispositif de protection de l'hôte vis-à-vis du microbiote. Ces cellules forment une barrière physicochimique très efficace, facilement réparée en cas d'agression grâce à sa capacité de renouvellement rapide à partir des cellules souches présentes au fond des cryptes.

Les cellules épithéliales intestinales sont également impliquées dans ce processus de reconnaissance et de présentation antigénique. En effet, elles sont capables de reconnaître certains micro-organismes (commensaux ou pathogènes) via des récepteurs extracellulaires (les TLR (Tool Like Receptors)) et intracellulaires (notamment NOD2) pour assurer la présentation antigénique aux LT CD4+ naïfs grâce à leurs molécules de CMH-II (Kökten et *al.*, 2016).

5.4. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (APC) spécialisées dans la capture, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux cellules T. Les DC sont considérées comme les APC professionnelles qui orchestrent les réponses immunitaires innées et adaptatives. Les DC se trouvent dans tout l'intestin, y compris la lamina propria, les follicules lymphoïdes isolés, les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques (MLN). Les DC sont impliquées à la fois dans le maintien de la tolérance immunitaire aux micro-organismes commensaux et aux antigènes alimentaires et dans l'initiation de la défense de l'hôte contre les agents pathogènes. Dans l'intestin, les populations de DC ont été caractérisées en DC conventionnelles et DC plasmacytoïdes. Dans la lamina propria à l'état d'équilibre, deux populations majeurs de DC ont été caractérisés réparties sur la base de l'expression réciproque de CD103 impliquée dans l'initiation de la tolérance orale et le CXCR3 impliquée dans le maintien de l'homéostasie intestinale (Guan, 2019) (Saez et *al.*, 2021).

Le nombre d'études décrivant le rôle des DC dans les MICI est limité. Les données actuellement disponibles confirment l'hypothèse selon laquelle, les DC se maintiennent dans un état hypo-actif et tolérogène dans la muqueuse intestinale saine. Cependant, des

changements remarquables se produisent dans les MICI. Chez des témoins sains, seules quelques DC intestinales exprimaient les TLR-2 ou TLR-4, alors que l'expression des deux TLR sur les DC était significativement élevée dans la maladie de Crohn. Les DC fraîchement isolées des tissus enflammés de patients atteints de MC exprimaient des taux significativement élevés du marqueur de maturation/activation le CD40, et les DC coliques produisent plus d'IL-12 et de d'IL-6 dans la maladie de Crohn, ce qui n'est pas observé dans le cas de la colite ulcéreuse. Le nombre total de CD141+ ou CD1c+ était constant, bien que les populations de CD141+ CD103+ et CD1c+ CD103+ aient été réduites dans la muqueuse intestinale enflammée par rapport aux tissus sains. Le même groupe a également découvert la présence d'un nombre réduit de CD103+ dans la muqueuse du côlon enflammée des patients atteints de MC (Kmieć et *al.*, 2017).

5.5. Les macrophages

Les macrophages intestinaux sont les phagocytes mononucléés les plus abondants dans l'intestin, en particulier dans le gros intestin. Ils jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie intestinale et sont également à l'origine de la pathologie associée aux MICI. Les macrophages résidents dans la lamina propria capturent et éliminent immédiatement les bactéries qui traversent la couche épithéliale sans déclenchement de réponse inflammatoire (Guan, 2019).

Bien que les macrophages représentent un groupe très hétérogène de cellules immunitaires, deux sous-populations principales ont été distinguées. Les macrophages M1 sont décrits comme des « macrophages activés par la voie classique » et représentent une population de macrophages pro-inflammatoires, ils produisent des niveaux élevés de cytokines telles que le TNF α , l'IL-1 β , l'IL-12, l'IL-18 et l'IL-23, des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. En revanche, les macrophages immuno-régulateurs M2 ou « macrophages activés par la voie alternative », sécrètent de grandes quantités d'IL-10 (Kmieć et *al.*, 2017).

Plusieurs études ont montré que le nombre de macrophages intestinaux est augmenté chez les patients atteints de la MC. Plus précisément, des agrégations de macrophages, des

accumulations sous-épithéliales et une infiltration dans toute la muqueuse ont été rapportées chez des patients atteints de MC (Buisson et *al.*, 2016).

Le phénotype des macrophages observé dans la lamina propria des patients atteints de MICI est déplacé vers le sous-type de macrophages pro-inflammatoires en raison du recrutement massif de monocytes sanguins médié par le TGF- β et l'IL-8 exprimés par les cellules épithéliales intestinales et les cellules stromales de la lamina propria. Ils se transforment en macrophages de type M1 qui présente une sécrétion élevée de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-23 et TNF- α) et une phagocytose et une cytotoxicité améliorées et induisent la production d'IFN- γ par les cellules mononuclées locales.

Une étude *in vitro* récente a montré que les macrophages M1 peuvent également contribuer à la perturbation de la barrière épithéliale intestinale via la production accrue de TNF- α qui altère la structure et la fonction des jonctions serrées.

Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de RCH, le nombre de cellules CD68+ (marqueur pan-macrophage hautement spécifique, présent également sur les neutrophiles, les basophiles et les gros lymphocytes) était significativement plus élevé par rapport au groupe témoin, avec une présence non seulement à proximité de l'épithélium mais également en profondeur de la lamina propria (Kmieć et *al.*, 2017).

5.6. Les neutrophiles

Les neutrophiles sont les cellules immunitaires les plus nombreuses dans la circulation et sont rapidement recrutés vers les sites d'infection ou d'inflammation, formant ainsi la première ligne de défense immunitaire (Saez et *al.*, 2021).

Les neutrophiles contribuent à la pathogenèse des MICI par divers mécanismes, notamment l'altération de la fonction de la barrière épithéliale, la destruction des tissus par des dommages oxydatifs et protéolytiques et la perpétuation de l'inflammation par la libération de multiples médiateurs de l'inflammation. De nombreuses preuves montrent que l'infiltration étendue de neutrophiles dans la muqueuse intestinale est une caractéristique des lésions tissulaires associées à la gravité endoscopique de la MC et aux indices inflammatoires systémiques, et qu'elle est positivement corrélée à la présence de MC et de RCH actives.

Dans les MICI, les neutrophiles sont recrutés pour reconnaître, phagocyter et tuer les agents pathogènes par la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS), avec un potentiel antimicrobien, libérant des enzymes lytiques de leurs granules et libérant également

Des pièges à neutrophiles extracellulaires (TNE). Les TNE sont des structures en forme de toile qui dépassent de la membrane des neutrophiles activés, renfermant de la chromatine condensée, de l'ADN et du contenu dérivé des granules. Ce réseau de chromatine piège élimine efficacement les agents pathogènes envahisseurs. D'un autre côté, les TNE ont également été associées à la promotion de lésions tissulaires et à la participation active aux maladies inflammatoires. Par conséquent, la possibilité que les TNE soient impliquées dans la promotion de troubles pathologiques, tels que les MICI, est significative (Dos Santos Ramos *et al.*, 2021).

5.7. Les cellules Naturel Killer (NK)

Les cellules NK sont présentes dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin, et produisent un profil de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux bactéries entériques commensales via le système immunitaire inné et l'activité cytolytique. Ce qui indique que les cellules NK intestinales jouent un rôle important dans l'immunité innée et la tolérance des muqueuses (Yadav *et al.*, 2011).

Ces cellules NK muqueuses de l'intestin humain sont caractérisées par l'expression du récepteur RORC lié à l'acide rétinoïque, CD127 (IL7R α) et NKp44 ou NKp46. De plus, les cellules NKp44+ NK produisent de l'IL-22, mais leur participation aux processus pathologiques ou protecteurs de l'inflammation chronique *in vivo* reste controversée. Lors de l'interaction avec les macrophages inflammatoires intestinaux, les cellules NKp46+ des patients atteints de MC sont activées via l'IL-23 et produisent de l'IFN- γ (Poggi *et al.*, 2019).

De plus en plus de preuves indiquent que des populations fonctionnelles distinctes de cellules NK de la muqueuse intestinale présentant une altération dans leur activation et de leur activité cytotoxique contribuent potentiellement à la pathogenèse des MICI. Il a été constaté que les cellules NK sont augmentées dans la muqueuse enflammée des patients atteints de MICI et que la différenciation des cellules NK est également accélérée dans la lamina propria, ce qui

suggère que les cellules NK sont impliquées dans la physiopathologie de la maladie (Yadav et *al.*, 2011).

En tant que partie intégrante du système immunitaire inné, les cellules NK reconnaissent les molécules du CMH de classe I de l'antigène leucocytaire humain (HLA) dans les cellules cibles via leurs récepteurs membranaires. Les principaux récepteurs des cellules NK sont les récepteurs de type immunoglobuline tueur (KIR). Des études récentes ont montré que les KIR et leurs ligands présentent une diversité génétique considérable impliquée dans le développement de plusieurs affections inflammatoires, notamment les MICI humaines. En effet, le polymorphisme des KIR est impliqué dans la susceptibilité à la MC, avec une association significative du génotype KIR2DL3/HLA-C1 et la survenue de la MC, bien que le mécanisme cellulaire de cette contribution génétique soit mal défini (Poggi et *al.*, 2019) (Yadav et *al.*, 2011).

Les cellules NK capable de tuer les cellules cibles sans nécessité d'activation supplémentaire sont plus polarisées vers la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines, dont l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-6, augmentent la prolifération des lymphocytes T CD4+ et la production d'IL-17A/IL-22. Il est intéressant de noter que le blocage de ces cytokines par des anticorps pourrait réduire leur effet, présentant ainsi une cible thérapeutique potentielle pour la MC et d'autres MICI (Poggi et *al.*, 2019).

Un autre mécanisme important dans la pathogenèse de la MC est l'expression de molécules liées au stress appartenant à la famille MIC. Ces molécules sont reconnues par les récepteurs NKG2D exprimés sur les cellules T et NK et induisent l'activation de ces types de cellules cytolytiques, contribuant ainsi aux dommages cellulaires de la muqueuse. Un récent essai clinique de phase II a montré qu'un anticorps dirigé contre NKG2D induisent une rémission clinique de la MC chez certains patients, ce qui suggère que NKG2D et ses ligands constituent de nouvelles cibles attractives pour le développement de traitements contre les MICI (Poggi et *al.*, 2019).

5.8. Les Lymphocytes T invariants associées à la muqueuse (MAIT)

Récemment un nouvel acteur potentiel dans la pathogenèse des MICI a été identifié, une population de lymphocytes T non conventionnels appelés lymphocytes T invariants associés

aux muqueuses (MAIT). Ces cellules ont été initialement identifiées sur la base de leur utilisation d'un TCR semi-invariant. Les cellules MAIT humaines sont pour la plupart des cellules T CD8+ présentant un phénotype effecteur/mémoire et l'expression de divers récepteurs aux chimiokines impliqués dans la migration extra-lymphoïde. Ils expriment également la plupart des marqueurs associés aux cellules Th17, tels que ROR γ t, CD161, IL-23R et CD26. La caractéristique la plus remarquable des cellules MAIT est leur reconnaissance de métabolites d'origine microbienne hautement conservés associés à une molécule monomorphe de type CMH de classe I, MR1 (Treiner, 2015).

La découverte fondamentale selon laquelle le récepteur des cellules T (TCR) invariant associé à la muqueuse reconnaît les métabolites de la riboflavine dérivés des bactéries, des mycobactéries et des champignons, a révélé un rôle primordial dans la détection et la réponse au microbiome au niveau des surfaces muqueuses. Alors qu'au départ, on pensait que ces cellules jouaient un rôle dans la défense antimicrobienne de l'hôte, les découvertes plus récentes de réponses distinctes antivirales ont révélées une complexité plus nuancée dans leur répertoire fonctionnel. Néanmoins, le microbiome reste absolument essentiel au développement et à l'expansion périphérique des cellules MAIT en tant que source de ligand du TCR, de sorte que la nature du microbiome du début de la vie peut induire des changements tout au long de la vie dans le répertoire cellulaire MAIT (Jabeen & Hinks, 2023).

Les cellules MAIT confèrent une immunité contre les agents pathogènes bactériens, fongiques et viraux. Cependant, les cellules MAIT peuvent avoir des effets délétères en raison d'une activité effectrice insuffisante ou exacerbée et ont été impliquées dans des maladies auto-immunes, inflammatoires et allergiques dans lesquelles la dysbiose microbienne est une caractéristique commune (Jabeen & Hinks, 2023).

Les cellules MAIT et leurs cytokines dérivées, en particulier l'IL-17, ont été considérées comme des facteurs pathogènes, mais les preuves à ce sujet sont contradictoires. Les cellules sanguines MAIT dans la MC démontrent un changement dans la production de cytokines avec une plus grande sécrétion d'IL-17 et une réduction de la sécrétion d'IFN- γ après stimulation *ex vivo* (Jabeen & Hinks, 2023).

6. Rôle de l'immunité adaptative dans la MC

Contrairement à la réponse immunitaire innée, le système immunitaire adaptatif est hautement spécifique, il confère une immunité de longue durée et il est adaptable puisque la spécificité de l'antigène est le résultat d'une maturation et d'un développement complexe des cellules immunitaires. Normalement, les composants du système immunitaire adaptatif coopèrent entre eux et avec les molécules et les cellules du système immunitaire inné pour mettre en place une réponse immunitaire efficace, capable d'éliminer les agents pathogènes envahisseurs (Geremia et *al.*, 2014)

6.1. Réponse lymphocytaire T.

Les lymphocytes T sont globalement classés en populations pro-inflammatoires et anti-inflammatoires qui forment trois groupes principaux. Les lymphocytes T CD8 pro-inflammatoires ont une capacité cytotoxique et sont impliqués dans la réponse aux tumeurs, aux cellules métastatiques et aux infections virales. Les cellules T helper (Th) CD4+ régulent le milieu inflammatoire, favorisant la production d'anticorps, contrôlant l'immunité innée et stimulant la mémoire immunologique. La troisième catégorie est une population anti-inflammatoire CD4+ appelée lymphocytes T régulateurs (LT regs), qui suppriment les réponses inflammatoires, favorisent la tolérance immunologique et contrôlent les réponses immunitaires pour prévenir l'auto-immunité.

Les lymphocytes T naïfs subissent une programmation fonctionnelle et transcriptionnelle appelée différenciation lors de la reconnaissance d'un antigène présenté par une APC dans un organe lymphoïde secondaire. Cette reconnaissance implique la liaison des récepteurs d'antigènes des lymphocytes T (TCR) aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) couplés à des épitopes peptidiques étrangers. Après reconnaissance de l'antigène et la formation de la synapse immunologique avec l'APC, les lymphocytes T CD4 naïfs sont activés et subissent une expansion clonale avant différenciation. Cette différenciation est orientée vers au moins sept populations distinctes de cellules effectrices T auxiliaires : Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T auxiliaires folliculaires (Tfh), et plusieurs types de LT regs (Gomez-Bris et *al.*, 2023).

Il a été largement admis que la maladie de Crohn est causée par une réponse immunitaire Th1 trop agressive et on a récemment découvert une activation excessive de la voie IL-23/Th17 en réponse aux antigènes bactériens chez des individus génétiquement prédisposés. Au contraire, la colite ulcéreuse est généralement considérée comme une maladie de type « Th2 ». De plus, Th17 et LTreg sont impliqués à la fois dans la MC et dans la RCH, tandis que les cellules Th9 sont impliquées dans la pathogenèse de la colite ulcéreuse (Guan, 2019).

6.1.1. Les lymphocytes T auxiliaires

Les cellules T helpers jouent un rôle essentiel dans l'orchestration des réponses immunitaires adaptatives à divers microbes infectieux. Ils sont également impliqués dans la pathogenèse des maladies auto-immunes et allergiques (Guan, 2019).

Plusieurs études ont rapporté la présence d'une activation immunitaire persistante des lymphocytes T dans les MICI. La MC résulte d'une réponse excessive des cellules T helper 1 (Th1) et Th17 aux cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-12, l'IL-18 et l'IL-23, qui sont produites par les cellules présentatrices d'antigènes et les macrophages. À leur tour, les cellules Th1 et Th17 sécrètent les cytokines pro-inflammatoires IL-17, IFN- γ et TNF- α , qui perpétuent l'inflammation en stimulant la production de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 et IL-18 par d'autres cellules, comme les macrophages, les cellules endothéliales et les monocytes (Roda et al., 2020).

En présence d'IL-27 et d'IL-12, les lymphocytes T CD4⁺ naïfs subissent une différenciation en cellules Th1. Les cellules Th1 jouent un rôle crucial dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes viraux et bactériens intracellulaires. L'IL-27 favorise un engagement précoce dans la lignée Th1 en activant la transduction du signal par l'activation de la voie STAT1. Cette activation induit l'expression du facteur de transcription spécifique de Th1, T-bet, et inhibe l'expression du facteur de transcription spécifique Th2, GATA-3. T-bet sert de régulateur principal de la différenciation Th1, favorisant l'expression de l'IL-12 R bêta 2 et de l'IFN-gamma, la cytokine signature produite par les cellules Th1. L'IL-12R β 2 se dimérise avec l'IL-12 β R1 pour former un complexe fonctionnel de récepteurs à l'IL-12, rendant les cellules sensibles à l'IL-12, ce qui est crucial pour la différenciation en Th1. En plus de

l'activation de STAT4, IL-12, avec IFN- γ , il active STAT1 pour maintenir l'expression de Tbet et la production de cytokines spécifiques de la voie Th1 (Vebr et *al.*, 2023).

Les cellules Th17 sont une population de cellules T effectrices distribuées dans la muqueuse, en particulier dans la muqueuse intestinale (Sands, 2015). Les cellules Th17 expriment ROR γ t de manière dépendante de STAT3 (Gomez-Bris et *al.*, 2023). Les cellules Th17 protègent l'hôte des infections bactériennes et fongiques au niveau des surfaces muqueuses, mais sont également impliquées dans les maladies inflammatoires et auto-immunes. Les cellules Th17 ont ainsi été identifiées comme cellules pathogènes en relation avec l'inflammation tissulaire et les maladies auto-immunes. Cependant, il devient clair que les cellules Th17 possèdent également un phénotype non pathogène doté de fonctions immuno-modulatrices (Gomez-Bris et *al.*, 2023).

Toutefois, en sécrétant la cytokine signature, l'IL-17, elles peuvent agir comme une arme à double tranchant en matière de l'infection et de l'immunité. L'induction de la lignée Th17 se produit lorsque l'IL-6, l'IL-23 et le TGF- β sont présents dans le milieu inflammatoire et en absence d'IL-4 ou d'IL-12 (ces cytokines favorisent respectivement les réponses Th2 ou Th1). Bien que le TGF- β soit important pour le développement de Th17, sa coopération avec l'IL-21 et en particulier l'IL-23 (cytokines activant STAT3) est nécessaire pour induire la génération de cellules Th17. Sur le site de l'inflammation, les cellules Th17 sécrètent également plusieurs chimiokines qui favorisent le recrutement des neutrophiles et des LTreg par l'expression à la fois du récepteur à la chimiokine CCR6 et de son ligand CCL20 (Kmieć et *al.*, 2017).

Avec la découverte de la voie IL-23/Th17, des études mettent en évidence le rôle de cette voie dans la pathogenèse des MICI. Des études ont montré que de grandes quantités de cellules productrices d'IL-17 sont principalement accumulées dans la sous-muqueuse et la lamina propria des patients atteints de MC. L'analyse par cytométrie en flux des cellules des muqueuses montre également que le nombre de cellules T produisant de l'IL-17 est plus élevé chez les patients atteints de la MC que chez les témoins normaux. D'autres cytokines des Th17, telles que l'IL-21, l'IL-22 et l'IL-23, sont également augmentées dans les tissus enflammés des patients atteints de MICI. En outre, une étude GWAS suggère qu'au moins plus de 20 SNP (single nucleotide polymorphism) sont liés à des locus associés aux réseaux intracellulaires régulant les Th17 et la transduction du signal, indiquant un rôle important de Th17 dans la

pathogénèse des MICI, notamment celles exprimant IL-23R, IL-12 β , JAK2, STAT3 et CCR6 (Guan, 2019).

Ces niveaux élevés étaient corrélés à l'activité de la maladie ainsi qu'aux scores endoscopiques et histologiques élevés. Ces preuves soulignent le rôle crucial des cellules Th17 et des cytokines liées à la population Th17 dans les lésions muqueuses et l'activité de la maladie dans les MICI (Vebr et *al.*, 2023).

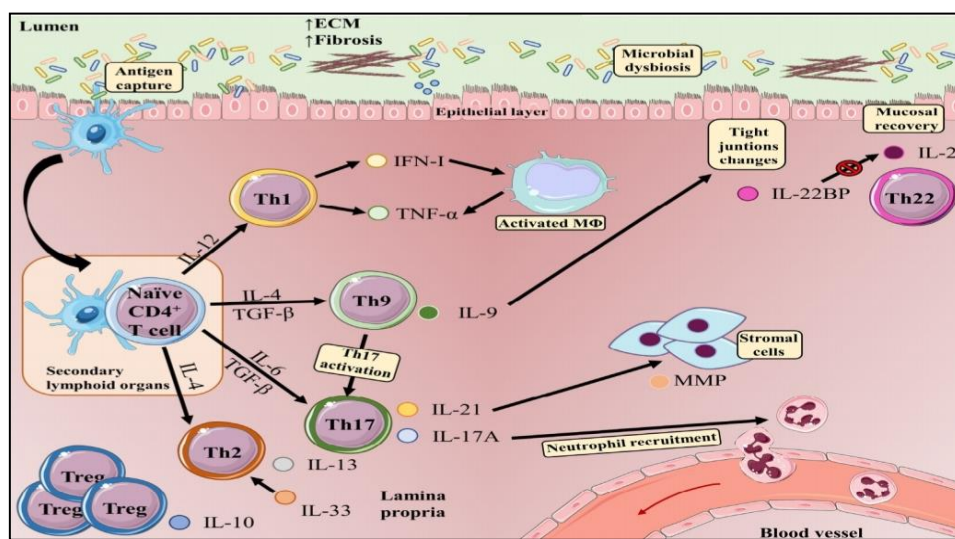


Figure 10 : Sous-ensembles et fonctions des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale en cas de la maladie de Crohn. Les DC capturent les antigènes et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, où elles présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs. Une fois activés, les lymphocytes T CD4 subissent une prolifération et une différenciation en différents sous-ensembles de lymphocytes T effecteurs (cellules Th1, Th9, Th17 et Th2). Les cellules Th différenciées migrent vers l'intestin, où elles remplissent des fonctions inflammatoires, telles que la production d'IFN- γ dans le cas des cellules Th1 ou d'IL-17A (qui joue un rôle important dans le recrutement de neutrophiles vers les sites d'inflammation active) et d'IL -21 (qui induit la production de MMP par les cellules stromales) dans le cas des cellules Th17. Les cytokines libérées par les cellules Th1 favorisent l'activation des macrophages, qui libèrent du TNF- α et déclenchent l'apoptose des cellules épithéliales. Les cellules Th9 produisent de l'IL-9, qui peut agir comme une cytokine pro-inflammatoire, activant les cellules Th17. La présence d'IL-9 est associée à des altérations de l'expression des jonctions serrées, et une surproduction intestinale d'IL-9 est susceptible de nuire à l'intégrité de la barrière épithéliale et de compromettre la tolérance aux bactéries commensales, pour finalement évoluer vers une inflammation. L'IL-22 libérée par les cellules Th22 maintient la fonction de barrière épithéliale intestinale. Dans les tissus intestinaux enflammés, les lymphocytes T CD4 sont une source majeure d'IL-22BP, qui bloque la signalisation de l'IL-22 (Gomez-Bris et *al.*, 2023).

6.1.2. Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg), caractérisés par l'expression du facteur de transcription Foxp3, peuvent être définis comme étant des lymphocytes T capables de supprimer la prolifération des cellules Th0 *in vitro* et *in vivo*. Les LTreg jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie de la muqueuse intestinale en supprimant les réponses immunitaires anormales développées contre la flore commensale ou les antigènes alimentaires (Geremia et al., 2014).

Selon leur origine, les cellules T régulatrices naturelles (nTreg) sont principalement générées dans le thymus (tTreg) ou en périphérie extra-thymique (pTreg). D'autre part, les LTreg générés *in vitro* à partir de cellules T naïves, en présence du facteur de croissance transformant β (TGF- β) et d'IL-2, sont appelés LTreg induites (iTreg) (Yan et al., 2020).

L'activité immunosuppressive des LTregs est principalement médiée par des mécanismes dépendants du contact cellulaire et médiés par des facteurs solubles. Ces mécanismes incluent le piégeage de l'IL-2 ; la sécrétion de cytokines régulatrices, telles que l'IL-10, l'IL-35 et le TGF- β ; l'expression de surface de molécules inhibitrices, telles que CTLA-4 (antigène lymphocytaire cytotoxique 4) et PD-1 (mort cellulaire programmée 1), TIGIT (immunorécepteur de lymphocytes T avec motifs tyrosine d'inhibition), CD39 et CD73...etc. Le nombre de LTreg augmente dans les tissus enflammés des patients atteints de MICI. Cette augmentation pourrait être le résultat d'un mécanisme compensatoire visant à contrôler la réponse immunitaire pro-inflammatoire exacerbée (Gomez-Bris et al., 2023).

Il a cependant été observé que les lymphocytes T effecteurs de la lamina propria des patients atteints de MICI ne répondent pas à l'action des LTreg. La diminution de l'activité anti-inflammatoire des LTreg pourrait donc être tout aussi importante que l'amélioration des mécanismes effecteurs contribuant à la pathogenèse des MICI. Il a été observé que les LTreg stimulés par l'IL-6 peuvent réprimer l'expression de Foxp3 et exprimer l'IL-17, acquérant ainsi le phénotype des cellules de type Th17. Au contraire, la transformation des cellules Th17 en LTreg n'a pas été décrite, ce qui indique que la conversion des LTreg en cellules Th17 pourrait être un phénomène irréversible, et cela pourrait être important lors de l'apparition d'une inflammation chronique dans les muqueuses (Geremia et al., 2014).

6.1.3. La balance entre les LTh17 et les LT régulateurs

Normalement, les cellules Th17 sécrètent leurs cytokines pour maintenir la réponse immunitaire nécessaire à la défense de l'hôte contre l'infection, tandis que les LT reg surveillent immunologiquement les cellules Th17 et inhibent leur réponse immunitaire excessive (Chang, 2020). Par conséquent, le maintien d'un équilibre entre les cellules Th17 et LT reg est crucial pour une bonne régulation immunitaire (Vebr et *al.*, 2023).

Les cellules Treg peuvent réguler l'expression de ROR γ t, le facteur de transcription des cellules Th17, permettant à cette population de cellules Treg de supprimer spécifiquement les réponses immunitaires de type 17 (Chang, 2020).

Dans l'état de MICI, un nombre d'agents pathogènes pénètrent dans la barrière épithéliale intestinale, activant ensuite les cellules présentatrices d'antigènes et les induisant à sécréter des cytokines inflammatoires, telles que l'IL-1 β , l'IL-6, IL-23. Les lymphocytes T CD4+ naïfs qui en résultent sont susceptibles de générer davantage de cellules Th17. Par conséquent, les cytokines inflammatoires produites en excès suite à l'accumulation constante de cellules Th17 déclenchent une réponse inflammatoire élevée, qui dépasse de loin la tolérance immunitaire conduite par les LT reg et induit le développement d'une MICI.

Ces résultats indiquent que l'équilibre immunitaire des cellules Th17 et LT reg dans les MICI est biaisé, en raison de cellules Th17 qui ont été anormalement activées et de LT reg qui ont été nombreux ou présentant des défauts dans leur fonction (Chang, 2020).

6.1.4. Les lymphocytes T mémoires (LT mémoires)

Les cellules T mémoires résidentes (TRM) ont été décrites comme une population dotée d'une fonction de mémoire et de persistance à long terme dans les tissus muqueux. Bien que les lymphocytes T à mémoire centrale (cellules TCM) ou les lymphocytes T à mémoire effectrice (cellules TEM) circulent respectivement entre le sang et les organes lymphoïdes ou les tissus périphériques, les cellules TRM résident en permanence dans le tissu. Lors de leur réactivation, ils produisent rapidement des médiateurs pro-inflammatoires et alertent les tissus environnants pour qu'ils régulent positivement les mécanismes de défense. Ainsi, leur emplacement aux

portes d'entrée des agents pathogènes rend les cellules TRM parfaitement adaptées à la surveillance immune contre les agents pathogènes rencontrés précédemment. Elles sont caractérisées par une expression élevée de CD69 et CD103 dans la muqueuse intestinale (Zundler et *al.*, 2019) (Chang, 2020).

Ces dernières années, l'importance des cellules TRM dans des conditions pathologiques a été de plus en plus reconnue, en particulier dans certaines maladies à médiation immunitaire. De nombreuses études ont montré que la production et l'existence de cellules TRM participent à la pathogenèse des MICI (Chen et *al.*, 2023).

Les cellules TRM se forment lorsqu'elles rencontrent pour la première fois des antigènes. Une fois formés, ils peuvent survivre dans l'intestin pendant plusieurs années. La longévité des cellules TRM peut être synonyme de rechute d'une MICI. Zundler et al (Zundler et *al.*, 2019) ont découvert que des niveaux élevés de cellules CD4⁺ TRM pouvaient provoquer des épisodes de MICI, et une tendance similaire a été observée pour les cellules CD8⁺ TRM, ils ont aussi observé une augmentation du nombre de cellules TRM CD69⁺CD103⁺ (CD4⁺ et CD8⁺) dans le côlon des patients atteints de RCH et de MC. Ils ont également démontré que les lymphocytes T CD69⁺ du côlon humain produisent plus de cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IFN- γ , l'IL-13, l'IL-17A et le TNF- α) que celles des lymphocytes T CD69⁻. Cela indique que la fonction des cellules TRM tend vers la polarité Th1. De même, comme l'ont montré Bishu et al (Bishu et *al.*, 2019), les cellules CD4⁺CD69⁺CCR7⁻ TRM sont plus enrichies dans le côlon des patients atteints de MC que celles des témoins, et ces cellules produisent des niveaux accrus de TNF- α et d'IL-17A au cours de l'inflammation. Les cellules CD4⁺ TRM sont la principale source de TNF- α dans la muqueuse des patients atteints de MC (Bottois et *al.*, 2020) ont découvert que les cellules TRM CD103⁺CD8⁺ de patients atteints de MC expriment davantage de gènes liés à la réponse Th17 (tels que l'IL-22 et l'IL-26) et de gènes codant pour le granzyme K, comparativement à celles des groupes témoins. En outre, la même étude a également montré que pour la stimulation du TCR des cellules CD103⁺CD8⁺ TRM chez les patients atteints de MC expriment plus de CD25 (un marqueur de l'activation des lymphocytes T) que celles des lymphocytes T CD103⁻ (Chen et *al.*, 2023).

6.2. Réponse lymphocytaire B

Les lymphocytes B jouent des rôles complexes, importants pour le maintien de l'homéostasie intestinale (Zouali, 2021). Bien que les lymphocytes B agissent comme des APC, ils sont incapables d'induire des réponses primaires des lymphocytes T, ils peuvent uniquement moduler la réponse effectrice. L'IL-10 produite par les cellules B « régulatrices » est importante à la génération des cellules T reg des muqueuses et prévenir ainsi les maladies auto-immunes. Ces cellules produisent également du TGF- β et peuvent jouer un rôle important dans la prévention des réponses inappropriées aux allergènes alimentaires (Choy *et al.*, 2017). Des défauts dans le développement ou le fonctionnement des cellules B reg pourraient entraîner un échec dans la régulation positive de l'IL-10, conduisant à une suppression atténuée de la production par lymphocytes T CD4+ de l'IFN- γ et de TNF- α , ce qui concorde avec le rôle plus large des cellules Breg dans l'auto-immunité et les maladies inflammatoires (Khor *et al.*, 2011).

Les immunoglobulines (Ig) sont secrétées par les plasmocytes qui représentent le stade final de différenciation des lymphocytes B. Ces derniers se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse où ils subissent une série de différenciation durant lesquelles survient le réarrangement des gènes codants au récepteur des lymphocytes B (BCR). L'expression de ce dernier permet la poursuite de la différenciation allant du stade pré-B au stade de lymphocytes B matures naïfs. Après avoir quitté la moelle osseuse, la rencontre du lymphocyte B avec l'antigène, dans les ganglions lymphatiques régionaux, initie une série de différenciation de lymphocytes B aboutissant à la production des immunoglobulines. En effet, suite à la coopération entre le lymphocyte B et le lymphocyte T spécifique à l'antigène, la commutation isotypique mène à la substitution des IgM initiaux par des IgG, IgA ou des IgE de haute affinité (Bakkouri *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont confirmé l'observation de longue date selon laquelle les tissus inflammatoires de la MC présentent une prédominance prononcée des IgG, contrairement à la prédominance d'IgA caractéristique du tissu intestinal sain, ce qui soulève la possibilité qu'un manque d'IgA, une augmentation des IgG, ou les deux, pourraient être pathogène (Chang, 2020), en effet des études ont identifié une augmentation des cellules IgG+ intestinales et des IgG anti-microbiote commensales (les sous-classes IgG1 et IgG 2) dans la MC (Castro-Dopico & Clatworthy, 2020) (MacDermott *et al.*, 1993).

Etant donné que la prédominance des IgG observée dans les tissus atteints de MICI pourrait conduire à une inflammation intestinale par plusieurs mécanismes, notamment le recrutement de cellules immunitaires inflammatoires et l'activation du complément, entraînant une lyse cellulaire. Des approches ciblant les plasmocytes producteurs d'IgG ou déplaçant la prédominance d'IgG en faveur des IgA pourrait représenter des stratégies thérapeutiques potentielles dans les MICI (Chang, 2020).

Des investigations récentes ont révélé qu'à la suite d'une rencontre avec un autoantigène dans l'intestin, les cellules B auto-réactives subissent des réarrangements génétiques des gènes des immunoglobulines, c'est-à-dire l'édition des récepteurs et/ou apoptose, rappelant l'édition des récepteurs et la délétion clonale des cellules B auto-réactives au cours de la tolérance centrale ont lieu dans la moelle osseuse et contribuent au maintien de la tolérance immunitaire envers les antigènes du soi. Suite à une exposition à l'auto-antigène exprimé à la surface cellulaire des cellules épithéliales intestinales, il existe une régulation positive spécifique de la voie de signalisation TGF- β dans les cellules B auto-réactives. L'inhibition pharmacologique de la signalisation de TGF- β régule positivement l'expression de CD69, un marqueur d'activation connu pour être supprimé par la signalisation TGF- β , et du marqueur de migration cellulaire S1PR1, indiquant une moindre rétention des lymphocytes B dans l'intestin. Il favorise également la survie des cellules B auto-réactives et leur déplacement vers d'autres tissus périphériques. Il est important de noter que l'expression forcée du facteur anti-apoptotique Bcl-2 dans les cellules B déclenche une cascade d'événements immunitaires inflammatoires qui induisent la rupture dans l'induction de la tolérance (Zouali, 2021).

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

1. Introduction

Il existe plusieurs éléments de preuve qui démontrent clairement que les manifestations du côlon sont différentes de celles de l'iléon dans la maladie de Crohn. Cette différenciation cliniquement significative est déjà représentée dans la classification de Montréal de la maladie de Crohn, qui outre le phénotype et l'âge de l'apparition de la maladie, elle tient compte de la localisation des atteintes (l'iléon terminal (L1) dans 45 % des cas, le côlon (L2) dans 32 % des cas, l'iléo-colon (L3) dans 19 % des cas et le tractus gastro-intestinal supérieur (L4) dans 4 % des cas). Cette classification est utilisée pour évaluer le risque individuel de progression de la maladie afin de déterminer la meilleure stratégie de traitement possible au cours du suivi de la maladie (Atreya et *al.*, 2022) (Baumgart & Sandborn, 2012).

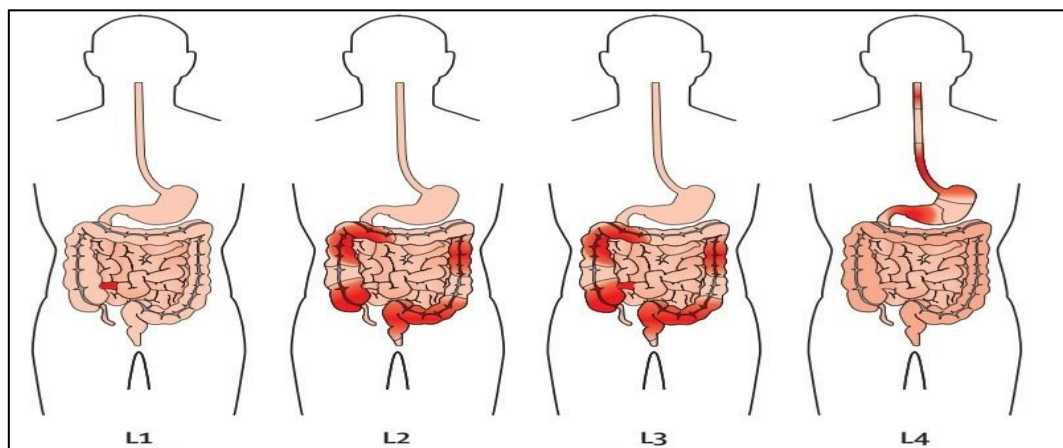


Figure 11 : Schéma illustrant la localisation des différentes atteintes de la MC suivant la classification de Montréal. L1 : iléon terminal ; L2 : colon ; L3 : ileo-colon ; L4 : tractus gastro-intestinal supérieure (Baumgart & Sandborn, 2012).

Les caractéristiques épidémiologiques, génétiques, microbiennes, immunologiques et cliniques indiquent clairement que la maladie de Crohn iléale représente une entité pathologique distincte et différente de la maladie de Crohn du côlon. Cependant, les mécanismes physiopathologiques distinguant la MC iléale de la MC colique restent encore mal définis. De nouveaux travaux dédiés sont nécessaires pour combler ce manque de connaissances, ce qui devrait offrir des opportunités pour développer une prise en charge plus individualisée et ciblée des patients atteints de la MC (Atreya et *al.*, 2022) (Pierre et *al.*, 2021).

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

2. Evolution clinique de la maladie

Les associations prédominantes avec certaines manifestations extra-intestinales et les évolutions cliniques divergentes reflètent également des différences entre la maladie iléale et colique. Bien que la localisation de la maladie semble rester stable dans le temps après le diagnostic, les risques de progression ou apparition de complications varient entre les manifestations iléales et coliques.

Dans une étude sur une cohorte de 163 patients atteints d'une maladie non structurante et non pénétrante suivis pendant 5 ans, la maladie iléale était plus souvent associée au développement d'un phénotype de maladie pénétrante, survenant chez 46 % des patients atteints d'une maladie iléale contre 23 % des patients atteints d'une maladie colique. Ces résultats ont été confirmés dans une vaste étude d'association de génotypes, dans laquelle la probabilité cumulative de progression du phénotype B1 de la classification de Montréal vers B2 et B3 était considérablement plus élevée chez les patients atteints d'une maladie iléale (68 %) que chez ceux atteints d'une maladie colique (23 %) (Atreya & Siegmund, 2021).

Les manifestations extra-intestinales sont beaucoup plus susceptibles d'être associées à la maladie de Crohn colique qu'à une maladie iléale isolée. Plus précisément, un risque accru d'arthralgie périphérique ou d'arthrite a été observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn avec atteinte du côlon. Les manifestations cutanées extra-intestinales érythème noueux et pyoderma gangrenosum sont fréquemment associées à une atteinte colique isolée, ainsi qu'à une atteinte oculaire et articulaire (Atreya & Siegmund, 2021).

3. Variation des signes biologiques

Un marqueur sérique caractéristique de la MC colique est la présence d'anticorps anti-neutrophiles périnucléaires atypiques (pANCA). L'iléon terminal est le site gastro-intestinal présentant la première augmentation substantielle du microbiote luminal contrôlé par un système immunitaire bien orchestré au niveau de la muqueuse. Il n'est donc pas surprenant qu'une atteinte iléale, et donc un dysfonctionnement du système immunitaire de la muqueuse, dans la maladie de Crohn soit associé à la présence des anticorps dirigés contre *Saccharomyces*

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

cerevisiae (ASCA). Pourtant, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs ne sont pas suffisamment prédictives pour une utilisation clinique de routine (Atreya & Siegmund, 2021).

Dans la MC, la calprotectine fécale est le biomarqueur le plus reconnu pour surveiller l'activité de la maladie et le risque de rechute. Cependant, la calprotectine fécale semblait moins fiable dans la MC iléale que dans le côlon, une situation qui pourrait être liée à une activité différente des neutrophiles dans ces deux segments intestinaux.

Il a été rapporté que, dans le cas d'une MC iléale isolée, la concentration de la calprotectine fécale n'était pas corrélée à l'évaluation endoscopique (CDEIS), à l'imagerie et à l'évaluation histologique de l'activité de la maladie. Cela dit, des biomarqueurs spécifiques des lésions iléales sont indispensables car l'accès à ce segment intestinal est difficile par endoscopie et n'est pas systématiquement réalisé en routine clinique. Ceci est particulièrement vrai en cas de processus inflammatoire et fibrotique affectant la valvule iléo-caecale et l'iléon terminal. Chez les patients atteints de MC en rémission clinique depuis au moins 6 mois et suivis pendant 12 mois, la prédiction de rechute par la calprotectine fécale était meilleure lorsque les patients présentant une maladie iléale isolée étaient exclus (Pierre et *al.*, 2021).

4. Variations génétiques

Dans la MC, il a été proposé que le site de la maladie soit fortement influencé par la génétique puisque les jumeaux monozygotes et les membres de la famille sont hautement concordants (> 80 %) pour ce phénotype de maladie. Cependant, une telle conclusion n'est pas bien étayée puisque les jumeaux et les membres de la famille sont exposés à des facteurs environnementaux similaires (Pierre et *al.*, 2021).

En 2001, il a été démontré pour la première fois que la localisation de la maladie, contrairement au comportement de la maladie, reste relativement stable au cours de l'évolution de la MC. Cette observation suggère fortement la présence de facteurs génétiques influençant la localisation de la maladie, cette hypothèse a ensuite été confirmée. Des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ont été associés à la MC iléal par exemple les gènes : *KCNN4*,

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

LRRK2, NOD2, TCF4, LRP6, ATG16L1 alors que les atteintes coliques présentent des associations avec les gènes codants au CMH (Pierre et *al.*, 2021).

La contribution de la localisation de la maladie varie selon le segment intestinal concerné. La contribution des variantes génétiques dans la MC iléale est plus élevée que dans le côlon puisque certains arguments pourraient soutenir cette idée : 1) une prédominance de la localisation iléale est classiquement admise dans les formes familiales de MC ; 2) six gènes ont été exclusivement associés à la MC iléale alors qu'un seul (CMH) a été associé à la MC colique ; 3) l'âge au moment du diagnostic de la MC colique isolée est plus élevé (~ 10 ans) que pour les autres sites de MC. De plus, la MC colique isolée montre une prévalence plus élevée chez les femmes (65 %). Ainsi, un rôle méconnu des gènes liés au sexe pourrait également contribuer à la localisation de la maladie (Pierre et *al.*, 2021).

5. Variation dans les peptides anti microbiens (AMP)

Les peptides anti microbiens(AMP) sont des composants important du mucus. Ils sont chargés positivement et établissent des interactions électrostatiques avec les mucines chargées négativement. En raison de la différence dans les cellules composantes du côlon et de l'intestin grêle, les AMP produits sur ces sites diffèrent également. Ainsi, l'intestin grêle est caractérisé par la présence des cellules de Paneth qui produisent les AMP de type α -défensines HD5 et HD6 en plus du lysozyme et de diverses lectines, tandis que dans le mucus du côlon, les AMP de type β -défensine comprenant le HBD1 qui est exprimé de manière constitutive, le HDB2 et le HBD3 sont inductibles, ainsi que la cathélicidine LL-37 peut être détectée. La plupart des AMPs exercent leurs propriétés antimicrobiennes en agissant directement sur la paroi cellulaire bactérienne par attaque enzymatique, alors que les HBD1 et HD6 forment des filets pour empêcher l'invasion bactérienne (Atreya & Siegmund, 2021).

6. Variation dans la réponse immunitaire

Dans la MC, l'infiltration des neutrophiles est étroitement associée au développement de lésions et constitue une caractéristique histologique précoce de la maladie. Dans la MC, la mesure de la calprotectine fécale et de la lactotransferrine, deux marqueurs des neutrophiles, a

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

fourni des preuves indirectes soutenant une implication plus élevée des neutrophiles dans les lésions du côlon que dans les lésions iléales. Comparés aux patients présentant une MC iléale active, les patients présentant une MC colique active présentaient des taux beaucoup plus élevés de calprotectine fécale (180 vs 1383 $\mu\text{g/g}$, respectivement) et de lactotransferrine (10 vs 179 $\mu\text{g/g}$, respectivement).

Une différence d'infiltration de neutrophiles entre la MC iléale et colique pourrait également être responsable des défenses immunitaires spécifiques aux segments intestinaux. En effet, les neutrophiles sont bien équipés pour communiquer et interagir avec de nombreuses cellules immunitaires. Par exemple, ils peuvent moduler le recrutement des cellules dendritiques, la différenciation des LT et la production d'anticorps.

Par conséquent, une meilleure connaissance de la relation entre l'activité des neutrophiles et la localisation de la maladie pourrait constituer une base pour développer des thérapies individualisées pour les patients atteints de MC.

Outre les cellules Th1, les cellules Th17 sont désormais connues comme des acteurs clés de la physiopathologie de la MC. Dans des conditions physiologiques normales, la présence et la réponse des cellules Th17 sont plus élevées dans l'iléon que dans le côlon. Dans une étude, les biopsies inflammatoires et non inflammatoires présentaient une augmentation de l'ARNm des IL-17A et d'IL-6 dans l'iléon mais pas dans le côlon des patients pédiatriques atteints de MC, c'est-à-dire des cytokines produites par les cellules Th17 ou favorisant la différenciation Th17, respectivement. Dans cette étude, l'ARNm de l'IFN γ a augmenté dans les biopsies enflammées de l'iléon et du côlon. Ainsi, les auteurs ont conclu que la MC iléale pourrait avoir un profil mixte (Th1/Th17) tandis que la MC colique pourrait avoir un profil Th1 (Pierre et *al.*, 2021).

7. Variation dans la composition du microbiote intestinale

Entre l'intestin grêle et le gros intestin, la quantité et la composition du microbiote présentent des disparités. Un millilitre de contenu intestinal humain contient 10^8 de bactéries dans l'iléon et 10^{10} - 10^{11} de bactéries dans le côlon. Chez l'homme et la souris, les familles

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

bactériennes dominantes de l'intestin grêle sont les *Lactobacillaceae* et les *Enterobacteriaceae* ; tandis que dans le gros intestin, ce sont les familles de *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*.

En raison de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux, le microbiote pourrait être un déterminant clé de la localisation de la maladie. Les patients atteints de MICI présentent une flore intestinale dysbiotique caractérisée par la réduction de la diversité bactérienne. Par rapport aux individus sains, la diversité des bactéries présentes dans les selles est diminuée dans la MC iléale mais pas dans le côlon. Globalement, la MC iléale se caractérise par une réduction des *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia*) et une augmentation des *Protéobactéries*, contrairement aux patients présentant une MC colique. Une réduction de *F. prausnitzii* dans la muqueuse iléale (résection chirurgicale en cas de maladie active) des patients atteints de MC a été associée à un risque plus élevé de récurrence endoscopique. Étant donné que *F. prausnitzii* présente des propriétés anti-inflammatoires, cela pourrait expliquer la relation inverse entre l'abondance de cette bactérie et l'activité de la MC (Pierre et al., 2021).

D'autre part, la muqueuse iléale des patients atteints de MC iléale présentait un taux plus élevé d'*Escherichia coli* (phylum des protéobactéries) comparativement à la muqueuse iléale des patients atteints de MC colique isolée ou des individus sains. L'AIEC (*Escherichia coli* *invasive et adhérente*) envahit les cellules épithéliales intestinales (CEI) en se liant à la molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcino-embryonnaire du récepteur d'adhésion de l'hôte (CEACAM6) et survit ensuite dans les macrophages intestinaux, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires et favorisant la formation de granulomes *in vitro*. Le CEACAM-6 est surexprimé dans l'iléon des patients atteints de la MC par rapport aux individus sains, ce qui entraîne une colonisation par l'AIEC de l'épithélium intestinal. Ces mécanismes pourraient expliquer le lien existant entre les AIEC et la maladie iléale (Atreya & Siegmund, 2021).

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

8. Prise en charge

Des différences d'efficacité thérapeutique entre les manifestations de la maladie iléale et colique ont été décrites pour la nutrition entérale dans une étude prospective comportant 65 patients pédiatriques atteints de la MC avec une maladie active. Ici, le groupe des malades du côlon a présenté le déclin le plus faible de l'indice d'activité de la MC pédiatrique (PCDAI) après avoir terminé le traitement par nutrition entérale, avec des taux de rémission significativement inférieurs (50 %) par rapport aux maladies iléo-coliques (82,1 %) et iléales (91,7 %). L'évaluation endoscopique et histologique a démontré une amélioration significative dans le groupe des maladies iléo-coliques, mais pas dans le groupe des maladies coliques. Globalement, les auteurs ont constaté une meilleure réponse thérapeutique à la nutrition entérale si l'iléon était impliqué. Les résultats de l'étude ont indiqué que les patients atteints de la MC présentant une atteinte du côlon bénéficient moins d'un traitement antibiotique par rapport à une localisation iléale (Atreya et *al.*, 2022).

Une évaluation post hoc en sous-groupe d'un essai randomisé sur le Certolizumab a indiqué que les patients atteints d'une maladie du côlon ou d'une maladie iléo-colique étaient plus susceptibles d'obtenir une rémission clinique que ceux atteints d'une maladie iléale isolée à la semaine 6. Des études de cohorte ont également indiqué que le traitement par l'Infliximab, un anticorps anti-TNF, conduisait à une meilleure efficacité dans la maladie du côlon que dans la MC iléale. Dans une étude, les patients présentant un côlon isolé (88 %) étaient plus susceptibles de répondre à l'Infliximab à la semaine 4 que les patients iléaux (54 %) atteints de la MC. Une autre étude a rapporté que la réponse clinique à la semaine 8 à l'Infliximab était de 83,3 % des patients atteints de la MC colique, contre 50 % des patients atteints de la maladie iléale/iléocolique (Atreya et *al.*, 2022) (Atreya & Siegmund, 2021).

Parmi les thérapies actuellement en phase de développement clinique avancé, le Risankizumab, un inhibiteur de l'IL-23. Dans le sous-groupe de patients chez lesquels des échantillons de biopsie muqueuse ont été prélevés pour le profilage transcriptomique, le Risankizumab a induit une réponse endoscopique à la semaine 12 chez une proportion plus élevée de patients présentant des ulcérations profondes du côlon que ceux présentant des

Chapitre III COMPARAISON ENTRE LES ATTEINTES ILEALES VERSUS COLIQUES DE LA MC

ulcérations profondes de l'iléon. L'efficacité anti-inflammatoire accrue signalée du Risankizumab dans le côlon par rapport à la maladie iléale a été associée à des changements plus importants dans le nombre de gènes exprimés dans les atteintes du côlon par rapport à celles de l'iléon lors d'une amélioration endoscopique. Ces gènes étaient associés à l'axe IL-23 – IL-17, à la voie Th1, à l'immunité innée et au renouvellement tissulaire (Atreya & Siegmund, 2021).

Ainsi, les traitements actuels de la MC semblent présenter une efficacité différente selon la localisation de la maladie. Ceci est probablement lié à des différences des réponses immunologiques dans le tractus gastro-intestinal. De plus, les traitements actuels de la MC n'ont pas été conçus pour cibler une localisation spécifique de la maladie. Par exemple, la production de TNF α n'est pas une caractéristique spécifique de l'iléon ou du côlon. Cette situation reflète probablement un manque de connaissances concernant les caractéristiques physiopathologiques distinguant la MC iléale de la MC colique (Pierre et *al.*, 2021).

Avec l'arsenal croissant de traitements disponibles pour la MC, il serait important de trouver des conseils pour la sélection du traitement le plus efficace, qui pourrait également être guidé par des modifications biologiques spécifiques au site pour permettre un traitement individualisé avec des taux de réponse plus élevés et des niveaux de toxicité plus faibles pour le patient (Atreya et *al.*, 2022).

1. Etude rétrospective 1 : profil épidémiologique des patients du service

Principe

La présente étude rétrospective a été menée au sein du service d'Hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalo-universitaire NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou. Son objectif était de déterminer la prévalence de la maladie de Crohn dans les daïras de la wilaya de Tizi Ouzou et d'autres wilayas sur une période du Janvier 2023 à Mai 2024, en utilisant les données extraites des dossiers des patients du service.

Au cours de cette étude, nous avons examiné 45 dossiers de patients diagnostiqués avec la maladie de Crohn, où nous avons relevé plusieurs paramètres : les paramètres épidémiologiques (l'année de consultation, le sexe, l'âge et la région), les facteurs de risque (les antécédents familiaux, l'appendicectomie, le tabac et l'alcool), les paramètres cliniques (les manifestations intra-digestives, les manifestations extra-digestives, la localisation de l'atteinte et le phénotype de l'atteinte) et enfin les paramètres biologiques (taux de Protéine C-réactive, taux d'albumine, taux d'hémoglobine et taux de leucocytes)

2. Etude rétrospective 2 (Evaluation de la réponse aux Anti-TNF en fonction de la localisation de la MC)

Principe :

La seconde partie de notre travail est focalisée sur l'étude de dossiers de la maladie de Crohn enregistrés au niveau de l'hôpital du jour (HDJ) au service Hépatogastro-entérologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, pour objectif d'évaluer la réponse à la biothérapie (Anti-TNF) en fonction des différentes localisations de la maladie.

Au cours de cette étude, nous avons examiné 43 dossiers de patients diagnostiqués avec la maladie de Crohn. Nous avons relevé : des paramètres épidémiologiques tels que le sexe et l'âge. La biothérapie était basée sur l'administration de deux types de traitements anti-TNF : l'Infliximab et l'Adalimumab sur deux phases : initiale et entretien.

L'Infliximab (Remssima et Remicade) est un anti-TNF, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Crohn, le traitement initial avec l'Infliximab consiste en trois séances réparties sur les semaines zéro, deux et six, avec une dose de 5mg/kg, a pour objectif de saturer

rapidement le corps en médicaments pour contrôler l'inflammation et les symptômes de la maladie. Cette approche vise à obtenir une réponse thérapeutique rapide et efficace pour aider à gérer la maladie. Le traitement d'entretien par l'Infliximab, est administré chaque huit semaine (S14, S22...etc.) avec une dose de 5 mg/kg, a pour but de maintenir la rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

L'Adalimumab est un médicament qui appartient à la classe des anti-TNF, qui comme l'Infliximab est utilisé pour le traitement de la maladie de Crohn sur les deux phases (Induction et Entretien). Avec une dose de 40mg, il a pour but d'induire et de maintenir la rémission chez les patients atteints de la MC.

3. Endoscopie

L'iléo-coloscopie est réalisé par un gastro-entérologue, sous anesthésie générale. L'instrument utilisé est un endoscope qui est un tube fin de 1.5metre environ, équipé à son extrémité de source lumineuse, d'une caméra miniature et d'un canal operateur permettant l'utilisation de petits instruments notamment pour réaliser des prélèvements.

Il est inséré par l'anus, un système de commande permet de le faire pivoter pour obtenir en directe des images de tout l'intérieure du colon et du l'iléon, celles-ci s'affichent sur un écran, consultées en directe par le médecin. En cas de constatation d'anomalies lors de l'iléo-coloscopie, des biopsies de 7 mm maximum peuvent être effectuées grâce à des pinces insérées via le canal operateur de l'endoscopie. L'échantillon est inséré dans un tube sec, identifie par le nom, le prénom du patient et la nature de la biopsie puis conditionné dans un fixateur standard à base de formol 10%, cette méthode a pour objectif de prévenir la dégradation des tissus, d'arrêter les réactions chimiques et de faciliter la coloration des composants tissulaires en vue d'une analyse ultérieure, le tube est ensuite acheminer au laboratoire d'anatomo-pathologie

Entre chaque patient, le matériel est désinfecté, lave et stérilisé. Les accessoires utilises sont stérilisés ou jetés (matériel à usage unique). Ces mesures sont destinées à éviter d'éventuelles transmissions d'infections entre patients.

4. Examen histologique

Les prélèvements biopsiques réalisées en cours d'une endoscopie sont confiés au laboratoire d'anatomopathologie afin d'être examinés au microscope. Cette étude est longue et minutieuse nécessitant plusieurs étapes techniques : fixation, coupe des biopsies en très fines lamelles, coloration par divers procédés avant lecture à des grossissements variés. Les renseignements fournis sont intéressants pour confirmer le diagnostic de maladie de Crohn, pour préciser l'étendue des lésions et pour en déterminer l'évolutivité.

5. Purification de lymphocytes à partir des biopsies de patients MC

La purification des lymphocytes à partir de biopsies de patients MC est réalisée par centrifugation par gradient de densité utilisant le Ficoll. L'isolement et la purification a été réalisée suivant la méthode décrite par Iwamuro et *al.*, 2020. Le comptage est réalisé en utilisant la lame de Malassez par observation au microscope optique (GX40).

La cellule de Malassez est utilisée pour le comptage d'échantillon à forte densité cellulaire, la méthode est rapide et facile à mettre en œuvre car elle nécessite peu de matériel. Le comptage manuel est le plus répandu dans les laboratoires.

6. Purification des PBMC à partir du sang de patients atteints de la MC

L'isolation et la purification des lymphocytes à partir du sang périphérique de patients atteints de la MC sont effectués par centrifugation par gradient de densité en utilisant le Ficoll. Le dénombrement des cellules a été effectué sur la lame de Malassez par observation au microscope photonique (GX40).

Après le dépôt de la lamelle sur la lame de Malassez, les chambres de comptage sont remplies avec l'échantillon bien homogénéisé avec un même volume de bleu de trypan, qui est un marqueur qui s'infiltré à l'intérieur des cellules, après observation au microscope optique (GX40), les cellules vivantes sont transparentes et les cellules mortes sont colorées en bleu car les cellules vivantes rejettent le bleu de trypan, contrairement aux cellules mortes, ce qui facilite le dénombrement des cellules vivantes.

1. Etude épidémiologique

La première partie de notre travail est focalisée sur l'étude de dossiers de la maladie de Crohn enregistrés au niveau du service Hépato Gastro-entérologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi Ouzou étalé sur une période allant de 2023 à 2024. Un total de 45 dossiers de patients atteints de MC ont été suivis durant cette période.

1.1. Répartition des patients selon le sexe

Le groupe étudié est composé d'une population diverse comprenant à la fois le sexe masculin et féminin, comme le montre le diagramme circulaire ci-dessous :

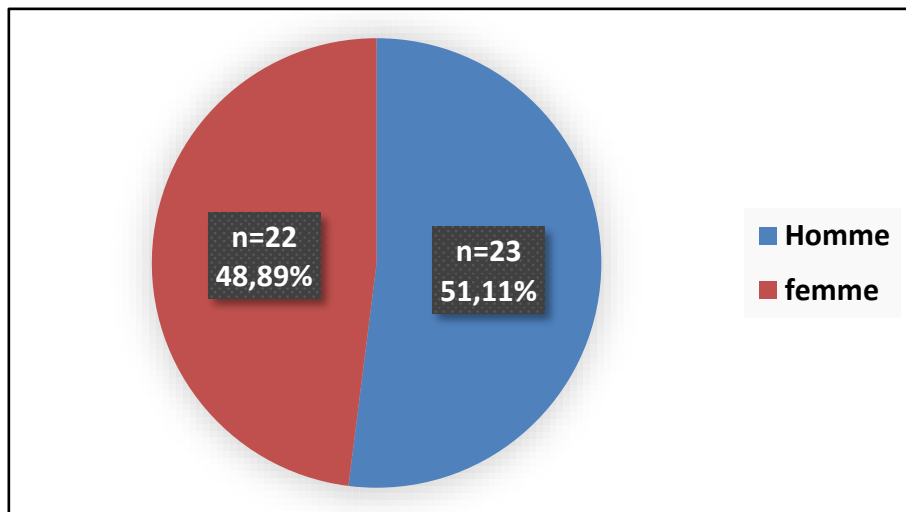


Figure 12 : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients selon le sexe (n=45).

Parmi les 45 dossiers étudiés, une très légère prédominance du sexe masculin est observé avec une proportion de 52% des cas tandis que le sexe féminin représente 48%, ceci se traduit par un sex-ratio de 1,08, ce qui concorde avec une étude Chinoise effectuée sur 48 patients atteints de MICI, 17 d'entre eux sont atteints de la MC ou le sexe ratio atteint 1,15 (Zeng *et al.*, 2013) et une étude réalisée à Hong Kong où la prédominance masculine est remarquable avec un pourcentage de 65% (Ng *et al.*, 2016), contrairement à une étude Kazakhe où le sexe féminin est prédominant avec un pourcentage de 63,9% (Kaibullayeva *et al.*, 2020).

1.2. Répartition des patients selon l'âge

La figure 13 représente une illustration de la répartition des patients selon leurs âges. Nos résultats montrent que l'incidence de l'apparition de la MC atteint son sommet dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans avec un pourcentage de 33,33 %, on constate aussi que l'incidence d'apparition de la maladie entre 20 et 29 ans et entre 40 et 49 ans est moyennement élevé avec un pourcentage de 20 % et 17,77 % respectivement, suivie des patients âgés de 50 à 59 ans avec 13,33 %, puis les patients âgés entre 60 et 69 ans avec 6,66 %, enfin le pourcentage le plus faible est celui des patients ayant entre 10 et 19 ans et entre 70 et 79 ans avec 4,44 %. Cela concorde avec une étude réalisée en Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Océanie (Australie) où l'âge moyen d'apparition est compris entre 31 et 34 ans (Mak *et al.*, 2020). Nos résultats sont aussi confirmés par une étude Taïwanaise, où l'âge varie entre 20 et 39 ans (Yen *et al.*, 2019).

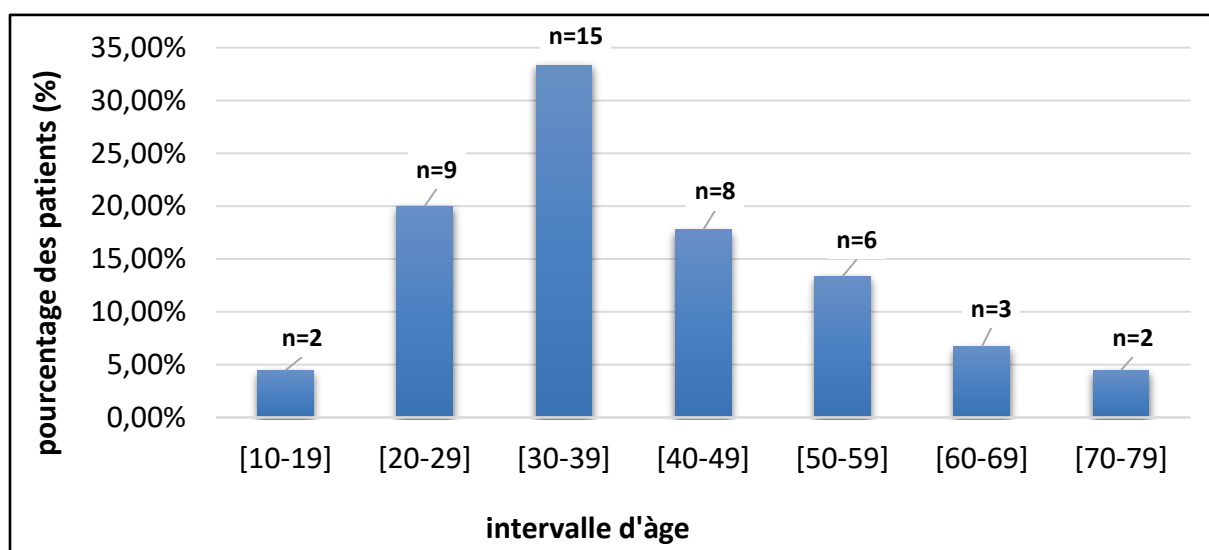


Figure 13 : Représentation de la répartition des patients selon l'âge (n=45).

1.3. Répartition des patients selon l'association de l'âge et le sexe

La figure 14 représente une illustration de la distribution des deux sexes en fonction de l'âge. Les résultats de notre étude, montre que le sexe masculin est prédominant dans certaine tranche d'âge, entre 10 et 19 ans, 30 et 49 ans et entre 60 et 69 ans, tandis que la prédominance est remarquable entre 20 et 29 ans, 50 et 59 ans et entre 70 et 79 ans.

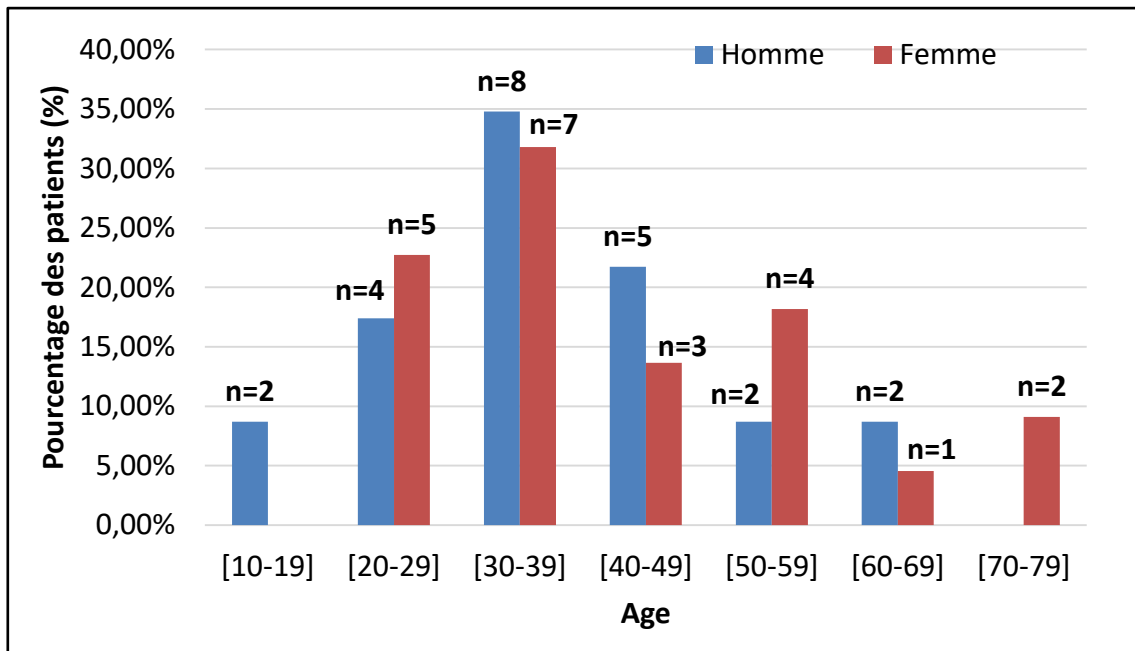


Figure 14 : Représentation de la répartition des deux sexes masculins et féminins selon l'âge (n=45).

1.4. Répartition géographique des patients

La figure 15 représente un histogramme illustrant la répartition géographique des patients atteints de la MC sur les wilayas de Bejaia, Bouira, Boumerdes, Médéa, Tbessa ainsi que dans différentes daïras de la wilaya de Tizi Ouzou. Dans cette étude, la majorité des patients atteints de la MC proviennent de la wilaya de Tizi Ouzou, ou on constate que l'incidence la plus élevée est dans la daïra de Tizi Ouzou avec 35,5 % suivie de Draa Ben Khedda et de Draa El Mizane avec 8,88 %, cela peut être expliqué par le fait que la maladie de Crohn est plus fréquente en zones industrielles et urbaines que dans les zones rurales.

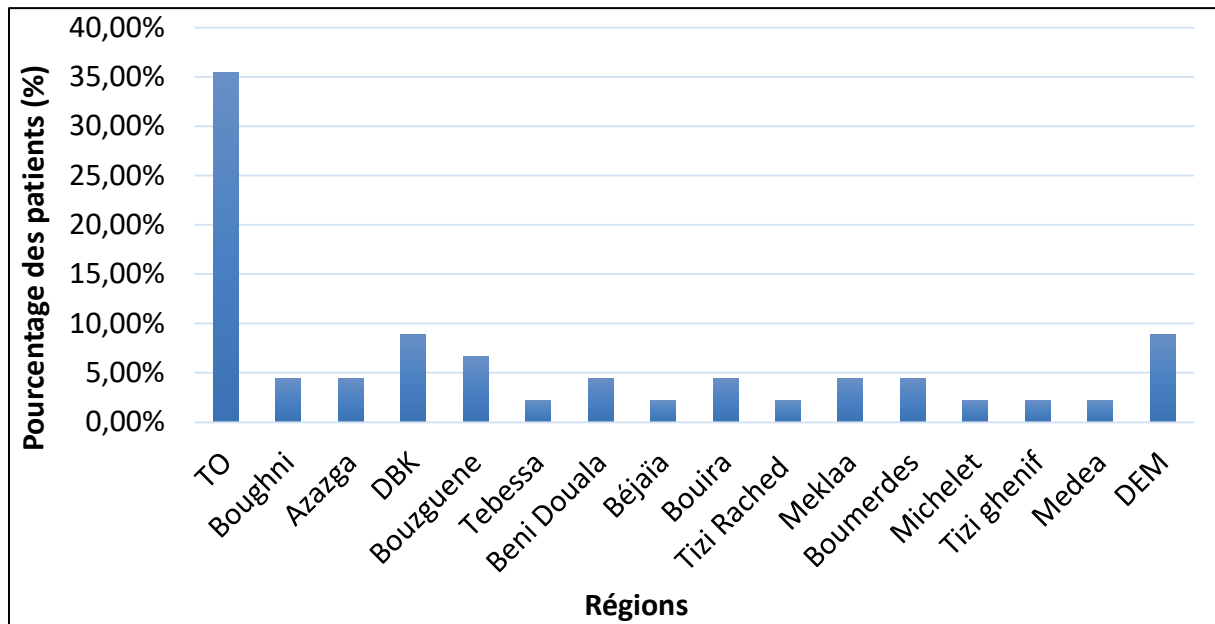


Figure 15 : Représentation de la répartition des patients selon des daïras de la wilaya de Tizi Ouzou et d’autres wilayas (n=45).

1.5. Répartition des patients selon les facteurs de risque

La figure 16 représente un histogramme à double entrée illustrant la répartition des patients en fonction des différents facteurs de risque. Cette étude révèle que la majorité des patients soit 86,67 %, ne présentent pas d’antécédents familiaux, cependant 13,33 % des patients inclut dans cette étude ont un membre de leurs famille atteint de la MC, le pourcentage des patients ayant subi une appendicectomie est de 11.11 %. Dans cette étude le pourcentage des patients consommant de l’alcool est de 11,11 %. Le taux de tabagisme est de 25 %.

Ceci concorde avec une étude Libanaise ou les antécédents familiaux peuvent atteindre 13,6 %, et l’appendicectomie 14,8 % (Abdul-Baki et al., 2007),et avec une étude réalisée à Hong Kong ou le pourcentage des non-fumeurs atteints 79,1 % (Ng et al., 2016).

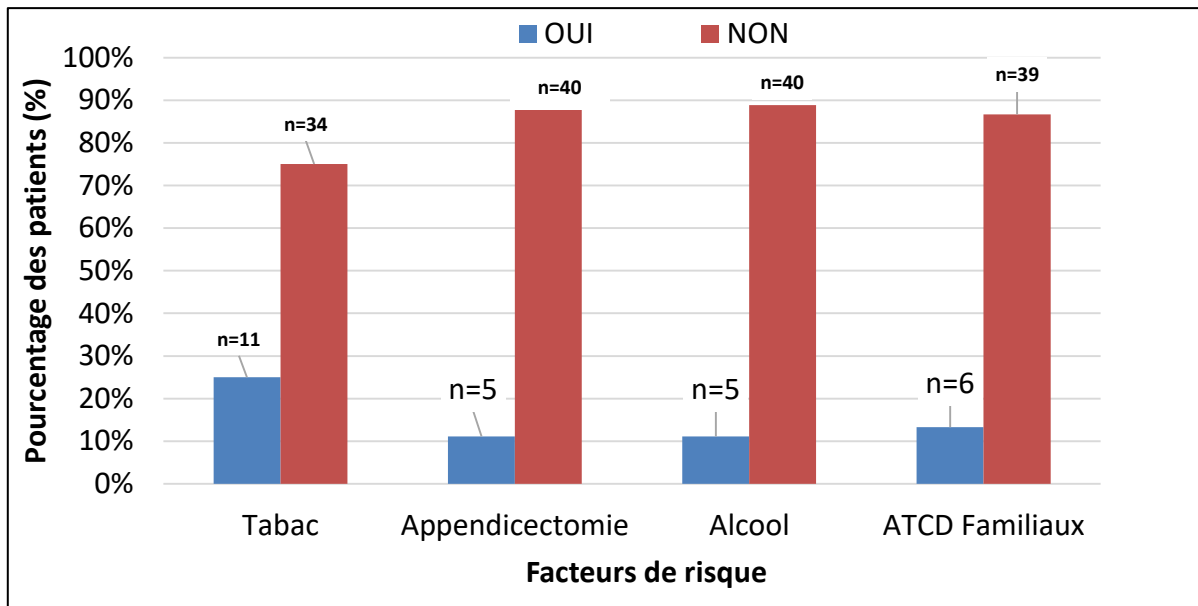


Figure 16 : Représentation de la répartition des patients selon les facteurs de risque : Le Tabac, l'appendicectomie, l'alcool et les antécédents familiaux (n=45).

1.6. Répartition des patients selon la localisation de la MC

Cet histogramme sur la figure 17 représente la répartition des patients selon la localisation de l'atteinte. On constate que l'atteinte iléale complexe (iléo-colique) est la plus fréquente avec un pourcentage de 57,77 %, l'atteinte iléale vient en deuxième position avec un pourcentage de 28,88 %, tandis que 8,88 % des patients présente une atteinte colique et seulement 4,44 % en d'autres localisations. Cela concorde avec une étude Coréenne ou l'atteinte iléo-colique atteint 65,8 %, l'atteinte iléale 24,9 % et l'atteinte colique en dernière position 9,3 % (Hwang et *al.*, 2016).

La prédominance de l'atteinte iléale complexe est également confirmée par une étude italienne ou le pourcentage de l'atteinte iléo-colique représente 47,1 % (Caviglia et *al.*, 2023), mais cela n'empêche pas l'apparition d'études qui contredisent nos résultats telle que l'étude européenne ou les patients présentent plus fréquemment une localisation iléale (42 %), puis la localisation colique (33 %) (Mak et *al.*, 2020).

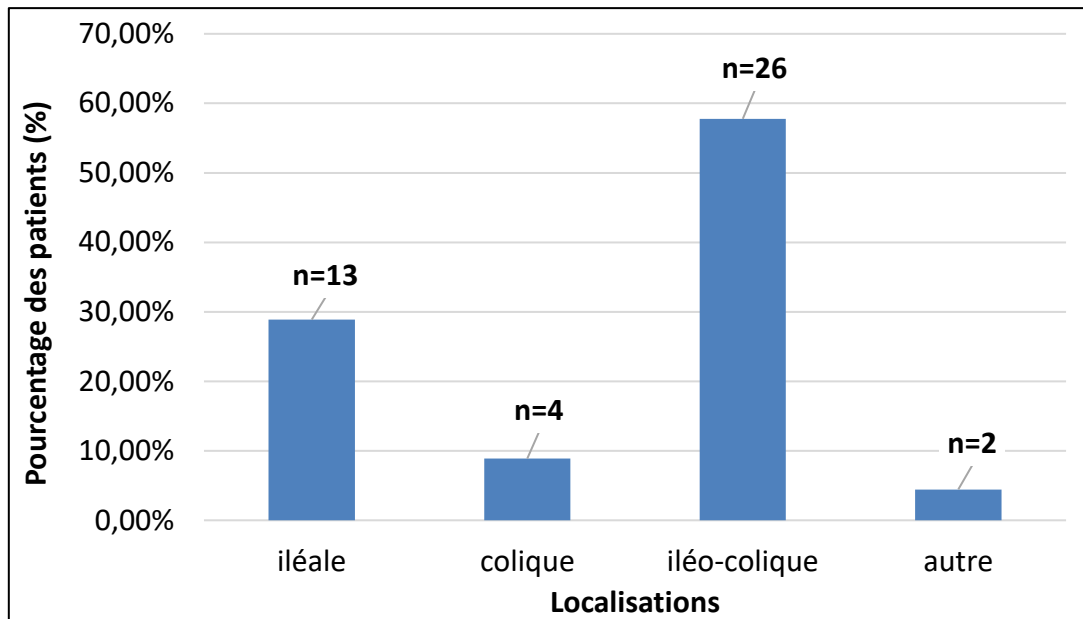


Figure 17 : Représentation de la répartition des patients selon la localisation de la maladie (n=45).

1.7. Suivis des phénotypes de la MC

L'histogramme sur la figure 18 représente les différents phénotypes de la maladie de Crohn. Dans cette étude, on remarque que la forme stenosante est la plus courante avec 46,67 %, suivie de la forme inflammatoire qui affecte 22,23 % des patients, tandis que les atteintes fistulisantes ainsi que le phénotype à la fois stenosant et fistulisant touchent seulement 15,56 %.

Nos résultats correspondent à une étude Tunisienne où le phénotype stenosant est le plus dominant atteint 54 % (Hammami et *al.*, 2022). En revanche nos résultats sont complètement différents d'une étude réalisée en Asie du Sud-est (Malaisie) où le phénotype inflammatoire est le plus fréquent, il atteint jusqu'à 59 % (Hilmi et *al.*, 2015).

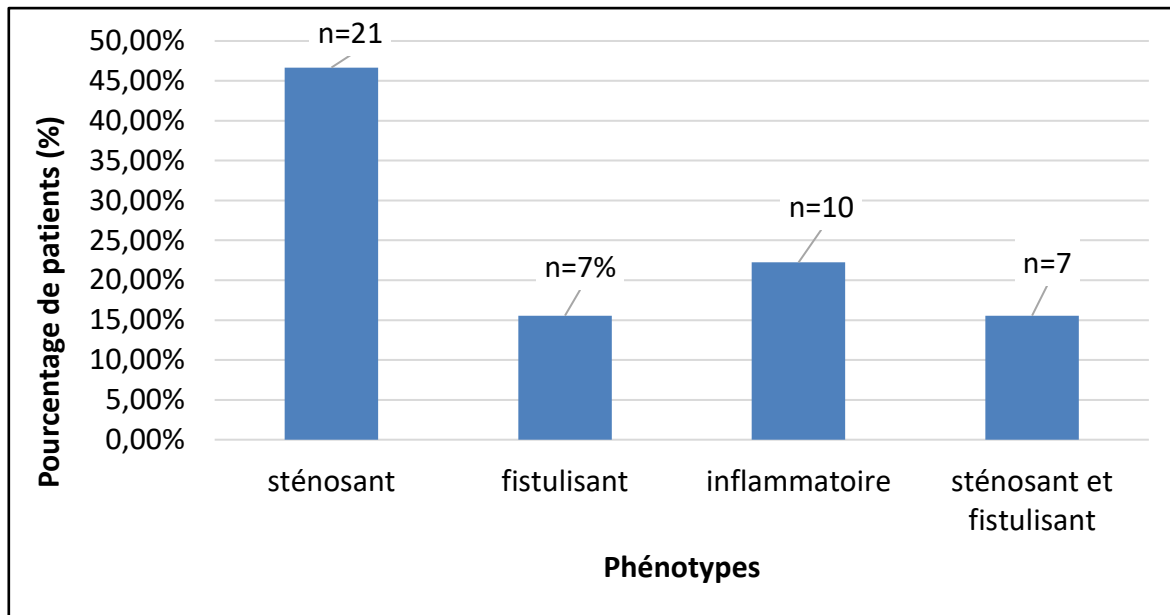


Figure 18 : Représentation de la répartition des patients selon les phénotypes de la maladie (n=45).

1.8. Suivis du phénotype de la MC en fonction de la localisation de l'atteinte

L'histogramme de la figure 19 illustre les pourcentages des différents phénotypes de la MC selon la localisation. Selon l'illustration, on remarque qu'au niveau de la localisation iléale, les phénotypes sténosant et inflammatoire sont prédominants, représentant respectivement 38,46 % et 30,77 % des cas, alors que les formes fistulisantes et sténosantes-fistulisantes toutes les deux touchent seulement 15,38 %. Nos résultats sont en accord avec une étude belge où la localisation iléale est principalement associée à une maladie sténosante (Louis, 2003).

Dans le cas de la MC colique, on constate que la forme sténosantes-fistulisante est la plus fréquente avec 50 % des cas, suivie des deux formes inflammatoire et la forme sténosante avec 25 %, alors qu'aucune forme fistulisante n'est retrouvée.

Pour les patients atteints de la MC iléo-colique, on observe que le phénotype le plus fréquent est la sténose avec 53,85 %, suivie en deuxième position le phénotype fistulisant-sténosant avec 19,23 %, ainsi que l'inflammation avec 15,38 %, alors qu'en dernière position les patients en forme fistulisante avec 11,53 %.

Dans le cas d'autres localisations, on constate que le phénotype sténosant ainsi que l'inflammatoire représente la majorité des cas avec 50 % chacun, tandis qu'aucun cas de forme fistulisant ou sténosant-fistulisant n'est signalé.

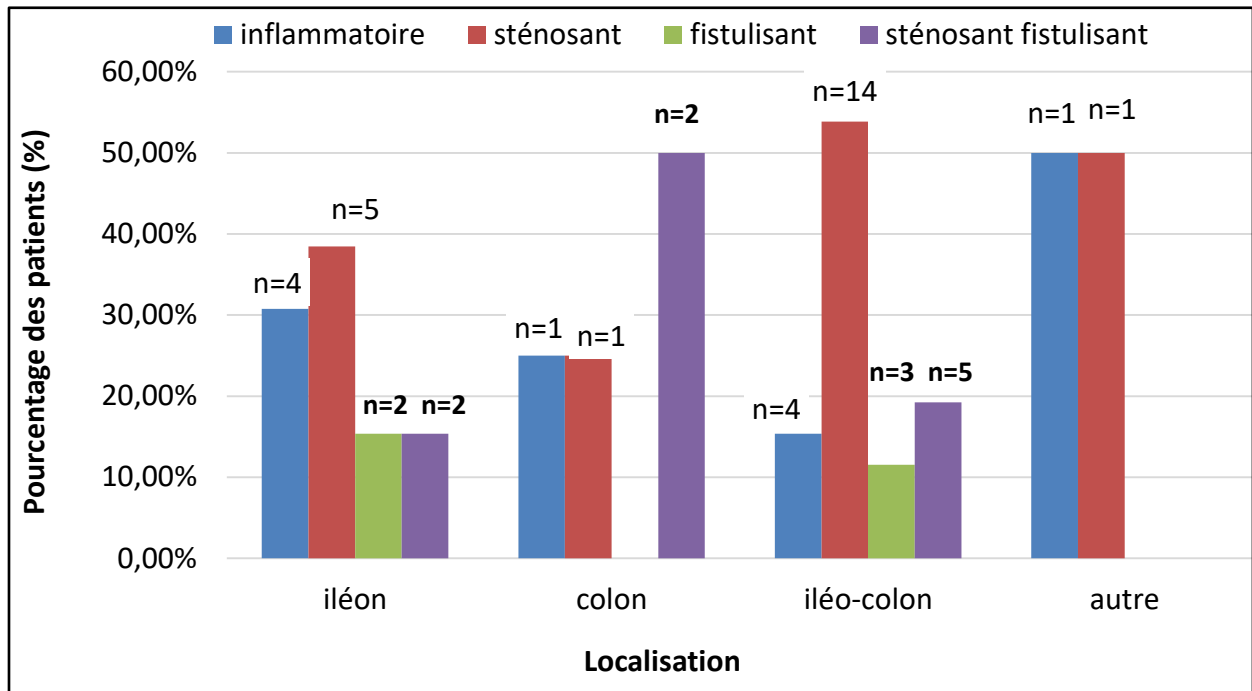


Figure 19 : Représentation de la répartition des phénotypes de la maladie selon sa localisation (n=45).

1.9. Suivis des manifestations intra-digestives et extra-digestives chez les patients

La figure 20 représente l'histogramme de la répartition des patients selon la présence des manifestations intra-digestives et extra-digestives. Dans cette étude, on remarque que la totalité des patients atteints de la MC représente des manifestations intra-digestives avec 100 %, tandis que seulement 48,89 % des patients qui représente des manifestations extra-digestives, ceci concorde avec une étude européenne où les manifestations extra-digestives peut atteindre 43 %, contrairement à une étude taïwanaise où 2,3 % des patients atteints de MC présentent des manifestations extra-digestives (Mak et *al.*, 2020).

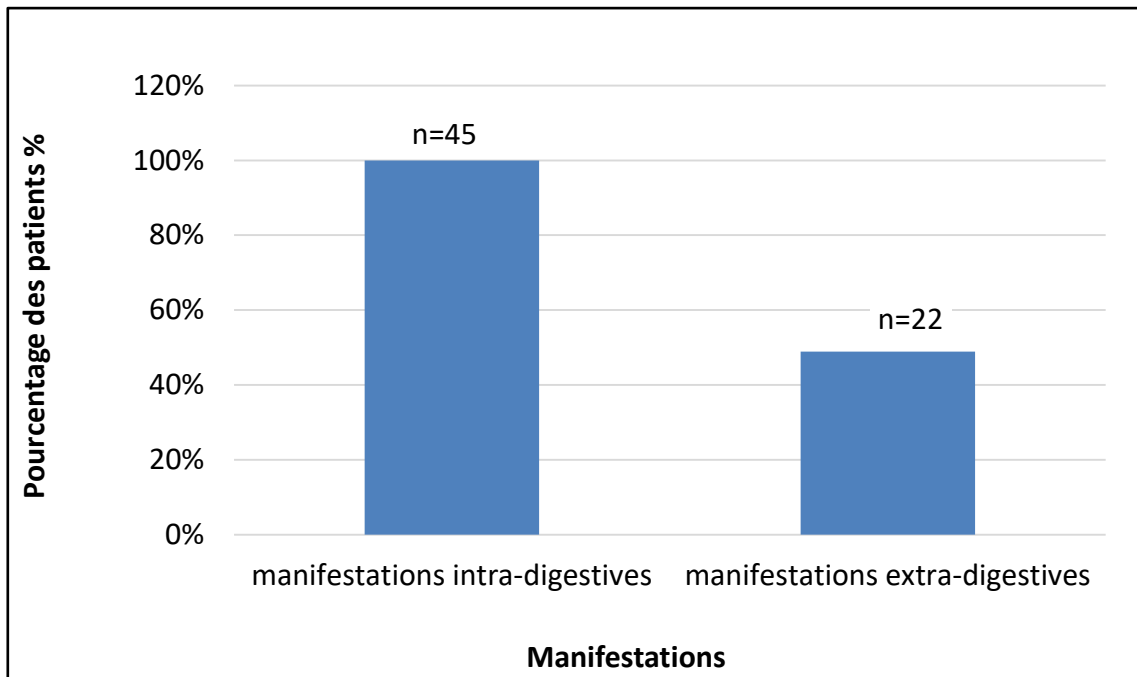


Figure 20 : Représentation de la répartition des patients selon la présence des manifestations intra-digestives et extra-digestives (n=45).

1.10. Manifestations intra-digestives

L'histogramme ci-dessous, représente la répartition des patients en fonction des différentes manifestations intra-digestives. Selon la figure, on observe que les douleurs abdominales ainsi que la diarrhée représentent les majorités des manifestations respectivement 86,66 % et 68,88 %. Les vomissements qui affecte seulement 35,55 % des patients atteints de la MC, suivie de la constipation et l'arrêt de gaz similairement est retrouvé chez 17,77 %. Alors qu'on remarque que les nausées et les ballonnements ce sont les manifestations les moins fréquents avec 11,11 % et 4,44 % respectivement.

Ceci concorde avec une étude Chinoise ou les douleurs abdominales peuvent atteindre 82,4 % (Zeng et al., 2013), et une étude Thaïlandaise ou la diarrhée atteint 61,7 % (Limsrivilai et al., 2020).

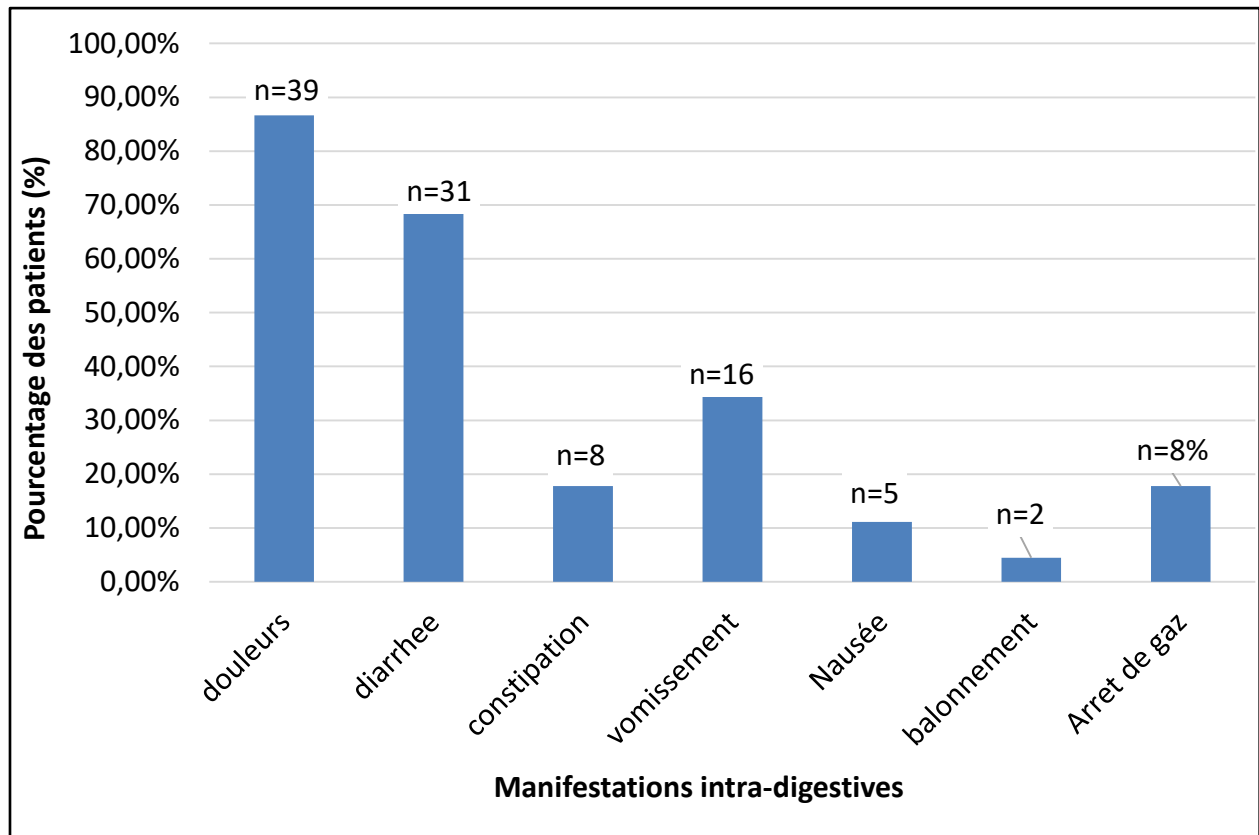


Figure 21 : Représentation de la répartition des patients selon les manifestations intra-digestives (n=45).

1.11. Evaluation des manifestations intra-digestives en fonction de la localisation de l'atteinte

Le graphique de la figure 22 représente le pourcentage des manifestations intra-digestives en fonction de la localisation de la maladie. Selon l'illustration ci-dessus, on constate que la totalité des patients quel que soit leurs localisation, présentent des manifestations intra-digestives avec 100 %.

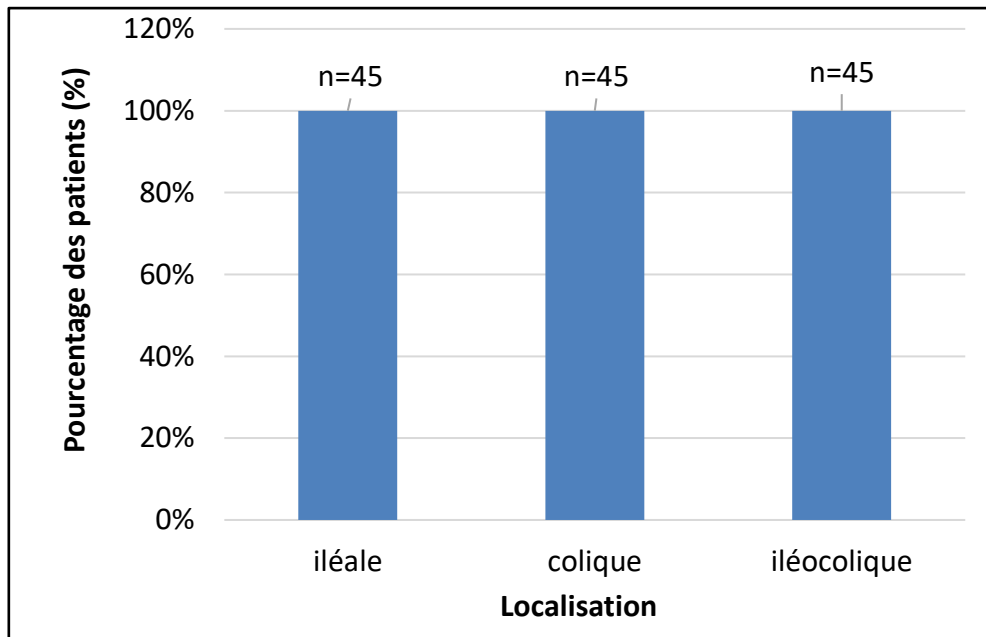


Figure 22 : Représentation de la répartition des manifestations intra-digestives selon la localisation de l'atteinte (n=45).

1.12. Manifestations extra-digestives

La figure 23 représente un histogramme illustrant la répartition des patients selon les manifestations extra-digestives. Selon l'histogramme précédant, on remarque que l'anémie se démarque avec 68,18 %, suivie en deuxième position de la pâleur 42,31 %. Tandis que les manifestations thrombotiques ainsi que les manifestations articulaires sont les moins fréquentes avec un pourcentage de 9,09 %, et enfin vient les manifestations cutanées avec un pourcentage de 3,85 %.

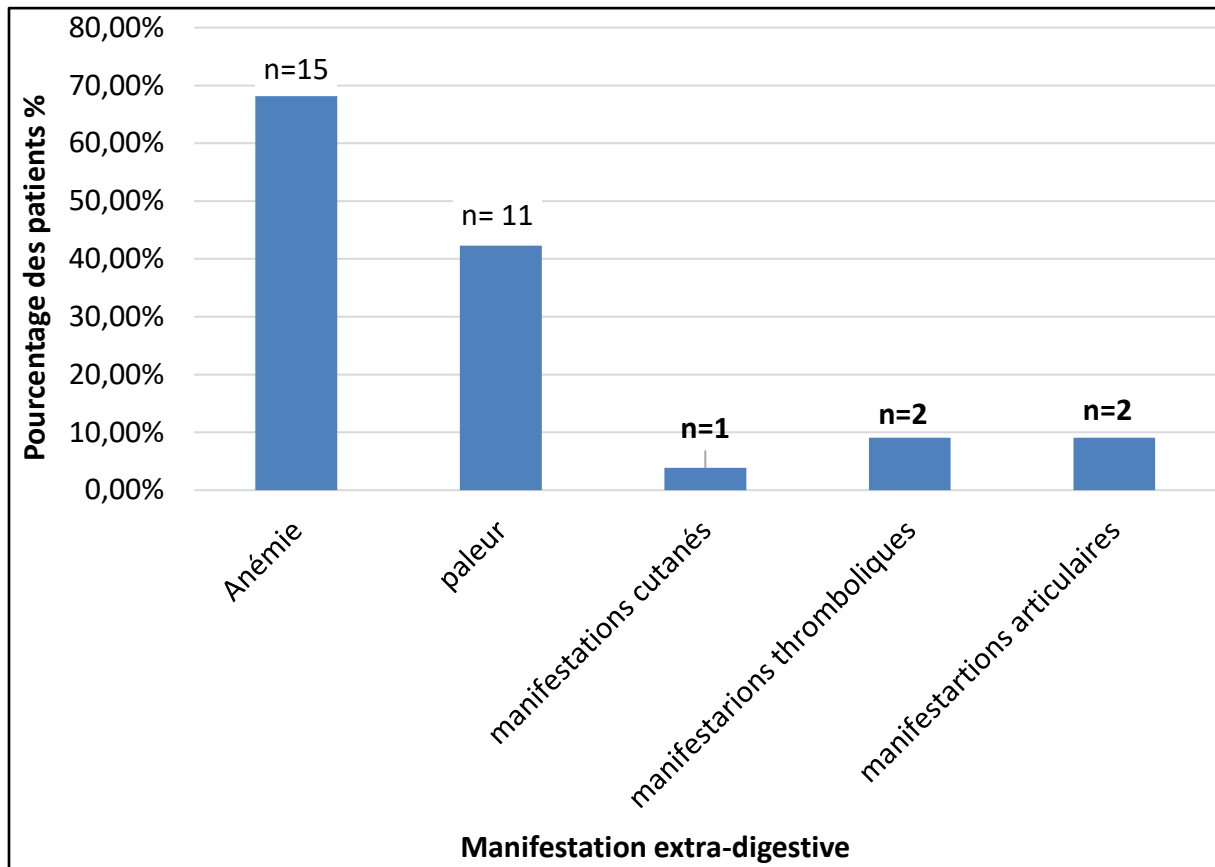


Figure 23 : Représentation de la répartition des patients selon les manifestations extra-digestives (n=45).

1.13. Suivis des manifestations extra-digestives en fonction de la localisation de l'atteinte

La figure ci-dessous représente un histogramme illustrant la répartition des manifestations extra-digestives en fonction des différentes localisations. Cet histogramme reflète que l'atteinte colique présente la totalité des manifestations extra-digestives avec 75%, suivie en deuxième position de l'atteinte iléo-colique avec 57,69%, tandis que les manifestations les moins fréquentes retrouvées dans la localisation iléale avec 30,77%, et aucune manifestation extra-digestive n'est signalée chez d'autres localisations du tube digestif.

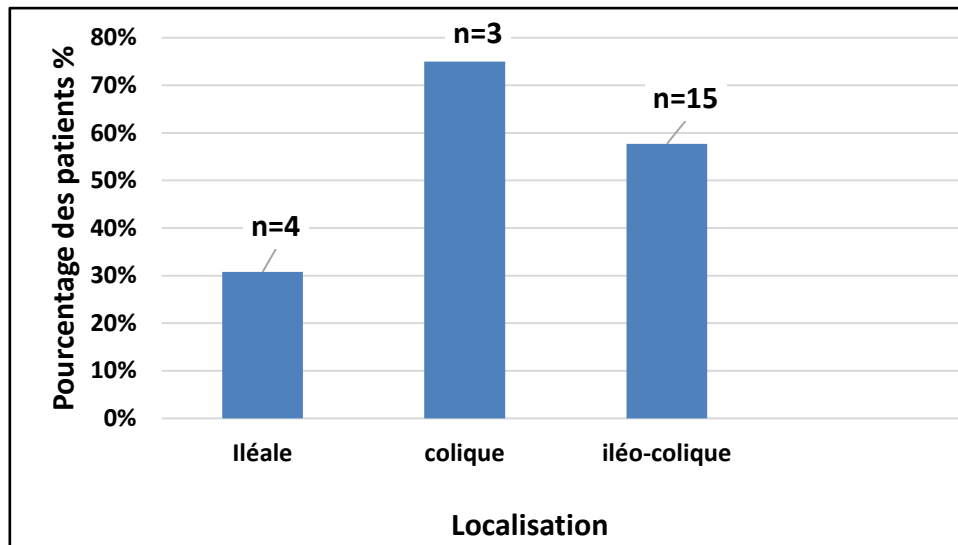


Figure 24 : Représentation de la répartition des manifestations extra-digestives selon la localisation de l'atteinte (n=45).

1.14. Suivis de la répartition des taux de la CRP sérique en fonction de la localisation de l'atteinte

Nous avons regardé la variation de certains paramètres biologiques en fonction de la localisation des atteintes, l'illustration de la figure 25, représente les pourcentages des patients présentant une CRP positive en fonction de la localisation (iléale, colique et iléo-colique) de la MC. 77,77% des patients présentaient une CRP positive (supérieure à 5mg/l) lors de leurs admissions, ceci concorde avec une étude polonaise où 73,6% des patients présentent une CRP élevée (Majewska et al., 2021). Selon l'histogramme suivant, on observe que les personnes présentant une atteinte colique ainsi que les personnes souffrants des lésions dans d'autres parties du tube digestif représentent le pourcentage le plus élevé de la CRP positive avec un taux de 100%, suivie des patients ayant une inflammation iléale où la CRP positive atteint 76,92%, alors que les personnes présentant des atteintes iléo-coliques sont classés en dernière position avec 73,07%.

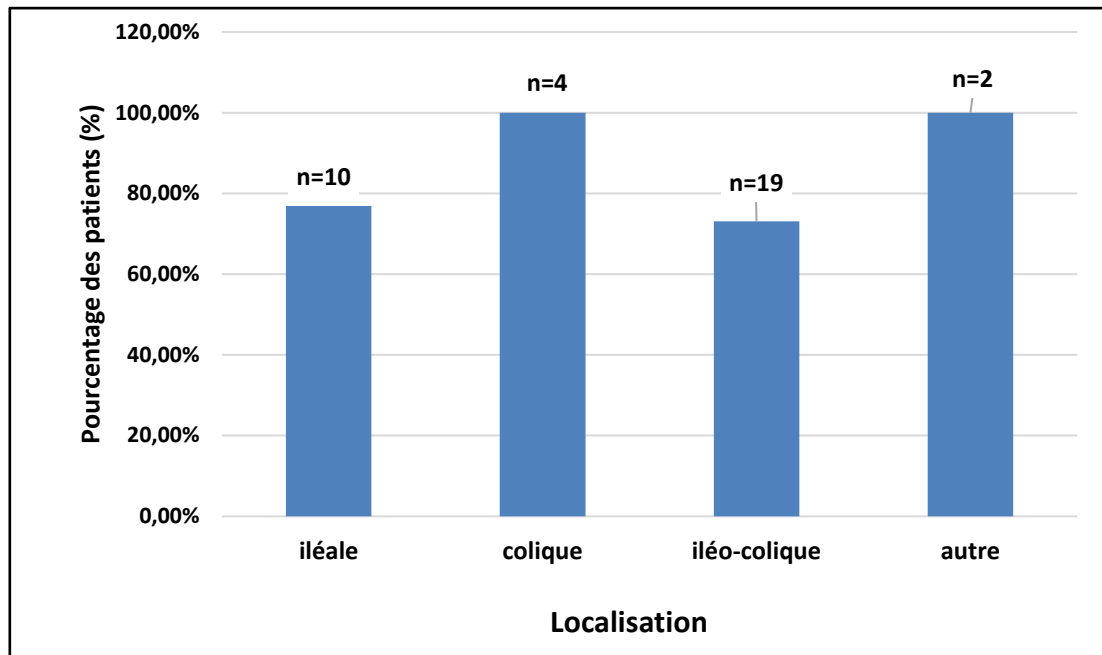


Figure 25 : Représentation de la répartition de la concentration sérique positive de la CRP en fonction de la localisation de l'atteinte (n=45).

1.15. Etude de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la MC

La figure 26 représente l'illustration évaluant le taux de leucocytes exprime en $10^3/\mu\text{l}$ pour chaque localisation de la maladie de Crohn. On remarque que le taux de leucocytes le plus élevé est retrouvé dans la localisation iléale avec une moyenne de $9,51.10^3/\mu\text{l}$, suivie de l'atteinte iléo-colique et l'atteinte dans d'autres parties du tubes digestif avec $7,11.10^3/\mu\text{l}$ et $7,4.10^3/\mu\text{l}$ respectivement, tandis que le taux le plus faible de leucocytes se retrouve chez les personnes souffrants d'une MC colique avec $4,51.10^3/\mu\text{l}$

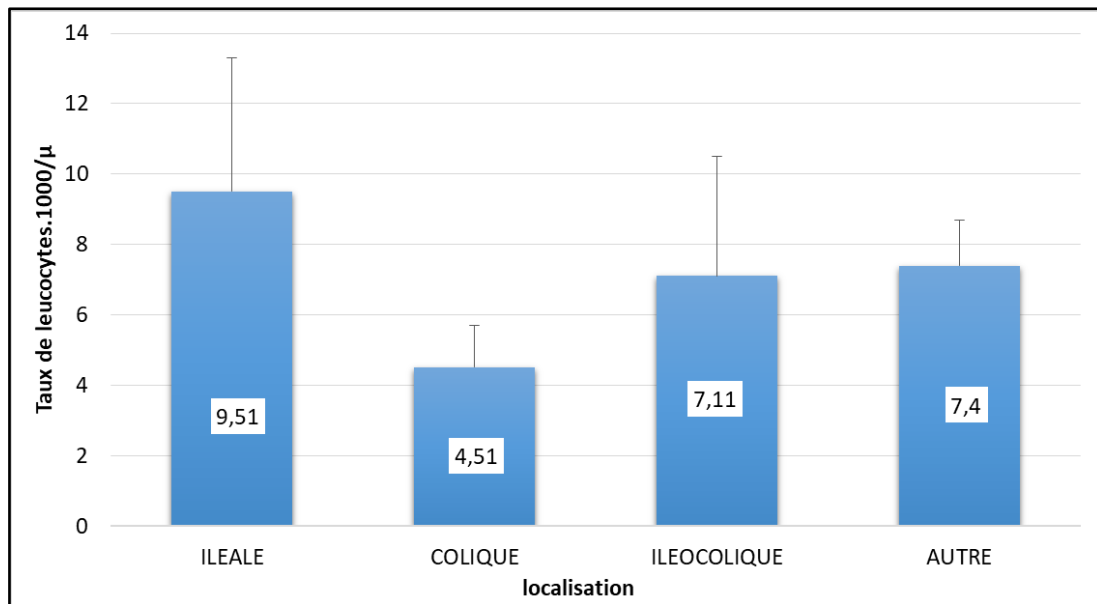


Figure 26 : Représentation de la variation de nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la maladie (n=45).

1.16. Evaluation de taux d'hémoglobine en fonction de la localisation de la MC

La figure 27 ci-dessous, représente un histogramme exprimant le taux d'hémoglobine en g/l pour chaque localisation de la maladie de Crohn. On constate que le taux d'hémoglobine le plus élevé est retrouvé chez les patients atteints de MC dans des parties du tube digestif autre que l'iléon et le colon avec un taux de 13,35 g/dl, suivie de l'atteinte iléale avec 11,68 g/dl, puis l'atteinte iléo-colique avec un taux de 11,41 g/dl, tandis que le taux le plus faible est retrouvé chez les personnes dont le colon est affecté avec un taux de 9,67 g/dl.

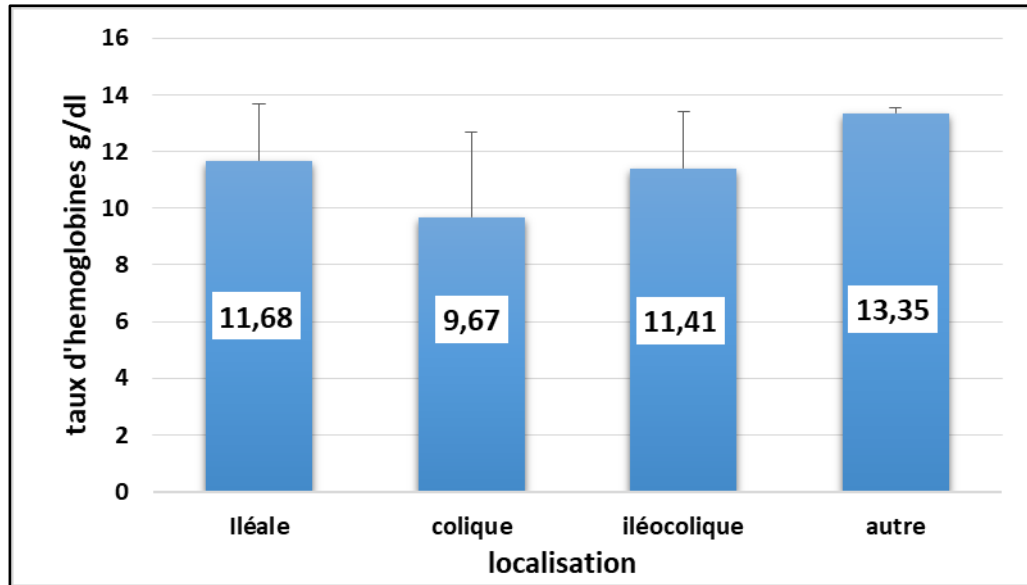


Figure 27 : Représentation la répartition des taux d'hémoglobine selon la localisation de la maladie (n=45).

1.17. Suivis de la variation de la concentration de l'albumine sérique en fonction de la localisation de la MC

La figure 28 représente la variation de taux d'albumine sérique en g/l selon les différentes localisations de la maladie de Crohn. On remarque que les patients atteints de MC dans des parties du tube digestif autre que l'iléon et le colon représentent le taux le plus élevé d'albumine sérique avec 38,5 g/l, suivie des localisations iléale puis la localisation iléo-colique avec des taux de 36,5 g/l et 35,79 g/l respectivement, tandis que le taux le plus faible est retrouvé chez les personnes dont le colon est affecté avec un taux de 29,15 g/l.

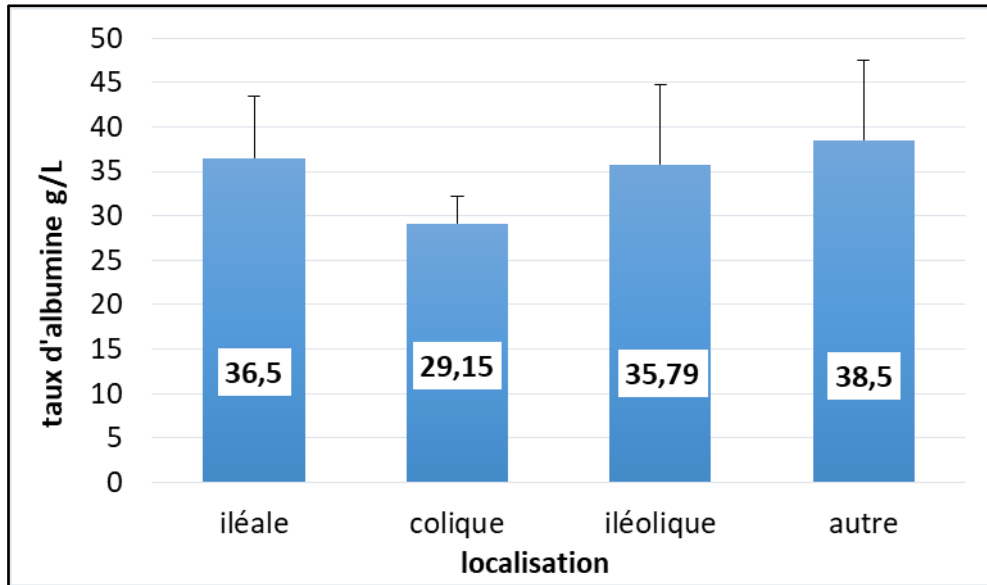


Figure 28 : Représentation de la répartition de taux d'albumine sérique selon la localisation de la maladie (n=45).

2. Evaluation de l'efficacité de la réponse aux traitements anti-TNF chez les malades MC en fonction de la localisation des atteintes

La deuxième partie de notre travail est focalisée sur l'étude de dossiers de la maladie de Crohn enregistrés au niveau de l'hôpital du jour (HDJ) au service Hépato Gastro-entérologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou. Un total de 43 dossiers de patients atteints de MC a été étudié. Notre travail a pour but le suivi de la corrélation entre l'efficacité des traitements Anti TNF α et la localisation des atteintes MC.

2.1. Répartition des patients selon le sexe

Le groupe étudié est composé d'une population diverse comprenant à la fois le sexe masculin et féminin, comme le montre le diagramme circulaire de la figure 29. Parmi les 43 dossiers étudiés, une très légère prédominance du sexe féminin est observée avec une proportion de 67,44 % des cas tandis que le sexe masculin représente 32,56 %, ceci se traduit par un sex-ratio de 0,48.

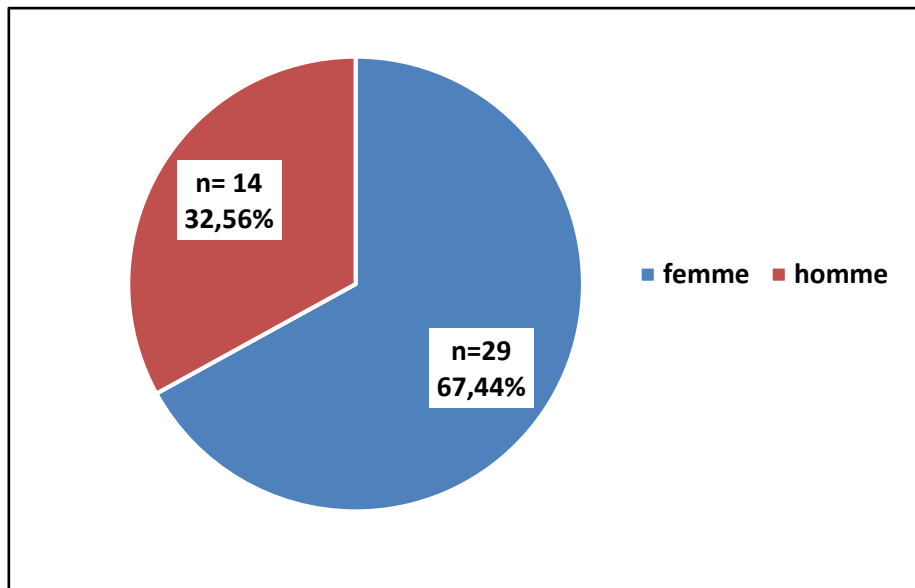


Figure 29 : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients selon le sexe (n=43).

2.2. Répartition des patients selon l'âge

La figure 30 correspond à la répartition des patients ayant subi un traitement par biothérapie au service suivant leur âge au diagnostic. Elle montre que la tranche l'âge au diagnostic la plus représentée dans le groupe est située entre 30 et 39 ans avec un pourcentage de 27,91 %, suivi de la tranche d'âge allant de 50 à 59 ans avec un pourcentage de 23,26 %, puis vient la tranche d'âge entre 20 et 29 ans ainsi qu'entre 40 et 49 ans avec un pourcentage 18,60 %, les patients âgés de 60 à 69 ans et de 70 à 79 ans sont représentés avec un pourcentage de 4,65 % et enfin le pourcentage le plus faible est celui des patients ayant un âge entre 10 et 19 ans.

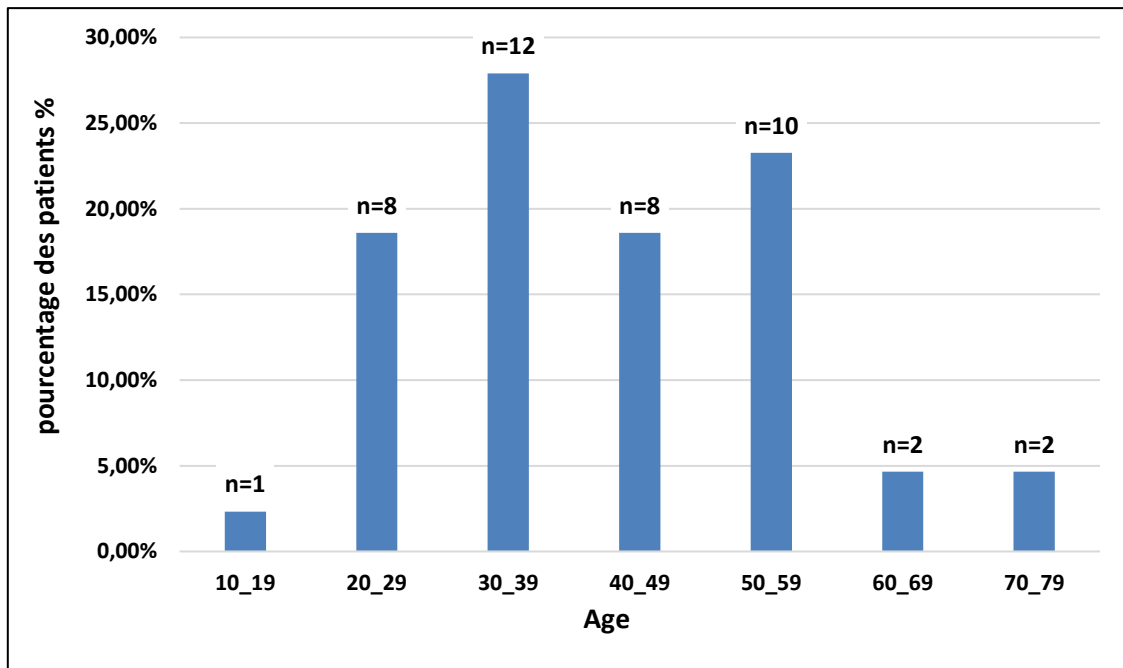


Figure 30 : Représentation de la répartition des patients selon l'âge (n=43).

2.3. Répartition des patients selon la localisation de la MC

L'histogramme de la figure 31 représente la répartition des patients selon la localisation de l'atteinte MC. On constate que l'atteinte iléale complexe (iléo-colique) est la plus abondante chez les patients du groupe présente à un pourcentage de 76,74 %, l'atteinte iléale est moins présente avec un pourcentage de 19,96 % tandis que seulement 9,30 % des patients traités sont porteurs d'une atteinte colique.

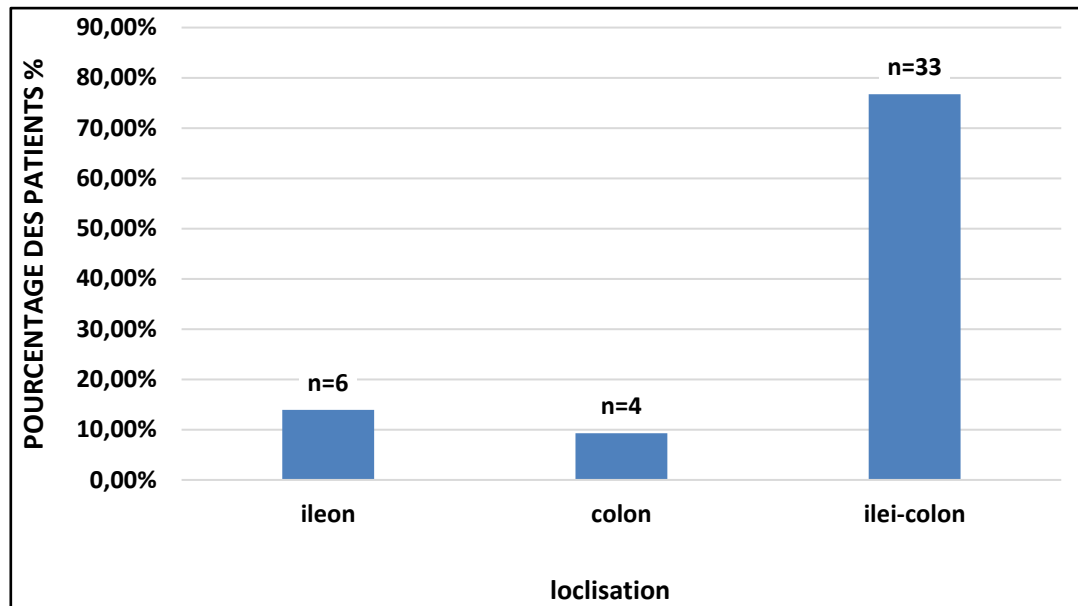


Figure 31 : Représentation de la répartition des patients selon la localisation de la maladie (n=43).

2.4. Répartition des patients selon le phénotype de la MC

L'histogramme de la figure 32 représente la répartition des patients selon le phénotype de la maladie. Les résultats montrent que la forme sténosante est la plus courante avec un pourcentage de 44,19 % des patients, la forme inflammatoire affecte 30,23 % des patients, la forme fistulisante est présente chez 18,6 % des cas, tandis que 6,98 % des patients présentent une forme sténosante-fistulisante.

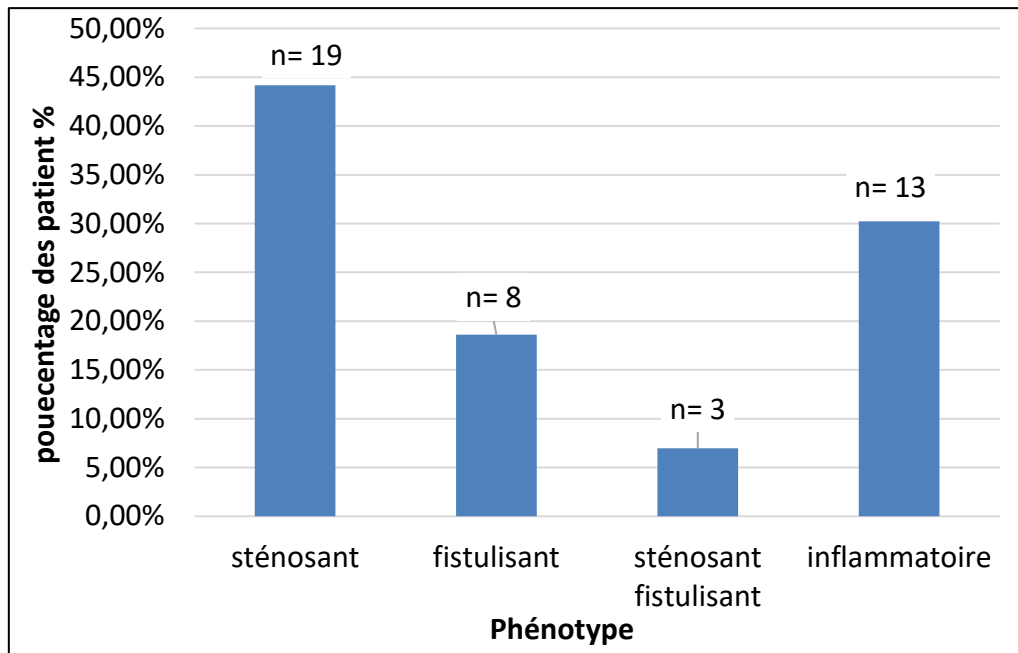


Figure 32 : Représentation de la répartition des patients selon le phénotype de la maladie (n=43).

2.5. Présentation des différents types de traitement anti-TNF administrés au groupe de patients

L'ensemble des patients de l'étude a été traité avec l'un des trois traitements suivants : l'Adalimumab, l'Infliximab ou l'Infliximab combiné avec un immunosuppresseur. L'Adalimumab est la biothérapie la plus fréquemment utilisée qui est administré à près de 69,77 % des patients, l'Infliximab combiné à un immunosuppresseur est appliqué à 18,6 % des patients. Enfin, 11,63 % des patients ont été traité avec l'Infliximab seul. Ces pourcentages d'utilisation correspondent aux données de la littérature qui indique que Adalimumab est l'anti-TNF le plus fréquemment administré aux patients MC soumis aux biothérapies avec un pourcentage d'utilisation avoisinant 53,1 % des patients traités (Caviglia et *al.*, 2023).

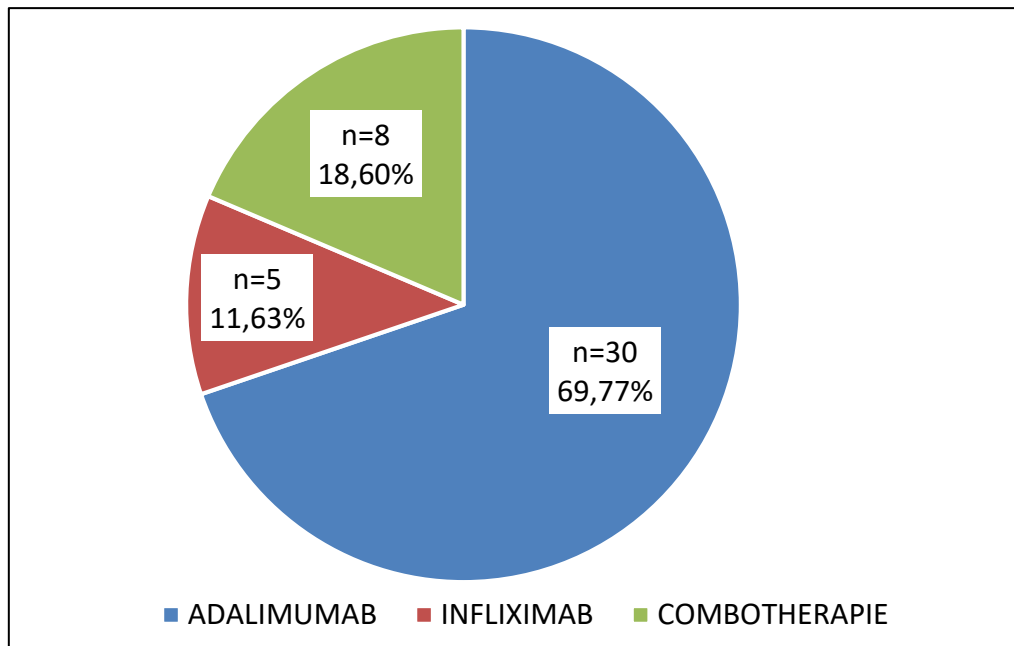


Figure 33 : Représentation des traitements appliqués lors de la maladie de Crohn (n=43).

2.6. Indications des traitements anti-TNF α chez les patients du groupe

L'observation des différentes indications de la biothérapie anti-TNF α de nos patients montre que l'échec du traitement avec les immunosuppresseurs ou les corticoïdes représente la cause majeure cause de la prescription des biothérapies anti-TNF recensées pour 79,06 % des patients de l'étude. Les manifestations extra-digestives et l'apparition de lésions de type fistule sont la deuxième cause de l'indication des anti-TNF rencontrés chez 16,27 % des cas. Les récurrences postopératoires, les fissures et les sténoses sont associées à 9,30 % des cas, voir figure 34.

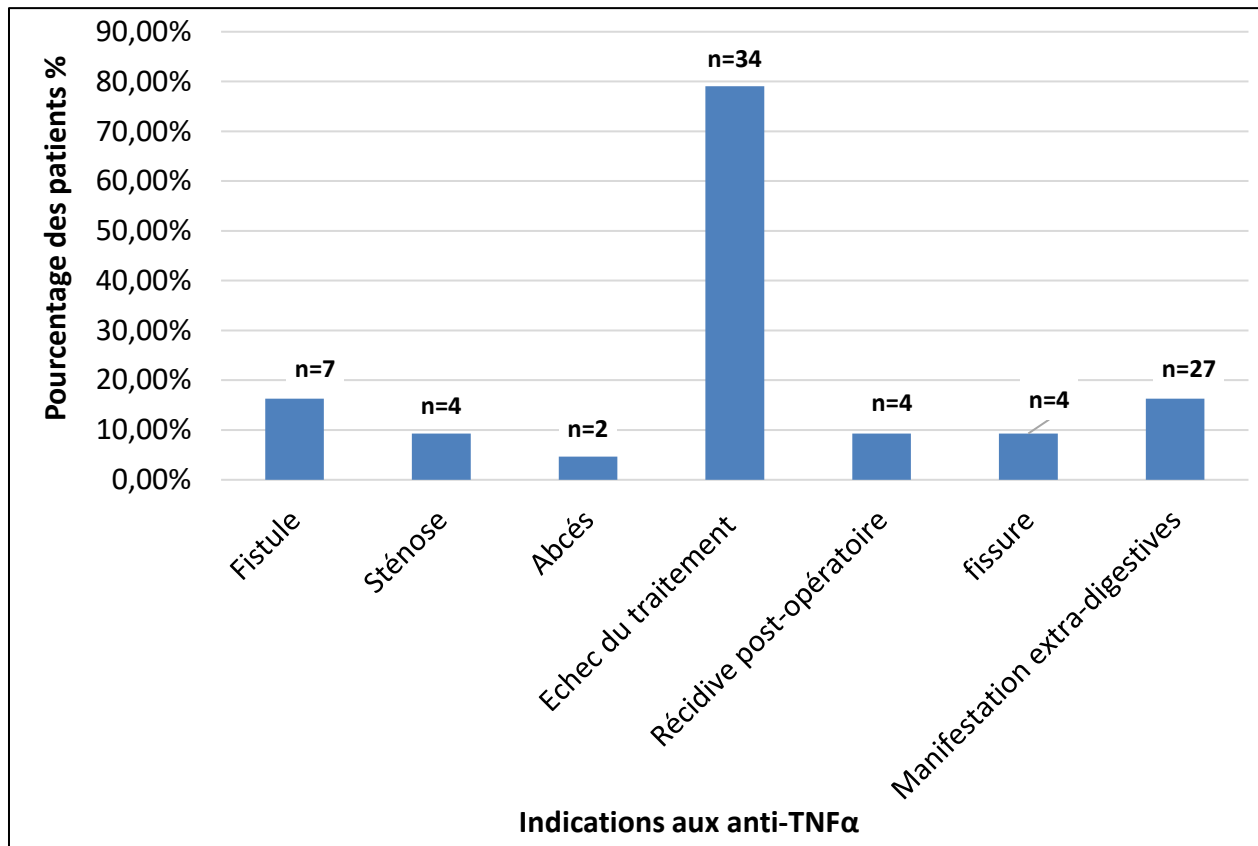


Figure 34 : Représentation des différentes indications a la biothérapie (n=43).

2.7. Etude de l'efficacité des traitements anti-TNF en fonction de la localisation des atteintes

2.7.1. Suivi de la réponse au traitement initial par l'Infliximab en fonction de la localisation de l'atteinte MC

Une bonne réponse au traitement se caractérise par une diminution de la fréquence et de la sévérité de la maladie, une amélioration de la qualité de vie, une cicatrisation des lésions intestinales et une réduction des marqueurs de l'inflammation dans le sang. L'échec du traitement se caractérise par la persistance des symptômes ou leurs aggravations malgré le traitement, l'apparition des effets secondaires graves, ou le développement de complications de la maladie malgré le traitement.

L'évaluation de l'efficacité de la réponse au traitement initial par Infliximab en fonction des localisations iléale, colique et iléo-colique montre clairement un succès sans faille du traitement dans 100% de patients malades de Crohn présentant des localisations iléales ou iléo-coliques. De manière intéressante, une nette diminution de la qualité de réponse à l'Infliximab est observé dans le cas de patients à localisations exclusivement coliques qui se traduit par un pourcentage d'échec élevé du traitement initial par Infliximab chez près de 50% des patients traités comme l'illustre la figure 35.

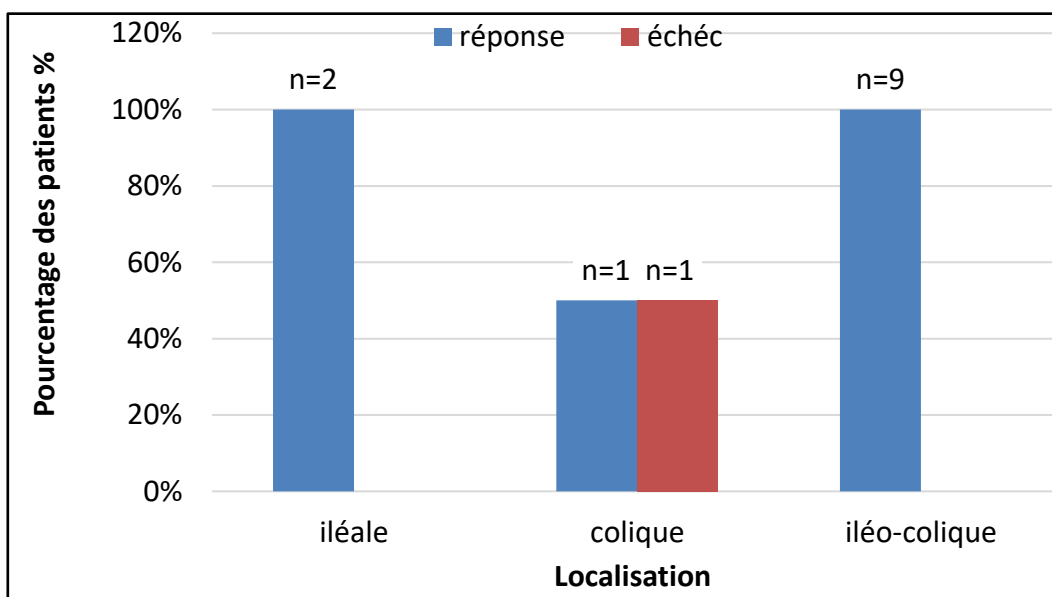


Figure 35 : Représentation de la réponse au traitement initial de l'Infliximab en fonction la localisation de l'atteinte (n=13).

2.7.2. Réponse au traitement d'entretien par l'Infliximab en fonction de la localisation de l'atteinte

Le succès du traitement d'entretien est une rémission prolongée de symptômes de la maladie, des résultats positifs lors des évaluations endoscopiques et radiologiques mentrant une amélioration de l'état des tissus et une meilleur qualité de vie continue, tandis que l'échec du traitement se caractérise par le retour des symptômes de la maladie malgré la prise régulière du médicament, intolérance au médicament (réaction indésirable ou effets secondaires graves), développement des anticorps (anti-Infliximab) ainsi que des résultats insatisfaisant lors de l'évaluation endoscopique ou radiologique.

Le suivi de l'efficacité de la réponse au traitement d'entretien par Infliximab en fonction de la localisation de l'atteinte montre que le traitement d'entretien par Infliximab est efficace chez 100 % des patients possédant des localisations iléales ou bien coliques. D'autre part, la réussite de ce traitement chez les patients avec localisation iléo-colique est moins évidente puis que 22,22 % de ces patients traités ont échoués de répondre à Infliximab pendant leur traitement d'entretien.

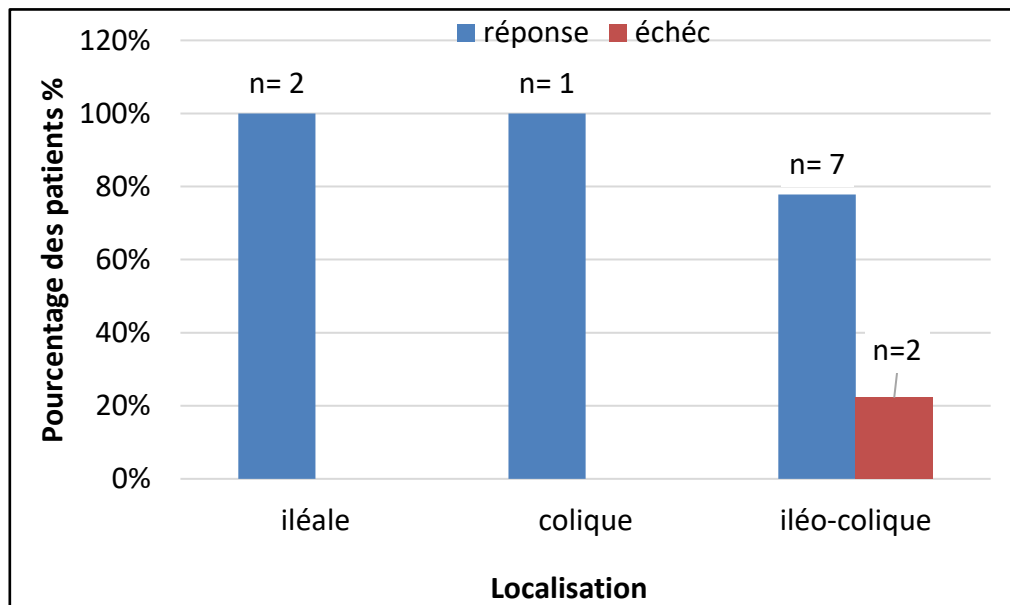


Figure 36 : Représentation de la réponse au traitement d'entretien de l'Infliximab en fonction la localisation de l'atteinte (n=12).

2.7.3. Réponse au traitement initial par Adalimumab en fonction de la localisation de l'atteinte

L'analyse de la réponse au traitement initial par Adalimumab en fonction de la localisation iléale, colique et iléo-colique montre que l'ensemble des patients traités ont répondu de manière optimale à ce traitement comme illustré sur la figure 37.

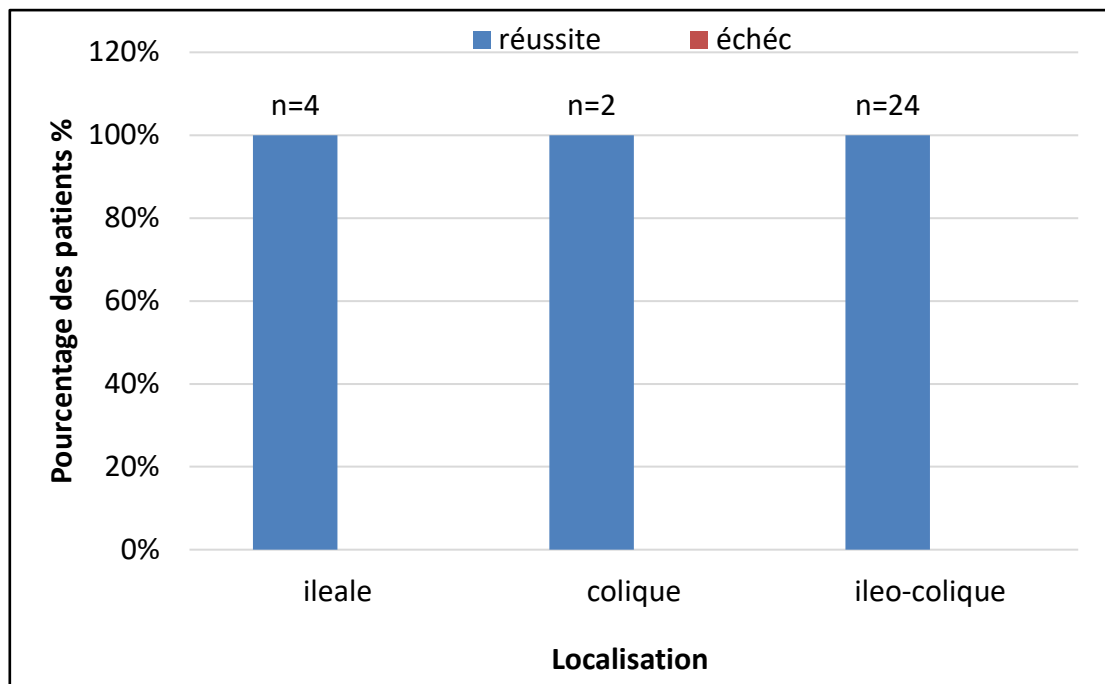


Figure 37 : Représentation de la réponse au traitement initiale d'Adalimumab en fonction la localisation de l'atteinte (n=30).

2.7.4. Réponse au traitement d'entretien par Adalimumab en fonction de la localisation de l'atteinte

L'histogramme de la figure 38 représente le succès de la réponse au traitement d'entretien par Adalimumab en fonction de la localisation iléale, colique et iléo-colique de la maladie de Crohn. On constate un maximum de réussite du traitement d'entretien atteignant 95,8 % des patients avec localisation iléo-colique, tandis que l'échec de ce traitement n'est observé que chez 4,2 % des traités. De manière surprenante, on a enregistré un échec marquant de réponse au traitement par Adalimumab chez près de 50 % des patients possédant des localisations exclusivement iléales ou colique de la maladie.

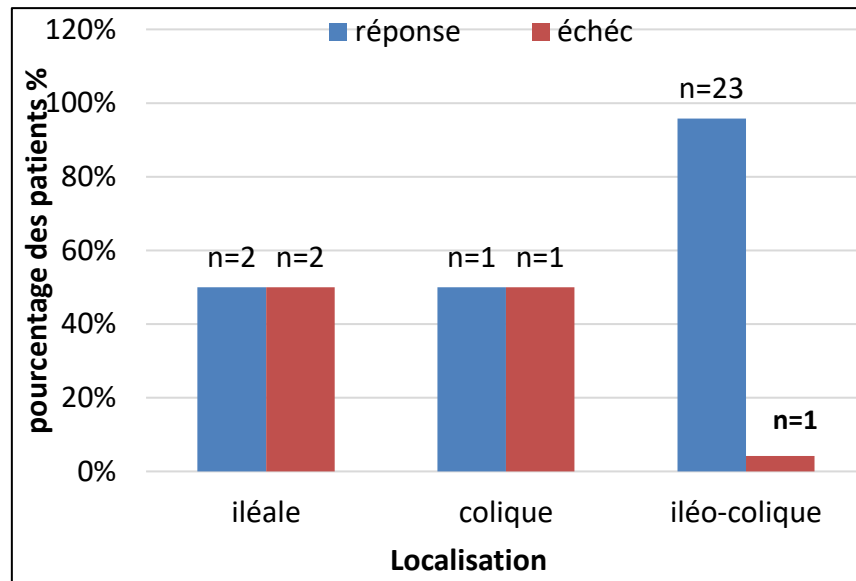


Figure 38 : Représentation de la réponse au traitement d’entretien d’Adalimumab en fonction la localisation de l’atteinte (n=30)

3. Endoscopie

3.1. Maladie de Crohn colique

Le motif de la réalisation de l’iléo-coloscopie dans ce cas c’est des douleurs abdominales avec un épaissement du colon gauche a l’échographie, le patient a subit une iléo-coloscopie totale.

L’iléo-coloscopie a montré une atteinte du colon gauche diffuse s’étendant sur environ 11cm avec présence d’ulcérations superficielles en carte de géographie associées a un aspect polyplœides et inflammatoire, tandis que l’iléon examine sur 5cm est normale

3.2. Maladie de Crohn iléale

Dans ce cas-là le patient a subit une iléo-coloscopie de contrôle à cause de sa maladie de Crohn sténosant, l’iléon examine est érythémateux, au-delà absence de lumière intestinale rendant la progression impossible

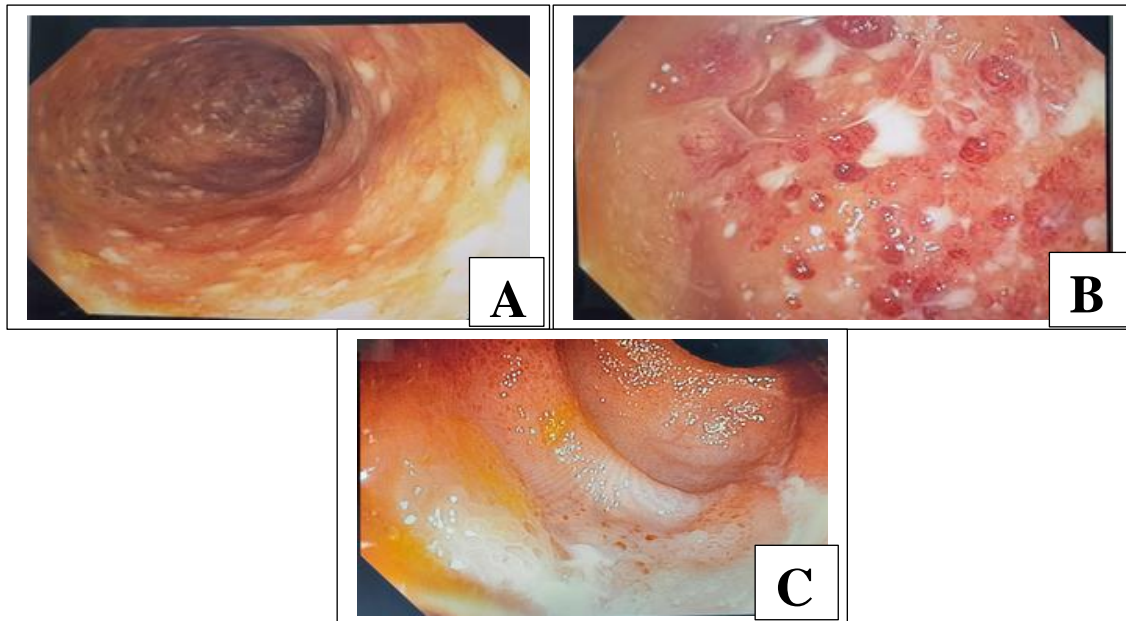


Figure 39 : Exploration endoscopique du l'iléon et le colon de la maladie de Crohn. A : ulcère superficiel, B : aspect polypodies, C : lésion érythémateuse

4. Purification de lymphocytes à partir de biopsie de patients atteint de MC

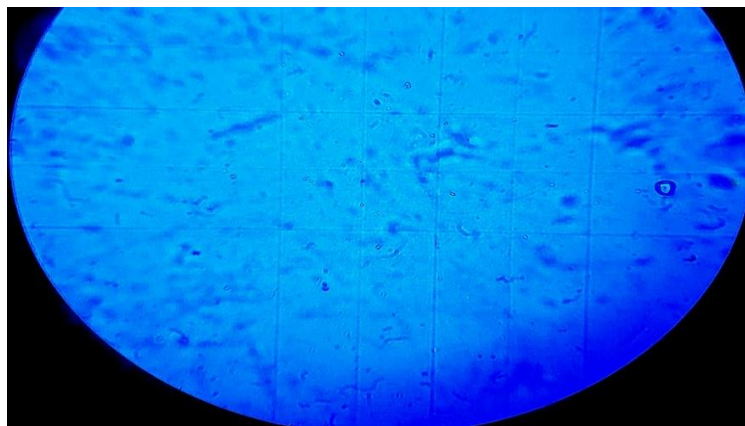


Figure 40 : observation microscopique de lymphocytes purifiés à partie de biopsies de patients atteints de la MC (GX40)

• Dénombrement des cellules :

Nombre moyen des cellules vivantes (NMCV)

$$NMCV = \frac{\text{Nombre de cellules dans les unités de comptage}}{\text{Nombre de d'unité de comptage}} = \frac{53+42}{2} = 48 \text{ cellules vivantes}$$

Densité cellulaires (dC)

$$dC = \frac{\text{NMCV} \times \text{facteur de dilution}}{\text{Volume du carreau}} = \frac{48 \times 2}{0,05 \cdot 10^{-3}} = 1,92 \cdot 10^6 \text{ cellules/ml}$$

5. Purification de lymphocytes à partir de sang de patients atteint de MC

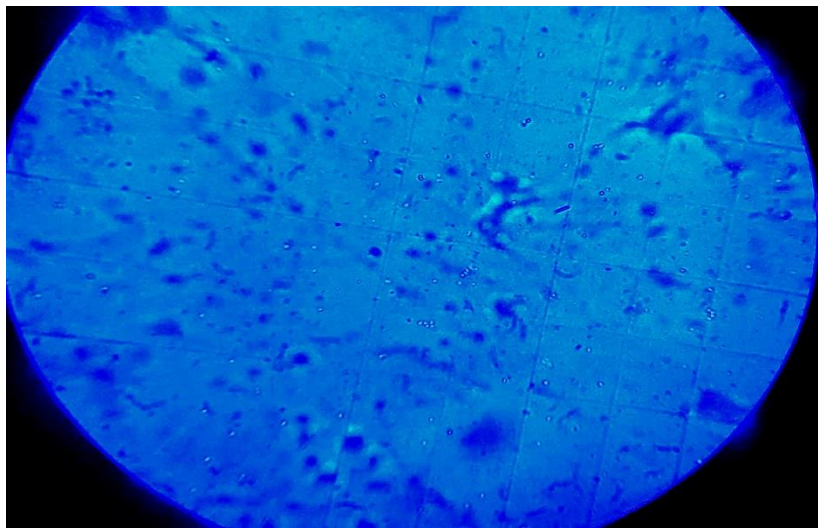


Figure 41 : observation microscopique de lymphocytes purifiés à partie du sang périphérique de patients atteints de la MC (GX40)

- **Dénombrement des cellules**

Nombre moyen des cellules vivantes (NMCV)

$$\text{NMCV} = \frac{\text{Nombre de cellules dans les unités de comptage}}{\text{Nombre de d'unité de comptage}} = \frac{116+126+115+110}{4} = 117 \text{ cellules vivantes}$$

Densité cellulaires (dC)

$$dC = \frac{\text{NMCV} \times \text{facteur de dilution}}{\text{Volume du carreau}} = \frac{117 \times 2}{0,05 \cdot 10^{-3}} = 46,8 \cdot 10^5 \text{ cellules/ml}$$

6. Discussion et perspectives

La maladie de Crohn demeure méconnue à l'échelle mondiale, et l'Algérie n'échappe pas à cette réalité. La première partie de notre étude vise à approfondir la caractérisation de cette pathologie en Algérie, plus précisément dans la wilaya de Tizi Ouzou et d'autres régions. Les données obtenues lors de cette analyse rétrospective révèlent une légère prédominance masculine représentant environ 51 % des cas, cette observation confirme la tendance à une légère prédominance masculine dans l'Ouest algérien (Damouche et *al.*, 2016). L'âge du diagnostic atteint son sommet entre 30 et 39 ans, probablement à cause d'une exposition plus importante au stress, au changement de mode de vie ou d'alimentation à cet âge, mais ceci n'empêche pas de diagnostiquer la maladie à tout âge. La maladie de Crohn ne se répartie pas de manière homogène au sein de divers daïras de la wilaya de Tizi Ouzou, ou on observe un pourcentage plus important dans la daïra de Tizi Ouzou, cette différence peut être justifié par le fait que la maladie de Crohn est plus fréquente chez les personnes habitants dans des zones urbaines développées que chez les individus résidants dans des zones rurales et moins industrialisées. Contrairement à la RCH, la MC peut affectée toutes les parties du tractus gastro intestinale, dans notre étude les atteintes iléo-coliques sont les plus fréquentes avec environ 58 % des cas, ce qui concorde avec une étude tunisienne (Hammami et *al.*, 2022). La distribution des phénotypes de la MC diffère selon la localisation de la maladie, nos résultats démontrent une prédominance du phénotype stenosant dans l'atteinte iléale et iléo-colique avec 38,46 % et 53,85 % respectivement, tandis que le phénotype stenosant-fistulisant est le plus fréquent dans l'atteinte colique avec 50 %. Les symptômes de la MC peuvent être différents selon la localisation de l'atteinte, nos résultats ont démontrés que les manifestations intra-digestives sont présentes chez tous les patients sans exception peu importe la localisation de l'atteinte, contrairement aux manifestations extra-digestives ou l'apparition de ces dernières varient en fonction de la localisation, dans notre étude les manifestations extra-digestives sont plus courantes dans la localisation colique. Les valeurs des paramètres biologiques étudiées peuvent aussi fluctuer en fonction de la localisation de l'atteinte. Effectivement, nous avons constaté que tous les patients atteints de MC colique présente une CRP positive à l'admission, tandis que 76,92% des patients atteints de la MC iléale présente un CRP élevé. Le taux des leucocytes varie également en fonction de la localisation, malgré leurs taux qui rentrent dans la normale dans toutes les localisations, la localisation iléale représente le taux le plus élevé par rapport

aux autres localisations. On ce qui concerne l'albumine, seules les patients atteints de la maladie de Crohn colique représente une hypo-albuminémie, tandis que les autres localisations présentent des taux normaux.

La deuxième partie de notre étude rétrospective a pour but de comparer l'efficacité des biothérapies en fonction des différentes localisations. Nos résultats démontrent que 79,06% des cas se dirigent vers la biothérapie à cause de l'échec du traitement. Nos résultats démontrent aussi que l'anti- TNF le plus utilisé est l'Adalimumab avec un pourcentage d'environ 70%, tandis que l'Infliximab est administré qu'à environ 12% des cas. On ce qui concerne l'efficacité des biothérapies en fonction des localisations, notre étude a démontré que le traitement initial d'Infliximab est plus efficace dans la localisation iléale et iléo-colique, tandis que le traitement d'entretien est plus efficace dans la localisation iléale et colique. Quant au traitement initial d'Adalimumab, notre étude n'a démontrée aucun échec dans les différentes localisations, tandis que le traitement d'entretien est plus efficace dans la localisation iléo-colique. Ces résultats démontrent que l'Infliximab est le traitement le plus efficace dans la localisation iléale, et l'Adalimumab est le plus efficace dans l'iléo-colon.

Conclusion

Les résultats de notre étude indiquent que l'Adalimumab s'avère plus efficace chez les patients atteints de la maladie de Crohn iléo-colique, tandis que l'infliximab présente une meilleure efficacité chez les patients avec une maladie de Crohn iléale. Ces découvertes soulignent l'importance de prendre en compte la localisation de l'atteinte dans le choix des traitements, offrant ainsi des pistes précieuses pour une prise en charge personnalisée et plus efficace des patients souffrant de la maladie de Crohn.

Références bibliographiques

- Abdul-Baki, H., ElHajj, I., El-Zahabi, L. M., Azar, C., Aoun, E., Zantout, H., Nasreddine, W., Ayyach, B., Mourad, F. H., Soweid, A., Barada, K. A., & Sharara, A. I. (2007). Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Lebanon: *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(4), 475-480.
- Agharbi, F. (2019). Ulcérations périnéales révélant une maladie de Crohn. *Pan African Medical Journal*, 33.
- Ahluwalia, B., Magnusson, M. K., & Öhman, L. (2017). Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: Maintaining balance between the good and the bad. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(11), 1185-1193.
- Aida, I., Meddour, Y., Kadiri, H., Smara, M., Bouseloub, A., Kecili, L., Gamar, L., Belhocine, K., Boussafsaf, M.-A., Debzi, N., Aouichat-Bouguerra, S., & Chaib, S. (2018). T300A variant of AT16L1 gene in a cohort of Algerian Crohn disease patients. *Current Research in Translational Medicine*, 66(1), 9-14.
- Alula, K. M., & Theiss, A. L. (2023). Autophagy in Crohn's Disease : Converging on Dysfunctional Innate Immunity. *Cells*, 12(13), 1779.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 205-217.
- Aniwan, S., Park, S. H., & Loftus, E. V. (2017). Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(3), 463-480.
- Atienza, P., & Ksiaa, M. (2015). Particular aspects of proctology for anoperineal lesions in Crohn's disease. *Journal of Visceral Surgery*, 152(2), S45-S53.
- Atreya, R., Bojarski, C., Kühn, A. A., Trajanoski, Z., Neurath, M. F., & Siegmund, B. (2022). Ileal and colonic Crohn's disease: Does location makes a difference in therapy efficacy, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100097.
- Atreya, R., & Siegmund, B. (2021). Location is important : Differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(8), 544-558.

- Bakkouri, J. E., Aadam, Z., Ailal, F., Alj, H. S., & Bousfiha, A. A. (2014). Le déficit immunitaire humoral : Mieux le connaître pour mieux le prendre en charge. *Pan African Medical Journal*, 18.
- Ballester Ferré, M. P., Boscá-Watts, M. M., & Mínguez Pérez, M. (2018). Enfermedad de Crohn. *Medicina Clínica*, 151(1), 26-33.
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590-1605.
- Best, W. R. (2006). Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index: *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(4), 304-310.
- Bishu, S., El Zaatari, M., Hayashi, A., Hou, G., Bowers, N., Kinnucan, J., Manoogian, B., Muza-Moons, M., Zhang, M., Grasberger, H., Bourque, C., Zou, W., Higgins, P. D. R., Spence, J. R., Stidham, R. W., Kamada, N., & Kao, J. Y. (2019). CD4+ Tissue-resident Memory T Cells Expand and Are a Major Source of Mucosal Tumour Necrosis Factor α in Active Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(7), 905-915.
- Bottois, H., Ngollo, M., Hammoudi, N., Courau, T., Bonnereau, J., Chardiny, V., Grand, C., Gergaud, B., Allez, M., & Le Bourhis, L. (2020). KLRG1 and CD103 Expressions Define Distinct Intestinal Tissue-Resident Memory CD8 T Cell Subsets Modulated in Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 896.
- Bretto, E., Ribaldone, D. G., Caviglia, G. P., Saracco, G. M., Bugianesi, E., & Frara, S. (2023). Inflammatory Bowel Disease: Emerging Therapies and Future Treatment Strategies. *Biomedicines*, 11(8), 2249.
- Buisson, A., Bringer, M.-A., Barnich, N., & Vazeille, E. (2016). Macrophages Versus Escherichia coli : A Decisive Fight in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(12), 2943-2955.
- Burakoff, R., Pabby, V., Onyewadume, L., Odze, R., Adackapara, C., Wang, W., Friedman, S., Hamilton, M., Korzenik, J., Levine, J., Makrauer, F., Cheng, C., Smith, H. C., Liew, C.-C., & Chao, S. (2015). Blood-based Biomarkers Used to Predict Disease Activity in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1132-1140.
- Cai, Z., Wang, S., & Li, J. (2021). Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*, 8, 765474.

- Castro-Dopico, T., & Clatworthy, M. R. (2020). Mucosal IgG in inflammatory bowel disease – a question of (sub)class *Gut Microbes*, *12*(1), 1651596.
- Caviglia, G. P., Garrone, A., Bertolino, C., Vanni, R., Bretto, E., Poshnjari, A., Tribocco, E., Frara, S., Armandi, A., Astegiano, M., Saracco, G. M., Bertolusso, L., & Ribaldone, D. G. (2023). Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases : A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(2), 641.
- Chang, J. T. (2020). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine*, *383*(27), 2652-2664.
- Chen, K., Gu, X., Yang, S., Tao, R., Fan, M., Bao, W., & Wang, X. (2023). Research progress on intestinal tissue-resident memory T cells in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, *98*(6), e13332.
- Choi, U., & Lee, C.-R. (2019). Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in Escherichia coli. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 953.
- Choy, M. C., Visvanathan, K., & De Cruz, P. (2017). An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Diseases*, *23*(1), 2-13.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, *140*(6), 1785-1794.e4.
- Damouche, I., Boumansour, N., Boukhari, H., Reguieg, K., Tedjani, R., & Midoun, N. (2016). Aspects épidémiologiques de la maladie de Crohn dans la région de l’Oranie, Algérie. *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique*, *64*, S228-S229.
- Davies, S. C., Nguyen, T. M., Parker, C. E., MacDonald, J. K., Jairath, V., & Khanna, R. (2019). Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- De Bruyn, M., & Vermeire, S. (2017). NOD2 and bacterial recognition as therapeutic targets for Crohn’s disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *21*(12), 1123-1139.
- De Groof, E. J., Carbonnel, F., Buskens, C. J., & Bemelman, W. A. (2014). Abdominal Abscess in Crohn’s Disease : Multidisciplinary Management. *Digestive Diseases*, *32*(Suppl. 1), 103-109.

- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2021). Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(23), 12836.
- Dos Santos Ramos, A., Viana, G. C. S., De Macedo Brigido, M., & Almeida, J. F. (2021). Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: Implications in pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacological Research*, *171*, 105779.
- Duarte-Mata, D. I., & Salinas-Carmona, M. C. (2023). Antimicrobial peptides' immune modulation role in intracellular bacterial infection. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1119574.
- Dubinsky, M. C. (2008). What is the role of serological markers in the diagnosis of IBD?: *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*, S185-S186.
- Esters, N., & Vermeire, S. (2002). Serological Markers for Prediction of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*, *97*.
- Faye, A. S., Holmer, A. K., & Axelrad, J. E. (2022). Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *51*(3), 649-666.
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease : Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(7), 1088-1103.
- Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*, *99*(6), 1051-1062.
- Gade, A. K., Douthit, N. T., & Townsley, E. (2020). Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.8351>
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, *64*(2), 20-57.
- Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, *13*(1), 3-10.
- Gisbert, J. P., Gomollón, F., Maté, J., & Pajares, J. M. (2003). Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, *26*(5), 312-324.
- Glick, D., Barth, S., & Macleod, K. F. (2010). Autophagy : Cellular and molecular mechanisms. *The Journal of Pathology*, *221*(1), 3-12.

- Gomez-Bris, R., Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Rius, C., Sanchez-Martinez, H., & Gonzalez-Granado, J. M. (2023). CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2696.
- Greenwood-Van Meerveld, B., Johnson, A. C., & Grundy, D. (2017). Gastrointestinal Physiology and Function. In B. Greenwood-Van Meerveld (Éd.), *Gastrointestinal Pharmacology* (Vol. 239, p. 1-16). Springer International Publishing.
- Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2019, 1-16.
- Gubatan, J., Holman, D. R., Puntasecca, C. J., Polevoi, D., Rubin, S. J., & Rogalla, S. (2021). Antimicrobial peptides and the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 27(43), 7402-7422.
- Hajam, I. A., Dar, P. A., Shahnawaz, I., Jaume, J. C., & Lee, J. H. (2017). Bacterial flagellin—A potent immunomodulatory agent. *Experimental & Molecular Medicine*, 49(9), e373-e373.
- Hammami, A., Harbi, R., Elleuch, N., Meddeb, K. B., Ameer, W. B., Dahmani, W., Braham, A., Ajmi, S., Ksaa, M., Slama, A. B., Jaziri, H., & Jmaa, A. (2022). Predictors of postoperative recurrence in a cohort of Tunisian patients with Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy*, 15, 263177452110606.
- Hansen, T., & Duerksen, D. R. (2018). Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*, 10(5), 537.
- Hilmi, I., Jaya, F., Chua, A., Heng, W. C., Singh, H., & Goh, K.-L. (2015). A First Study on the Incidence and Prevalence of IBD in Malaysia—Results From the Kinta Valley IBD Epidemiology Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(5), 404-409.
- Hugot, J.-P., & Viala, J. (2015). *Physiopathologie de la maladie de Crohn : L'indispensable pour le clinicien*.
- Hwang, S. W., Kwak, M. S., Kim, W. S., Lee, J.-M., Park, S. H., Lee, H.-S., Yang, D.-H., Kim, K.-J., Ye, B. D., Byeon, J.-S., Myung, S.-J., Yoon, Y. S., Yu, C. S., Kim, J.-H., & Yang, S.-K. (2016). Influence of a Positive Family History on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(9), 1024-1032.

- Iwamuro, M., Takahashi, T., Watanabe, N., Omote, S., Matsueda, K., Tanaka, T., Ennishi, D., Otsuka, F., Yoshino, T., & Okada, H. (2020). Technique for single-step lymphocyte isolation from an endoscopic biopsy specimen for the diagnosis of gastrointestinal lymphoma. *MethodsX*, 7, 101095.
- Jabeen, M. F., & Hinks, T. S. C. (2023). MAIT cells and the microbiome. *Frontiers in Immunology*, 14, 1127588.
- Kaibullayeva, J., Ualiyeva, A., Oshibayeva, A., Dushpanova, A., & Marshall, J. K. (2020). Prevalence and patient awareness of inflammatory bowel disease in Kazakhstan : A cross-sectional study. *Intestinal Research*, 18(4), 430-437.
- Kaplan, G. G. (2015). The global burden of IBD : From 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(12), 720-727.
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307-317.
- Klotz, C., Dhooge, M., Oudjit, A., Barret, M., Beuvon, F., Chaussade, S., Coriat, R., & Abitbol, V. (2015). Prise en charge de la maladie de Crohn. *La Presse Médicale*, 44(4), 411-417.
- Kmieć, Z., Cyman, M., & Ślebioda, T. J. (2017). Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Advances in Medical Sciences*, 62(1), 1-16.
- Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): *Hegel*, N° 2(2), 119-129.
- Koutroumpakis, E., & Katsanos, K. (2016). Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 22(3), 183. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.182455>
- Kusaka, S., Nishida, A., Takahashi, K., Bamba, S., Yasui, H., Kawahara, M., Inatomi, O., Sugimoto, M., & Andoh, A. (2017). Expression of human cathelicidin peptide LL-37 in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 191(1), 96-106.

- Lahiff, C., Safaie, P., Awais, A., Akbari, M., Gashin, L., Sheth, S., Lembo, A., Leffler, D., Moss, A. C., & Cheifetz, A. S. (2013). The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *37*(8), 786-794.
- Lamoril, J., Deybach, J.-C., & Bouizegarène, P. (2007). Maladie de Crohn et génétique : Connaissances actuelles. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, *22*(3), 137-150.
- Le Berre, C., Ananthakrishnan, A. N., Danese, S., Singh, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *18*(1), 14-23.
- Limsrivilai, J., Aniwat, S., Sudcharoen, A., Chaisidhivej, N., Prueksapanich, P., Pausawasdi, N., Charatcharoenwithaya, P., Pongprasobchai, S., & Manassatit, S. (2020). Temporal trend of disease recognition, treatment paradigm, and clinical outcomes of Crohn disease in Thailand from 2000 through 2017 : Is early use of thiopurines beneficial? *Medicine*, *99*(38), e22216.
- Liu, W., Zhou, W., Xiang, J., Cao, Q., Zhu, J., Qi, W., Chen, P., & Xie, Q. (2018). Lémann Index at Diagnosis Predicts the Risk of Early Surgery in Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, *61*(2), 207-213.
- Loftus, E. V., & Sandborn, W. J. (2002). *Epidemiology of inflammatory bowel disease*.
- Louis, E. (2003). Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*, *52*(4), 552-557.
- Luo, Y., & Song, Y. (2021). Mechanism of Antimicrobial Peptides : Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(21), 11401.
- Ma, C., Battat, R., Khanna, R., Parker, C. E., Feagan, B. G., & Jairath, V. (2019). What is the role of C-reactive protein and fecal calprotectin in evaluating Crohn's disease activity? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *38-39*, 101602.
- MacDermott, R. P., Lichtenstein, G. R., Izutani, R., & Muraki, T. (1993). Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *médecine/sciences*, *9*(8-9), 853.

- Majewska, K., Rusinowski, C., Jabłońska, B., Gołka, D., & Mrowiec, S. (2021). Retrospective Study of Surgical Outcomes in 60 Patients with Crohn Disease from a Single Center in Poland. *Medical Science Monitor*, 28.
- Mak, W. Y., Zhao, M., Ng, S. C., & Burisch, J. (2020). The epidemiology of inflammatory bowel disease : East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(3), 380-389.
- Marrero, F., Qadeer, M. A., & Lashner, B. A. (2008). Severe Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Medical Clinics of North America*, 92(3), 671-686.
- Miranda-Bautista, J., Padilla-Suárez, C., Bouza, E., Muñoz, P., Menchén, L., & Marín-Jiménez, I. (2014). *Listeria monocytogenes* infection in inflammatory bowel disease patients : Case series and review of the literature. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(11), 1247-1252.
- Mitsuyama, K. (2016). Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 1304.
- Mojtahed, A., & Gee, M. S. (2018). Magnetic resonance enterography evaluation of Crohn disease activity and mucosal healing in young patients. *Pediatric Radiology*, 48(9), 1273-1279.
- Naser, S. A. (2012). Role of *ATG16L*, *NOD2* and *IL23R* in Crohn's disease pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(5), 412.
- Ng, S. C., Leung, W. K., Shi, H. Y., Li, M. K. K., Leung, C. M., Ng, C. K. M., Lo, F. H., Hui, Y. T., Tsang, S. W. C., Chan, Y. K., Loo, C. K., Chan, K. H., Hui, A. J., Chow, W. H., Harbord, M., Ching, J. Y. L., Lee, M., Chan, V., Tang, W., ... Sung, J. J. Y. (2016). Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease from 1981 to 2014 : Results from a Territory-Wide Population-Based Registry in Hong Kong. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(8), 1954-1960.
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10.
- Núñez, P., Quera, R., & Yarur, A. J. (2023). Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*, 83(4), 299-314.
- Ott, C., & Schölmerich, J. (2013). Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(10), 585-595.

- Papp, M. (2007). Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases : Gadget or magic? *World Journal of Gastroenterology*, 13(14), 2028.
- Pariente, B., & Bouhnik, Y. (2011). Maladie de Crohn du grêle. In P. Lévy (Éd.), *Post'UFMC-HGE* (p. 115-124). Springer Paris.
- Penna, F. G. C., Rosa, R. M., Pereira, F. H., Cunha, P. F. S., Sousa, S. C. S., Ferrari, T. C. A., Cara, C., & Ferrari, M. D. L. A. (2021). Combined evaluation of fecal calprotectin and C-reactive protein as a therapeutic target in the management of patients with Crohn's disease. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(2), 87-95.
- Pierre, N., Salée, C., Vieujean, S., Bequet, E., Merli, A., Siegmund, B., Meuwis, M., & Louis, E. (2021). Review article : Distinctions between ileal and colonic Crohn's disease: from physiology to pathology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(6), 779-791.
- Poggi, A., Benelli, R., Venè, R., Costa, D., Ferrari, N., Tosetti, F., & Zocchi, M. R. (2019). Human Gut-Associated Natural Killer Cells in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 961.
- Rahmouni, O., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., & Neut, C. (2016). Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*, 32(11), 968-973.
- Reumaux, D., Sendid, B., Poulain, D., Duthilleul, P., Dewit, O., & Colombel, J.-F. (2003). Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(1), 19-35.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 22.
- Rogler, G. (2020). Efficacy of JAK inhibitors in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(Supplement_2), S746-S754.
- Syedean, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*, 12(2), 113–122.

- Saez, A., Gomez-Bris, R., Herrero-Fernandez, B., Mingorance, C., Rius, C., & Gonzalez-Granado, J. M. (2021). Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7618.
- Salem, M., Ammitzboell, M., Nys, K., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2015). ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy*, 11(4), 585-594.
- Salvo Romero, E., Alonso Cotoner, C., Pardo Camacho, C., Casado Bedmar, M., & Vicario, M. (2015). The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108.
- Sands, B. E. (2015). Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 149(5), 1275-1285.e2.
- Schreyer, A. G., Seitz, J., Feuerbach, S., Rogler, G., & Herfarth, H. (2004). Modern Imaging Using Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Inflammatory Bowel Disease (IBD) AU1: *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(1), 45-54.
- Shao, B.-Z., Yao, Y., Zhai, J.-S., Zhu, J.-H., Li, J.-P., & Wu, K. (2021). The Role of Autophagy in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Physiology*, 12, 621132.
- Sheedy, S. P., Bruining, D. H., Dozois, E. J., Faubion, W. A., & Fletcher, J. G. (2017). MR Imaging of Perianal Crohn Disease. *Radiology*, 282(3), 628-645.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., & Van Blankenstein, M. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690-697.
- Sindhu, R. K., Goyal, A., Das, J., Kanojia, N., & Arora, S. (2021). Crohn's disease: Symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 48(3), 204-223.
- Tamzaourte, M., Errabih, I., Krami, H., Maha, F., Maria, L., Benzoubeir, N., Ouazzani, L., Sefiani, A., & Ouazzani, H. (2017). Mutation du gène NOD2 chez les patients marocains atteints de la maladie de Crohn: Prévalence, étude génotypique et corrélation au phénotype de la maladie. *Pan African Medical Journal*, 27.

- Tontini, G. E. (2015). Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis : State of the art and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 21.
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080), 1741-1755.
- Treiner, E. (2015). Mucosal-Associated Invariant T Cells in Inflammatory Bowel Diseases : Bystanders, Defenders, or Offenders, *Frontiers in Immunology*, 6.
- Trindade, B. C., & Chen, G. Y. (2020). NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases. *Immunological Reviews*, 297(1), 139-161.
- Tyldesley, W. R. (1979). Oral Crohn's disease and related conditions. *British Journal of Oral Surgery*, 17(1), 1-9.
- Underner, M., Perriot, J., Cosnes, J., Beau, P., Peiffer, G., & Meurice, J.-C. (2016). Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. *La Presse Médicale*, 45(4), 390-402.
- Vebr, M., Pomahačová, R., Sýkora, J., & Schwarz, J. (2023). A Narrative Review of Cytokine Networks : Pathophysiological and Therapeutic Implications for Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Biomedicines*, 11(12), 3229.
- Walters, T. D., Steinhart, A. H., Bernstein, C. N., Tremaine, W., McKenzie, M., Wolff, B. G., & McLeod, R. S. (2011). Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence: *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(7), 1547-1556.
- Wills, J. S., Lobis, I. F., & Denstman, F. J. (1997). Crohn disease : State of the art. *Radiology*, 202(3), 597-610.
- Xiong, Y., Wang, G.-Z., Zhou, J.-Q., Xia, B.-Q., Wang, X.-Y., & Jiang, B. (2014). Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression : A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(7), 733-742.
- Yadav, P. K., Chen, C., & Liu, Z. (2011). Potential Role of NK Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1-6.
- Yamamoto, S., & Ma, X. (2009). Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes and Infection*, 11(12), 912-918.

- Yan, J., Luo, M., Chen, Z., & He, B. (2020). The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1-8.
- Yen, H.-H., Weng, M.-T., Tung, C.-C., Wang, Y.-T., Chang, Y. T., Chang, C.-H., Shieh, M.-J., Wong, J.-M., & Wei, S.-C. (2019). Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015 : A nationwide populationbased study. *Intestinal Research*, 17(1), 54-62.
- Yoon, K., Chang, K.-T., & Lee, H. J. (2015). MRI for Crohn's Disease : Present and Future. *BioMed Research International*, 2015, 1-9.
- Zamani, S., Hesam Shariati, S., Zali, M. R., Asadzadeh Aghdaei, H., Sarabi Asiabar, A., Bokaie, S., Nomanpour, B., Sechi, L. A., & Feizabadi, M. M. (2017). Detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in patients with ulcerative colitis. *Gut Pathogens*, 9(1), 53.
- Zeng, Z., Zhu, Z., Yang, Y., Ruan, W., Peng, X., Su, Y., Peng, L., Chen, J., Yin, Q., Zhao, C., Zhou, H., Yuan, S., Hao, Y., Qian, J., Ng, S. C., Chen, M., & Hu, P. (2013). Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China : A prospective population-based study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(7), 1148-1153.
- Zhou, G., Song, Y., Yang, W., Guo, Y., Fang, L., Chen, Y., & Liu, Z. (2016). ASCA, ANCA, ALCA and Many More : Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Digestive Diseases*, 34(1-2), 90-97.
- Zorn, A. M. (2017). Development of the digestive system. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 66, 1-2.
- Zouali, M. (2021). B lymphocytes, the gastrointestinal tract and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 20(4), 102777.
- Zundler, S., Becker, E., Spocinska, M., Slawik, M., Parga-Vidal, L., Stark, R., Wiendl, M., Atreya, R., Rath, T., Leppkes, M., Hildner, K., López-Posadas, R., Lukassen, S., Ekici, A. B., Neufert, C., Atreya, I., Van Gisbergen, K. P. J. M., & Neurath, M. F. (2019). Hobit- and Blimp-1-driven CD4+ tissue-resident memory T cells control chronic intestinal inflammation. *Nature Immunology*, 20(3), 288-300.

FICHE D'EXPLORATION

Numéro du dossier :

1. Données épidémiologiques

Année de consultation.

Sexe.

Age.

Région.

2. Données cliniques

- **Antécédents familiaux de MC** : Oui Non

- **Mode de vie**

Tabac	Oui	Non
Alcool	Oui	Non

- **Antécédents personnels d'appendicectomie** : Oui Non

- **Manifestations intra-digestives :**

Diarrhée	Oui	Non
Douleurs abdominales	Oui	Non
Nausées	Oui	Non
Vomissements	Oui	Non
Constipation	Oui	Non
Ballonnement	Oui	Non
Arrêt de gaz	Oui	Non

- **Manifestations extra-digestives :**

Anémie	Oui	Non
Pâleur cutanéomuqueuse	Oui	Non
Cutanée	Oui	Non
Articulaire	Oui	Non
Thrombotique	Oui	Non

- **Localisation de l'atteinte :**

Iléale

Colique

Iléale complexe

Autre

- **Phénotype de la maladie**

Sténosante

Fistulisante

Stenosante-Fistulisante

Inflammatoire

3. Données biologiques

CRP

Hémoglobine

Leucocytes

Albumine